



HAL
open science

Les signes neurologiques mineurs comme indicateur du neurodéveloppement dans le trouble bipolaire

Natacha Mariani

► **To cite this version:**

Natacha Mariani. Les signes neurologiques mineurs comme indicateur du neurodéveloppement dans le trouble bipolaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03630738

HAL Id: dumas-03630738

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03630738v1>

Submitted on 5 Apr 2022

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.

**Les signes neurologiques mineurs comme indicateur du
neurodéveloppement dans le trouble bipolaire**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 4 Avril 2022

Par Madame Natacha MARIANI

Née le 28 octobre 1994 à Carpentras (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur POINSO François

Président

Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel

Assesseur

Madame le Docteur HO Sonia

Assesseur

**Les signes neurologiques mineurs comme indicateur du
neurodéveloppement dans le trouble bipolaire**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 4 Avril 2022

Par Madame Natacha MARIANI

Née le 28 octobre 1994 à Carpentras (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur POINSO François

Président

Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel

Assesseur

Madame le Docteur HO Sonia

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NEUROCHIRURGIE 4902

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1, FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

NUTRITION 4404

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

VALERO René (PU-PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

BLIN Olivier (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier,

Le Professeur François POINSO, pour me faire l'honneur de présider ce jury et pour avoir été sensible à mon sujet. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Le Docteur Raoul BELZEAUX, qui me fait l'honneur de diriger cette thèse, et que je remercie pour son encadrement et ses enseignements. Merci de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce travail.

Le Docteur Michel CERMOLACCE, que je remercie d'avoir accepté l'invitation à siéger dans ce jury. Merci d'apporter votre expérience et vos qualités de psychiatre à la critique de cette thèse.

Le Docteur Sonia HO, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, pour tous ses conseils, mais surtout pour sa disponibilité, son amitié et la bienveillance dont elle a toujours fait preuve.

Merci également au Docteur Antoine LEFRÈRE pour son aide précieuse et pour tout le temps qu'il m'a accordé dans le cadre de ce travail de thèse.

Merci à **mes parents**, pour m'avoir toujours permis de m'épanouir dans la direction qui m'importait.

A ma mère pour m'avoir appris à cultiver ma différence.

A mon père pour m'avoir transmis sa curiosité en toutes choses.

À ma petite sœur **Clémentine**, et mon grand frère **Robin**, je vous admire tous les deux pour tellement de raisons et je suis fière d'être votre sœur. Merci d'être là, merci à l'univers.

Merci à **ma grand-mère**, Françoise, d'être une inspiration de tous les jours.

À ma tante **Mimi**, qui pense toujours à moi, merci pour ton soutien précieux.

Lucas, merci de me supporter presque tous les jours depuis maintenant cinq ans, merci de me connaître aussi bien et d'être aussi exceptionnel.

Ma **Julie Chaberte**, mon amie si précieuse, singulière et poétique. Merci pour tout, merci de m'avoir donné une chance malgré mes cheveux énervants.

Lise, merci d'être toujours là pour moi au fil des ans, j'espère que tu sais à quel point tu es importante pour moi. Je te souhaite tout le bonheur du monde et cette année encore plus au vu des belles choses qui t'attendent.

Mes amies des îles qui me manquent tant, et qui j'espère pourront lire ces lignes :

Victoire, merci pour ton amitié depuis le premier jour de notre rencontre, merci d'être dans la majorité de mes meilleurs souvenirs de ces dernières années.

Laura, merci d'être la personne humble, drôle et brillante que tu es.

À **Audrenne** et **Margot**, qui sont de ces personnes incroyables que je suis heureuse de toujours compter dans mes amies aujourd'hui.

À **Julie Liotta**, nos souvenirs de trajets en voiture chaotiques et de nombreuses soirées dans notre jeunesse, merci d'être là.

Merci à **Béatrice** et **Jean-Pierre** qui ont tant fait pour moi, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts et de m'avoir toujours aidée dès que vous le pouviez.

Thomas et **Élise**, vous méritez les plus belles choses du monde. Merci pour votre présence et merci pour tous les apéros !

Lucie et **Nathalie**, merci d'être là avec moi dans ce moment important. Merci de la gentillesse que vous m'avez toujours témoignée depuis que je vous ai rencontrées.

Jules (et ta façon si particulière de montrer son affection), merci d'être hilarant en toutes circonstances et de m'avoir supportée si souvent comme co-interne.

Zac et **Caro**, mes comparses des urgences, merci pour tous les souvenirs, Caro merci d'être aussi drôle et de m'avoir si souvent traînée hors de ma grotte, Zac merci d'avoir été mon acolyte des urgences pendant la crise dont on taira le nom.

Merci à **Eugénie** et **Justine**, déjà pour m'avoir donné le goût du travail aux urgences, mais surtout merci pour votre humour, votre gentillesse, votre existence.

Merci à toute l'**équipe du CAP48 de la Timone**, je ne vous nommerai pas tous parce que vous êtes aussi nombreux qu'extraordinaires, merci pour les 7 meilleurs mois de mon internat.

Andréa et Hugo, merci pour votre aide précieuse ces derniers mois, et pour avoir supporté de m'entendre m'excuser 48 fois par jour.

Un petit mot pour ma promotion d'internes de psychiatrie, la meilleure d'entre toutes sans aucun doute et en toute objectivité. Merci à tous.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	8
I. CONTEXTE SCIENTIFIQUE	10
I.1. LE TROUBLE BIPOLAIRE	10
I.1.1. Histoire, évolution des classifications et définitions actuelles	10
I.1.2. Épidémiologie	11
I.1.3. Hétérogénéité des troubles bipolaires	12
I.2. ANOMALIES DU NEURODEVELOPPEMENT ET TROUBLE BIPOLAIRE	15
I.2.1. Le neurodéveloppement	15
I.2.2. Les troubles du neurodéveloppement	17
I.2.3. Hypothèse neurodéveloppementale dans le trouble bipolaire	17
I.2.3.1. Arguments génétiques et épigénétiques	18
o Facteurs génétiques	18
o Anomalies de Copy Number Variation (CNV) :	19
o Facteurs épigénétiques :	19
I.2.3.2. Évènements survenant pendant la grossesse et la période périnatale	20
I.2.3.3. Facteurs environnementaux survenant dans l'enfance et l'adolescence	21
I.2.3.4. Anomalies de la morphologie cérébrale	22
I.2.3.5. Comorbidités et anomalies cognitives précoces	24
I.2.3.6. Arguments cliniques	24
o Anomalies morphologiques et des dermatoglyphes	25
o Signes neurologiques mineurs	26
I.2.4. Intérêt des signes neurologiques mineurs en psychiatrie	26
I.2.4.1. Historique et caractéristiques des SNM	26
I.2.4.2. Concept d'endophénotype	28
I.2.4.3. Évaluation des SNM	29
I.3. HYPOTHESE ET OBJECTIFS	31
II. MATERIELS ET METHODES	32
II.1. REVUE DE LA LITTERATURE	32
II.2. ÉTUDE RETROSPECTIVE SUR LES SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS COMME INDICATEUR DU NEURODEVELOPPEMENT CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES	33
II.2.1. Patients	33
II.2.2. Caractéristiques démographiques	33
II.2.3. Mesure de la charge neurodéveloppementale	34
II.2.4. Mesure des signes neurologiques mineurs	35
II.2.5. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires	35
II.2.6. Statistiques	35
III. RESULTATS	37
III.1. REVUE DE LA LITTERATURE	37

<i>III.1.1. Les SNM dans le trouble bipolaire, dans la schizophrénie et chez les contrôles sains</i>	37
<i>III.1.2. Les SNM dans le trouble bipolaire et dans le trouble dépressif</i>	38
<i>III.1.3. Les SNM dans le trouble bipolaire et dans le TDAH</i>	39
<i>III.1.4. Évaluation des SNM dans des sous-groupes de patients bipolaires</i>	39
<i>III.1.5. SNM et premier épisode psychotique</i>	40
<i>III.1.6. Influence de la symptomatologie thymique, de l'âge et des traitements sur les SNM dans le trouble bipolaire</i>	41
<i>III.1.7. Déficits moteurs dans le trouble bipolaire</i>	41
<i>III.1.8. Fonctionnement et SNM chez les patients bipolaires</i>	42
III.2. ÉTUDE RETROSPECTIVE SUR LES SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS COMME INDICATEUR DU NEURODEVELOPPEMENT CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES	44
<i>III.2.1. Caractéristiques démographiques</i>	44
<i>III.2.2. Analyses univariées</i>	45
<i>III.2.3. Analyses multivariées</i>	45
DISCUSSION	48
CONCLUSION	53
ANNEXES	54
BIBLIOGRAPHIE	65

LISTES DES ABRÉVIATIONS

AMM : Anomalies morphologiques mineures

CNE : Condensed Neurological Evaluation (Rossi Scale)

CNI : Cambridge Neurological Inventory

CNV : Copy Number Variation

CTQ : Childhood Trauma Questionnaire

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EDC : Épisode Dépressif Caractérisé

EPSiD : Évaluation Psychomotrice des Signes Doux

NES : Neurological Evaluation Scale

PANESS : Physical and Neurological Examinations for Soft Signs

SNM : Signes Neurologiques Mineurs

TBNS : Trouble Bipolaire non Spécifié

TB1 : Trouble Bipolaire de type 1

TB2 : Trouble Bipolaire de type 2

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TCA : Troubles du Comportement Alimentaire

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TLUS : Trouble Lié à l'Usage de Substance

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TSA : Troubles du Spectre Autistique

TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique

Introduction

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique chronique représentant un enjeu de santé publique du fait de sa sévérité et de sa fréquence. La littérature nous montre qu'il s'agit d'une pathologie à déterminisme complexe dont la survenue est liée à l'interaction d'une vulnérabilité génétique et de facteurs environnementaux (1).

La multiplicité des facteurs impliqués dans la physiopathologie du trouble bipolaire est à l'origine d'une hétérogénéité clinique, évolutive et pronostique (1). Les comorbidités psychiatriques pouvant être associées au trouble bipolaire sont nombreuses et majorent encore cette variabilité. Parmi elles les plus fréquentes sont les troubles de personnalité, les troubles anxieux, les troubles liés à l'usage de substance, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et les troubles du comportement alimentaires (1,2).

Cette hétérogénéité des troubles bipolaires complexifie la recherche de facteurs protecteurs ou pouvant favoriser l'apparition de la maladie.

Afin d'optimiser la prise en charge des patients présentant un trouble bipolaire, des études ont tenté de développer des biomarqueurs de cette pathologie, mais les résultats obtenus sont contradictoires et manquent de reproductibilité (3).

Cela pourrait être dû à l'hétérogénéité des troubles bipolaires, et la stratification des troubles bipolaires en phénotypes précis pourrait permettre d'améliorer l'homogénéité clinique des patients inclus dans les études s'intéressant à la physiopathologie du trouble bipolaire.

Dans ce but, l'hypothèse neurodéveloppementale présente un intérêt tout particulier. Les données mises en évidence par la littérature scientifique suggèrent que des anomalies des trajectoires neurodéveloppementales survenant à diverses étapes de celui-ci sont impliquées dans la physiopathologie de certains troubles mentaux. Ces arguments sont aujourd'hui plus robustes pour la schizophrénie que pour le trouble bipolaire (4). Cependant il semblerait également qu'il existe un chevauchement génétique et physiopathologique entre la schizophrénie et le trouble bipolaire, et des preuves de plus en plus nombreuses indiquent que des dysfonctionnements des phénomènes neurodéveloppementaux pourraient être impliqués de manière sous-jacente dans la physiopathologie du trouble bipolaire, et notamment dans certains sous-groupes de patients bipolaires (5).

Parmi les arguments en faveur de ce modèle, on compte la présence de certains signes cliniques et notamment les signes neurologiques mineurs (5). Ces signes neurologiques mineurs sont les déficits moteurs primaires les plus largement étudiés dans la schizophrénie, et dans une moindre mesure dans le trouble bipolaire (6). Ils constituent un groupe hétérogène de symptômes regroupant des déficits des fonctions intégratives, une incoordination motrice, et des difficultés dans la réalisation de séquences motrices complexes (7).

Ce travail de thèse a pour objectif de faire l'état des connaissances actuelles sur les signes neurologiques mineurs dans le trouble bipolaire, et cherchera à travers un travail expérimental à mettre en évidence le lien entre ces signes neurologiques mineurs et le phénotype neurodéveloppemental chez les patients bipolaires.

Dans ce but, nous allons développer plusieurs parties :

- la première partie sera consacrée à la présentation du contexte scientifique à l'origine de notre hypothèse : nous discuterons du trouble bipolaire, puis nous exposerons les arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale dans ce trouble, et enfin nous nous intéresserons en détail aux signes neurologiques mineurs avant de présenter notre hypothèse ;
- la deuxième partie expliquera les matériels et méthodes utilisés pour la suite de notre travail ;
- la troisième partie comportera les résultats de ce travail qui comporte une revue de la littérature et une étude rétrospective ;
- ces résultats seront discutés dans la quatrième partie.

I. Contexte scientifique

I.1. Le trouble bipolaire

I.1.1. Histoire, évolution des classifications et définitions actuelles

Au cours de l'Histoire, de nombreux auteurs ont fait des récits cliniques et ont tenté de théoriser ce qu'on appelle aujourd'hui le trouble bipolaire, ou plutôt les troubles bipolaires, du fait de la pluralité des formes cliniques et de l'évolution de ces pathologies malgré d'évidentes similarités.

On retrouve des descriptions cliniques de patients présentant une alternance de périodes de dépression et de manie depuis l'Antiquité, les écrits d'Arétée de Cappadoce étant le plus souvent considérés comme les premières d'entre elles (8).

En 1798, un médecin français, Philippe Pinel, publie *Nosographie Philosophique ou La méthode l'analyse appliquée à la médecine*, ouvrage considéré comme le socle de la psychiatrie française. Dans cet ouvrage, il décrit les affections mentales en quatre principales catégories qu'il nomme manie, dépression, démence et idiotisme. S'il ne définit pas encore d'entité clinique semblable au trouble bipolaire qu'on connaît aujourd'hui, il évoque parfois un lien entre la dépression et la manie dans certaines de ses descriptions (9).

Plusieurs modèles ont ensuite été proposés au XIX^e siècle pour décrire les troubles affectifs, dont « la folie circulaire » de Jean-Pierre Falret et la « folie à double forme » de Jules Baillarger, jusqu'à la célèbre « psychose maniaco-dépressive » de Kraepelin en 1883. Sous ce terme étaient regroupés les troubles qu'on appelle aujourd'hui trouble bipolaire et trouble dépressif récurrent. Le mode de catégorisation de Kraepelin, qui distingue d'une part la démence précoce et de l'autre la psychose maniaco-dépressive, est largement utilisé jusqu'à la sortie en 1980 de la 3^{ème} version du DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Celui-ci introduit la notion de trouble bipolaire, qu'il distingue du trouble dépressif majeur (8,9).

Les chapitres concernant le trouble bipolaire ont été remaniés plusieurs fois dans les différentes versions du DSM, ajoutant des spécifications et précisant les critères diagnostiques, mais ont gardé la même appellation (10).

La classification actuelle des troubles bipolaires selon le DSM-5 (11) regroupe le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, ainsi que les troubles apparentés (le trouble bipolaire ou apparenté induit par une substance/un médicament, le trouble bipolaire ou apparenté dû à une autre affection médicale), et l'autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié ou non spécifié.

Le trouble bipolaire I se définit par la survenue au cours de la vie d'au moins un épisode maniaque.

Le trouble bipolaire II se définit par la survenue au cours de la vie d'au moins un épisode hypomaniaque et d'au moins un épisode dépressif caractérisé.

Le trouble cyclothymique est défini par la présence sur une période d'au moins 2 ans de symptômes hypomaniaques ou dépressifs pendant au moins 50% du temps, sans que soient réunis les critères d'un épisode caractérisé, et sans période de rémission de plus de 2 mois.

Cette classification des troubles bipolaires par le DSM-5 permet également de spécifier le degré de sévérité et certaines caractéristiques cliniques pour chaque épisode (caractéristiques psychotiques, mixtes, mélancoliques, atypiques).

I.1.2. Épidémiologie

Une étude menée dans onze pays sur les continents d'Amérique, d'Asie et d'Europe retrouve une prévalence des troubles bipolaires (type I, type II et formes subsyndromiques) entre 1 et 2,4% avec des taux similaires dans chaque région (12).

Les premières manifestations cliniques des troubles bipolaires surviennent dans la majorité des cas entre 15 et 25 ans (13).

Les troubles bipolaires dans leur ensemble concernent autant les hommes que les femmes (13), mais certaines études suggèrent une plus grande proportion de femmes parmi les patients ayant un trouble bipolaire de type II (14), et une majorité d'hommes dans le trouble bipolaire de type I (12).

Les troubles bipolaires représentent un enjeu majeur de santé publique, et font partie d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des dix pathologies les plus invalidantes (15).

Les patients présentant un trouble bipolaire ont un risque accru de décès, toutes causes confondues (16), et perdent en moyenne 9 ans d'espérance de vie (17).

Le risque suicidaire a été estimé quinze fois plus élevé chez les patients ayant un trouble bipolaire que dans la population générale (2), même si certaines études suggèrent que ce risque de décès par suicide serait surévalué, bien que considérable (18,19). Il est à noter que le risque de suicide a fortement diminué depuis l'utilisation plus large du lithium dans le traitement des troubles bipolaires ces dernières décennies (13).

Les troubles bipolaires ont un impact conséquent sur le fonctionnement global et la qualité de vie, du fait à la fois des complications du trouble, de ses comorbidités, et de la présence fréquente de symptômes résiduels en période inter-critique (2).

Ces patients sont également plus exposés à des accidents et à des conséquences médico-légales dus aux manifestations cliniques de leur trouble, et font face à l'aggravation du pronostic de leurs comorbidités psychiatriques et somatiques (2,20).

Il est donc nécessaire de pouvoir proposer des prises en charges spécifiques et précises aux patients le plus précocement possible. Cependant, la variabilité des formes cliniques et évolutives des troubles bipolaires représente à ce jour encore un obstacle à une prise en charge optimale, en complexifiant l'identification de facteurs protecteurs ou favorisant l'apparition de la pathologie (1).

I.1.3. Hétérogénéité des troubles bipolaires

On parle aujourd'hui couramment de spectre bipolaire pour désigner l'ensemble des différentes entités cliniques regroupées dans la classification des troubles bipolaires.

Le trouble bipolaire de type I est la forme clinique se rapprochant le plus de la psychose maniaco-dépressive telle que décrite par Kraepelin dans sa forme typique, et est désormais bien connu.

Cependant le diagnostic de certains types de troubles bipolaires est parfois plus difficile, ce qui peut entraîner un retard diagnostic estimé à environ 10 ans toutes formes confondues (2). Ce

retard diagnostique expose au risque d'aggravation du trouble bipolaire en l'absence de traitement adapté.

Si le trouble bipolaire de type II est aujourd'hui bien délimité, il n'en reste pas moins que les hypomanies sont parfois difficiles à repérer lors de l'interrogatoire du patient seul sans son entourage, et peuvent passer inaperçus.

Le spectre des troubles bipolaires inclue aussi des formes atténuées, dont la cyclothymie, qui est un trouble invalidant mais dont le caractère n'est que rarement reconnu par les patients, qui n'ont donc pas accès aux soins dans la majorité des cas (1).

Du point de vue de la symptomatologie, les états que peuvent expérimenter les patients sont aussi très variables. Outre les épisodes dépressifs, et les épisodes d'hypomanie ou de manie, il existe également des épisodes avec caractéristiques mixtes où des symptômes dépressifs et maniaques sont présents de manière simultanée. Ces épisodes sont importants à détecter du fait du risque suicidaire élevé qui leur est associé. De plus, la présence fréquente de symptômes résiduels entre les épisodes confère une dimension de chronicité aux troubles bipolaires, et ces symptômes sont importants à repérer même s'ils ne rentrent pas dans les critères diagnostiques des troubles bipolaires (1).

L'évolution des troubles bipolaires peut prendre de nombreux aspects. Les formes les plus caractéristiques sont les séquences de dépression-manie-intervalle libre ou manie-dépression-intervalle libre. Il peut aussi exister des formes sans intervalle libre, des formes à cycles rapides (au moins quatre épisodes par an) ou des formes saisonnières (1).

Certaines études ont montré que l'âge de début du trouble bipolaire peut être associé à certaines caractéristiques, et notamment le trouble bipolaire de début précoce, qui est souvent associé à la présence de symptômes psychotiques et aux conduites suicidaires. On retrouve chez ces patients plus de troubles des conduites et de troubles liés à l'usage d'alcool comorbides (21).

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes dans les troubles bipolaires et peuvent dans certains cas être au premier plan et masquer le trouble bipolaire. Les plus fréquentes sont les troubles liés à l'usage de substance, présents chez 60% des patients, les troubles des conduites alimentaires, les troubles anxieux dans 20% des cas, et les troubles de personnalité borderline et antisociale (2). Le TDAH est également une comorbidité fréquente du trouble bipolaire (22). Ces comorbidités influencent également l'évolution et le pronostic du trouble bipolaire. Les

troubles liés à l'usage de substance peuvent par exemple favoriser un âge de début précoce, majorer les symptômes dépressifs, augmenter la fréquence et la durée des épisodes, et favorisent la présence de symptômes thymiques résiduels entre les épisodes (1).

Tous ces éléments nous montrent que les troubles bipolaires représentent un ensemble hétérogène à plusieurs points de vue, tant clinique, qu'évolutif, et que la présence des comorbidités peut venir complexifier le tableau clinique présenté par les patients.

Dans une démarche visant à mieux définir des stratégies de prévention, de dépistage, de diagnostic et de suivi thérapeutique, et en avançant vers une médecine personnalisée, de nombreuses études ont cherché à développer des biomarqueurs du trouble bipolaire. Toutefois, les résultats sont à ce jour peu concluants (3).

L'hétérogénéité des troubles bipolaires pourrait être à l'origine des obstacles rencontrés par ces études. Afin de contourner ces difficultés, il faudrait pouvoir stratifier les troubles bipolaires en phénotypes précis. Cette stratification aurait pour but d'étudier la physiopathologie des troubles bipolaires chez des sous-groupes plus homogènes de patients.

À ce jour la littérature disponible met en évidence une convergence d'arguments en faveur d'une hypothèse neurodéveloppementale dans les troubles bipolaires (1). En effet, il existe une forte composante génétique dans certains types de troubles bipolaires, et on observe également plus de complications obstétricales et périnatales chez les patients bipolaires que dans la population générale. Plus de troubles spécifiques des apprentissages sont retrouvés au cours de l'enfance des patients bipolaires et certaines anomalies physiques d'origine développementale comme les signes neurologiques mineurs sont plus présentes chez les patients bipolaires que chez la population contrôle. Le début des manifestations cliniques principales des troubles bipolaires se produit généralement durant l'adolescence, alors que les processus de maturation cérébrale se poursuivent ou arrivent à terme (5). Il est intéressant de noter que l'hypothèse neurodéveloppementale semble se vérifier principalement dans certains sous-groupes de patients bipolaires, à savoir les patients présentant un trouble bipolaire de début précoce (avant 18 ans) et ceux présentant un trouble bipolaire avec symptômes psychotiques (23). Cependant ces caractéristiques impliquent forcément que les manifestations principales de la maladie sont déjà survenues, et il est nécessaire d'identifier des indices précoces d'anomalies développementales chez des sujets à risque de développer un trouble bipolaire. Ces indices pourraient à la fois aider au diagnostic plus précoce de ce trouble, et du fait de la variabilité des

facteurs pouvant influencer le développement cérébral permettre une stratification des troubles bipolaires en sous-types plus précis.

Nous détaillerons les arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale du trouble bipolaire dans la partie suivante.

I.2. Anomalies du neurodéveloppement et trouble bipolaire

Il paraît important de rappeler les grandes étapes du développement cérébral avant d'évoquer les potentielles anomalies du neurodéveloppement pouvant être liées à la survenue d'un trouble bipolaire.

I.2.1. Le neurodéveloppement

Le neurodéveloppement consiste en une succession d'évènements ayant lieu depuis la conception jusqu'au début de l'âge adulte. Il dépend de facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que des interactions entre ces facteurs (24).

Le développement embryonnaire des structures cérébrales provient du tube neural, qui se forme à partir de l'ectoderme (feuillet externe de l'embryon) entre la 2^o et 3^o semaine du développement embryonnaire. Vers la 4^o semaine, l'extrémité rostrale du tube neural se replie en trois puis cinq vésicules qui deviendront l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral). Le système ventriculaire se formera à partir des espaces restant entre ces vésicules (24).

L'ontogénèse corticale se fait par le passage d'un cerveau totalement lisse à l'apparition de gyri et de sillons par des processus de gyrification et de sulcation (25).

Les cellules qui constituent les vésicules, les neuroblastes, vont proliférer rapidement, et de façon très importante entre la 4^o et la 12^o semaine. Elles vont commencer à se différencier vers la 8^o semaine de grossesse en neurones ou cellules gliales.

Ces cellules vont migrer pour former les différentes couches du cortex cérébral, majoritairement entre la 12^o et 20^o semaine de grossesse, et jusqu'entre la 26^o et 29^o semaine de grossesse. Les cellules gliales vont guider cette migration neuronale.

Vers la 19^o semaine, les neurones vont également commencer à former des liens entre eux via leurs prolongations dendritiques et axonales, toujours aidés par les cellules gliales qui vont moduler ces connexions synaptiques.

Les oligodendrocytes sont des cellules gliales qui vont produire à partir de la 20^o semaine de grossesse de la myéline, substance qui va permettre d'optimiser la transmission des informations entre les neurones.

Ces connexions initialement transitoires évoluent tout au long des processus de maturation pour donner des connexions plus puissantes permettant différentes actions (24).

Tous ces phénomènes d'expansion cérébrale ayant lieu *in utero* sont régulés au cours du développement cérébral, et si le nombre de neurones devient maximal à la 28^o semaine de grossesse, la moitié des cellules produites disparaîtra avant la fin de l'adolescence.

Cette régulation a lieu par des processus d'apoptose survenant dès le développement embryonnaire.

Une première période d'apoptose a lieu à partir de la 7^o semaine avec la disparition de nombreuses cellules précurseurs et de jeunes neuroblastes via des mécanismes intracellulaires. Une deuxième vague a lieu entre la 19^o et la 23^o semaine principalement, avec l'apoptose des neurones présentant des défauts de connections. Ce sont les liens synaptiques entre neurones, et les contacts entre neurones et cellules gliales qui vont conditionner leur survie lors de cette période (24).

Au cours de l'enfance et de l'adolescence, la maturation cérébrale continue pour aboutir à la formation d'un cerveau architecturalement et fonctionnellement mature, principalement par la poursuite de la myélinisation et par le réajustement des synapses par élagage synaptique. Ces phénomènes vont aboutir d'un point de vue morphologique à un amincissement du cortex et à une augmentation du volume de la substance blanche (24).

A chaque étape du développement cérébral, des anomalies peuvent survenir et engendrer des maladies ou des manifestations cliniques de sévérité variable (24).

I.2.2. Les troubles du neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement à proprement dit constituent un ensemble varié de troubles qui débutent précocement, lors de la période du développement. Ils entraînent une altération d'intensité variable du fonctionnement social, scolaire ou plus tard, professionnel, et sont souvent associés entre eux. Les troubles neurodéveloppementaux décrits dans le DSM-5 sont :

- les handicaps intellectuels ;
- les troubles de la communication (comprenant les troubles du langage, de la phonation, de la pragmatique, et le bégaiement) ;
- les troubles du spectre de l'autisme ;
- le trouble déficit de l'attention/hyperactivité ;
- les troubles spécifiques des apprentissages (avec déficit de la lecture, déficit de l'expression écrite et/ou déficit du calcul) ;
- les troubles moteurs (dont le trouble développemental de la coordination, les mouvements stéréotypés, le syndrome de Gilles de la Tourette et les tics) ;
- les autres troubles neurodéveloppementaux (trouble neurodéveloppemental non spécifié et autre trouble neurodéveloppemental non spécifié) (11).

Cependant, dans la perspective d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à leur origine, d'autres troubles psychiatriques dont les manifestations principales surviennent plus tardivement ont fait l'objet d'études suggérant l'existence d'anomalies développementales précoces qui prédisposeraient à leur survenue. Depuis plusieurs décennies, ce modèle neurodéveloppemental a été exploré dans la schizophrénie et est à ce jour bien étayé par la littérature scientifique (26-30), et si le modèle neurodéveloppemental est désormais le modèle de référence dans la schizophrénie, l'hypothèse neurodéveloppementale dans le trouble bipolaire est moins consensuelle (31).

I.2.3. Hypothèse neurodéveloppementale dans le trouble bipolaire

Nous nous appuyerons ici sur plusieurs revues de la littérature rassemblant les différents arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires, pour en présenter les principaux. Il s'agit d'anomalies ou d'indices suggérant l'existence d'anomalies

pouvant survenir à différents niveaux du neurodéveloppement qui ont été associés au risque de survenue d'un trouble bipolaire (5,6).

I.2.3.1. Arguments génétiques et épigénétiques

- Facteurs génétiques

De nombreuses études se sont concentrées sur la recherche de polymorphismes de gènes jouant un rôle dans le neurodéveloppement et leur lien avec le risque de survenue de troubles psychiatriques. Ainsi, de nombreux variants de gènes ont été associés à ces troubles et notamment au trouble bipolaire.

NCAM1 (*neural cell adhesion molecule*) est une protéine transmembranaire impliquée dans la plasticité synaptique, le neurodéveloppement et la neurogénèse. Des polymorphismes du gène codant pour cette molécule de type SNP (single-nucleotide polymorphism) ont été retrouvés comme étant associés à la survenue d'un trouble bipolaire ou de la schizophrénie. Des SNP différents étaient liés à ces deux troubles (32,33).

Une étude s'intéressant à la schizophrénie et au trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques fait le lien entre des anomalies électro-encéphalographiques et le gène codant pour DISC1 (*Disrupted in Schizophrenia 1*), impliqué dans la neurogénèse et la synaptogénèse (34). Le lien entre des variants du gène de DISC1, et le risque de survenue de troubles psychiatriques tels le trouble bipolaire, la schizophrénie ou les troubles du spectre autistique (TSA) est bien établi (35).

La reelin est une glycoprotéine impliquée dans le neurodéveloppement et notamment dans la plasticité synaptique. Des déficits en reelin ont été associés au risque de trouble bipolaire, de schizophrénie et de TSA (36). Certains résultats suggèrent que certains polymorphismes du gène de la reelin seraient plus présents chez les patients bipolaires, et particulièrement chez les femmes présentant un trouble bipolaire (37).

Un polymorphisme du TGIF (*TGFB induced-factor*), qui joue un rôle dans le neurodéveloppement, l'expression de récepteurs dopaminergiques et la survie neuronale, serait également associé au risque de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques et au risque de schizophrénie (38)

Des variants du gène de BRD1 (*bromodomain containing protein 1*), que l'on suppose être impliqué dans le neurodéveloppement, seraient associés au risque de trouble bipolaire mais aussi au risque de schizophrénie (39).

Des variants du gène DCLK1 (*doublecortin and calmodulin-like kinase 1*) sont associés à la schizophrénie et au TDAH, mais aussi dans une moindre mesure au trouble bipolaire (40).

L'endocytose médiée par la clathrine (EMC) est un mécanisme bien connu parmi les processus d'échanges transmembranaires. Des anomalies moléculaires ou génétiques sur les protéines et gènes de cette voie sont associées au trouble bipolaire et à la schizophrénie (41).

Tous ces éléments sont des exemples bien documentés de mutations liées au risque de trouble bipolaire, mais les mutations ne sont pas les seuls phénomènes pouvant modifier l'expression d'un gène.

- Anomalies de Copy Number Variation (CNV) :

L'hétérogénéité clinique du trouble bipolaire se reflète également sur le plan génétique, et si les variants de gènes impliqués dans le neurodéveloppement associés au risque de trouble bipolaire sont nombreux, le substrat génétique associé au trouble bipolaire reste complexe et extrêmement variable d'un patient à l'autre. Les CNV sont un type de polymorphisme structurel chromosomique et correspondent à l'existence d'une variabilité entre les individus du nombre de copies de la séquence ADN d'un même gène. L'analyse des CNV rares a été utilisée en génétique pour contourner le problème posé par l'hétérogénéité clinique et génétique des troubles bipolaires, et plus globalement des troubles psychiatriques. Une étude analysant les CNV parmi 1 650 patients bipolaires comparés à 10 259 témoins retrouve moins de CNV chez les patients bipolaires (42). Cependant, un excès de CNV de novo a été mis en évidence chez les personnes présentant un trouble bipolaire, particulièrement chez les patients présentant un trouble bipolaire à début précoce (avant 18 ans) (43).

- Facteurs épigénétiques :

L'épigénétique est un domaine de la génétique qui s'intéresse aux interactions entre la régulation des gènes, et donc l'expression de ceux-ci, et leur environnement. Elle s'intéresse aux changements dans l'expression des gènes qui surviennent sans modification de la séquence

de l'ADN. Les modifications épigénétiques sont transmissibles aux générations suivantes. En revanche, à l'inverse des mutations génétiques, elles sont réversibles (44). Un exemple de mécanisme de régulation épigénétique est la méthylation du génome, qui se fait au niveau des îlots CpG, situés dans la majorité des cas dans la région promotrice des gènes. Une hypométhylation de gènes codant pour des protéines impliquées dans les processus neurodéveloppementaux a été associée à la survenue de manière différentielle entre des jumeaux homozygotes de pathologies psychiatriques telles la schizophrénie et le trouble bipolaire (45). Une étude post mortem sur des tissus cérébraux au niveau préfrontal montre que chez des patients bipolaires et des patients schizophrènes en comparaison à des sujets contrôles, il existe une hypométhylation du promoteur de COMT (enzyme de dégradation des catécholamines). Il en découlerait une surexpression de MB-COMT, l'isoforme transmembranaire de la COMT, ce qui pourrait augmenter la dégradation de dopamine dans le lobe frontal et expliquer les symptômes communs qui peuvent être observés dans la schizophrénie et le trouble bipolaire (46).

Un autre mécanisme de régulation épigénétique est le rétrocontrôle négatif exercé par les micro-ARN, de petites séquences d'ARN non codantes, sur l'expression des gènes. Un grand nombre d'entre eux sont exprimés au niveau cérébral et jouent un rôle dans le neurodéveloppement. Une étude comparant l'expression de micro-ARN dans le cortex préfrontal de patients bipolaires et de patients schizophrènes en retrouve une quinzaine qui sont spécifiques au trouble bipolaire, et qui régulent des gènes impliqués dans le développement cérébral (47). Une étude analysant les micro-ARN sur les génomes de 9 747 patients bipolaires et 14 278 contrôles retrouve 3 micro-ARN exprimés au niveau du cerveau qui pourraient contribuer au développement d'un trouble bipolaire (48).

1.2.3.2. Évènements survenant pendant la grossesse et la période périnatale

Plusieurs facteurs périnataux ont été associés à un risque accru de développer un trouble bipolaire.

Parmi ceux-ci, l'exposition aux infections périnatales est l'élément le plus étayé dans la littérature, et les pathogènes impliqués seraient influenza (49,50) et *Toxoplasma gondii* (51). L'activation du système immunitaire maternel due à ces infections périnatales et la conception durant les mois d'hiver ont été associées à un risque pour l'enfant de développer des troubles psychiatriques, y compris le trouble bipolaire.

D'autres facteurs de risque périnataux ont été associés au trouble bipolaire, tels l'exposition à des toxiques pendant la grossesse, les complications obstétricales ou encore l'accouchement par césarienne (52,53).

De même, l'âge paternel élevé (au-dessus de 55 ans) a été associé au risque de survenue d'un trouble bipolaire chez la descendance, et l'association était d'autant plus forte pour les troubles bipolaires de début précoce (54).

Certains facteurs hormonaux pourraient aussi être impliqués. Il semblerait selon une étude (55) que l'exposition périnatale à l'ocytocine administrée aux femmes pour induire le travail soit associée au risque de trouble bipolaire.

I.2.3.3. Facteurs environnementaux survenant dans l'enfance et l'adolescence

Les traumatismes survenant dans l'enfance sont des facteurs de risque de développer un trouble bipolaire, et prédisposent également à un moins bon pronostic avec un début des troubles plus précoce et une majoration du risque de tentative de suicide et de trouble lié à l'usage de substances. Le CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), est un auto-questionnaire rétrospectif permettant d'explorer plusieurs catégories de traumatismes pouvant survenir dans l'enfance (abus émotionnel, abus physique, abus sexuel, négligence émotionnelle et négligence physique). Si le score total au CTQ est plus important chez les patients bipolaires par rapport à la population générale, la dimension d'abus émotionnel est la seule dimension pour laquelle un lien dose-effet semble exister chez les patients bipolaires. Les autres types de traumatismes sont également tous surreprésentés chez les patients bipolaires, à l'exception de l'abus sexuel, par rapport à la population générale (56).

Cette augmentation du risque de survenue d'un trouble bipolaire serait la conséquence d'interactions entre le facteur environnemental représenté par le traumatisme, et une prédisposition génétique (57).

L'association entre trouble bipolaire et les troubles liés à l'usage de substance est bien documentée dans la littérature. Les patients bipolaires sont certes plus susceptibles de présenter un trouble lié à l'usage de substance pouvant débiter après les premières manifestations cliniques thymiques (58), mais on sait aussi qu'un antécédent de consommation de toxiques avant l'âge adulte est associé au risque de trouble bipolaire de début précoce (59).

I.2.3.4. Anomalies de la morphologie cérébrale

Plusieurs études en neuro-imagerie et sur des tissus cérébraux post mortem ont cherché à identifier des altérations cérébrales caractéristiques d'anomalies neurodéveloppementales chez les patients bipolaires. En effet, des altérations cérébrales structurelles ou fonctionnelles chez les patients bipolaires pourraient refléter des anomalies survenues au cours du neurodéveloppement. Cependant il est également possible que ces particularités soient dues à l'évolution de la maladie en elle-même. Les anomalies neurodéveloppementales sont supposées provoquer des modifications statiques de la structure cérébrale qui pourraient être observées tout au long de la vie des individus concernés. Afin de déterminer si les altérations cérébrales étudiées sont d'origine développementale, il faudrait pouvoir évaluer leur présence avant le début des manifestations principales du trouble (5).

Quelques études se sont intéressées aux anomalies structurelles et fonctionnelles cérébrales chez des patients pendant ou juste après un premier épisode maniaque. Une méta-analyse a retrouvé une diminution des volumes cérébraux totaux et des volumes de matière blanche chez ces patients. Les résultats les plus robustes concernent les anomalies dans des régions spécifiques, et notamment les régions impliquées dans la régulation émotionnelle, le système de la récompense et les fonctions cognitives. La diminution des volumes de faisceaux de substance blanche chez les patients suggère des anomalies de connectivité entre les différentes zones du cerveau (60). Ces anomalies de la substance blanche auraient probablement une origine neurodéveloppementale avec la survenue de déficits précoces de la myélinisation et du développement des voies de substance blanche. Ces anomalies seraient donc responsables de déficits de connectivité entre les régions corticales et sous-corticales et entraîneraient en conséquence des déficits cognitifs qui seraient observés plus tard dans la vie chez les patients bipolaires (61).

L'étude en imagerie des individus à risque de développer un trouble bipolaire pourrait permettre de se départir de certains facteurs confondants, et notamment de l'influence des traitements médicamenteux. Une récente méta-analyse s'intéressant aux apparentés non malades de patients bipolaires retrouve chez eux une hyperactivation dans les régions fronto-striatales et une hypoactivation pariétale pendant la réalisation de tâches cognitives. De plus, une hyperactivation de l'amygdale était observée lors du traitement émotionnel, et dans le cortex orbito-frontal lors des tâches liées à la récompense. Les régions corticales frontale et

hippocampale supérieure étaient hypertrophiques chez les apparentés par rapport aux sujets contrôles. Le gyrus frontal inférieur droit montrait une augmentation de l'activation durant les tâches cognitives et des volumes augmentés chez les apparentés (62). Une étude retrouvait des anomalies structurelles de la substance blanche chez des apparentés à des patients bipolaires, même si elles étaient plus subtiles chez les patients (63).

Bien que les études en imagerie cérébrale sur ces populations à risque aient été réalisées sur de faibles échantillons et aient donné des résultats parfois contradictoires, il semblerait malgré tout que les anomalies en neuro-imagerie observées chez ces individus soient similaires à celles décrites chez les patients bipolaires (64).

Une étude s'est intéressée au phénomène de sulcation comme reflet indirect du neurodéveloppement, et a comparé des patients bipolaires à des sujets contrôles. Aucune différence significative n'était retrouvée entre l'échantillon complet des patients et les sujets contrôles. Cependant les patients avec un trouble bipolaire ayant débuté précocement (avant 18 ans) avaient un indice local de sulcation augmenté dans la région pré-frontale dorso-latérale droite, et les patients ayant présenté des symptômes psychotiques avaient un indice de sulcation diminué dans le cortex pariétal supérieur gauche (65).

Ces éléments sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle, pour certains sous-groupes de patients, une composante neurodéveloppementale pourrait contribuer à la survenue du trouble bipolaire.

Des études sur des tissus cérébraux post-mortem ont cherché à identifier des anomalies évocatrices d'anomalies neurodéveloppementales chez des patients bipolaires. De nombreux facteurs sont à prendre en compte lors de ces études, comme l'influence de l'évolution du trouble bipolaire lui-même sur le cerveau, l'influence des comorbidités, les effets liés aux traitements et les causes de décès.

Des anomalies en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale du trouble bipolaire ont tout de même pu être retrouvées, avec des particularités structurelles macroscopiques, comme des hétérotopies (4) et une diminution de l'épaisseur corticale, et microscopiques avec une diminution de la densité cellulaire gliale (66). Des altérations au niveau moléculaire ont également été retrouvées, avec des anomalies de l'expression de certains gènes contribuant aux mécanismes de différenciation neuronale, que nous avons évoquées plus haut parmi les arguments génétiques.

I.2.3.5. Comorbidités et anomalies cognitives précoces

L'association fréquente des troubles neurodéveloppementaux avec le trouble bipolaire est un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale, de même que la co-agrégation familiale et chez des jumeaux du trouble bipolaire et de la schizophrénie (67).

On retrouve une plus grande proportion de TDAH parmi les patients bipolaires par rapport à la population générale (68). De plus, le TDAH est également surreprésenté parmi les enfants et la fratrie des patients bipolaires (69).

En ce qui concerne les TSA, de nombreuses études ont cherché à connaître leur prévalence parmi les patients présentant un trouble bipolaire, et si les résultats étaient parfois divergents, il semblerait toutefois qu'ils soient plus fréquents que dans la population générale (70). Une méta-analyse a quant à elle retrouvé un risque augmenté de TSA chez les apparentés aux patients bipolaires (71).

Les patients bipolaires présentent également fréquemment des troubles des apprentissages (72). D'après une revue de la littérature qui fait l'état des connaissances au sujet des potentielles altérations cognitives prémorbides présentes chez les patients bipolaires (73), il semblerait qu'ils puissent présenter des altérations de leurs performances aux tests neuropsychologiques dans certains domaines cognitifs, et ce avant l'apparition des manifestations principales du trouble. Il semblerait que les fonctions cognitives les plus entachées chez ces patients soient la mémoire de travail et les fonctions exécutives. En revanche, à la différence de la schizophrénie, les évaluations neurocognitives globales telles les mesures du quotient intellectuel (QI) ne retrouvent pas de déficit significatif par rapport à la population générale.

Les anomalies cognitives précoces sont présentes de façon plus évidente dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire, cependant les déficits cognitifs et les anomalies structurelles cérébrales observées dans le trouble bipolaire de début précoce avec caractéristiques psychotiques se rapprochent de celle observées dans la schizophrénie de début précoce (23).

I.2.3.6. Arguments cliniques

Certains éléments cliniques isolés et ne constituant pas de troubles identifiés, comme les anomalies morphologiques mineures, les anomalies des dermatoglyphes et les signes neurologiques mineurs, sont associés aux troubles du neurodéveloppement. En effet, les structures cérébrales et les téguments sont formés à partir du même feuillet, l'ectoderme, lors de la période embryonnaire. La présence de ces éléments chez les patients présentant un trouble

bipolaire soutient l'hypothèse selon laquelle des anomalies survenant au cours du développement et leurs interactions seraient à l'origine du trouble bipolaire.

- Anomalies morphologiques et des dermatoglyphes

Les anomalies morphologiques mineures (AMM) sont des particularités physiques sans conséquence sur la santé, la fonction ou l'esthétique, survenant du fait d'anomalies développementales. Ces anomalies peuvent concerner la forme ou l'asymétrie de certaines structures osseuses (crâne, face), des yeux, de la langue et des oreilles, mais aussi l'implantation capillaire, et l'aspect des extrémités des membres (74).

Plusieurs études se sont intéressées à la présence de ces AMM chez les patients présentant un trouble bipolaire, et les résultats de ces différentes études sont parfois divergents (5).

L'échelle généralement utilisée pour l'évaluation de ces AMM, l'échelle de Waldrop, présenterait le désavantage de ne pas différencier les anomalies morphologiques survenant lors de l'organogénèse - et pouvant donc être en lien avec des anomalies neurodéveloppementales - et des variations phénotypiques survenant plus tard dans le développement et n'ayant aucun lien avec le développement du système nerveux (75). Des études plus récentes utilisant la Méhes Scale, permettant l'évaluation de 57 anomalies morphologiques mineures, ont retrouvé plus d'AMM chez les patients bipolaires par rapport aux contrôles (76). Il semblerait que dans le trouble bipolaire, les plus fréquentes soient les anomalies du palais, un plus grand écart entre les premiers et deuxièmes orteils, et la présence de sillons sur la langue (77).

Les dermatoglyphes, c'est-à-dire les plis des mains et les crêtes papillaires, peuvent présenter des anomalies d'origine développementale. Ces anomalies sont souvent incluses dans les échelles d'évaluation des anomalies morphologiques mineures, mais certaines études se sont intéressées spécifiquement aux anomalies des dermatoglyphes et leur association avec le trouble bipolaire, et retrouvent un nombre accru de ces anomalies chez les patients bipolaires par rapport à des sujets contrôles (78,79).

- Signes neurologiques mineurs

Les signes neurologiques mineurs (SNM) ou signes neurologiques doux, en opposition aux signes neurologiques « majeurs » qui indiquent l'existence de troubles neurologiques identifiables, sont des signes considérés comme non spécifiques et n'ayant pas de valeur localisatrice (80).

Les SNM sont des signes témoignant d'anomalies d'intégration sensorielle (tâches fondées sur des perceptions sensibles plus ou moins élaborées), et d'intégration motrice (coordination motrice et réalisation de séquences motrices plus ou moins complexes), même si ces catégories peuvent varier et être élargies selon les auteurs (81).

Ils sont considérés comme des marqueurs de vulnérabilité à l'apparition de certaines pathologies, et ont été majoritairement étudiés dans la schizophrénie (82,83).

Ce lien entre SNM et schizophrénie est largement documenté, et contribue à soutenir le modèle neurodéveloppemental dans ce trouble (84-86).

Le lien entre la présence de signes neurologiques mineurs et le trouble bipolaire a également été étudié, et de nombreuses études ont montré que les patients présentant un trouble bipolaire présentaient également plus de SNM que des contrôles sains ne présentant pas d'antécédents familiaux de troubles psychiatriques (87).

Nous allons maintenant nous intéresser plus en détail au concept de signes neurologiques mineurs et à son utilité en psychiatrie.

I.2.4. Intérêt des signes neurologiques mineurs en psychiatrie

I.2.4.1. Historique et caractéristiques des SNM

Le terme de « signes neurologiques doux » (*neurological soft signs*) a été introduit la première fois par Loretta Bender en 1947 (88), mais on retrouvait déjà plus tôt au XX^e siècle l'évocation dans la littérature de l'existence de ces signes. Bien que l'existence des SNM ait pu être mise en doute, de nombreuses études depuis le siècle dernier ont mis en évidence leur lien avec le développement de troubles psychiatriques pouvant survenir à tous les âges (81).

Les signes neurologiques mineurs sont définis par 4 caractéristiques (89) :

- ils n'ont pas de valeur localisatrice ;
- ils sont légers et donc nécessitent une expertise pour être identifiés ;
- ils sont intermittents, ce qui suggère une grande sensibilité au milieu ;
- ils signent une neuropathie d'ordre supérieur.

A noter que la valeur non localisatrice qu'on attribue aux SNM pourrait être due aux difficultés des méthodes actuelles d'investigation médicale de déterminer les circuits mis en jeu dans l'apparition de ces signes (90,91).

Certaines études en morphologie cérébrale statique et fonctionnelle ont mis en évidence des anomalies dans certaines régions du cerveau corrélées avec la présence de SNM. Les SNM correspondraient à l'atteinte de différentes régions cérébrales : frontales pour les tâches de coordination motrice, préfrontales pour les séquences motrices complexes, et pariétales pour les tâches d'intégration sensorielle. Cependant ces résultats ne permettent pas d'affirmer que les atteintes de ces régions cérébrales sont directement à l'origine des manifestations cliniques que sont les SNM (91).

D'un point de vue clinique, l'ensemble des catégories de SNM explorées par les différents auteurs s'intéressant à ces signes sont celles résumées par Krebs et al. en 2007 (90) :

- l'intégration des fonctions sensorielles
- les séquences de mouvements complexes, alternatifs ou séquentiels, correspondant à la réalisation de séquences motrices plus ou moins complexes.
- l'incoordination motrice (les signes de relâchements frontaux)
- les réflexes développementaux
- la force musculaire : correspondant à un défaut de force musculaire ou à un défaut de régulation de la force
- le tonus de fond et d'action
- l'équilibre : comprenant l'équilibre statique et l'équilibre dynamique
- la confusion droite-gauche
- les mouvements oculaires anormaux
- les altérations mnésiques.

I.2.4.2. Concept d'endophénotype

Comme mentionné précédemment, les SNM sont appréhendés en psychiatrie comme des marqueurs de vulnérabilité aux troubles psychiatriques.

Ils correspondent au concept d'endophénotype, qui est défini par plusieurs critères :

- la sensibilité ;
- la spécificité au trouble ;
- la stabilité vis-à-vis de l'état clinique et du stade évolutif ;
- l'acceptabilité, la reproductibilité et la fiabilité des méthodes permettant de le mesurer
- l'hérédité (héritabilité et présence chez les apparentés « sains » aux patients) (74).

Plusieurs types de marqueurs ont été explorés afin de déterminer s'ils pouvaient constituer des endophénotypes des troubles psychiatriques. La recherche de marqueurs biologiques pouvant refléter des anomalies physiologiques ou neuroendocrinienne en fait partie (74). Cependant à ce jour aucun biomarqueur n'a pu être clairement lié à une pathologie psychiatrique, probablement du fait de l'hétérogénéité phénotypique des troubles psychiatriques et notamment du trouble bipolaire (3). Les anomalies en imagerie structurale ou fonctionnelle, les perturbations électrophysiologiques et des potentiels évoqués cognitifs, ainsi que les altérations des performances en neuropsychologie cognitive, sont également des domaines qui ont été explorés à la recherche d'endophénotypes des troubles psychiatriques (74).

Bien que la stabilité des SNM aient été longtemps discutée, il a été montré qu'ils pouvaient à la fois être considérés comme des marqueurs-traits (présents au moins dès le début de la maladie) mais également être sujets à des fluctuations en terme d'intensité en fonction du temps et des symptômes psychiatriques présentés par les patients. Ces variations concerneraient principalement les anomalies de coordination motrice (92). Il est à noter que ces variations ne sont pas expliquées par les traitements ni le niveau d'étude des patients (74).

Les SNM constituent un marqueur relativement sensible pour plusieurs troubles psychiatriques. Une méta-analyse de Chan et al. en 2010 (93) s'intéressant aux SNM dans la schizophrénie retrouve que 73% des patients présentaient des signes neurologiques mineurs.

L'hérédité des SNM a été étudiée dans plusieurs troubles (74). Dans la schizophrénie, il a été démontré que les SNM sont plus fréquents et plus intenses chez les patients que chez les membres de leur famille, et que ces mêmes apparentés présentent plus de SNM que la

population générale (85). Gong et al. en 2015 (94) ont montré que les enfants ayant un TDAH et leurs parents présentaient significativement plus de SNM que les enfants n'ayant pas de TDAH et leurs parents. L'étude de Malhotra et al. en 2017 (95) concernant les SNM et le trouble obsessionnel-compulsif s'est également intéressée à leur présence chez les patients et leurs apparentés au premier degré par rapport à des témoins « sains », et a retrouvé plus de SNM chez les patients que chez les apparentés, et plus de SNM chez les apparentés que chez les témoins. Toutes ces études contribuent également à renforcer le critère de sensibilité des SNM dans les troubles psychiatriques.

Si classiquement, les SNM ont été étudiés comme endophénotypes de la schizophrénie, on retrouve aussi fréquemment des SNM dans le trouble bipolaire, comme évoqué précédemment. Nous avons également rapporté qu'ils sont présents dans bien d'autres troubles : trouble obsessionnel compulsif (TOC) (96), trouble de stress post-traumatique (TSPT) (97), trouble lié à l'usage de cannabis (98), trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (99), troubles des apprentissages (100), troubles du spectre autistique (101). Cela remet en doute la spécificité des SNM à un trouble psychiatrique en particulier, et on considère qu'ils reflèteraient plutôt des altérations développementales précoces prédisposant à la survenue de divers troubles psychiatriques (74).

Plus précisément, ce seraient l'intensité et le nombre des SNM qui représenteraient l'indicateur de la vulnérabilité à ces troubles psychiatriques. En effet, certains types de SNM sont présents de manière physiologique jusqu'à l'âge de 7 ans en moyenne (102), et de manière générale, les SNM peuvent être retrouvés ultérieurement chez des individus exempts de pathologie psychiatrique mais à moindre échelle que dans les troubles évoqués précédemment (103).

I.2.4.3. Évaluation des SNM

Différentes échelles existent afin d'évaluer les SNM en pratique clinique et dans les études scientifiques. Les plus fréquemment utilisées sont :

- Neurological Evaluation Scale (NES) (104), de loin majoritairement utilisée ;
- Cambridge Neurological Inventory (CNI) (105) ;
- Physical and Neurological Examinations for Soft Signs (PANESS) (106) ;
- Kolakowska battery (107) ;
- NSS scale of Krebs et al., (2000) (108) qui présente l'avantage de proposer un score-seuil de définition de l'atteinte neurologique (c'est-à-dire le score auquel sont inférieurs les scores de 95% des sujets sains) ;

- Heildeberg scale (109);
- Condensed Neurological Examination (CNE) ou Rossi Scale (110).

En 2013, l'école de psychomotricité toulousaine s'est emparée des SNM, et dans le cadre de leur mémoire, deux étudiantes ont élaboré puis validé une nouvelle échelle d'évaluation des SND destinée à une utilisation par des psychomotriciens : l'EPSID. Cette échelle à destination des psychomotriciens a été élaborée à partir de 12 échelles de SNM, et seuls les items psychomoteurs ont été conservés, ce qui exclue les réflexes développementaux, les items reflétant le fonctionnement cognitif, les réflexes oculaires et les mouvements finalisés. Ce travail permet de disposer d'un outil standardisé en langue française pour mieux appréhender les SNM en psychopathologie (111). Cette échelle est destinée à une population allant des enfants d'âge scolaire aux adultes. Elle utilise une cotation semi-quantitative qui va permettre une évaluation nuancée avec quatre niveaux de notes pour chaque item. Afin de standardiser la note donnée par l'examineur, les notes de chaque item sont accompagnées d'un descriptif détaillé. Elle comporte 30 items catégorisés en plusieurs dimensions : Marche ; Équilibre ; Tonus ; Intégration motrice (coordination motrice et séquences motrices complexes) ; Intégration sensorielle ; Dysrythmies ; Syncinésies ; Orientation spatiale ; Persistance à la tâche. Chacune de ces dimensions est cotée sur 3. Les dysrythmies et les syncinésies sont cotées à partir des observations faites sur plusieurs items évaluant d'autres dimensions (112).

En effet, l'étude des SNM peut être un moyen pour les psychomotriciens d'appréhender les troubles qui constituent leur sujet d'étude. Les troubles psychomoteurs reposent sur un trépied symptomatique constitué de signes neurologiques doux qui signent l'existence d'un dysfonctionnement cérébral a minima, de troubles perceptivo-moteurs et de troubles affectifs (81).

I.3. Hypothèse et objectifs

L'objectif de cette thèse est dans un premier temps de faire l'état de la littérature sur le lien entre les signes neurologiques mineurs et le trouble bipolaire.

Dans une deuxième partie, nous chercherons par un travail expérimental à savoir s'il est possible de mettre en évidence une corrélation entre l'intensité des SNM et le phénotype neurodéveloppemental chez les patients présentant un trouble bipolaire. Notre hypothèse est que plus les patients bipolaires ont une charge neurodéveloppementale élevée, plus ils ont de signes neurologiques mineurs.

II. Matériels et méthodes

II.1. Revue de la littérature

Nous avons sélectionné les articles s'intéressant à la présence et aux caractéristiques de ces SNM chez les patients bipolaires. Les signes neurologiques mineurs étant retrouvés dans de nombreux troubles psychiatriques, et leur héritabilité ayant été étudiée dans plusieurs de ces troubles, nous avons aussi sélectionné les articles ayant comme objectif de comparer les SNM chez des patients bipolaires par rapport à des patients souffrant d'autres troubles psychiatriques, et/ou par rapport à leurs apparentés au premier degré.

Pour cela, nous avons réalisé une revue de la littérature à partir des bases de données PUBMED, Google Scholar et Web of Science en utilisant les mots-clés « neurological soft signs » AND « bipolar disorder » OR « mania ».

Cette recherche a retrouvé 35 articles. Une fois les doublons éliminés, il en restait 23. Nous avons également mis de côté 3 articles qui ne correspondaient pas à notre sujet.

19 articles et une méta-analyse ont finalement été retenus. (Figure 1)

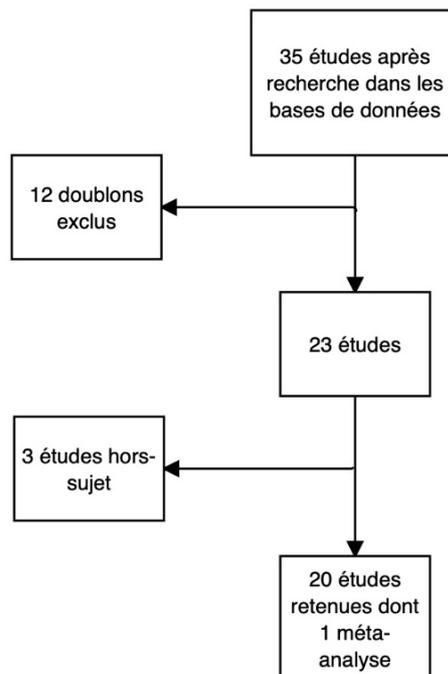


Figure 1. Flowchart de la revue de la littérature

II.2. Étude rétrospective sur les signes neurologiques mineurs comme indicateur du neurodéveloppement chez les patients bipolaires

Pour mettre en évidence une corrélation entre les signes neurologiques mineurs et le phénotype neurodéveloppemental chez les patients présentant un trouble bipolaire, nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au Centre Expert des Troubles Bipolaires à Marseille (CEBP).

II.2.1. Patients

Nous avons récupéré des données cliniques de 37 patients, recueillies lors des évaluations initiales et des consultations de suivi. Ces patients avaient également donné leur consentement oral pour la passation d'une échelle d'évaluation des signes neurologiques mineurs réalisée par des étudiantes de l'Institut Supérieur de Rééducation Psychomotrice de Marseille, en stage au CEBP lors de leur venue, lors de périodes allant de juillet 2020 à janvier 2022.

II.2.2. Caractéristiques démographiques

Nous avons recueilli l'âge et le sexe des patients, la durée d'évolution du trouble, le type de trouble bipolaire et la latéralité. Les patients ont été inclus quel que soit leur statut symptomatique au moment de la passation de l'échelle des signes neurologiques mineurs, et nous avons précisé s'ils étaient euthymiques ou symptomatiques. Nous avons également précisé s'il existait un antécédent d'épisode thymique avec caractéristiques psychotiques au moins une fois pendant toute la durée d'évolution du trouble bipolaire. Les traitements médicamenteux des patients au moment de l'évaluation des signes neurologiques mineurs ont été recueillis et nous avons précisé le nombre de traitements, si les patients étaient traités par Lithium, antipsychotiques, anti-épileptiques, et s'ils prenaient des benzodiazépines ou des hypnotiques.

II.2.3. Mesure de la charge neurodéveloppementale

Pour la mesure de la charge neurodéveloppementale, nous avons utilisé un score en cours d'établissement par l'équipe de recherche CANOP, avec l'aide de la fondation FondaMental, dont le but est de déterminer des indices cliniques qui pourraient permettre de différencier ce phénotype neurodéveloppemental chez les patients présentant un trouble bipolaire, et qui sera publié prochainement.

Les données intégrées dans ce score sont évaluées grâce à 11 items cotés 1 si la donnée est en faveur d'une altération du neurodéveloppement, et 0 si ce n'est pas le cas. Ces items sont divisés en 3 clusters :

- cluster 1 : âge paternel à la naissance (1 si ≥ 40 ans), âge maternel à la naissance (1 si ≥ 35 ans), mode de délivrance (0 si par voie basse ou 1 si césarienne).
- cluster 2 : âge de début du trouble bipolaire (1 si avant 18 ans), âge de début si présence d'un trouble lié à l'usage de substance (TLUS), âge de début si présence d'un trouble du comportement alimentaire (TCA), âge de début si présence d'un trouble anxieux généralisé (TAG), antécédent familial au premier degré de trouble bipolaire. Pour les comorbidités, leur apparition avant 15 ans oriente vers l'origine neurodéveloppementale.
- cluster 3 : traumatismes infantiles (1 si au moins une dimension de la CTQ cotée « sévère »), troubles des apprentissages (au moins 1), TDAH. La Wender Utah Rating Scale (WURS), un auto-questionnaire destiné au dépistage du TDAH a été utilisée pour la donnée TDAH.

On peut calculer un score total qui reflétera la charge neurodéveloppementale présentée par chaque patient, et des sous-scores peuvent être établis pour chacune des dimensions indépendantes représentées par les 3 clusters.

Pour récupérer les différents éléments cliniques nécessaires, nous avons réalisé une demande d'accès aux données de Santé de l'AP-HM (n° PADS22-74) conformément au Règlement Général sur la Protection des Données.

II.2.4. Mesure des signes neurologiques mineurs

Les signes neurologiques mineurs ont été évalués par l'EPSID, évoquée au paragraphe I.3.3. portant sur l'évaluation des signes neurologiques mineurs.

Si toutes les dimensions des signes neurologiques mineurs définies par Krebs et al. (108) ne sont pas évaluées par cette échelle, elle reste toutefois pertinente à utiliser chez les patients présentant un trouble bipolaire, les domaines évalués recouvrant la majorité des catégories de SNM décrites dans la littérature. L'échelle dans sa totalité est disponible en annexe.

Dans le contexte sanitaire lié à la pandémie de COVID19, la dimension de persistance à la tâche qui n'est mesurée que sur un item n'a pas pu être cotée, l'item de protrusion de la langue n'ayant pas pu être réalisé.

Les scores de chacune des 8 dimensions considérées sont notés sur 3, et on obtient un total sur 24 lorsqu'on les additionne pour obtenir un score total.

II.2.5. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires

Le critère de jugement principal est la corrélation entre le score total des SNM à l'EPSID et le score neurodéveloppemental total.

Les critères de jugement secondaires sont les corrélations entre le score total à l'EPSID et chacun des scores aux cluster 1, 2 et 3 du score neurodéveloppemental, ainsi que les corrélations entre chacune des sous-catégories de l'EPSID avec le score neurodéveloppemental total et avec les scores aux clusters 1, 2 et 3 du score neurodéveloppemental.

II.2.6. Statistiques

Afin d'identifier d'éventuels facteurs confondants, nous avons effectué des analyses univariées. Pour les variables continues (âge, durée de la maladie, nombre de traitements), nous avons effectué des corrélations entre chacune d'entre elle et le score total à l'EPSID. Leurs effets potentiels ont été mesurés par le rapport F et sa p-value.

Pour les variables catégorielles (sexe, type de trouble bipolaire, symptomatologie, latéralité, antécédent de caractéristiques psychotiques, lithium, benzodiazépines, antipsychotiques, anti-

épileptiques), nous avons effectué une ANOVA à 1 facteur, et les effets potentiels de ces variables sur le score total à l'EPSID ont été mesurés par le T test et sa p-value.

Pour les analyses multivariées, nous avons choisi d'effectuer plusieurs modèles de régressions linéaires multiples. La variable dépendante était le score total à l'EPSID et la variable explicative d'intérêt le score neurodéveloppemental, tandis que l'âge, le type de trouble bipolaire, la durée de la maladie, la symptomatologie et la prise d'antiépileptiques représentaient les covariables explicatives. Nous avons choisi d'implémenter l'âge dans les modèles multivariés, celui-ci ayant un impact sur les SNM d'après la littérature. Les autres variables incluses étaient celles ayant montré un effet potentiel sur le score total à l'EPSID. Les effets potentiels des covariables sur l'EPSID ont été mesurés dans les modèles de régressions multiples par le facteur F et sa p-value associée et les estimations des coefficients ont été réalisées par le T test et sa p-value associée.

$$y = b_0 + b_{x_1} + b_{x_2} + b_{x_3} + b_{x_4} + b_{x_5} + b_{x_6}$$

y = variable dépendante (signes neurologique mineurs)

b_x = coefficient de régression (b_0 = constante)

x_n = variables explicatives :

- x_1 = score neurodéveloppemental
- x_2 = âge
- x_3 = type de trouble
- x_4 = durée de la maladie
- x_5 = symptomatologie
- x_6 = antiépileptiques

Les effets potentiels des variables explicatives sur le score total à l'EPSID ont été mesurés dans les modèles de régressions multiples par le facteur F et sa p-value associée, et les estimations des coefficients ont été réalisées dans ces modèles par le T test et sa p-value.

Pour chacun des modèles, nous avons fixé le seuil de significativité à $\alpha = 0.05$.

III. Résultats

III.1. Revue de la littérature

Parmi les articles sélectionnés pour notre revue de la littérature, dix étaient inclus dans la méta-analyse de Bora et al. de 2018 (87) qui s'intéresse aux SNM chez les patients présentant un trouble bipolaire en comparaison à des sujets contrôles « sains » et à des patients présentant une schizophrénie (113-121). L'objectif de cette méta-analyse était de rassembler les résultats existants au sujet de la différence entre les SNM dans la schizophrénie, dans le trouble bipolaire et chez des sujets contrôles. L'échelle la plus utilisée pour mesurer les SNM était la NES, mais d'autres échelles étaient parfois utilisées, comme l'échelle de Krebs, la CNI (Rossi Scale), l'échelle de Kolakowska, et la PANESS. 18 études ont été incluses dans cette méta-analyse. En ce qui concerne les autres études sélectionnées, la majorité d'entre elles s'intéresse aux SNM dans le trouble bipolaire en faisant la comparaison avec la schizophrénie ou des sujets contrôles.

III.1.1. Les SNM dans le trouble bipolaire, dans la schizophrénie et chez les contrôles sains

La méta-analyse de Bora et al. retrouve, à partir de 8 études rassemblant 391 patients bipolaires comparés à 471 patients schizophrènes, des scores de SNM plus élevés chez les patients ayant une schizophrénie par rapport aux patients bipolaires. En ce qui concerne les sous-catégories de SNM, les patients présentant un trouble bipolaire présentaient significativement moins de SNM dans le domaine de la coordination motrice par rapport aux patients ayant une schizophrénie, mais il n'y avait pas de différence dans le domaine de l'intégration sensorielle. La différence entre les 2 groupes n'était pas significative pour les séquences complexes d'actes moteurs, mais le groupe de patients bipolaires tendait à avoir moins de SNM dans ce domaine que le groupe schizophrénie. La prise en compte de facteurs confondants comme l'âge, le sexe, l'âge du début des troubles et la durée de la maladie, ne modifiait pas ces résultats.

La méta-analyse de Bora et al. s'intéresse également aux SNM chez les patients bipolaires par rapport aux contrôles sains. Les scores de SNM de 725 patients bipolaires comparés à 634 sujets contrôles ont été analysés à partir de 13 études. Les patients avec un trouble bipolaire avec des scores de SNM significativement plus élevés que les sujets contrôles, y compris lorsque

l'analyse statistique était menée uniquement pour les patients bipolaires de type I, ou uniquement pour les patients euthymiques, en comparaison aux sujets contrôles. Les scores de SNM étaient significativement plus élevés chez les patients ayant un trouble bipolaire par rapport aux contrôles dans chacune des 3 sous-catégories étudiées (coordination motrice, intégration sensorielle, séquences complexes d'actes moteurs). La prise en compte en analyse de méta-régression de potentiels facteurs confondants tels l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la maladie, l'âge de début du trouble et la proportion de patients sous antipsychotiques, ne modifiait pas ces résultats.

D'autres études ont comparé les SNM dans le trouble bipolaire, par rapport à la schizophrénie et/ou chez des sujets contrôles, et retrouvaient plus de SNM chez les patients schizophrènes par rapport aux patients bipolaires, et plus de SNM chez les patients bipolaires par rapport aux sujets contrôles (122-127). Ces résultats sont concordants avec la méta-analyse de Bora et al.

III.1.2. Les SNM dans le trouble bipolaire et dans le trouble dépressif

Zhao et al. (128) ont comparé quatre groupes : 30 patients bipolaires euthymiques et sans antécédent de symptômes psychotiques, 30 patients avec un épisode dépressif caractérisé (EDC), 30 patients schizophrènes et 30 contrôles sains. Les SNM étaient évalués chez tous les sujets à l'aide de la CNI. Les scores de SNM des patients bipolaires et des patients schizophrènes ne présentaient pas de différence significative, mais ces 2 groupes avaient des scores de SNM significativement plus importants que les patients avec un EDC et que les contrôles.

Dans l'étude de Sagheer et al. (119), 25 patients bipolaires également sans antécédent d'épisode avec caractéristiques psychotiques étaient comparés à 25 patients présentant un trouble dépressif et 50 sujets contrôles sur le plan des SNM, évalués par la NES. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative entre les patients bipolaires et les patients avec un trouble dépressif au niveau des scores totaux de SNM et de la coordination motrice, mais il existait une différence significative entre ces deux groupes pour la dimension d'intégration sensorielle et les séquences d'actes moteurs complexes. Aucune différence n'était retrouvée entre les patients avec un trouble dépressif par rapport aux sujets contrôles. Les patients bipolaires avaient significativement plus de SNM que les sujets contrôles.

III.1.3. Les SNM dans le trouble bipolaire et dans le TDAH

Certaines études se sont intéressées à l'influence sur les scores de SNM du TDAH comorbide chez les patients bipolaires.

Dickstein et al. (129) ont comparé les scores de SNM dans une population pédiatrique entre 27 patients bipolaires, 17 patients ayant un TDAH et 20 sujets contrôles. Parmi le groupe de patients bipolaires, 14 avaient aussi un TDAH. Les scores de SNM étaient significativement plus élevés chez les patients bipolaires par rapport au groupe contrôle et par rapport au groupe TDAH. Les patients bipolaires avec un TDAH comorbide avaient plus de SNM que les patients ayant seulement un TDAH. Le sous-groupe de patients bipolaires sans TDAH avait aussi plus de SNM que les patients ayant seulement un TDAH. Les patients bipolaires avec ou sans TDAH ne présentaient pas de différence significative entre eux sur le plan des SNM.

Tüysüzoglu et al (130) ont évalué les SNM chez 60 patients bipolaires, dont 13 avec un TDAH comorbide, et 33 contrôles sains. Ils retrouvaient plus de SNM chez les patients bipolaires avec un TDAH que chez les patients bipolaires sans TDAH, qui eux-mêmes avaient des scores de SNM plus élevés que les sujets contrôles.

III.1.4. Évaluation des SNM dans des sous-groupes de patients bipolaires

Peu d'études ont étudié les SNM en distinguant des sous-groupes de patients bipolaires.

Deux études comparaient les SNM dans 2 sous-groupes de patients bipolaires, avec ou sans antécédent de caractéristiques psychotiques, et des sujets contrôles (131,132). Dans ces deux études, les patients bipolaires présentaient plus de SNM que les sujets contrôles, et les patients avec antécédent d'épisode thymique avec caractéristiques psychotiques avaient plus de SNM que les patients qui n'avaient jamais présenté de symptômes psychotiques.

La méta-analyse de Bora incluait ces études, et une analyse préliminaire de l'effet des symptômes psychotiques a été réalisée et suggère que les scores de SNM des patients bipolaires ayant présenté des symptômes psychotiques ne seraient pas significativement différents des patients schizophrènes.

III.1.5. SNM et premier épisode psychotique

D'autres études se sont intéressées à des patients présentant un premier épisode psychotique, la présence des symptômes psychotiques semblant être corrélée à une majoration de l'intensité des SNM, et ont ensuite comparé les SNM en fonction du diagnostic posé à la suite de ce premier épisode.

Quinn et al. (133) ont notamment comparé les SNM chez 83 patients schizophrènes, 28 patients présentant un trouble schizo-affectif et 52 patients bipolaires, en utilisant la NES et la Rossi Scale. Il s'agissait de patients ayant tous présenté un premier épisode psychotique. On retrouvait plus de SNM chez les patients schizophrènes que chez les patients avec un trouble schizo-affectif, qui eux-mêmes présentaient plus de SNM que les patients bipolaires.

Whitty et al. (134) se sont aussi intéressés à une cohorte de 250 patients ayant présenté un premier épisode psychotique et ont évalué les signes neurologiques mineurs avec la CNE (Rossi scale) au moment de ce premier épisode puis 4 ans après. Parmi les 103 patients finalement inclus dans l'étude, 3 sous-groupes étaient déterminés en fonction du diagnostic : un groupe de 66 patients schizophrènes, un groupe de 13 patients bipolaires et un troisième groupe de patients qui comportait 5 patients présentant un EDC avec caractéristiques psychotiques, 9 avec un trouble délirant persistant, 8 cas de psychopharmacose et 2 troubles psychotiques non spécifiés. Ils ont également voulu étudier les facteurs favorisant la présence de SNM pour chaque groupe. À l'évaluation initiale, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes concernant les SNM. Les facteurs qui influençaient les SNM à l'évaluation initiale étaient l'intensité symptomatique pour tous les patients, et une latéralité mixte pour le groupe de patients schizophrènes. Une amélioration des SNM était notée à 4 ans pour tous les groupes, qui présentaient également une amélioration clinique globale. La persistance de SNM à des scores élevés était liée à la présence de symptômes négatifs et associée à un moins bon pronostic fonctionnel.

III.1.6. Influence de la symptomatologie thymique, de l'âge et des traitements sur les SNM dans le trouble bipolaire

Une grande partie des études a cherché à évaluer les SNM chez des patients bipolaires euthymiques, les SNM pouvant être majorés par la présence de symptômes et pas uniquement les symptômes psychotiques. Toutes ces études retrouvaient tout de même plus de SNM chez les patients bipolaires par rapport aux apparentés sains et aux sujets contrôles (7,114-115,120-121,124,127-128,135-136).

Basu et al (113) se sont intéressés à une population d'enfants et d'adolescents d'âges allant de 8 à 18 ans, et ont comparé les SNM mesurés avec la CNI entre des patients bipolaires et des contrôles sains. Ils retrouvaient plus de SNM chez les patients bipolaires que chez les sujets contrôles, et retrouvaient une corrélation entre le score total de SNM et l'intensité de la symptomatologie.

Dimitri-Valente et al. (123) ont comparé 69 patients bipolaires à 67 patients schizophrènes et 50 sujets contrôles, chez qui les SNM ont été évalués avec la NES. Les patients schizophrènes présentaient plus de SNM que les patients bipolaires, qui présentaient eux plus de SNM que les sujets contrôles. Le statut symptomatique était pris en compte pour les deux groupes de patients et l'intensité des SNM était corrélée positivement avec l'intensité symptomatique.

Cette même étude retrouvait également une absence de corrélation entre l'intensité des SNM et la présence ou non de traitement antipsychotique.

Goswami et al. (135) se sont intéressés à l'évolution des SNM avec l'âge chez 53 patients bipolaires et 53 sujets contrôles, et notaient une augmentation avec l'âge des signes neurologiques mineurs chez les sujets contrôles, alors que chez les patients bipolaires les SNM étaient présents quel que soit l'âge et leur intensité n'était pas corrélée à l'âge.

III.1.7. Déficits moteurs dans le trouble bipolaire

Chrobak et al. (7) se sont penchés de façon plus large sur les similarités des déficits moteurs retrouvés dans le trouble bipolaire et la schizophrénie, et ont évalué chez 33 patients bipolaires, 33 patients schizophrènes et 31 sujets contrôles les SNM, les signes cérébelleux mineurs et

l'apprentissage moteur implicite. En effet, les SNM coexistent avec une dysfonction cérébelleuse, et cette étude reprend le concept de signes cérébelleux mineurs (ou doux), introduit en 2006 par Varambally et al (137), qui désigne un ensemble de signes neurologiques spécifiques de la dysfonction cérébelleuse. Les signes cérébelleux mineurs sont évalués dans cette étude à l'aide de l'International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) qui évalue la posture, les fonctions cinétiques, l'ataxie des membres, la dysarthrie et la dysfonction oculomotrice. L'apprentissage moteur implicite consiste en l'amélioration de la réalisation de séquences motrices complexes lorsqu'elles sont répétées sans que le sujet ait conscience d'acquérir de nouvelles compétences. Il était mesuré dans cette étude par la *serial reaction time task* (SRTT). Le cluster 1 comportait Presque la totalité des sujets contrôles et quelques patients, et était divisé en cluster 1HC (healthy controls) et cluster 1P (patients). Le Cluster 1 était caractérisé par un temps de réaction plus court et peu d'erreurs. Les patients bipolaires et schizophrènes du cluster 1P, bien que présentant un bon niveau d'apprentissage moteur implicite, avaient plus de SNM et de signes cérébelleux mineurs que les sujets contrôles du cluster 1HC. Dans les clusters 2 et 3, les patients bipolaires et schizophrènes étaient répartis dans des proportions similaires. Dans le cluster 2, le temps de réaction à la SRTT était significativement allongé mais le nombre d'erreurs était comparable au cluster 1. Le cluster 3 regroupait les participants ayant un temps de réaction soit normal soit ralenti, mais présentant un nombre d'erreurs significativement augmenté. Aucun des clusters n'était composé majoritairement de patients d'un diagnostic en particulier. Cette étude suggère que les déficits moteurs font partie des symptômes retrouvés fréquemment dans les deux troubles, et pourraient refléter des anomalies neurodéveloppementales ou génétiques communes.

III.1.8. Fonctionnement et SNM chez les patients bipolaires

Une étude qui comparait les SNM entre 60 patients bipolaires euthymiques et 41 contrôles retrouvait plus de SNM chez les patients par rapport aux contrôles, et retrouvait une corrélation inversement proportionnelle au niveau de fonctionnement mesuré par le questionnaire FAST (Functional Assessment Short Test), qui évalue six domaines spécifiques du fonctionnement (autonomie, fonctionnement professionnel, fonctions cognitives, statut financier, relations interpersonnelles et loisirs) (114).

Sharma et al. (120) se sont intéressés aux SNM et au fonctionnement cognitif chez les patients bipolaires de type 1 en comparaison à des apparentés au premier degré non malades et à des

sujets contrôles. Le fonctionnement cognitif était corrélé de façon inversement proportionnelle aux scores à la NES. Ces résultats suggèrent que les patients avec un moins bon fonctionnement cognitif auraient également plus de signes neurologiques mineurs. Goswami et al. en 2006 (116) avaient également retrouvé une corrélation similaire entre SNM et fonctions cognitives chez des patients bipolaires de type 1 et des sujets contrôles, ainsi qu'un handicap social d'autant plus important que le nombre et l'intensité des SNM étaient hauts.

III.2. Étude rétrospective sur les signes neurologiques mineurs comme indicateur du neurodéveloppement chez les patients bipolaires

III.2.1. Caractéristiques démographiques

Les données démographiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1.

Sexe		
Hommes	n, (%)	25 (67,6)
Femmes	n, (%)	12 (32,4)
Âge		
	moyenne, (écart-type)	39,4 (16,42)
Durée de la maladie		
	moyenne, (écart-type)	20,2 (14,17)
Type de trouble bipolaire		
TB1	n, (%)	11 (29,7)
TB2	n, (%)	18 (48,65)
TBNS	n, (%)	8 (21,65)
Latéralité		
Droitiers	n, (%)	33 (89,2)
Gauchers	n, (%)	4 (10,8)
Antécédent de caractéristiques psychotiques	n, (%)	13 (35,1)
Symptomatologie		
Euthymie	n, (%)	28 (75,7)
Épisode thymique caractérisé	n, (%)	9 (24,3)
Traitements		
Nombre total de traitements	moyenne, (écart-type)	1,6 (0,80)
Lithium	n, (%)	14 (37,8)
Antipsychotiques	n, (%)	15 (40,5)
Antiépileptiques	n, (%)	17 (45,9)
Benzodiazépines	n, (%)	10 (27)
Hypnotiques	n, (%)	3 (8,1)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques

III.2.2. Analyses univariées

Nos analyses univariées ont retrouvé une corrélation significative entre le score total à l'EPSID et le score neurodéveloppemental ($F = 8,89$; $p = 0,0053$).

Il n'y avait pas de corrélation significative entre les scores aux cluster 1 et 2, et le score total à l'EPSID, mais il existait une corrélation significative entre le score au cluster 3 et le score total à l'EPSID ($F = 5,14$; $p = 0,0298$).

Ces analyses ont également permis de rechercher les potentiels facteurs d'influence sur le score total à l'EPSID. Elles ont montré que les facteurs qui avaient un effet sur le score total à l'EPSID étaient la durée de la maladie ($F = 4,65$; $p = 0,038$), la symptomatologie ($F = 5,60$; $p = 0,008$), le type de trouble bipolaire ($F = 4,91$; $p = 0,014$) et la prise d'antiépileptiques ($F = 4,99$; $p = 0,032$). Les figures illustrant ces associations sont disponibles en annexe 2.

L'effet de l'âge sur le score total à l'EPSID n'était pas significatif ($F = 4,10$; $p = 0,0507$), mais nous l'avons tout de même inclus dans nos modèles multivariés du fait de l'impact sur les SNM rapporté dans la littérature.

III.2.3. Analyses multivariées

Nous avons retrouvé une corrélation significative entre le score neurodéveloppemental total et le score total à l'EPSID ($F = 11,21$; $p = 0,0025$). Par ailleurs, nos analyses multivariées ne retrouvaient pas d'effet significatif des covariables sur l'EPSID en dehors de la symptomatologie ($F = 4,35$; $p = 0,0234$).

Les effets du score neurodéveloppemental et des covariables incluses dans le modèle sont reportés dans le tableau 2.

Les modèles multivariés réalisés pour analyser la corrélation entre les scores à chaque Cluster et le score total à l'EPSID ont retrouvé une corrélation significative entre le score au cluster 3 et le score total à l'EPSID ($F = 7,57$; $p = 0,0107$). Le tableau 3 présente les effets du cluster 3 et des covariables sur le score total à l'EPSID.

En revanche, nos analyses multivariées ne retrouvaient pas d'association significative entre le score au Cluster 1 et le score total à l'EPSID ($F = 0,72$; $p = 0,4802$), ni entre le score au Cluster 2 et le score total à l'EPSID ($F = 2,41$; $p = 0,1326$) (cf. Annexe 3).

La figure 2 représente les effets du score neurodéveloppemental total et des scores de chaque cluster sur le score total à l'EPSID.

Du fait de la forte influence du cluster 3 sur le score total à l'EPSID, nous avons également voulu analyser l'effet des différentes variables du cluster 3 sur l'EPSID. Il existait un effet de la WURS sur le score total à l'EPSID ($F = 6,42$; $p = 0,016$). En conséquence, nous avons fait une seconde analyse en implémentant la WURS comme covariable dans le modèle de régressions multiples. De cette manière, la corrélation entre le score total à l'EPSID et le score neurodéveloppemental était toujours significative ($F = 4,11$; $p = 0,0024$). Ces analyses sont représentées en annexe 4.

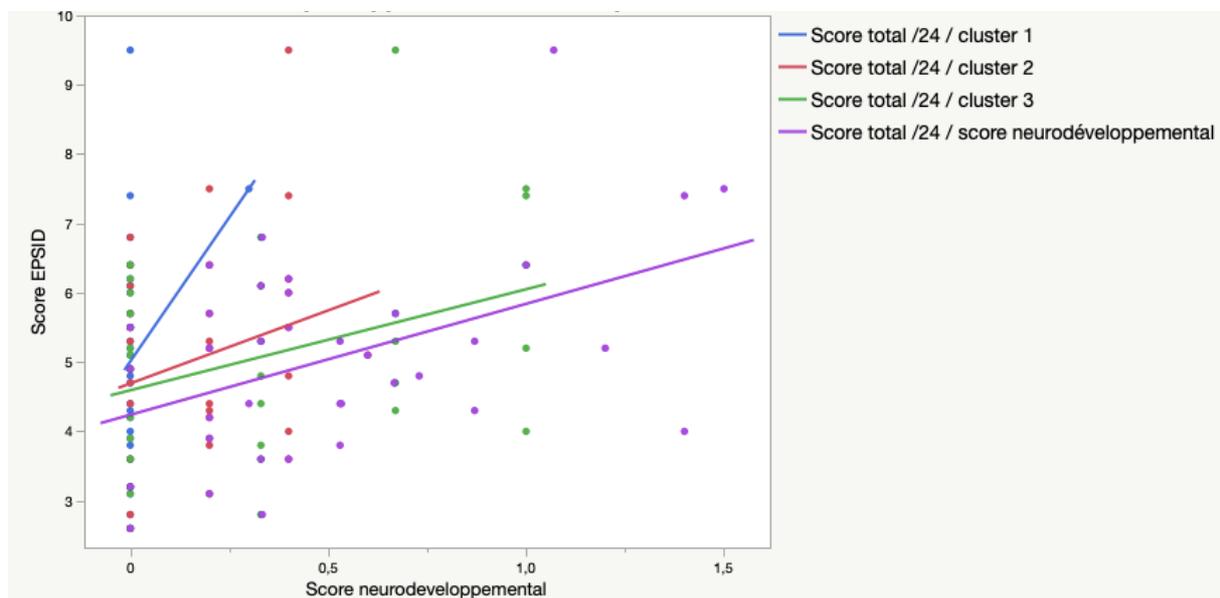


Figure 2. Corrélation entre score total à l'EPSID et score neurodéveloppemental

Variables explicatives/EPSID	Somme des carrés	Facteur F	Estimations	t ratio	p value
Score neurodéveloppemental	12,53	11,21	1,87	3,35	0,00249*
Âge	2,15	1,93	0,06	1,39	0,17685
Durée de la maladie	0,69	0,62	-0,04	-0,8	0,43802
Type de trouble bipolaire	2,24	1,01	-	-	0,37995
TB1	-	-	0,50	1,23	0,2299
TB2	-	-	-0,26	-0,98	0,3351
Symptomatologie	9,73	4,35	-	-	0,02339*
Euthymie	-	-	-0,18	-0,38	0,7101
EDC	-	-	1,31	2,21	0,0363*
Anti-épileptiques	3,89	3,48	-0,44	-1,9	0,07325

Tableau 3. Effets du score neurodéveloppemental et des covariables sur le score total à l'EPSID

Variables explicatives/EPSID	Somme des carrés	Facteur F	Estimations	t ratio	p value
Score cluster 3	9,37	7,57	1,80	2,75	0,0107*
Âge	0,28	0,23	0,02	0,48	0,6363
Durée de la maladie	0,0006	0,0004	-0,001	-0,02	0,9833
Type de trouble bipolaire	2,18	0,88	-	-	0,4265
TB1	-	-	0,42	0,98	0,3344
TB2	-	-	-0,31	-1,13	0,2687
Symptomatologie	12,18	4,92	-	-	0,0154*
Euthymie	-	-	-0,55	-1,08	0,2886
EDC	-	-	1,20	1,93	0,0644
Anti-épileptiques	3,61	2,92	-0,43	-1,71	0,0995

Tableau 3. Effets du score au cluster 3 et des covariables sur le score total à l'EPSID

Discussion

Notre revue de la littérature a permis de rassembler un nombre conséquent de preuves en faveur d'une présence des SNM chez les patients bipolaires de manière plus importante que dans la population générale, avec une intensité intermédiaire de ces SNM chez les apparentés aux patients bipolaires (87,119,127).

Nous avons également retrouvé un certain nombre de résultats en faveur d'une intensité des SNM probablement moins importante dans le trouble bipolaire que dans la schizophrénie (87), cependant il semble que les SNM soient plus présents dans le sous-groupe de patients bipolaires ayant des antécédents de symptômes psychotiques (131,132). Ce sous-groupe paraît comparable aux patients schizophrènes en termes d'importance des SNM, mais cette notion reste à ce jour peu étayée par la littérature et nécessiterait d'être étudiée plus amplement (87).

Dans la partie expérimentale de notre travail, nous avons confirmé notre critère de jugement principal en montrant une corrélation significative entre intensité des signes neurologiques mineurs et charge neurodéveloppementale chez les patients présentant un trouble bipolaire.

À notre connaissance, il s'agit à ce jour de la seule étude ayant montré directement cette corrélation. Ce résultat confirme que l'évaluation des SNM semble être un outil clinique pertinent pour repérer des patients bipolaires présentant une charge neurodéveloppementale importante.

Par ailleurs, sur le plan dimensionnel, notre étude montre que cette corrélation est plus spécifique du cluster 3 que des clusters 1 et 2. Nous avons effectivement mis en évidence une corrélation significative entre l'intensité des SNM et le score au cluster 3, et des tendances non significatives entre l'intensité des SNM et les clusters 1 et 2.

L'influence majoritaire du cluster 3, qui prend en compte les antécédents de troubles des apprentissages, les traumatismes infantiles et le TDAH peut être expliquée par la littérature pour ces différents facteurs. On retrouve effectivement plus de SNM chez les enfants présentant des troubles des apprentissages que dans le reste de la population pédiatrique (100). En outre, les SNM sont surreprésentés chez les personnes présentant un trouble de stress post-traumatique (97), et le lien entre traumatismes infantiles et trouble de stress-post traumatique est quant à lui bien établi (138). Une étude s'est également penchée sur le sujet des SNM chez les personnes ayant été exposées à des événements traumatisants. Dans le cas de cette étude il s'agissait de soldats ayant combattu lors de la guerre du Vietnam et d'adultes ayant subi des violences

sexuelles dans l'enfance. Dans cette étude, les patients qui présentaient significativement plus de SNM que les autres étaient ceux présentant un trouble de stress post-traumatique constitué, indépendamment du type d'évènement traumatique (139). La prévalence accrue des SNM dans le TDAH est quant à elle plus largement documentée dans la littérature (94,140-142). De ce fait, une limite potentielle de notre étude pourrait être que la corrélation observée entre SNM et charge neurodéveloppementale chez les patients bipolaires serait simplement le reflet de l'existence d'un TDAH comorbide. Néanmoins, les différentes données rapportées dans la littérature suggèrent que les SNM seraient un signe clinique présent dans chacune de ces pathologies indépendamment l'une de l'autre. C'est ce que retrouvent les études mentionnées dans notre revue de la littérature, bien que réalisées sur de faibles échantillons de patients. Les patients bipolaires semblent avoir plus de SNM que les patients présentant un TDAH, mais l'existence d'un TDAH comorbide pourrait majorer l'intensité et le nombre de ces SNM chez les patients bipolaires (121,129).

En conséquence, dans notre étude nous avons confirmé à l'aide d'une nouvelle analyse que la corrélation entre intensité des SNM et charge neurodéveloppementale existait toujours lorsqu'on prenait en compte le TDAH comme potentiel facteur confondant.

L'absence de corrélation significative entre intensité des SNM et les cluster 1 et 2 pourrait quant à elle s'expliquer par un manque de puissance statistique, le nombre de patient inclus dans l'étude étant assez faible.

Nous avons également retrouvé dans nos analyses que les patients symptomatiques avaient plus de SNM que les patients euthymiques, et que les SNM augmentaient avec la durée de la maladie, ce qui est concordant avec ce qui est retrouvé dans la littérature au sujet des SNM (74). Cependant, à la différence de la majorité des études au sujet des SNM, nous n'avons pas montré d'impact de l'âge sur les scores à l'EPSID, mais cela pourrait être dû au un manque de puissance de notre étude.

En ce qui concerne le type de trouble bipolaire, on observait dans notre étude que les patients présentant un trouble bipolaire non spécifié avaient des scores totaux à l'EPSID plus élevés que les patients bipolaires de type 1 ou 2.

Cependant on ne retrouve pas dans la littérature de comparaison des SNM entre les différents types de troubles bipolaires qui pourrait permettre d'expliquer la différence que nous avons observée. On note également que la majorité des études sélectionnait uniquement des patients présentant des troubles bipolaires de type 1, (113,114) (116-118) (120,122) (125-127)

(130,136,143,144), ce qui réduit les connaissances sur les SNM chez les patients présentant un trouble du spectre bipolaire au sens large.

On pourrait considérer que des fluctuations d'échantillonnage sont à l'origine de notre résultat, et il pourrait être intéressant de comparer les profils de SNM entre les différents types de trouble bipolaire. En effet, les patients présentant des troubles bipolaires non spécifiés présentent généralement des tableaux cliniques plus frustes et leur diagnostic est moins évident que pour les troubles bipolaires de type 1 et 2 (1). Les SNM pourraient constituer un outil supplémentaire permettant d'aider au diagnostic de ces patients, en faisant le diagnostic différentiel avec un trouble dépressif récurrent. Notre revue de la littérature a retrouvé seulement deux études qui s'intéressaient spécifiquement au potentiel des SNM pour différencier le trouble bipolaire de la dépression. Zhao et al (128) retrouvaient une différence significative en ce qui concerne les SNM entre les patients bipolaires et les patients présentant une dépression unipolaire, mais Sagheer et al (119) ne retrouvaient cette différence que pour les dimensions intégration sensorielle et réalisation de séquences d'actes moteurs complexes. Ces deux études avaient toutes deux sélectionné des patients bipolaires euthymiques et n'ayant jamais présenté de symptômes psychotiques, ce qui les rend comparables. Néanmoins, elles incluaient peu de patients dans chaque groupe, ce qui pourrait expliquer la divergence de leurs résultats au niveau des scores totaux de SNM du fait d'un manque de puissance. De plus, on sait que la présence de symptômes psychiatriques de façon générale peut majorer les SNM (74), et les deux études ont comparé des patients bipolaires euthymiques à des patients présentant une dépression unipolaire dont certains étaient symptomatiques au moment de l'évaluation des SNM. Il pourrait être intéressant que des travaux ultérieurs de plus grande ampleur puissent s'atteler à tenter de montrer cette différence d'intensité des SNM entre patients bipolaires et dépression unipolaire.

Nous n'avons pas montré d'impact de l'antécédent d'épisode thymique avec caractéristiques psychotiques sur les SNM, ni sur le score neurodéveloppemental. Pourtant, une grande partie des recherches au sujet de l'hypothèse neurodéveloppementale du trouble bipolaire retrouve un plus grand nombre d'anomalies neurodéveloppementales chez les patients bipolaires ayant présenté des symptômes psychotiques lors d'épisodes antérieurs (5). De même, nous avons déjà rappelé que les seules études qui comparaient les SNM dans des sous-groupes de patients bipolaires (131,132) utilisaient cette distinction et retrouvaient plus de SNM chez les patients bipolaires avec antécédents de symptômes psychotiques que chez les patients bipolaires n'en ayant jamais présenté. Le manque de puissance de notre étude pourrait être à l'origine de la divergence de notre résultat avec les éléments rapportés dans la littérature.

Les patients traités par anti-épileptiques avaient également plus de SNM que les autres patients. En effet, les traitements anti-épileptiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables neuropsychiatriques, principalement au niveau cognitif et comportemental (145), mais entraînent aussi fréquemment un ralentissement psychomoteur notable (146). La prise de lithium et de benzodiazépines n'avait pas d'impact sur l'intensité des SNM dans notre étude, alors que l'on aurait pu s'attendre à un effet de ces traitements sur certaines composantes des SNM, les tremblements étant fréquents avec un traitement par lithium (147), et les benzodiazépines pouvant gêner les performances motrices et notamment la dextérité manuelle (148).

Il existe des limites liées à la conception de notre étude. En effet, nous avons déjà mentionné que le faible nombre de patients inclus dans cette étude est à l'origine d'un certain manque de puissance.

De plus, il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, ce qui peut entraîner des biais. Le recueil des données liées au neurodéveloppement a été réalisé sur dossier, ce qui ne permet pas d'éviter le risque d'erreurs ayant pu survenir lors du recueil des informations. La mesure des SNM par l'EPSID pourrait également être responsable d'un manque de reproductibilité de nos résultats, cette échelle n'étant pas utilisée dans les différentes études citées dans notre revue de la littérature. Cependant, il est important de noter que cette échelle a été construite à partir de 12 échelles de SNM validées et très fréquemment utilisées dans la littérature, et reprend la très grande majorité des items retrouvés dans ces échelles (112). De plus, les SNM ont été évalués par différents examinateurs, mais le risque de variabilité inter-examineur a été prévenu par les auteurs de l'EPSID qui ont fourni un descriptif le plus détaillé possible pour chaque note pouvant être attribuée à chaque item de l'échelle (111). En ce qui concerne les biais de confusion, nous les avons minimisés en prenant en compte les potentiels facteurs confondants dans nos modèles multivariés.

À l'avenir, il pourrait être intéressant de réaliser une étude cette fois-ci prospective afin de pouvoir analyser la corrélation entre intensité des SNM et charge neurodéveloppementale chez plus de patients bipolaires.

Si ce lien est mis en évidence dans d'autres travaux, l'évaluation des SNM pourrait représenter un outil simple à utiliser en pratique clinique pour distinguer les patients présentant un phénotype neurodéveloppemental.

On pourrait également chercher à vérifier si cette corrélation existe pour chacune des dimensions du score neurodéveloppemental représentées par les différents clusters, ou si elle est spécifique d'un seul de ces clusters.

Dans une perspective de stratification des troubles bipolaires, l'approche dimensionnelle grâce au score neurodéveloppemental pourrait permettre non seulement de différencier les patients présentant un phénotype neurodéveloppemental, mais ce phénotype pourrait également être précisé en différentes catégories en fonction des dimensions pouvant prédominer chez certains patients. En fonction du lien entre SNM et chacune de ces dimensions, s'il s'avère que l'association est particulièrement forte pour un seul cluster, l'intensité des SNM pourrait représenter un élément permettant de distinguer un sous-type précis de trouble bipolaire.

D'autre part, il pourrait aussi être intéressant d'analyser le lien entre l'intensité des SNM et le pronostic du trouble bipolaire, les patients bipolaires présentant plus d'anomalies neurodéveloppementales semblant avoir des troubles bipolaires de pronostic plus sévère (23).

Conclusion

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique complexe du fait de son hétérogénéité phénotypique.

L'optimisation de sa prise en charge nécessite le développement d'outils permettant un diagnostic plus précoce et plus précis. Cela implique auparavant l'identification de phénotypes bien définis.

C'est dans ce but que de nombreux auteurs ont recherché des endophénotypes du trouble bipolaire, qui pourraient être identifiés par certains signes cliniques et des biomarqueurs.

Ainsi, l'hypothèse neurodéveloppementale semble représenter une perspective intéressante de stratification des troubles bipolaires.

Les signes neurologiques mineurs constituent un marqueur clinique de vulnérabilité à la survenue de plusieurs troubles psychiatriques et ont fait l'objet d'un intérêt particulier dans le cadre du modèle neurodéveloppemental du trouble bipolaire.

Notre revue de la littérature a permis de rassembler un certain nombre d'arguments en faveur d'une présence accrue des signes neurologiques mineurs chez les patients bipolaires par rapport à la population générale. Les différentes études que nous avons retrouvées présentaient des résultats cohérents et reproductibles, mais peu d'études ont cherché à utiliser les signes neurologiques mineurs pour différencier des sous-groupes de patients bipolaires.

Notre travail expérimental est à notre connaissance la seule étude ayant fait le lien directement entre intensité des signes neurologiques mineurs et intensité de la charge neurodéveloppementale chez des patients bipolaires. Ce résultat confirme que ces marqueurs cliniques, qui sont simples à rechercher en pratique, semblent refléter la charge neurodéveloppementale des patients bipolaires.

Il faudrait cependant pouvoir répliquer ces résultats de manière prospective sur une cohorte comportant plus de patients, mais les signes neurologiques mineurs semblent représenter un outil de choix pouvant être utilisé lors de futurs travaux s'attendant à la stratification des troubles bipolaires en phénotypes précis.

ANNEXES

Annexe 1

L'EPSID

EPSiD - Evaluation Psychomotrice des Signes Doux

Adeline Marionneau, Marie-Laure Servant, Jean-Michel Albaret – décembre 2016
Institut de Formation en Psychomotricité de Toulouse

Feuille de notation

Nom et prénom :

Date de l'examen :

Note totale évaluation :

Date de naissance :

Préambule à l'évaluation

I Tempo

1. **Tempo spontané** (pas de démonstration)

2. **Tempo le plus rapide possible** (pas de démonstration)

Tempo spontané ≤ vitesse normale ≤ Tempo rapide

Vitesse < Tempo spontané → vitesse ralentie



Tempo

Spontané (20 tapes).	
Rapide (20 tapes).	

Évaluation

1 Démarche (20 m)

1. Démarche : membres inférieurs

Normal, tourne aisément.	0
Un peu lente, hésitante ou à pas courts avec une faible élévation.	1
Difficile, besoin d'aide (irrégularité ou asymétrie du pas, déviation, blocage, festination, glisse non dynamique du pied sur le sol).	2
Impossible ou presque impossible même avec aide.	3

2. Démarche : membres supérieurs

D		G
0	Normale.	0
0.5	Diminution du ballant du bras à la marche.	0.5
1	Absence de ballant du bras et démarche raide.	1
1.5	Absence du ballant du bras, posture voutée et anomalies de la marche (traîne des pieds, progresse par propulsion, rétropropulsion).	1.5

2 Marche sur la pointe des pieds (2m sur une ligne)

Erreurs : - déviation du pied de la ligne, perte de contact entre le pied et la ligne
- mouvement des bras pour se rééquilibrer

Pas d'erreurs.	0
Bras utilisés pour maintenir l'équilibre, pas de déviation, 2 erreurs au maximum.	1
Déviation due à une perte d'équilibre et/ou nombreuses erreurs.	2
Épreuve impossible à réaliser.	3

3 Marche sur les talons (2m sur une ligne)

Erreurs : - déviation du pied de la ligne, perte de contact entre le pied et la ligne
- mouvement des bras pour se rééquilibrer

Pas d'erreurs.	0
Bras utilisés pour maintenir l'équilibre, pas de déviation, 2 erreurs au maximum.	1
Déviation due à une perte d'équilibre et/ou nombreuses erreurs.	2
Épreuve impossible à réaliser.	3

4 Marche en éversion et en inversion (2m sur une ligne)

Erreurs : - déviation de l'axe et de la position du pied
- mouvement des bras pour se rééquilibrer

Éversion		Inversion
0	Pas d'erreurs.	0
1	Bras utilisés pour maintenir l'équilibre, pas de déviation, 2 erreurs au maximum.	1
2	Déviation due à une perte d'équilibre et/ou nombreuses erreurs.	2
3	Épreuve impossible à réaliser.	3

5 Marche talon-pointe en avant et en arrière (2m sur une ligne)

Erreurs : - déviation du pied de la ligne, perte de contact de l'une des extrémités du pied avec la ligne
- les pieds ne se touchent pas
- mouvement des bras pour se rééquilibrer

	Avant	Arrière
Pas d'erreurs.	0	0
Bras utilisés pour maintenir l'équilibre, pas de déviation, 2 erreurs au maximum.	1	1
Déviation due à une perte d'équilibre et/ou nombreuses erreurs.	2	2
Épreuve impossible à réaliser.	3	3

Observations

EPSiD - Evaluation Psychomotrice des Signes Doux

6 Sauts sur un pied (10 sauts)

Erreurs : - sortie du périmètre du carré
 - utilisation des mains pour se rééquilibrer
 - interruption du rythme

D		G
0	Pas d'erreurs.	0
0.5	1 erreur.	0.5
1	2 erreurs.	1
1.5	3 erreurs ou plus, ou épreuve impossible à réaliser.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère .	
	Dysrythmie nette.	

7 Équilibre unipodal (15 s)



1. Équilibre unipodal : Stabilité

D		G
0	Stable pendant 15 s sans mouvement de bras.	0
0.5	Stable au moins 10 s et/ou mouvements de bras pour rééquilibrer.	0.5
1	Stable de 5 à 9 s.	1
1.5	Stabilité < à 5 s ou épreuve impossible.	1.5

2. Équilibre unipodal : Temps total et 1^{er} temps d'équilibration

D		G
	Temps du 1er rééquilibrage (mouvement bras/jambe) en seconde.	
	Temps total (pied au sol) en seconde.	

8 Épreuve de Romberg YF (20 s)



1. Romberg : Stabilité

0	La stabilité posturale est normale	0
1	Légère instabilité lorsque le patient est poussé en arrière mais les pieds ne bougent pas et il se rattrape sans aide.	1
2	Le patient serait tombé sans l'aide de l'examineur une fois poussé vers l'arrière, ou met un pied en arrière.	2
3	Chute spontanée ou déplacement du pied pour maintenir l'équilibre (maintien position < 20 s).	3

2. Romberg : Mouvements involontaires

Observations

Membre sup. D		Membre sup. G
0	Pas de mouvement perceptible de doigts, mains ou bras.	0
0.5	Légers mouvements des doigts (perte de l'écart, flottement).	0.5
1	Mouvements étendus aux mains (pronation, flottement).	1
1.5	Mouvements étendus aux bras (descente, flottement).	1.5

9 Persistance à la tâche - Protrusion de la langue YF (15 s)



0	15 secondes ou plus.	0
1	10 - 14 secondes.	1
2	5 - 9 secondes.	2
3	Moins de 4 secondes ou impossible.	3

Mouvements anormaux de la langue

--

10 Diadococinésie



Temps (10 prono-supinations)

D		G

Vitesse

D		G
0	Vitesse normale.	0
0.5	Léger ralentissement.	0.5
1	Vitesse ralentie.	1
1.5	Épreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration.	1.5

Syncinésies d'imitation

D		G
0	Absence.	0
0.5	Syncinésies légères.	0.5
1	Syncinésies modérées.	1
1.5	Syncinésies marquées.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère.	
	Dysrythmie nette.	

Observations

11 Fermer et ouvrir les mains alternativement



Observations

Temps (x 10 mouvements)

D	
G	

Vitesse

Vitesse normale.	0
Léger ralentissement.	1
Vitesse ralentie globalement.	2
Épreuve effectuée difficilement ou impossible à effectuer.	3

Dysrythmie

Absence.	
Dysrythmie légère.	
Dysrythmie nette.	

12 Examen du tonus des membres supérieurs (Mobilisation articulaire passive)

Rigidité membre G	Poignet	Coude	Épaule
Normale.	0	0	0
Rigidité et résistance légère.	0.5	0.5	0.5
Rigidité moyenne, mouvements passifs difficiles.	1	1	1
Rigidité et résistance extrêmes, articulation presque gelée.	1.5	1.5	1.5

Rigidité membre D	Poignet	Coude	Épaule
Normale.			
Rigidité et résistance légère.	0.5	0.5	0.5
Rigidité moyenne, mouvements passifs difficiles.	1	1	1
Rigidité et résistance extrêmes, articulation presque gelée.	1.5	1.5	1.5

13 Ballant des membres supérieurs (Chute des bras et des épaules)

Chute	Bras D	Bras G	Épaule D	Épaule G
Normale. Chute libre et balancement libre. Fort claquement et rebond pour le bras.	0	0	0	0
Chute ralentie. Diminution du ballant. Pas de rebond pour le bras.	0.5	0.5	0.5	0.5
Chute très ralentie. Limitation du ballant important. Aucun claquement pour le bras.	1	1	1	1
Le membre tombe difficilement, comme avec résistance ; pas de ballant.	1.5	1.5	1.5	1.5

14 Examen du tonus des membres inférieurs (Mobilisation articulaire passive)

Rigidité membre G	Hanche	Genou	Cheville
Normale.	0	0	0
Rigidité et résistance légère.	0.5	0.5	0.5
Rigidité moyenne, mouvements passifs difficiles.	1	1	1
Rigidité et résistance extrêmes, articulation presque gelée.	1.5	1.5	1.5

Rigidité membre D	Hanche	Genou	Cheville
Normale.	0	0	0
Rigidité et résistance légère.	0.5	0.5	0.5
Rigidité moyenne, mouvements passifs difficiles.	1	1	1
Rigidité et résistance extrêmes, articulation presque gelée.	1.5	1.5	1.5

15 Ballant des membres inférieurs

Chute	Jambe D	Jambe G
La jambe balance librement.	0	0
Diminution du ballant des jambes.	0.5	0.5
Résistance et limitation marquée du ballant.	1	1
Absence de ballant.	1.5	1.5

16 Latéralité manuelle (cf. questionnaire d'Oldfield)

Mettre 2 « x » si le sujet utilise exclusivement cette main pour faire l'action ; Mettre 1 « x » si c'est la main préférentielle ; Mettre 1 « x » à droite et 1 « x » à gauche si l'utilisation est indifférenciée.

« Montrez-moi comment vous... »	Main D	Main G
écrivez ?		
dessinez ?		
lancez une balle ?		
coupez avec des ciseaux ?		
vous brossez les dents ?		
coupez du pain avec un couteau ?		
mangez la soupe avec une cuillère ?		
balayez ? (noter la main du dessus)		
dévissez une bouteille ?		
craquez une allumette ?		

QL (quotient de latéralité) :

$$\frac{[(\text{nombre de « x » à droite}) - (\text{nombre de « x » à gauche})]}{\text{nombre total de « x »}} \times 100$$

17 Latéralité pédestre

« Montrez-moi comment vous... »	Pied D	Pied G
shootez dans une balle ?		
écrasez un morceau de biscuit par terre ?		

18 Latéralité oculaire

« Montrez-moi comment vous... »	Œil D	Œil G
regardez au travers du trou de la feuille.		

19 Épreuve doigt-nez

1. Épreuve doigt-nez : YO (X3)

D		G
0	Normale.	0
0.5	Une erreur.	0.5
1	Deux erreurs.	1
1.5	Trois erreurs.	1.5

2. Épreuve doigt-nez : YF (X3)

D		G
0	Normale.	0
0.5	Une erreur.	0.5
1	Deux erreurs.	1
1.5	Trois erreurs.	1.5

20 Tapping pouce-index



Temps (x 20 tapes pouce-index)

D	
G	

Vitesse

D		G
0	Vitesse normale.	0
0.5	Léger ralentissement.	0.5
1	Vitesse ralentie.	1
1.5	Épreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration.	1.5

Syncinésies d'imitation

D		G
0	Absence.	0
0.5	Syncinésies légères.	0.5
1	Syncinésies modérées.	1
1.5	Syncinésies marquées.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère.	
	Dysrythmie nette.	

21 Opposition doigts-pouce



Temps (3 aller-retour)

D	
G	

Vitesse

D		G
0	Vitesse normale.	0
0.5	Léger ralentissement.	0.5
1	Vitesse ralentie.	1
1.5	Épreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration.	1.5

Syncinésies d'imitation

D		G
0	Absence.	0
0.5	Syncinésies légères.	0.5
1	Syncinésies modérées.	1
1.5	Syncinésies marquées.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère.	
	Dysrythmie nette.	

Observations

**22 Pronation-supination****Temps (x 10 prono-supinations)**

D	
G	

Vitesse

D		G
0	Vitesse normale.	0
0.5	Léger ralentissement.	0.5
1	Vitesse ralentie.	1
1.5	Épreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration.	1.5

Syncinésies d'imitation

D		G
0	Absence.	0
0.5	Syncinésies légères.	0.5
1	Syncinésies modérées.	1
1.5	Syncinésies marquées.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère.	
	Dysrythmie nette.	

23 Épreuve poing-tranche-paume**Temps (x 5 séquences « poing-tranche-paume »)**

D	
G	

Vitesse

D		G
0	Vitesse normale.	0
0.5	Léger ralentissement.	0.5
1	Vitesse ralentie.	1
1.5	Épreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration.	1.5

Syncinésies d'imitation

D		G
0	Absence.	0
0.5	Syncinésies légères.	0.5
1	Syncinésies modérées.	1
1.5	Syncinésies marquées.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère.	
	Dysrythmie nette.	

24 Tapes de pied**Temps (x 20 tapes de pied)**

D	
G	

Vitesse

D		G
0	Vitesse normale.	0
0.5	Léger ralentissement.	0.5
1	Vitesse ralentie.	1
1.5	Épreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration.	1.5

Syncinésies d'imitation

D		G
0	Absence.	0
0.5	Syncinésies légères.	0.5
1	Syncinésies modérées.	1
1.5	Syncinésies marquées.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère.	
	Dysrythmie nette.	

25 Tapes talon-pointe**Temps (x 10 tapes talon-pointe)**

D	
G	

Observations

Vitesse

D		G
0	Vitesse normale.	0
0.5	Léger ralentissement.	0.5
1	Vitesse ralentie.	1
1.5	Épreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration.	1.5

Syncinésies d'imitation

D		G
0	Absence.	0
0.5	Syncinésies légères.	0.5
1	Syncinésies modérées.	1
1.5	Syncinésies marquées.	1.5

Dysrythmie

D		G
	Absence.	
	Dysrythmie légère.	
	Dysrythmie nette.	

26 Reconnaissance droite-gauche sur soi (Mettre une croix à côté des items échoués)

- a) Montrez-moi votre main gauche ; b) Montrez-moi votre pied droit
c) Touchez votre nez avec votre main droite ; d) Touchez votre oreille droite avec votre main gauche

Aucune erreur.	0
1 erreur.	1
2 erreurs.	2
3 erreurs ou plus.	3

27 Reconnaissance droite-gauche sur autrui (Mettre une croix à côté des items échoués)

- a) Pointez mon genou gauche ; b) Pointez ma main gauche (de dos ; bras tendus) ;
c) Pointez ma main droite (de face ; bras croisés) ; d) Pointez ma main droite (de dos ; bras croisés)

Aucune erreur.	0
1 erreur.	1
2 erreurs.	2
3 erreurs ou plus.	3

28 Stéréognosie YF (Barrer les items échoués)

Set 1 main D : une clef, une pièce, un bouton ; Set 2 main G : une pile, un dé, une pince à linge.

D		G
0	Aucune erreur.	0
0.5	Une erreur.	0.5
1	Deux erreurs.	1
1.5	Trois erreurs.	1.5

29 Extinction YF (Barrer les items échoués)

- a) Main D ; b) Main G ; c) Joue D ; d) Joue G ; e) Main D + Joue G ; f) Main G + Joue G ;
g) Main G + Joue D ; h) Main D + Joue D ; i) Main D + Main G ; j) Joue D + Joue G

Aucune erreur.	0
1 erreur.	1
2 erreurs.	2
3 erreurs ou plus.	3

30 Graphesthésie YF (Barrer les items échoués sans signaler au sujet ses erreurs)

- a) carré → main D ; b) croix → main D ; c) croix → main G ; d) 3 → main G ;
e) rond → main D ; f) rond → main G ; g) carré → main G ; h) 3 → main D

D		G
0	Aucune erreur.	0
0.5	1 erreur.	0.5
1	2 erreurs.	1
1.5	3 erreurs ou plus.	1.5

II Notation des syncinésies en miroir (Évaluées à 7 items : 10, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

Absence = pas de mouvements en miroirs perceptibles.
Syncinésies légères = de légères secousses d'accompagnement apparaissent de façon intermittente (le transfert passif de mouvement ou les tremblements ne sont pas significatifs).
Syncinésies modérées = saccades fréquentes et claires des extrémités opposées.
Syncinésies marquées = apparition de mouvements similaires à ceux exécutés par le membre actif.

III Dysrythmie (Évaluée à 9 items : 6, 10, 11, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

D		G
0	Absence.	0
0.5	Dysrythmie discrète à une épreuve.	0.5
1	Dysrythmie nette à une épreuve et/ou dysrythmies discrètes à plusieurs épreuves.	1
1.5	Dysrythmies nettes à plusieurs épreuves.	1.5

EPSiD - Evaluation Psychomotrice des Signes Doux

Adeline Marionneau, Marie-Laure Servant, Jean-Michel Albaret

Institut de Formation en Psychomotricité de Toulouse

Décembre 2016

Matériel

- 1 chronomètre
- 1 maître ruban de couleur pour réaliser une ligne de 2 mètres et les marquages au sol
- 2 crayons de papier
- 1 dé
- 1 clé
- 1 pièce de monnaie
- 1 pile
- 1 bouton
- 1 épingle à linge
- une feuille avec un trou de 5 centimètres de diamètre au centre.

Consignes

Préambule à l'évaluation

I Tempo

Noter à l'aide d'un chronomètre le temps en seconde mis par le sujet pour effectuer vingt tapes successives en tempo spontané et en tempo rapide. Ceci servira de référentiel pour évaluer la vitesse cotée dans les items suivants.

1. Tempo spontané (pas de démonstration).

« Vous allez frapper avec le crayon sur la table, de façon régulière, jusqu'à ce que je vous dise "stop". »

2. Tempo le plus rapide possible (pas de démonstration).

« Maintenant, vous allez frapper avec le crayon sur la table, le plus rapidement possible, jusqu'à ce que je vous dise "stop". »

Évaluation

1 Démarche

Évaluée sur une distance de 20 mètres avec 10 mètres pour l'aller, demi-tour et 10 mètres pour le retour. Le patient doit marcher à son rythme habituel. L'examineur devra prêter attention à la dynamique du patient, la longueur de ses foulées, la coordination et les mouvements de bras.

1. Démarche : membres inférieurs

« Pouvez-vous marcher quelques pas » (10 mètres) « Très bien, maintenant, s'il vous plaît, faites demi-tour. »

2. Démarche : membres supérieurs

Observer le ballant des bras et l'allure générale lors de la marche.

2 Marche sur la pointe des pieds

Le sujet doit marcher sur la pointe des pieds sur une distance de 2 mètres. Ses bras doivent être le long du corps. La distance à réaliser est tracée au sol.

« Je veux que vous marchiez sur les pointes de pieds, comme ceci (démonstration).

Les bras doivent rester le long du corps. Faites bien attention de rester sur la ligne. Prêt ? Allez-y. »

3 Marche sur les talons

Le sujet doit marcher sur les talons sur une distance de 2 mètres. Ses bras doivent rester le long du corps. La distance à réaliser est tracée au sol.

« Je veux que vous marchiez sur tes talons comme ceci (démonstration). Vous devez garder les bras le long du corps.

Faites bien attention de rester sur la ligne. Prêt ? Allez-y. »

4 Marche en éversion et en inversion

Le sujet doit marcher en éversion (marche sur la tranche interne du pied) sur une distance de 2 mètres, et revenir en marchant en inversion (marche sur la tranche externe du pied). La distance à réaliser est tracée au sol par une ligne. Les pieds seront situés de part et d'autre de cette ligne durant le déplacement.

« Maintenant, marchez comme ceci (démonstration de l'éversion). Vous devez aller jusqu'au bout de la ligne.

Gardez bien les bras le long du corps et faites attention de suivre la ligne. »

« Très bien, maintenant marchez comme ceci (démonstration de l'inversion) et retournez à l'autre bout de la ligne.

Faites toujours bien attention de garder les bras le long du corps et de suivre la ligne. »

5 Marche talon-pointe en avant et en arrière

Le sujet doit marcher en avant et à reculons, talon contre-orteils, sur une ligne de 2 mètres. Ses bras doivent être le long du corps.

La distance à réaliser est tracée au sol.

« Je veux que vous marchiez comme ceci (démonstration). Vous devez aller jusqu'au bout de la ligne et revenir en marchant de la même façon mais à reculons. Regardez (démonstration). Vous devez garder les bras le long du corps. Faites bien attention de rester sur la ligne. Prêt ? Allez-y. »

6 Sauts sur un pied

Le sujet doit sauter sur place sur un pied, 10 fois de suite, dans un carré de 45 cm de côté. Il doit garder les bras près du corps. L'examineur teste les deux pieds.

« Ensuite, je veux que vous sautiez de façon répétée, à la même place, sur un pied, sans vous déplacer, un peu comme un diabolotin dans une boîte.

Évitez de vous déplacer pendant les sauts (démonstration). Continuez de sauter jusqu'à ce que je vous dise "stop" Vous pouvez commencer avec le pied que vous voulez. Prêt ? Partez. »

« Très bien, maintenant avec l'autre jambe. »

Faire une démonstration et reprendre le sujet en réexpliquant la consigne si son saut n'est pas sur place. Encourager le sujet.

Laisser le choix de la première jambe d'appui et noter la préférence. Compter les sauts à haute voix de façon stimulante.

7 Équilibre unipodal

« Je veux que vous restiez sur une jambe sans bouger, les bras le long du corps, aussi longtemps que possible, jusqu'à ce que je vous dise stop » (15 s).

(Faire une démonstration en restant sur une jambe, les bras détendus de chaque côté du corps et la jambe libre repliée à 90 degrés au niveau du genou). Toute posture exagérée du patient devra être corrigée et suivie d'une nouvelle démonstration. Laisser le choix de la première jambe d'appui et noter la préférence. Lorsque le sujet pose le pied à terre, on stop le chronomètre et on note le temps total. Noter également le temps du 1^{er} rééquilibrage (bras).

1. *Équilibre unipodal : stabilité*

2. *Équilibre unipodal : temps total et 1^{er} temps d'équilibration*

8 Épreuve de Romberg

« Tenez-vous debout, pieds joints, avec les bras tendus droits devant vous, paumes vers le haut, doigts écartés et fermez les yeux. Gardez l'équilibre pendant quelques secondes jusqu'à ce que je vous dise "stop". » (Faire une démonstration de la position). Après 20 s, alors qu'il a toujours les yeux clos, pousser doucement le sujet vers l'arrière, au niveau du sternum.

1. *Romberg : stabilité*

2. *Romberg : Mouvements involontaires*

9 Persistance à la tâche - Protrusion de la langue

Le sujet doit tirer la langue en fermant les yeux (15 s). Lorsque la protrusion est maintenue moins de 15 secondes, noter le temps d'arrêt de l'épreuve.

« **Fermez les yeux et tirez la langue aussi longtemps que possible** (démonstration). **Je vous dirai quand arrêter.** »

10 Diadococinésie

Noter le temps mis par le sujet pour effectuer 10 prono-supinations à droite puis à gauche.

Le sujet est debout, le bras exécutant les prono-supinations est levé latéralement avec l'épaule et le coude à 90 degrés, le bras non actif détendu le long du corps.

« **Faites le mouvement des marionnettes, comme moi** (démonstration) **avec une main, aussi vite et régulièrement que possible.** »

11 Fermer et ouvrir les mains alternativement

Le sujet, toujours debout, doit étendre les bras horizontalement devant lui, les paumes orientées vers le sol et le poing droit fermé. À un signal donné, il devra ouvrir la main droite tout en fermant simultanément la main gauche et continuer ainsi le mouvement le plus vite possible. Noter le temps mis par le sujet pour reproduire 10 fois de suite le mouvement.

« **Tendez les bras devant vous, les paumes tournées vers le bas, comme ceci. Vous allez d'abord fermer la main droite comme ceci et la garder fermée jusqu'à ce que je vous dise "allez". À ce moment, vous ouvrez la main droite et vous fermez, en même temps, la main gauche** (démonstration).

Continuez tout(e) seul (e) jusqu'à ce que je dise "stop". »

Initialement, si des erreurs apparaissent, réexpliquer et remontrer l'exercice.

12 Examen du tonus des membres supérieurs

Mobilisation articulaire passive des membres supérieurs

On évalue la résistance à la mobilisation passive du poignet (flexion/extension), du coude (flexion/extension), et de l'épaule (rotation externe et rotation interne réalisées bras tendus), à droite et à gauche.

13 Ballant des membres supérieurs

1. Ballant : chute des bras

« **Restez debout, et maintenant détendez-vous en restant tout mou comme une poupée de chiffon.** » (Procéder à une démonstration, ou inviter le sujet à tester la détente du segment sur le corps de l'expérimentateur).

En premier, l'examinateur se place face au sujet, il le saisit au niveau des poignets et soulève les bras en antépulsion à environ 90 degrés avant de les laisser tomber.

Ensuite, pour chaque bras, l'examinateur se place sur le côté du sujet et soulève le bras homolatéral en abduction à 180 degrés, en le maintenant au niveau du poignet, avant de le laisser retomber.

2. Ballant : chute des épaules

« **Maintenant, laissez-vous faire, toujours en restant mou comme une poupée de chiffon.** »

L'examinateur se place derrière le sujet et positionne chacune de ses mains sur ses épaules, les doigts au niveau de la face antérieure de la tête humérale et le pouce au niveau de la scapula. Il soulève ainsi les épaules (les bras restent ballants le long du corps) avant de les laisser retomber.

14 Examen du tonus des membres inférieurs

Mobilisation articulaire passive des membres inférieurs

On évalue la résistance à la mobilisation passive par des mouvements de flexion/extension du genou, de la cheville et de la hanche, à droite et à gauche.

15 Ballant des membres inférieurs

Chute des jambes

« **Asseyez-vous sur la table, le bord de la table doit être à la moitié de vos cuisses. Détendez-vous et laissez-vous faire. Je vais soulever votre jambe à l'horizontal** (à l'aide du pantalon par exemple), **et quand je la lâcherai il faudra que vous la laissiez retomber d'un seul coup.** »

16 Latéralité manuelle (cf questionnaire d'Oldfield)

« Je vais vous demander de me mimer certaines actions. Montrez-moi comment vous... » :

- écrivez ?
- dessinez ?
- lancez une balle ?
- coupez avec des ciseaux ?
- vous brossez les dents ?
- coupez du pain avec un couteau ?
- mangez la soupe avec une cuillère ?
- balayez ? (noter la main du dessus)
- dévissez une bouteille ?
- craquez une allumette ?

17 Latéralité pédestre

« Montrez-moi comment vous... » :

- shootez dans une balle ?
- écrasez un morceau de biscuit par terre ?

18 Latéralité oculaire

Donner au sujet une feuille de papier (10 x 20 cm) avec un trou au centre. Demander au sujet, en gardant les yeux ouverts, de regarder un objet au loin, au travers du trou situé dans le centre de la feuille qui est maintenue avec les deux mains.

« Je veux que vous vous teniez debout à la place que j'occupe et que vous regardiez le/la (un objet cible) sur le mur. Maintenant, prenez cette feuille dans vos mains, tendez vos bras et regardez le/la (l'objet cible) à travers le trou de la feuille.

– Montrez-moi comment vous regardez à travers le trou de la feuille. »

19 Épreuve doigt-nez

« Tendez vos bras de chaque côté avec les index sortis et venez toucher la pointe de votre nez avec le bout de votre index d'un côté, puis de l'autre (démonstration). » Le sujet doit toucher le nez 3 fois avec chaque index en alternant. « Maintenant, poursuivez le mouvement en fermant les yeux. » (3 fois de chaque côté également).

Toute déviation est considérée comme une erreur.

1 .Épreuve doigt-nez : YO (X3)

2 .Épreuve doigt-nez: YF (X3)

20 Tapping pouce-index

« Posez vos deux main sur la table paume vers le haut. Vous allez devoir taper le pouce et l'index de votre main (dominante) aussi vite et régulièrement que possible comme ceci. » (Faire une démonstration). « Bien, avec l'autre main maintenant. » Noter le temps mis par le sujet pour effectuer 20 tapes pouce-index de chaque côté.

21 Opposition doigts-pouce

Le patient est assis. « Posez vos mains sur la table, paume vers le haut. En premier, avec votre main (dominante), touchez chacun de vos doigts avec votre pouce dans l'ordre en commençant par votre index. Faites-le dans un sens, puis dans le sens inverse aussi vite et régulièrement que possible ». (Faire une démonstration). Initialement, si des erreurs apparaissent, réexpliquer et remontrer l'exercice. L'exercice est conduit les yeux ouverts, avec la main droite, puis avec la main gauche (3 aller-retour de chaque côté). Le patient doit exécuter l'exercice le plus rapidement possible. Noter le temps mis par le patient pour effectuer les 3 aller-retour successifs.

22 Pronation-supination

« Posez vos deux mains sur la table, paumes vers le bas. Vous allez devoir taper alternativement le dos et la paume de votre main (dominante) aussi vite et régulièrement que possible comme ceci. » (Faire une démonstration). « Bien, avec l'autre main maintenant. » Noter le temps mis par le sujet pour effectuer 10 prono-supinations de chaque côté.

23 Épreuve poing-tranche-paume

« Posez vos deux mains sur la table, paumes vers le bas. Maintenant, je veux que vous touchiez la table en premier avec votre poing, puis avec la tranche, et enfin avec la paume de votre main. C'est donc poing, tranche, paume (effectuer la tâche avec le patient lentement et régulièrement jusqu'à ce qu'il l'exécute correctement au moins trois fois). « Je veux que vous le fassiez aussi rapidement et régulièrement que possible jusqu'à ce que je vous dise "stop". Vous pouvez commencer avec votre main (dominante). Prêt ? Allez-y. » (5 répétitions de la séquence « poing-tranche-paume » de chaque côté). Si le sujet n'exécute pas correctement le mouvement, stopper l'épreuve, répéter les instructions et recommencer. « Bien. Maintenant faites la même chose avec l'autre main. » Noter le temps mis par le sujet pour effectuer 5 répétitions de la séquence « poing-tranche-paume » de chaque côté.

24 Tapes de pied

« Tapez votre pied (dominant) comme ceci (démonstration), comme si vous attendiez impatiemment. Tapez aussi rapidement et régulièrement que possible avec le devant de votre pied, en gardant bien le talon au sol. »

« Bien, de l'autre côté maintenant »

Noter le temps mis par le sujet pour effectuer 20 tapes de pieds de chaque côté.

25 Tapes talon-pointe

« Maintenant touchez le sol en alternant avec la pointe puis le talon de votre pied (dominant). Vous devez le faire aussi vite et régulièrement que possible. » (Faire une démonstration). « Bien, avec l'autre pied maintenant. »

Noter le temps mis par le sujet pour effectuer 10 tapes talon-pointe de chaque côté.

26 Reconnaissance droite-gauche sur soi

Mettre une croix à côté des items échoués.

« Montrez-moi votre main gauche

Montrez-moi votre pied droit

Touchez votre nez avec votre main droite

Touchez votre oreille droite avec votre main gauche. »

27 Reconnaissance droite-gauche sur autrui

Mettre une croix à côté des items échoués.

« Pointez mon genou gauche

Pointez ma main gauche (se tenir dos au sujet, les bras le long du corps)

Pointez ma main droite (se tenir face au sujet, bras croisés)

Pointez ma main droite (se tenir dos au sujet avec les bras croisés dans le dos). »

28 Stéréognosie

Set 1 : [Une clef, une pièce, un bouton] main D

[Une pile, un dé, une pince à linge] main G

« Je vais vous demander de fermer les yeux et je vais placer dans votre main un objet de la vie de tous les jours. En utilisant uniquement cette main vous devrez toucher cet objet et me dire ce que c'est. Vous avez tout votre temps. » Débuter avec la main dominante. Procéder en plaçant une clef dans la main du sujet. Si le sujet ne peut nommer l'objet, il devra décrire son utilisation.

29 Extinction

« Posez vos mains sur vos cuisses, paumes vers le bas. Je vais venir toucher votre main, votre joue ou parfois les deux du côté droit ou gauche. Vous allez fermer les yeux et me montrer où je vous ai touché ». (Toucher le sujet, avec une pression égale, sur la joue D et la main G). « Où est-ce que je vous ai touché ? » Si le sujet ne nomme qu'un endroit, lui demander uniquement pour le premier essai, « Vous ai-je touché à un autre endroit ? » Pour les items suivants, si le sujet ne nomme qu'un endroit de contact, cela devra être coté comme une erreur. Les items suivant devront être présentés dans l'ordre listé ci-dessous. S'assurer que le sujet ait bien les yeux clos pour chaque essai. Barrer les items échoués sans signaler au sujet ses erreurs.

Main D/ Main G/ Joue D/Joue G/ Main D + Joue G/ Main G + Joue G/ Main G + Joue D/

Main D + Joue D / Main D + Main G/ Joue D + Joue G.

30 Graphestésie

Les formes sont dessinées dans la paume de la main, et à l'envers pour l'examineur, de telle sorte qu'elles soient orientées comme si le poignet du sujet représentait le bas de la page. Les formes sont réalisées avec le bout large du stylo qui n'est pas destiné à écrire. Vérifier que le sujet ne regarde pas.

Montrer au sujet ce que vous allez faire en dessinant un « 1 » dans sa paume : « Je vais dessiner des formes ou des nombres dans votre paume. Fermez les yeux et dites-moi ce que je dessine. » Commencer avec un « 1 ». Si le sujet ne répond pas correctement, répéter les instructions et remontrer la tâche au sujet qui a les yeux ouverts. Lorsqu'il a compris la tâche, dessiner les éléments suivants :

Barrer les items échoués sans signaler au sujet ses erreurs.

- carré → main D
- croix → main G
- rond → main D
- carré → main G
- croix → main D
- 3 → main G
- rond → main G
- 3 → main D

II Cotation des syncinésies en miroir

(Évaluées à 7 items : 10, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

Alors qu'une des mains effectue activement un exercice, l'autre main (normalement inactive) peut inscrire des mouvements similaires.

III Dysrythmie

(Évaluées à 9 items : 6, 10, 11, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

Annexe 2

Figures des analyses univariées des potentiels facteurs
confondants

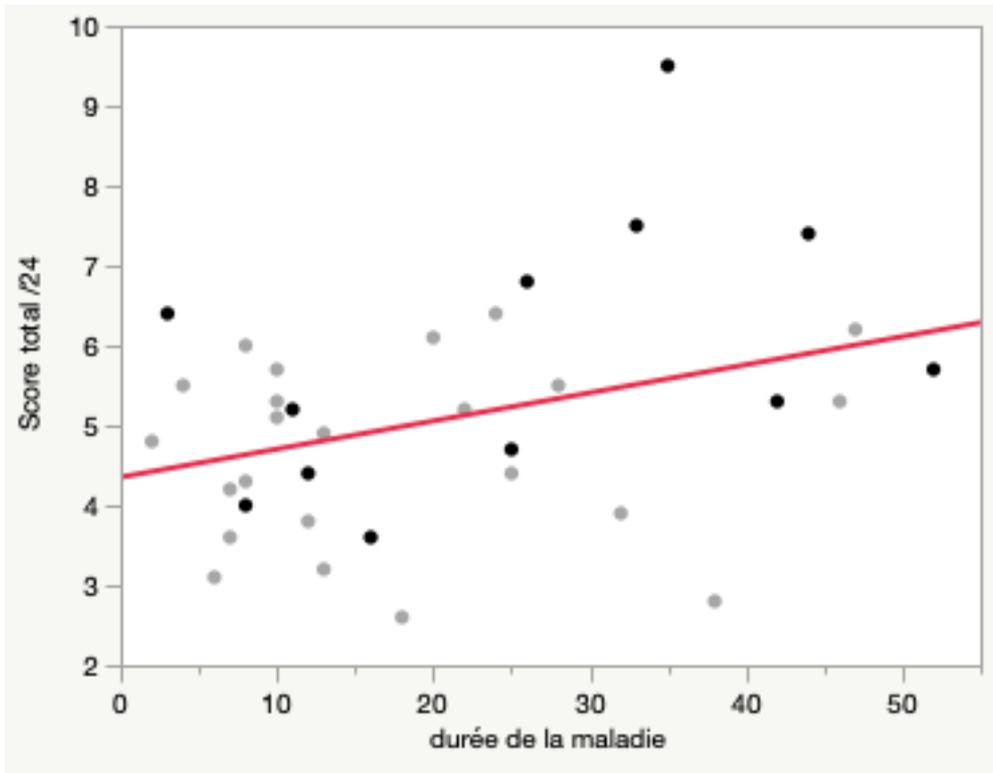


Figure a. Effet de la durée de la maladie sur le score total à l'EPSID

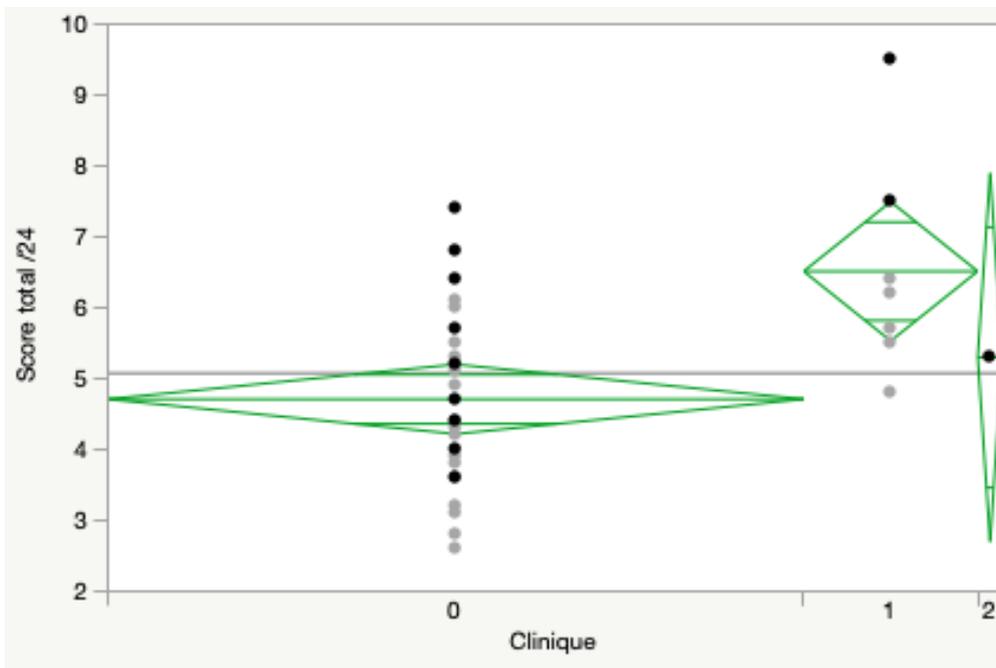


Figure b. Effet de la symptomatologie sur le score total à l'EPSID

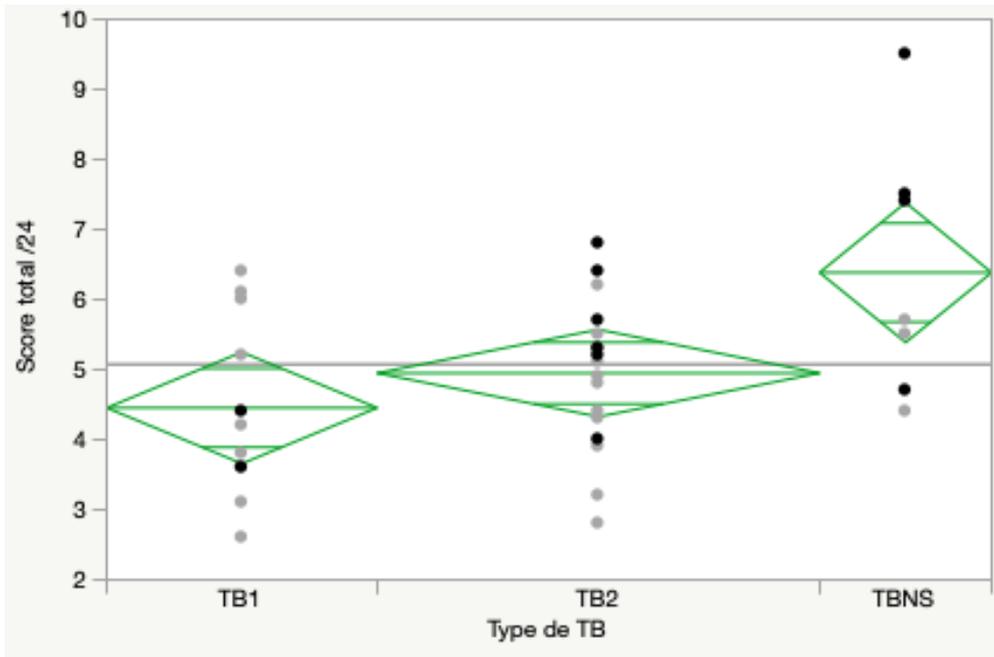


Figure c. Effet du type de trouble bipolaire sur le score total à l'EPSID

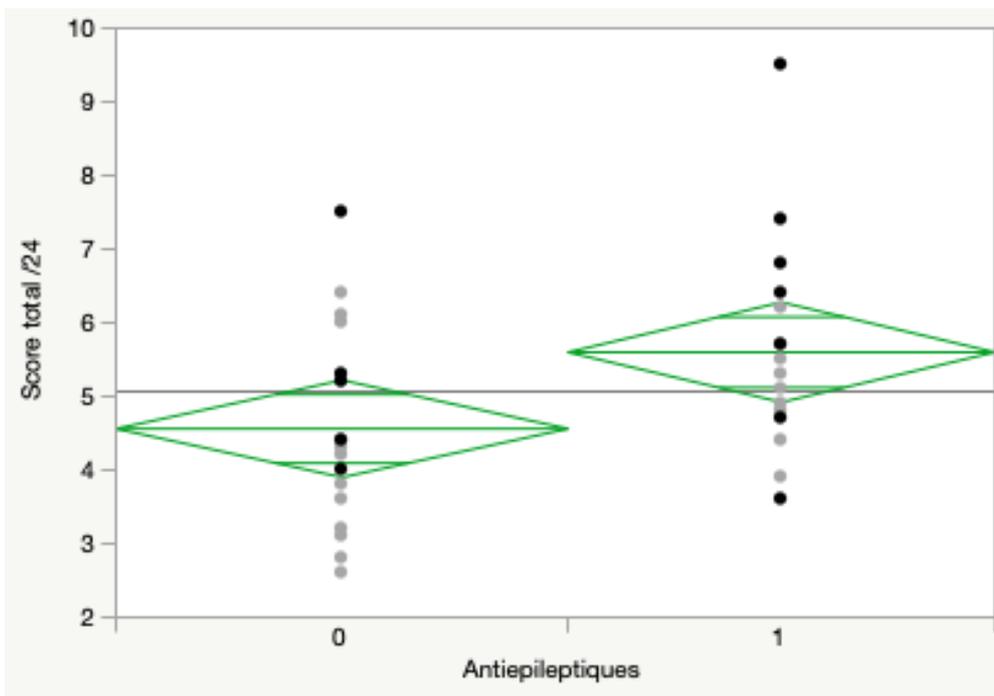


Figure d. Effet d'un traitement par anti-épileptiques sur le score total à l'EPSID

Annexe 3

Effets du Cluster 1 et du Cluster 2 sur l'EPSID en analyses
multivariées

A. Analyse multivariée de la corrélation entre le score au Cluster 1, les covariables, et le score total à l'EPSID

Variables explicatives/EPID	Somme des carrés	Facteur F	Estimations	t ratio	p value
D					
Score Cluster 1	0,80	0,51	3,73	0,72	0,4802
Âge	0,17	0,11	0,02	0,33	0,7414
Durée de la maladie	0,02	0,01	0,01	0,10	0,9191
Type de trouble bipolaire	1,08	0,34	-	-	0,7118
TB1	-	-	-0,098	-0,23	0,8214
TB2	-	-	-0,22	-0,72	0,4755
Symptomatologie	6,07	1,94	-	-	0,1643
Euthymie	-	-	-0,48	-0,85	0,4016
EDC	-	-	0,74	1,03	0,3133
Anti-épileptiques	1,83	1,17	-0,33	-1,08	0,2903

Tableau a. Effets du Cluster 1 du score neurodéveloppemental et des covariables sur le score total à l'EPSID

B. Analyse multivariée de la corrélation entre le score au Cluster 2, les covariables, et le score total à l'EPSID

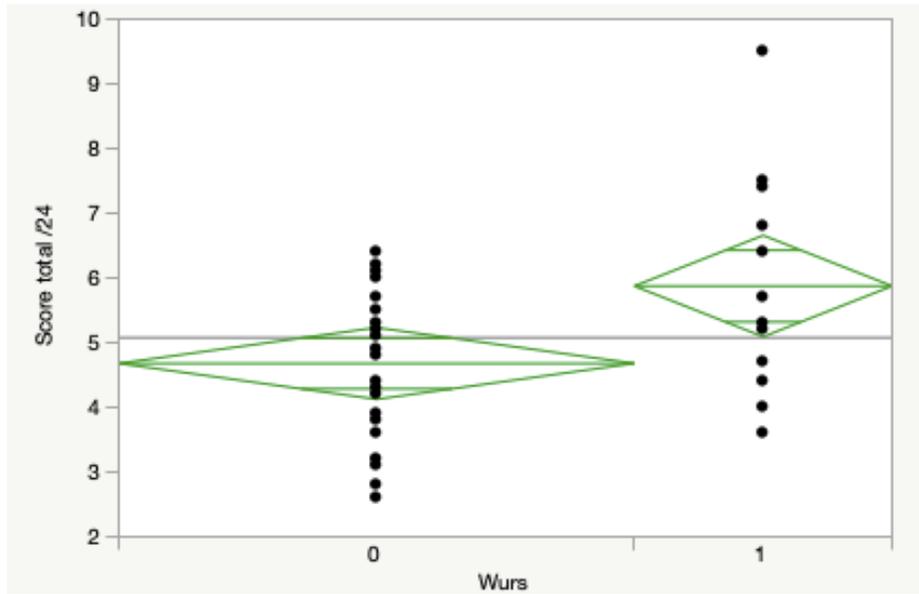
Variables explicatives/EPID	Somme des carrés	Facteur F	Estimations	t ratio	p value
D					
Score Cluster 2	3,5267	2,41	2,79	1,55	0,1326
Âge	2,5398	1,74	0,08	1,32	0,1991
Durée de la maladie	0,9550	0,65	-0,05	-0,8	0,4265
Type de trouble bipolaire	1,1542	0,39	-	-	0,6780
TB1	-	-	-0,19	-0,49	0,6267
TB2	-	-	-0,17	-0,58	0,5675
Symptomatologie	5,5944	1,91	-	-	0,1680
Euthymie	-	-	0,11	0,16	0,8713
EDC	-	-	1,15	1,69	0,1035
Anti-épileptiques	0,6161	0,4211	-0,1713	-0,65	0,5221

Tableau b. Effets du Cluster 2 du score neurodéveloppemental et des covariables sur le score total à l'EPSID

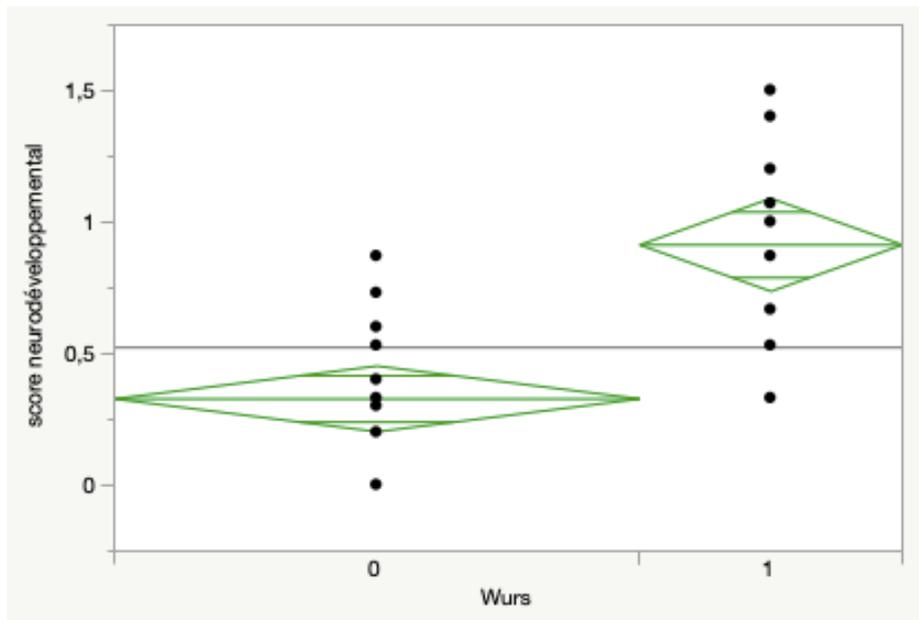
Annexe 4

Effet de la WURS sur le score total à l'EPSID et le score
neurodéveloppemental

A. Effet de la WURS sur le score total à l'EPSID



B. Effet de la WURS sur le score neurodéveloppemental



C. Effets du score neurodéveloppemental et des covariables incluant la WURS sur le score total à l'EPSID

Variables explicatives/EPSID	Sommes des carrés	Facteur F	Estimations	t ratio	p value
Score neurodéveloppemental	5,21	4,49	1,75	2,12	0,044*
Âge	1,81	1,56	0,06	1,25	0,223
Durée de la maladie	0,59	0,51	-0,04	-0,71	0,483
Type de trouble bipolaire	1,85	0,80	-	-	0,462
TB1	-	-	0,47	1,11	0,279
TB2	-	-	-0,24	-0,90	0,377
Symptomatologie	9,58	4,13	-	-	0,028*
Euthymie	-	-	-0,19	-0,38	0,709
EDC	-	-	1,33	2,17	0,0396*
Anti-épileptiques	3,26	2,81	-0,43	-1,68	0,106
WURS	0,04	0,04	-0,06	-0,19	0,850

Bibliographie

1. Gay C. Hétérogénéité des troubles bipolaires. *Fig Psychanal.* 3 oct 2013;26(2):109-23.
2. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours
3. Bioulac B, Debré P, Hauw JJ, Galibert F. Rapport 19-13. Les biomarqueurs en psychiatrie. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mai 2020;204(5):444-54.
4. Sanches M, Keshavan MS, Brambilla P, Soares JC. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: A critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 oct 2008;32(7):1617-27.
5. Kloiber S, Rosenblat JD, Husain MI, Ortiz A, Berk M, Quevedo J, et al. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2020;112:213-26.
6. Gay O, Krebs M-O. Aspects neurodéveloppementaux des troubles bipolaires [Internet]. Lavoisier; 2014 [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-page-317.htm>
7. Chrobak AA, Siuda-Krzywicka K, Sołtys Z, Siwek GP, Bohaterewicz B, Sobczak AM, et al. Relationship between neurological and cerebellar soft signs, and implicit motor learning in schizophrenia and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20 déc 2021;111:110137.
8. Haustgen T. Les troubles bipolaires à travers les siècles. *PSN.* 4 juill 2016;14(2):53-91.
9. Kaladjian A, Azorin J-M, Adida M, Fakra E, Da Fonseca D, Pringuey D. Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. *L'Encéphale.* 1 déc 2010;36:S178-82.
10. Pull CB. 3. Classification des troubles bipolaires : de la CIM-9 à la CIM-11 et du DSM-III au DSM-5 [Internet]. Lavoisier; 2014 [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-page-17.htm?contenu=resume>
11. Psychiatry Online [Internet]. DSM Library. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.books.9780890425596>
12. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2011;68(3):241-51.
13. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 déc

2009;167(10):793-5.

14. Karanti A, Kardell M, Joas E, Runeson B, Pålsson E, Landén M. Characteristics of bipolar I and II disorder: A study of 8766 individuals. *Bipolar Disord.* juin 2020;22(4):392-400.
15. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* 24 mai 1997;349(9064):1498-504.
16. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(6):417-25.
17. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. *JAMA Psychiatry.* 1 sept 2013;70(9):931-9.
18. Dutta R, Boydell J, Kennedy N, VAN Os J, Fearon P, Murray RM. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med.* juin 2007;37(6):839-47.
19. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord.* févr 2010;12(1):1-9.
20. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. *Psychiatr Serv.* 1 févr 2009;60(2):147-56.
21. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at Onset in Bipolar I Affective Disorder: Further Evidence for Three Subgroups. *Am J Psychiatry.* mai 2003;160(5):999-1001.
22. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 2006;8(4):373-81.
23. Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential Neurodevelopmental Trajectories in Patients With Early-Onset Bipolar and Schizophrenia Disorders. *Schizophr Bull.* 1 mars 2014;40(Suppl_2):S138-46.
24. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2010;35(1):147-68.
25. Fernández V, Llinares-Benadero C, Borrell V. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned? *EMBO J.* 17 mai 2016;35(10):1021-44.
26. Weinberger DR. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juill 1987;44(7):660-9.

27. Pilowsky LS, Kerwin RW, Murray RM. Schizophrenia: A Neurodevelopmental Perspective. *Neuropsychopharmacology*. août 1993;9(1):83-91.
28. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia A-S. Neural Development, Cell-Cell Signaling, and the “Two-Hit” Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 janv 2001;27(3):457-76.
29. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. déc 2012;17(12):1228-38.
30. Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: Select mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 févr 2015;49:90-104.
31. Krebs M-O. Aspects neurodéveloppementaux des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 1 juin 2006;32(3, Part 2):45-7.
32. Atz ME, Rollins B, Vawter MP. NCAM1 association study of bipolar disorder and schizophrenia: polymorphisms and alternatively spliced isoforms lead to similarities and differences. *Psychiatr Genet*. avr 2007;17(2):55-67.
33. Arai M, Itokawa M, Yamada K, Toyota T, Arai M, Haga S, et al. Association of neural cell adhesion molecule 1 gene polymorphisms with bipolar affective disorder in Japanese individuals. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2004;55(8):804-10.
34. Narayanan B, Soh P, Calhoun VD, Ruaño G, Kocherla M, Windemuth A, et al. Multivariate genetic determinants of EEG oscillations in schizophrenia and psychotic bipolar disorder from the BSNIP study. *Transl Psychiatry*. 23 juin 2015;5:e588.
35. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*. janv 2008;13(1):36-64.
36. Folsom TD, Fatemi SH. The involvement of Reelin in neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. mai 2013;68:122-35.
37. Goes F s., Willour V l., Zandi P p., Belmonte P l., MacKinnon D f., Mondimore F m., et al. Sex-specific association of the reelin gene with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):549-53.
38. Chavarría-Siles I, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, et al. TGFB-induced factor (TGIF): a candidate gene for psychosis on chromosome 18p. *Mol Psychiatry*. nov 2007;12(11):1033-41.
39. Nyegaard M, Severinsen JE, Als TD, Hedemand A, Straarup S, Nordentoft M, et al. Support of association between BRD1 and both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 5 mars 2010;153B(2):582-91.

40. Håvik B, Degenhardt FA, Johansson S, Fernandes CPD, Hinney A, Scherag A, et al. DCLK1 variants are associated across schizophrenia and attention deficit/hyperactivity disorder. *PloS One*. 2012;7(4):e35424.
41. Schubert KO, Föcking M, Prehn JHM, Cotter DR. Hypothesis review: are clathrin-mediated endocytosis and clathrin-dependent membrane and protein trafficking core pathophysiological processes in schizophrenia and bipolar disorder? *Mol Psychiatry*. juill 2012;17(7):669-81.
42. Grozeva D, Kirov G, Conrad DF, Barnes CP, Hurles M, Owen MJ, et al. Reduced burden of very large and rare CNVs in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. déc 2013;15(8):893-8.
43. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High Frequencies of De Novo CNVs in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuron*. 22 déc 2011;72(6):951-63.
44. Ferreira S, Afreixo V, Moura G, Tavares A. Study of the Epigenetic Signals in the Human Genome. In: Fdez-Riverola F, Mohamad MS, Rocha M, De Paz JF, Pinto T, éditeurs. 11th International Conference on Practical Applications of Computational Biology & Bioinformatics. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 213-9. (Advances in Intelligent Systems and Computing).
45. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 15 déc 2011;20(24):4786-96.
46. Abdolmaleky HM, Cheng K-H, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 1 nov 2006;15(21):3132-45.
47. Kim AH, Reimers M, Maher B, Williamson V, McMichael O, McClay JL, et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res*. déc 2010;124(1-3):183-91.
48. Forstner AJ, Hofmann A, Maaser A, Sumer S, Khudayberdiev S, Mühleisen TW, et al. Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 10 nov 2015;5:e678.
49. Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological Documentation of Maternal Influenza Exposure and Bipolar Disorder in Adult Offspring. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2014;171(5):557-63.
50. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational Influenza and

Bipolar Disorder in Adult Offspring. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2013;70(7):677-85.

51. Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, van Gool T, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):161-79.
52. Sigurdsson E, Fombonne E, Sayal K, Checkley S. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. févr 1999;174(2):121-7.
53. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord*. 1 févr 2014;155:75-80.
54. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing Paternal Age and Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1 sept 2008;65(9):1034-40.
55. Freedman D, Brown AS, Shen L, Schaefer CA. Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment. *J Affect Disord*. 1 mars 2015;173:65-72.
56. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. 13 janv 2016;4(1):2.
57. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10(8):867-76.
58. Wilens T, Biederman J, Martelon M, Zulauf C, Anderson J, Yule A, et al. Further Evidence for Smoking and Substance Use Disorders in Youth with Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. oct 2016;77(10):1420-7.
59. Cardoso T de A, Bauer IE, Jansen K, Suchting R, Zunta-Soares G, Quevedo J, et al. Effect of alcohol and illicit substance use on verbal memory among individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 30 sept 2016;243:225-31.
60. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):807-14.
61. Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):356-74.
62. Cattarinussi G, Di Giorgio A, Wolf RC, Balestrieri M, Sambataro F. Neural signatures of the risk for bipolar disorder: A meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies. *Bipolar Disord*. 2019;21(3):215-27.
63. Sprooten E, Brumbaugh MS, Knowles EEM, McKay DR, Lewis J, Barrett J, et al.

Reduced White Matter Integrity in Sibling Pairs Discordant for Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. nov 2013;170(11):1317-25.

64. Phillips ML, Swartz HA. A Critical Appraisal of Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder: Toward a New Conceptualization of Underlying Neural Circuitry and a Road Map for Future Research. *Am J Psychiatry*. août 2014;171(8):829-43.

65. Sarrazin S, Cachia A, Hozer F, McDonald C, Emsell L, Cannon DM, et al. Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: An international multicenter study. *Bipolar Disord*. 2018;20(8):721-32.

66. Harrison PJ, Colbourne L, Harrison CH. The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. août 2020;25(8):1787-808.

67. Walker J, Curtis V, Shaw P, Murray RM. Schizophrenia and bipolar disorder are distinguished mainly by differences in neurodevelopment. *Neurotox Res*. sept 2002;4(5-6):427-36.

68. Marangoni C, De Chiara L, Faedda GL. Bipolar Disorder and ADHD: Comorbidity and Diagnostic Distinctions. *Curr Psychiatry Rep*. 19 juin 2015;17(8):67.

69. Lau P, Hawes DJ, Hunt C, Frankland A, Roberts G, Mitchell PB. Prevalence of psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1 juill 2018;27(7):823-37.

70. Skokauskas N, Frodl T. Overlap between Autism Spectrum Disorder and Bipolar Affective Disorder. *Psychopathology*. 2015;48(4):209-16.

71. Ayano G, Maravilla JC, Alati R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 avr 2019;248:185-97.

72. Betts KS, Williams GM, Najman JM, Alati R. Predicting spectrums of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment. *J Psychiatr Res*. 1 janv 2016;72:22-9.

73. Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: a review of the literature. *Cognit Neuropsychiatry*. 2013;18(1-2):129-45.

74. Cermolacce M, Fakra E, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. Endophénotypes schizophréniques et bipolaires : le point de vue de la clinique. *L'Encéphale*. 1 déc 2012;38:S57-61.

75. Trixler M, Tènyi T. Problems With the Waldrop Scale. *Am J Psychiatry*. 1 mars 2000;157(3):486-486.

76. Berez H, Csábi G, Jeges S, Herold R, Simon M, Halmai T, et al. Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders – Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Res.* 1 mars 2017;249:120-4.
77. Akabaliev VH, Sivkov ST, Mantarkov MY. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord.* 2014;16(6):633-41.
78. Gutiérrez B, Van Os J, Vallès V, Guillamat R, Campillo M, Fañanás L. Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 8 mai 1998;78(3):133-40.
79. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hedjri S. Dermatoglyphic asymmetry and hair whorl patterns in schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res.* 15 janv 2008;157(1):247-50.
80. Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of Neuropsychological Performance by Neurological Signs in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1 sept 1999;156(9):1349-57.
81. Bellon A, Albaret J-M. Les signes neurologiques doux en psychiatrie : Intérêt d'une échelle d'évaluation psychomotrice. 2015.
82. Chan RCK, Wang Y, Wang L, Chen EYH, Manschreck TC, Li Z, et al. Neurological soft signs and their relationships to neurocognitive functions: a re-visit with the structural equation modeling design. *PloS One.* 24 déc 2009;4(12):e8469.
83. Bourgou Gaha S, Halayem Dhouib S, Amado I, Bouden A. Signes neurologiques mineurs dans la schizophrénie précoce. *L'Encéphale.* 1 juin 2015;41(3):209-14.
84. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Gong Q. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 mai 2010;34(6):889-96.
85. Neelam K, Garg D, Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 22 août 2011;11(1):139.
86. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2014;5:185.
87. Bora E, Akgül Ö, Ceylan D, Özerdem A. Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 nov 2018;28(11):1185-93.
88. Sanders RD, Keshavan MS. The Neurologic Examination in Adult Psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1 nov 1998;10(4):395-404.
89. Corraze J. Les troubles psychomoteurs. Marseille: Solal éditeur; 1999. (Collection

Psychomotricité).

90. Krebs M-O, Mouchet S. Signes neurologiques mineurs et schizophrénie : revue des données actuelles. *Rev Neurol (Paris)*. 1 déc 2007;163(12):1157-68.
91. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and Meaning of Neurological Signs in Schizophrenia: Two Decades Later. *Schizophr Bull*. 1 janv 2005;31(4):962-77.
92. Bachmann S, Schröder J. Neurological Soft Signs in Schizophrenia: An Update on the State- versus Trait-Perspective. *Front Psychiatry [Internet]*. 2018 [cité 21 janv 2022];8. Disponible sur: https://journals.scholarsportal.info/details/16640640/v8inone/nfp_nssisauotsvt.xml
93. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological Soft Signs in Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*. nov 2010;36(6):1089-104.
94. Gong J, Xie J, Chen G, Zhang Y, Wang S. Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder: Their relationship to executive function and parental neurological soft signs. *Psychiatry Res*. 30 juill 2015;228(1):77-82.
95. Malhotra DrS, Borade DrPB, Sharma DrP, Satija DrY, Dr. Gunjan. A qualitative study of neurological soft signs in obsessive compulsive disorder and effect of comorbid psychotic spectrum disorders and familiarity on its expression in Indian population. *Asian J Psychiatry*. 1 févr 2017;25:6-12.
96. Peng Z, Xu T, Miao G, He Q, Zhao Q, Dazzan P, et al. Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder: The effect of co-morbid psychosis and evidence for familiarity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 oct 2012;39(1):200-5.
97. Gurvits TV, Metzger LJ, Lasko NB, Cannistraro PA, Tarhan AS, Gilbertson MW, et al. Subtle Neurologic Compromise as a Vulnerability Factor for Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder: Results of a Twin Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mai 2006;63(5):571-6.
98. Dervaux A, Goldberger C, Gourion D, Bourdel M-C, Laqueille X, Lôo H, et al. Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1 nov 2010;123(2):278-80.
99. Gustafsson P, Svedin CG, Ericsson I, Lindén C, Karlsson MK, Thernlund G. Reliability and validity of the assessment of neurological soft-signs in children with and without attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(4):364-70.
100. Uslu R, Kapçi EG, Oztop D. Neurological soft signs in comorbid learning and attention deficit hyperactivity disorders. *Turk J Pediatr*. 1 juill 2007;49(3):263-9.
101. Mayoral M, Merchán-Naranjo J, Rapado M, Leiva M, Moreno C, Giráldez M, et al. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and

- healthy controls. *Early Interv Psychiatry*. nov 2010;4(4):283-90.
102. Gidley Larson JC, Mostofsky SH, Goldberg MC, Cutting LE, Denckla MB, Mahone EM. Effects of Gender and Age on Motor Exam in Typically Developing Children. *Dev Neuropsychol*. 6 juill 2007;32(1):543-62.
103. Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Kimiskidis V, Nimatoudis I, Gonda X. Prevalence and correlates of neurological soft signs in healthy controls without family history of any mental disorder: A neurodevelopmental variation rather than a specific risk factor? *Int J Dev Neurosci*. 2018;68(1):59-65.
104. Buchanan RW, Heinrichs DW. The neurological evaluation scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1 mars 1989;27(3):335-50.
105. Chen EYH, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, et al. The Cambridge Neurological Inventory: A clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res*. 27 mars 1995;56(2):183-204.
106. Denckla MB. Revised Neurological Examination for Subtle Signs (1985). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21(4):773-800.
107. Kolakowska T, Williams AO, Jambor K, Ardern M. Schizophrenia with Good and Poor Outcome: III: Neurological 'Soft' Signs, Cognitive Impairment and their Clinical Significance. *Br J Psychiatry*. avr 1985;146(4):348-57.
108. Krebs M-O, Gut-Fayand A, Bourdel M-C, Dischamp J, Olié J-P. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*. 27 oct 2000;45(3):245-60.
109. Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*. déc 1991;6(1):25-30.
110. Rossi A, Cataldo SD, Michele VD, Manna V, Ceccoli S, Stratta P, et al. Neurological Soft Signs in Schizophrenia. *Br J Psychiatry*. nov 1990;157(5):735-9.
111. Marionneau A, Albaret J-M. Signes neurologiques doux et troubles neurodéveloppementaux: Proposition d'une échelle psychomotrice d'évaluation des signes doux. France; 2013.
112. Marionneau A, Servant M-L, Albaret J-M. Chapitre 14. Échelle Psychomotrice d'évaluation des Signes neurologiques Doux (EPSID) [Internet]. De Boeck Supérieur; 2018 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/manuel-d-enseignement-de-psychomotricite--9782807321311-page-201.htm>
113. Basu S, Ram D, Das SC, Gupta SC. A case controlled study of neurological soft signs

- in childhood and adolescent mania. *Hong Kong J Psychiatry*. 1 mars 2002;12(1):6-11.
114. Baş TÖ, Poyraz CA, Baş A, Poyraz BÇ, Tosun M. The impact of cognitive impairment, neurological soft signs and subdepressive symptoms on functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 15 mars 2015;174:336-41.
115. Chrobak AA, Siwek GP, Siuda-Krzywicka K, Arciszewska A, Starowicz-Filip A, Siwek M, et al. Neurological and cerebellar soft signs do not discriminate schizophrenia from bipolar disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 4 janv 2016;64:96-101.
116. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. avr 2006;188(4):366-73.
117. Nasrallah HA, Tippin J, McCalley-Whitters M. Neurological soft signs in manic patients. A comparison with Schizophrenic and control groups. *J Affect Disord*. févr 1983;5(1):45-50.
118. Negash A, Kebede D, Alem A, Melaku Z, Deyessa N, Shibire T, et al. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*. juin 2004;80(2-3):221-30.
119. Sagheer TA, Assaad S, Haddad G, Hachem D, Haddad C, Hallit S. Neurological soft signs in bipolar and unipolar disorder/ A case-control T study. *Psychiatry Res*. 1 mars 2018;261:253-8.
120. Sharma S, Bhatia T, Mazumdar S, Deshpande SN. Neurological soft signs and cognitive functions: Amongst euthymic bipolar I disorder cases, non-affected first degree relatives and healthy controls. *Asian J Psychiatry*. 1 août 2016;22:53-9.
121. Tüysüzöğlü H, Ateşçi FÇ, Özdel O, Kalkan Oğuzhanoglu N. Neurological soft signs in bipolar disorder: The impact of comorbid attention deficit hyperactivity disorder. 2011 [cité 26 janv 2022]; Disponible sur: <http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/handle/11499/5954>
122. Mechri A, Mrad A, Slama H, Chehade W, Khiari G, Gaha L. Neurological soft signs in schizophrenia and bipolar I disorder: A comparative study in Tunisian sample. *Schizophr Res*. 1 févr 2008;98:35.
123. Dimitri Valente G, Rigucci S, Mandarelli G, Manfredi G, Comparelli A, Ferracuti S, et al. Neurological soft signs in schizophrenia and bipolar disorder: correlations with psychopathological dimension and treatment. *Eur Psychiatry*. 1 janv 2012;27:1.
124. Rabie M, Sadek A, Soliman A, Ramy H. Cognitive functions and neurological soft signs among patients with bipolar disorder, trait or state marker? *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 janv 2006;16:S356-7.
125. Irandoost P, Faridhosseini F, Amini H, Noroozian M, Saghaie T. Neurological Soft

Signs: A Further Step in the Diagnosis of Bipolar-I Disorder? *Iran J Psychiatry*. 1 févr 2009;4(1):7-12.

126. Stoyanova M, Hranov L. Soft neurological signs in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 1 janv 2014;29:1.

127. El Safy ER, El Masry NM, El Shabrawy A, Ellatif ARRA. Neurological soft signs for discrimination between euthymic patients with bipolar I disorder and healthy controls. *Middle East Curr Psychiatry*. 19 févr 2020;27(1):6.

128. Zhao Q, Ma Y, Lui SSY, Liu W, Xu T, Yu X, et al. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 juin 2013;43:72-8.

129. Dickstein DP, Garvey M, Pradella AG, Greenstein DK, Sharp WS, Castellanos FX, et al. Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1 oct 2005;58(7):517-24.

130. Tuysuzoglu H, Atesci FC, Ozdel O, Oguzhanoglu NK. Neurological soft signs in bipolar disorder: the impact of comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Neuropsychiatry*. 1 juin 2011;48(2):107-14.

131. Roblin J, Sentissi O, Mouaffak F, Bourdel M-C, Poirier M-F, Krebs M-O. Neurological soft signs in bipolar disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. sept 2011;26:e104.

132. Nasab AF, Abrishami BS, Ghavami B, Hosseini-Zijoud SM. Comparison of Neurological Soft Signs between Psychotic and Non Psychotic Patients. *J Clin Diagn Res JCDR*. juin 2017;11(6):VC09-VC11.

133. Quinn J, Scully PJ, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL. Neurological soft signs in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder: Diagnosis, asymmetry and gender. *Schizophr Res*. 15 mars 2003;60(1, Supplement):25.

134. Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Gervin M, Kamali M, et al. Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res*. 1 sept 2006;86(1):110-7.

135. Goswami U, Gulrajani C, Varma A, Sharma A, Ferrier IN, Young AH, et al. Soft neurological signs do not increase with age in euthymic bipolar subjects. *J Affect Disord*. 1 nov 2007;103(1):99-103.

136. Mrad A, Wassim Krir M, Ajmi I, Gaha L, Mechri A. Neurological soft signs in euthymic bipolar I patients: A comparative study with healthy siblings and controls. *Psychiatry Res*. 28 févr 2016;236:173-8.

137. Varambally S, Venkatasubramanian G, Thirthalli J, Janakiramaiah N, Gangadhar BN.

Cerebellar and other neurological soft signs in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(5):352-6.

138. A review of the long-term impact of child maltreatment on posttraumatic stress disorder and its comorbidities: An emotion dysregulation perspective. - *PsycNET* [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://doi.apa.org/doiLanding?doi=10.1111%2Fcpsp.12193>

139. Gurvits TV, Gilbertson MW, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Neurological Status of Combat Veterans and Adult Survivors of Sexual Abuse PTSDa. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;821(1):468-71.

140. Patankar VC, Sangle JP, Shah HR, Dave M, Kamath RM. Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J Psychiatry.* 2012;54(2):159-65.

141. Pitzianti M, D'Agati E, Casarelli L, Pontis M, Kaunzinger I, Lange KW, et al. Neurological soft signs are associated with attentional dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Cognit Neuropsychiatry.* 1 nov 2016;21(6):475-93.

142. Arca-Cabradilla R, Sagun RQ de, Valencia MAAM, Sy M. Neurological Soft Signs in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Aged 6 to 18 Years Old at a University Hospital: A Cross-sectional Study. *J Med Univ St Tomas.* 31 janv 2020;4(1):407-22.

143. Owoeye O, Kingston T, Scully PJ, Baldwin P, Browne D, Kinsella A, et al. Epidemiological and Clinical Characterization Following a First Psychotic Episode in Major Depressive Disorder: Comparisons With Schizophrenia and Bipolar I Disorder in the Cavan-Monaghan First Episode Psychosis Study (CAMFEPS). *Schizophr Bull.* 1 juill 2013;39(4):756-65.

144. Rigucci S, Dimitri-Valente G, Mandarelli G, Manfredi G, Comparelli A, De Filippis S, et al. Neurological Soft Signs Discriminate Schizophrenia from Bipolar Disorder. *J Psychiatr Pract.* mars 2014;20(2):147-53.

145. Reynolds EH, Trimble MR. Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. *Drugs.* juin 1985;29(6):570-81.

146. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed Medscape Gen Med.* 23 août 2006;8(3):46.

147. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 17 déc 2016;4(1):27.

148. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, et al. Benzodiazepines, benzodiazepine-like drugs, and typical antipsychotics impair manual dexterity in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1 févr 2014;49:37-42.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique à déterminisme complexe qui représente un enjeu de santé publique. L'hétérogénéité phénotypique de ce trouble complexifie la recherche de facteurs protecteurs ou pouvant favoriser l'apparition de la maladie. La stratification des troubles bipolaires en phénotypes précis pourrait permettre d'améliorer l'homogénéité clinique des patients inclus dans les études s'intéressant à la physiopathologie du trouble bipolaire. Dans ce but, l'hypothèse neurodéveloppementale présente un intérêt tout particulier. Parmi les arguments en faveur de ce modèle, les signes neurologiques mineurs sont les déficits moteurs primaires les plus largement étudiés. Ils constituent un groupe hétérogène de symptômes regroupant des déficits des fonctions intégratives, une incoordination motrice, et des difficultés dans la réalisation de séquences motrices complexes.

OBJECTIFS

Ce travail de thèse a pour objectif de faire l'état des connaissances actuelles sur les signes neurologiques mineurs dans le trouble bipolaire, et cherchera à travers un travail expérimental à mettre en évidence le lien entre ces signes neurologiques mineurs et le phénotype neurodéveloppemental chez les patients bipolaires.

MÉTHODES ET RÉSULTATS

Nous avons réalisé une revue de la littérature en sélectionnant les articles s'intéressant à la présence et aux caractéristiques de ces SNM chez les patients bipolaires, ce qui a permis de rassembler des arguments en faveur d'une présence accrue des signes neurologiques mineurs chez les patients bipolaires par rapport à la population générale. Nous avons ensuite réalisé une étude rétrospective monocentrique pour analyser la corrélation entre l'intensité des signes neurologiques mineurs et la charge neurodéveloppementale chez 37 patients bipolaires. Nos résultats indiquent qu'il existe une corrélation significative entre les scores de signes neurologiques mineurs et la charge neurodéveloppementale présentée par les patients bipolaires.

CONCLUSION

Les signes neurologiques mineurs sont des signes cliniques plus fréquemment retrouvés dans le trouble bipolaire que dans la population générale. Notre étude est à notre connaissance la seule ayant fait le lien directement entre l'intensité des signes neurologiques mineurs et l'intensité de la charge neurodéveloppementale chez des patients bipolaires. Ce résultat confirme que ces marqueurs cliniques simples à rechercher en pratique représentent un outil de choix pouvant être utilisé lors de futurs travaux s'attendant à la stratification des troubles bipolaires en phénotypes précis.

Mots-clés : « signes neurologiques mineurs » ; « trouble bipolaire » ; « neurodéveloppement »