



**HAL**  
open science

# Thymorégulateurs, sommeil et rythmes circadiens : une étude actimétrique observationnelle chez des patients ayant un trouble bipolaire de type 1 en phase d'euthymie

Vincent Hennion

## ► To cite this version:

Vincent Hennion. Thymorégulateurs, sommeil et rythmes circadiens : une étude actimétrique observationnelle chez des patients ayant un trouble bipolaire de type 1 en phase d'euthymie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03639196

**HAL Id: dumas-03639196**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03639196v1>

Submitted on 15 Jul 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.



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

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2020**

**N° 93**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 30 septembre 2020

Par

*Vincent HENNION*

**Thymorégulateurs, sommeil et rythmes circadiens : une étude actimétrique observationnelle chez des patients ayant un trouble bipolaire de type 1 en phase d'euthymie**

Dirigée par M. le Professeur Bruno Etain

JURY

M. le Professeur Yann le Strat

Président

M. le Professeur Bruno Etain

Directeur

Mme la Professeure Florence Vorspan

Membre du jury

Mme la Docteure Émeline Marlinge

Membre du jury

## Citation

*« Jour. Nuit. Jour. Nuit. »*

*Un ancêtre de Jacquard, précurseur de la lumniothérapie.*

## Remerciements

**Monsieur le Pr. Y. LE STRAT,**  
Service de psychiatrie et addictologie  
Hôpital Louis Mourier / Université de Paris

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je suis conscient du grand honneur que cela représente. Merci pour votre implication, et pour la considération que vous porterez à ce travail.

**À Monsieur le Pr. B. ETAIN,**  
Centres Experts Troubles Bipolaires & Dépressions Résistantes  
Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique  
Hôpital Fernand WIDAL / Université de Paris

Merci pour votre précieux soutien en cette fin d'internat. Travailler sous votre direction lors de ma thèse a été un plaisir. Merci pour votre guidance bienveillante et votre disponibilité sans faille ainsi que pour la qualité scientifique de vos conseils. Je suis honoré de pouvoir continuer à profiter de vos enseignements lors de mon clinicat dans votre unité.

**À Mme le Pr F. VORSPAN,**  
Médecin Responsable de l'UF d'Addictologie Ambulatoire  
Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique  
Hôpital Fernand WIDAL / Université de Paris

Merci de m'avoir permis de me former à l'addictologie dans des conditions si agréables. Travailler dans votre unité était un privilège, grâce à l'excellence clinique que vous y apportez. Je vous remercie d'être présente à mon jury de thèse.

**À Mme le Dr E. MARLINGE,**  
Centres Experts Troubles Bipolaires & Dépressions Résistantes  
Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique  
Hôpital Fernand WIDAL / Université de Paris

Merci pour ces sept mois au CE, pour ta bonne humeur et ta sérénité dans la supervision, même au plus fort de la crise. Je garderai en mémoire la qualité de ton écoute et de tes prises en charge, qui sont pour moi un modèle. Je te remercie d'être présente à mon jury de thèse.

**À M. le Pr. F. BELLIVIER,**

Chef de service du département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique  
Hôpital Fernand WIDAL / Université de Paris  
INSERM UMR-S1144 - Team 1 leader: Therapeutic response and relapse biomarkers in neuropsychiatric disorders

Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse dans votre équipe. Merci également pour vos enseignements si riches au cours de mon internat, notamment dans l'apprentissage de la recherche clinique. Je suis très honoré de pouvoir exercer dans votre service lors de mon clinicat.

**À mes parents**, qui sont toujours plus merveilleux, même quand on pense que ce n'est plus possible. Merci d'avoir construit une famille soudée et heureuse. J'espère vous rendre tout l'amour que vous nous avez donné, ce n'est pas mince affaire.

**À ma fratrie** : Marie, Camille et Arthur. Merci pour les rires et les colères, la bienveillance et la malice, les jeux et les disputes. Je suis toujours heureux de me replonger dans notre univers.  
**À Dan et à Julie**, pour votre bonne humeur inaltérable. **À ma nièce Thaïs et à mon neveu Henri**, bien sur les meilleurs au monde. Et au prochain bonheur encore en chemin.

**Merci à mes compagnons d'aventure :**

**À Edouard & Edouard**, pour m'avoir tant de fois sorti la tête de mes bouquins.

**À Floriane**, ma petite merveille toujours en retard, **à Léo et à Emma**, les meilleurs du lycée, et aux autres H4iens qui auront toujours une place à part.

**À Alexis**, terreur des zeugmes et des anacoluthes. Merci pour ton esprit, quicker than a ray of light, et pour le reste.

**À Alexandre, Victor, Vincent et Charles V.** : vivement la fin de la distanciation sociale.

À **Maco et Ouaza**, mes deux pépites. À **Héroooooooooon**, même si t'es à Marseille. À **Iris et Boris**, deux blagueurs d'exception.

À **tous les cointernes - ami.e.s de promo - futur.e.s collègues**. Et un clin d'œil spécial à **Aline** et **Lisa** pour l'entraide tout au long de la thèse, à **Victoire** (viens vite !), à **Sibylle et Alix** les alcoologues.

**Aux champions de la BU : Yannick, Barthélémy, Marco, Julien, Timothée, Benjamin.**

À **la team Gypse : Quentin, Enzo, Aude, Agathe, Anne, Élise, Maëlys, Camille, Julien et Jérémy**. Merci d'avoir transformé deux années de galère en rigolade (plus ou moins) permanente. Bon allez, à Mme Gazeau.

Merci aux super-chefs et collègues qui m'ont tout appris dans la bonne humeur : **Raphaël Doukhan, Laura Gay, Alexandra Dereux, Manon Meyrel, Julie Meheust et Mathilde Carminati.**

Et merci aux équipes de l'HDJ et du CEB de FW pour leur accueil si chaleureux qu'il m'a donné envie de rester.

# Table des matières

CITATION.....	2
REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES .....	6
INTRODUCTION.....	8
CHAPITRE 1 : DE L'HORLOGE BIOLOGIQUE MOLECULAIRE AU RYTHME DE L'ORGANISME .....	11
1. INTRODUCTION.....	11
1. L'HORLOGE BIOLOGIQUE .....	12
2. LE NOYAU SUPRACHIASMATIQUE : L'HORLOGE CENTRALE DE L'ORGANISME.....	15
3. LES OSCILLATEURS PERIPHERIQUES.....	16
4. LE SYSTEME MELATONINERGIQUE.....	17
5. CONCLUSION .....	19
CHAPITRE 2 : RYTHMES CIRCADIENS ET PHYSIOPATHOLOGIE DES TB.....	20
1. INTRODUCTION.....	20
2. ALTERATIONS DES RYTHMES CIRCADIENS DANS LES TB.....	21
2.1. <i>Chronotype et rythmes comportementaux dans les TB</i> .....	21
2.2. <i>Rythme circadien de l'activité et du sommeil : apports de l'actimétrie</i> .....	22
2.3. <i>Biomarqueurs circadiens dans les TB</i> .....	22
2.4. <i>Généétique des rythmes circadiens et TB</i> .....	23
3. CONCLUSION .....	23
CHAPITRE 3 : LES THYMOREGULATEURS, DES AGENTS CHRONOBIOLOGIQUES ?.....	25
3. LE LITHIUM ET LES RYTHMES CIRCADIENS .....	25
3.1 <i>Action chronobiologique du lithium : apport des données précliniques</i> .....	25
3.1.1 Lithium et rythmes circadiens de l'organisme .....	25
3.1.1.1 Lithium et rythme circadien de l'activité locomotrice .....	25
3.1.1.2 Lithium et rythme circadien des voies métaboliques et humorales .....	27
3.1.2 Lithium et rythmes circadiens de la cellule.....	28
3.1.2.1 Lithium et protéines de l'horloge biologique .....	28
3.1.2.2 Lithium et voies de signalisation régulant l'horloge biologique.....	29
3.1.3 Lithium et structures régulant les rythmes circadiens .....	34
3.1.3.1 Lithium et voie de la mélatonine .....	34
3.1.3.2 Lithium et rythmes circadiens cérébraux.....	35
3.1.3.2.1 À l'échelle moléculaire : lithium et rythme circadien de la neurotransmission .....	35
3.1.3.2.2 À l'échelle cellulaire : lithium et rythme circadien de l'activité électrique du neurone .....	36
3.1.3.2.3 A l'échelle tissulaire : lithium et rythmes circadiens des centres et des circuits nerveux.....	37
3.1.4 Synthèse des données précliniques sur l'action chronobiologique du lithium.....	38
3.2 <i>Action chronobiologique du lithium chez l'homme et dans le TB</i> .....	39
3.2.1 Effet du lithium sur les rythmes de l'organisme.....	39
3.2.2 Réponse au lithium et variants génétiques des gènes de l'horloge.....	41
3.2.3 Effet du lithium sur l'horloge biologique dans le TB.....	42
3.2.4 Synthèse des données sur l'action chronobiologique du lithium dans le TB .....	44
4. ACTION CHRONOBIOLOGIQUE DES AC .....	45
5. ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES (APA) ET SOMMEIL.....	47
6. CONCLUSION .....	48
CHAPITRE 4 : ÉTUDE DES PROFILS ACTIMETRIQUES DE PATIENTS TB1 EUTHYMIQUES SELON LEUR TRAITEMENT THYMOREGULATEUR.....	50
1. MATERIEL ET METHODES.....	52
1.1. <i>Population d'étude</i> .....	52

1.2.	<i>Évaluation des patients</i> .....	53
1.2.1.	Évaluation clinique.....	53
1.2.2.	Évaluation actimétrique.....	54
1.2.2.1.	Acquisition des données.....	54
1.2.2.2.	Traitement des données d'actimétrie.....	55
1.3.	<i>Analyses statistiques</i> .....	57
<b>SOUS-CHAPITRE 1 : COMPARAISON DES PROFILS ACTIMETRIQUES DES PATIENTS SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE DE CHAQUE CLASSE DE THYMOREGULATEURS..... 59</b>		
1.	RESULTATS .....	59
1.1.	<i>Description de la population</i> .....	59
1.2.	<i>Comparaison des groupes Li+ et Li-</i> .....	61
1.2.1.	Analyse descriptive.....	61
1.2.2.	Analyse univariée.....	62
1.2.3.	Analyse multivariée.....	63
1.3.	<i>Comparaison des groupes AC+ vs AC-</i> .....	64
1.3.1.	Analyse descriptive.....	64
1.3.2.	Analyse univariée.....	64
1.4.	<i>Comparaison des groupes APA+ versus APA-</i> .....	65
1.4.1.	Analyse descriptive.....	65
1.4.2.	Analyse univariée.....	65
1.4.3.	Analyse multivariée.....	66
2.	DISCUSSION .....	69
<b>SOUS-CHAPITRE 2 : COMPARAISON DES RYTHMES CIRCADIENS DES PATIENTS LI MONO VERSUS AC MONO ..... 73</b>		
3.	RESULTATS .....	73
3.1.	<i>Analyse descriptive</i> .....	73
3.2.	<i>Analyse univariée</i> .....	74
3.3.	<i>Analyse multivariée</i> .....	78
3.3.1.	Comparaison Li mono vs AC mono vs Témoins.....	78
3.3.2.	Comparaison Li mono vs AC mono.....	79
4.	DISCUSSION .....	81
5.	DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....	84
<b>CONCLUSION..... 86</b>		
<b>BIBLIOGRAPHIE ..... 87</b>		

## Introduction

---

Les troubles bipolaires (TB) sont des troubles psychiatriques fréquents et sévères, marqués par un début des troubles d'apparition précoce. Dans plus de la moitié des cas, le premier épisode apparaît en effet avant 21 ans<sup>1</sup>. Les TB ont souvent pour conséquence un retentissement important sur le plan fonctionnel et sur la qualité de vie des patients et peuvent constituer un facteur majeur de handicap psychique. Les TB sont classés par l'OMS au 4<sup>ème</sup> rang des troubles neuropsychiatriques ayant le plus fort impact sur la santé au niveau mondial<sup>2</sup>. L'estimation de la prévalence vie-entière varie à l'échelle mondiale de 1%, si l'on considère uniquement le TB de type 1 (TB1), à 4,4%, si l'on prend en compte l'ensemble des troubles du spectre bipolaire<sup>3</sup>.

Les TB sont définis par la récurrence de phases « dépressives » (caractérisées notamment par un bas niveau d'énergie, une tristesse de l'humeur, un ralentissement psychomoteur) ou « maniaques » (caractérisées dans leur forme typique par un haut niveau d'énergie, une humeur élevée, une excitation psychomotrice, des insomnies sans fatigue ressentie). Cependant, la présentation clinique de ces troubles est extrêmement hétérogène. La présentation symptomatique des différentes phases ainsi que l'évolution du trouble au cours de la vie varient fortement d'un patient à l'autre.

D'après la 5<sup>ème</sup> édition du *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-5<sup>4</sup>), on distingue :

- Le TB de type 1 (TB1) défini par la présence d'au moins un épisode maniaque
- Le TB de type 2 (TB2) défini par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque (c'est-à-dire un épisode d'élévation pathologique de l'humeur, ne remplissant cependant pas tous les critères de l'épisode maniaque) et d'un épisode dépressif caractérisé (EDC)
- La cyclothymie : définie par la présence de périodes avec des symptômes dépressifs ou hypomaniaques mais sans les critères nécessaires pour parler d'épisode caractérisé
- Le TB non spécifié : défini par la présence de symptômes thymiques (dépressifs ou hypomaniaques) ne correspondant pas aux troubles cités précédemment.

La prise en charge des TB repose sur l'association d'un traitement pharmacologique (comprenant un ou plusieurs médicaments appelés thymorégulateurs) et d'approches non pharmacologiques pouvant être variées (psychoéducation, psychothérapie, remédiation fonctionnelle et cognitive...). En France, les traitements thymorégulateurs ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des TB appartiennent à trois classes pharmacologiques :

- Le lithium, qui constitue à ce jour le traitement de référence du TB
- Les anticonvulsivants (AC) : acide valproïque (VPA) et dérivés, lamotrigine, carbamazépine
- Les antipsychotiques atypiques (APA) : aripiprazole, quétiapine, olanzapine et rispéridone.

Malgré cette pharmacopée relativement importante, le psychiatre est rapidement confronté à des difficultés dans le choix du traitement le plus adapté. En effet, la réponse d'un patient à un thymorégulateur est à la fois hétérogène et imprévisible à l'heure actuelle. Par ailleurs, le temps nécessaire à l'évaluation clinique de la réponse à une molécule se compte souvent en mois, voire en années. On estime par exemple pour le lithium un taux de réponse à long terme d'environ 47 à 60%, alors que pour 40% des patients, il n'y aura pas de modification significative du cours de la maladie malgré la bonne prise du traitement<sup>5-7</sup>. Trouver la meilleure combinaison thymorégulatrice pour un patient se fait donc de manière empirique, ce qui est une source majeure de morbi-mortalité pour les patients. L'identification de marqueurs qui permettraient soit de prédire à l'avance la réponse d'un patient à un thymorégulateur donné, soit de mesurer précocement l'efficacité de ce traitement après son introduction est donc un enjeu crucial de la recherche actuelle dans les TB. Elle est rendue difficile par la complexité de la physiopathologie des TB, qui reste encore très largement non élucidée à ce jour. En effet, il est actuellement admis que l'émergence d'un TB est la résultante de l'interaction entre des facteurs individuels de vulnérabilité (biologiques, génétiques...) et des facteurs de stress environnementaux ou sociaux, ayant pour conséquences *in fine* des dérégulations dans le fonctionnement physiologique du cerveau et plus largement de l'organisme<sup>8,9</sup>.

Différentes études ont mis en avant l'existence de troubles des rythmes circadiens (c'est-à-dire des rythmes suivant une période proche de 24h) chez les patients ayant un TB<sup>10,11</sup>. Ces perturbations sont retrouvées tant au cours des phases que des périodes de rémission. En outre, plusieurs polymorphismes génétiques au niveau des gènes impliqués dans l'horloge biologique

des cellules ont été associés aux troubles bipolaires<sup>12</sup>. Une des hypothèses de recherche explorée actuellement est donc que des altérations du rythme circadien jouent un rôle central dans la physiopathologie des TB.

De nombreuses données que je détaillerai ensuite suggèrent que le lithium pourrait agir sur l'horloge biologique des mammifères et modifier certains rythmes circadiens de l'organisme. Une question centrale restant à explorer est de savoir si cette action sous-tend son efficacité thérapeutique dans le TB. En effet, bien qu'il existe de nombreuses études précliniques en faveur d'un effet chronobiologique (c'est-à-dire une capacité à moduler les rythmes biologiques) du lithium, les données chez des patients ayant un TB sont encore peu nombreuses. Pourtant, si l'efficacité thymorégulatrice du lithium chez les patients ayant un TB repose sur son action chronobiologique, explorer leurs rythmes au cours d'un traitement par lithium pourrait fournir de précieux marqueurs de réponse thérapeutique.

Chez l'homme, l'actimétrie est une technique très simple et peu coûteuse permettant d'enregistrer l'activité motrice d'un patient sur plusieurs semaines, dans ses conditions habituelles de vie. Elle permet ainsi d'analyser facilement le rythme circadien de son activité physique.

L'objectif principal de mon travail de thèse est de tester si, chez des patients ayant un TB1, le lithium est associé à une meilleure qualité du rythme circadien de l'alternance veille/sommeil par rapport aux autres traitements thymorégulateurs.

Pour ce faire, j'expliquerai dans un premier temps la physiologie des rythmes circadiens, en détaillant le fonctionnement de l'horloge biologique et les différents niveaux de régulation qui permettent sa synchronisation avec l'environnement et l'intégration de son fonctionnement à l'organisme. Je détaillerai ensuite les arguments en faveur de l'existence de dérégulation des rythmes circadiens chez les patients ayant un TB. Dans un troisième temps, je présenterai un travail de revue afin de présenter les connaissances actuelles concernant l'effet des thymorégulateurs (principalement du lithium) sur l'horloge biologique et les rythmes circadiens. Enfin, je présenterai les résultats d'une étude comparant les effets des différents traitements thymorégulateurs sur le rythme circadien du niveau d'activité mesuré par actimétrie chez des patients ayant un TB1 en rémission.

# Chapitre 1 : De l'horloge biologique moléculaire au rythme de l'organisme

---

## 1. Introduction

Au cours de leur vie sur Terre, les êtres vivants évoluent dans un environnement dont les paramètres physiques varient continuellement, selon des oscillations déterminées essentiellement par la rotation terrestre sur son axe et par sa révolution autour du soleil. La luminosité, la température ou l'humidité évoluent selon des cycles plus ou moins stéréotypés, au gré de l'alternance jour/nuit ou de celle des saisons. L'influx lumineux est le paramètre qui porte le plus d'information vis-à-vis de ces rythmes, à travers son intensité, sa qualité (via les longueurs d'onde qui le compose) ou la durée de son signal

Tout au long de l'évolution du monde vivant, ces oscillations environnementales ont exercé une pression de sélection drastique sur les espèces, dont les possibilités de survie dépendent de leur capacité à s'adapter à ces changements permanents. L'un des rythmes environnementaux les plus importants pour les mammifères est l'alternance jour/nuit, qui suit un rythme appelé « circadien », d'une période de 24h. On peut facilement appréhender l'avantage sélectif procuré à une souris par l'adaptation de son organisme à une vie nocturne, dans laquelle l'absence de lumière la protège (du moins en partie) de nombreux prédateurs sévissant le jour. Au fil de leur évolution, les organismes vivants ont donc acquis, dans leur(s) cellule(s), un système interne leur permettant de suivre les différents moments de la journée : l'horloge biologique. Cette horloge interne est resynchronisée en continu par des signaux externes (appelés *zeitgeber*, pour « donneur de temps » en allemand), ce qui permet à l'organisme de calquer son rythme propre sur celui de son environnement. Le *zeitgeber* principal de l'homme est photique, c'est-à-dire lié à l'influx lumineux, mais il existe d'autres *zeitgebers* non photiques, tels que les horaires des repas, des activités sociales, de l'activité physique, etc.

On peut prendre comme illustration un exemple issu du monde végétal qui est facilement observable : l'héliotropisme du tournesol. Sa fleur observe en effet une rotation quotidienne, en suivant l'axe du soleil le jour puis en se repositionnant la nuit face à l'emplacement du lever de soleil suivant. Même isolé dans un environnement constant et sans

lumière, le tournesol poursuit ce mouvement circadien. Cela démontre bien l'enregistrement en son sein d'un rythme interne calqué sur celui de son environnement mais qui en est au moins partiellement indépendant.

## 1. L'horloge biologique

Le système moléculaire sous-tendant l'horloge circadienne au niveau des cellules est un système ubiquitaire très conservé dans le vivant. Il repose sur une dizaine de gènes, appelés gènes de l'horloge ou clock genes, qui codent l'expression de facteurs de transcription. Cette expression est régulée de façon très fine, selon un rythme imposé par des boucles de rétrocontrôles transcriptionnelles et traductionnelles<sup>13</sup> (cf. **Figure 1**).

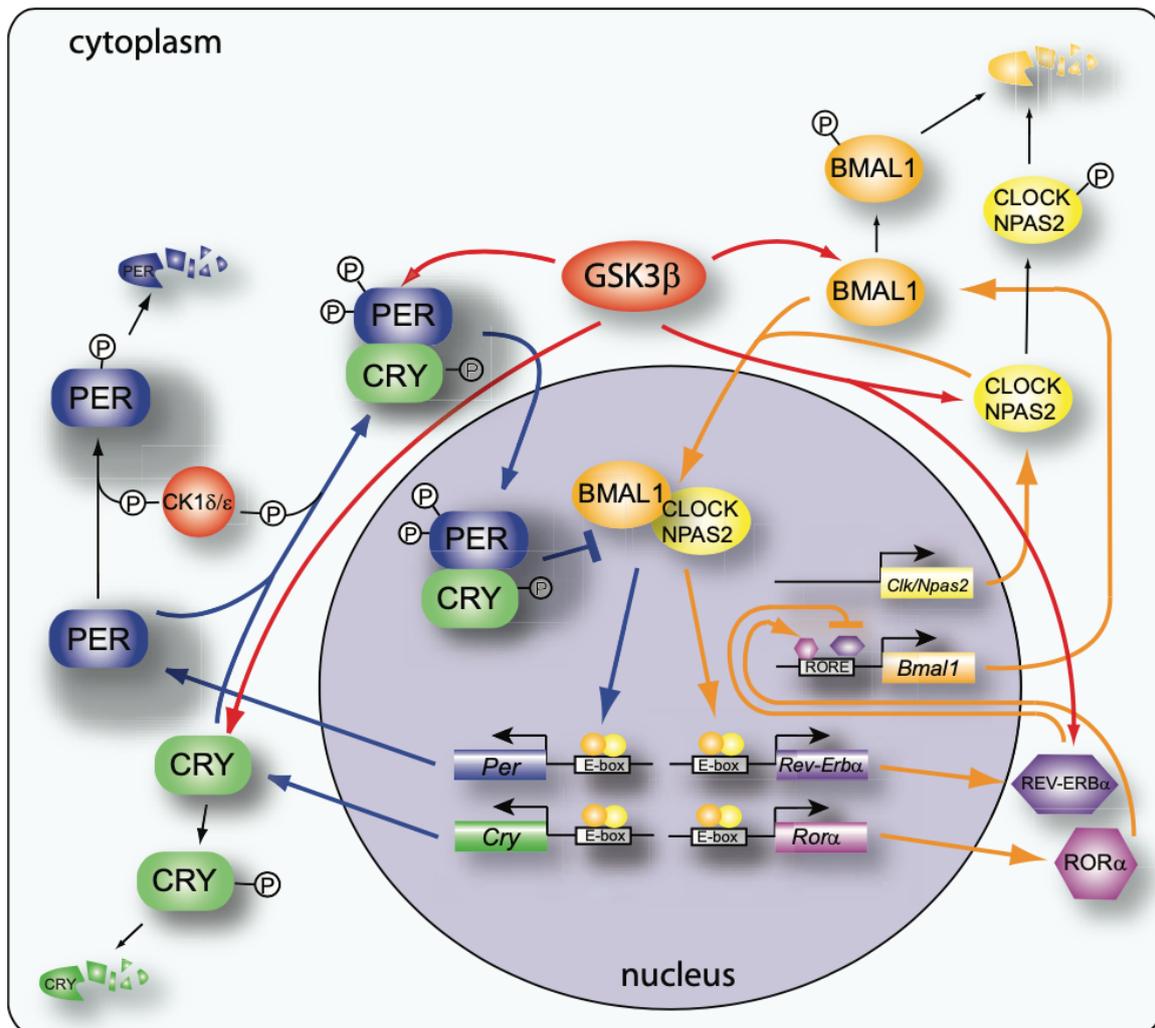
Les principaux gènes de l'horloge sont :

- les gènes *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* ou *Clock* (codant la protéine CLOCK)<sup>14</sup> et *Brain and Muscle Arnt Like 1* ou *Bmal1* (codant la protéine BMAL1) qui sont deux activateurs transcriptionnels
- les gènes *Period 1 - 3* (codant les protéines PER), et *Cryptochrom 1 et 2* (codant les protéines CRY) qui codent pour des inhibiteurs transcriptionnels<sup>15</sup>.

Les protéines CLOCK et BMAL1 interagissent pour former un hétérodimère CLOCK:BMAL1, qui peut activer la transcription des gènes *Per* et *Cry* en se fixant sur un domaine régulateur commun (domaine E-box). Les protéines PER et CRY interagissent à leur tour, formant un hétérodimère PER:CRY. Ce complexe, après migration dans le noyau, peut inhiber le complexe CLOCK:BMAL1, ce qui cause *in fine* l'inhibition indirecte de leur propre transcription<sup>16,17</sup>. La production de PER:CRY étant inhibée par cette boucle de rétrocontrôle négatif, sa concentration diminue progressivement au fur et à mesure de sa dégradation par le protéasome. Mais cette baisse, en levant l'inhibition exercée sur les protéines CLOCK et BMAL1, permet à nouveau l'expression des gènes *Per* et *Cry* et le début d'un nouveau cycle. Il apparaît ainsi une oscillation du niveau d'expression des protéines PER et CRY selon un cycle qui présente une période d'environ 24h.

En parallèle, une boucle secondaire conduit à une oscillation similaire de l'expression de l'hétérodimère CLOCK:BMAL1<sup>18</sup>. Celui-ci active la transcription des gènes *reverse viral erythroblastis oncogene product- $\alpha$*  (*Rev-erb- $\alpha$* ) et *retinoic acid-related orphan receptor- $\alpha$*  (*ROR- $\alpha$* ). Les protéines REV-ERB- $\alpha$  et ROR- $\alpha$  entrent alors en compétition pour se fixer sur la

même séquence d'ADN située dans la région promotrice du gène *Bmal1*, la première activant sa transcription, la seconde l'inhibant. La balance entre le niveau d'activation et le niveau d'inhibition de ce gène permet une oscillation de la production de la protéine BMAL1, selon une période également proche de 24h, en antiphase avec la protéine PER (cf. **Figure 1**).



**Figure 1 : l'horloge biologique moléculaire**<sup>18</sup>

Le complexe CLOCK/BMAL1 se lie au domaine E-box des gènes *Cry* et *Per*. Le complexe PER/CRY, après translocation nucléaire, inhibe l'activité de CLOCK/BMAL1. En parallèle, CLOCK/BMAL1 active la transcription des gènes *Ror-α* et *Rev-erb-α*. RORs et REV-ERBs entrent en compétition pour le promoteur de BMAL1. Les kinases GSK3-β et CK1δ/ε régulent les interactions protéine-protéine, l'entrée nucléaire et la dégradation des protéines de l'horloge. CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput; BMAL1: Brain and Muscle ARNT-Like 1; NPAS2: Neuronal PAS domain-containing protein 2; CRY: Cryptochrome; PER: Period; REV-ERB: nuclear receptor subfamily 1, Group D; ROR: Rar-related orphan receptor; CK: Casein Kinase; GSK3 β: Glycogen Synthase kinase 3-beta.

En aval de ce système oscillant, on retrouve de nombreux gènes dont l'expression est régulée directement par les protéines de l'horloge. Ces gènes sont appelés ccgs (pour *clock-*

*controlled genes*) et contiennent dans leur promoteur un domaine E-box sur lequel peut donc se fixer le dimère CLOCK:BMAL1. Leur expression est donc directement liée aux oscillations de CLOCK:BMAL1 et suit également un rythme circadien. Parmi ces gènes, on retrouve des facteurs de transcription qui peuvent à leur tour moduler l'expression de multiples gènes en cascade<sup>19</sup>. On évalue à environ 10% la proportion des gènes exprimés à un moment donné dans un tissu qui sont sous contrôle plus ou moins direct de l'horloge biologique<sup>20</sup>. Parmi eux on trouve des neuropeptides, des facteurs métaboliques, des récepteurs, etc. Par ce système hiérarchisé, l'horloge biologique peut donc donner le tempo à de multiples fonctions cellulaires.

Les caractéristiques des oscillations des protéines de l'horloge biologique sont donc fondamentales dans la régulation des processus cellulaires. La période (intervalle de temps entre deux cycles), la phase (situation à un instant  $t$  dans le cycle), l'amplitude (différence entre la valeur maximale et la valeur minimale) et la stabilité (reproductibilité de ces paramètres d'un cycle à l'autre) de ces oscillations dépendent de la cinétique des différentes étapes de la vie des protéines de l'horloge : transcription, traduction, dimérisation, translocation dans le noyau, dégradation par le protéasome... Ces processus moléculaires sont régulés par différentes voies, qu'on retrouve habituellement décrites dans la régulation des protéines : phosphorylation, ubiquitination, SUMOylation, modifications épigénétiques<sup>21</sup>.

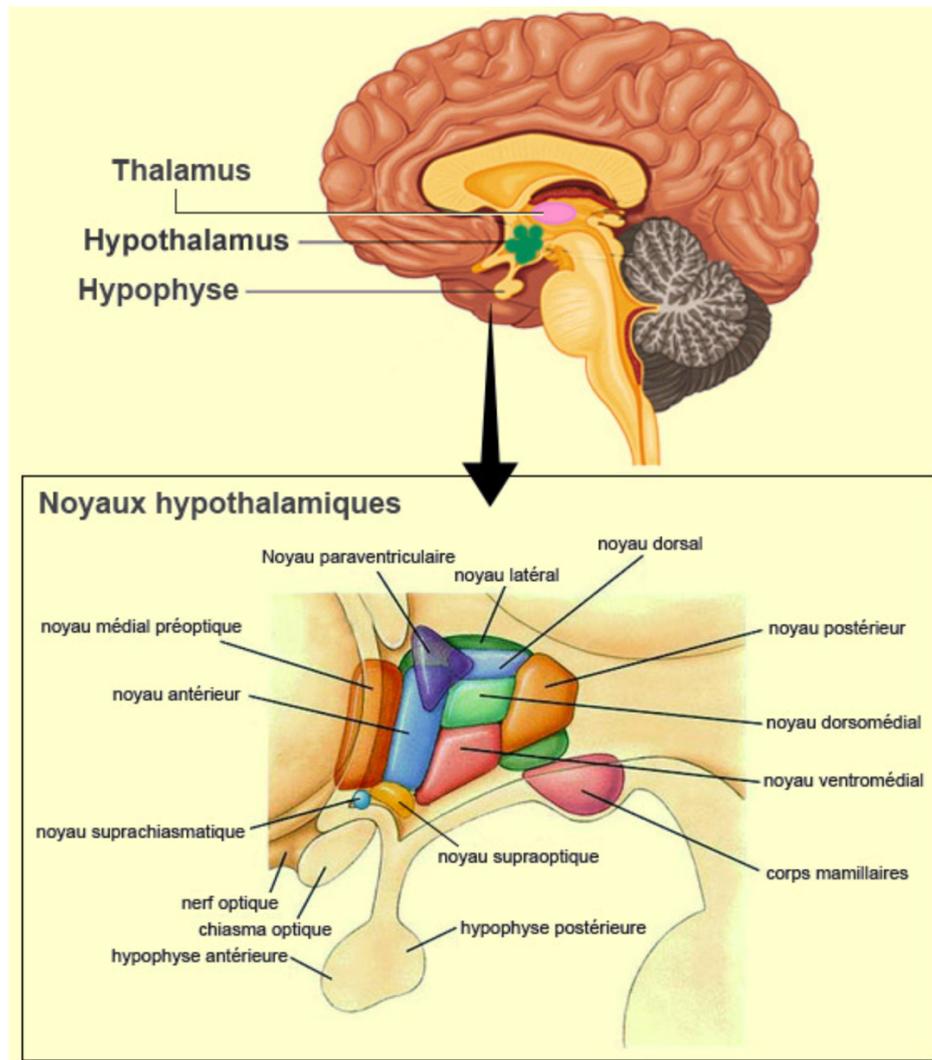
Plusieurs voies de signalisation reposant sur des kinases interviennent notamment dans la régulation de l'horloge biologique. L'implication de la Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3) a été la plus étudiée et est d'intérêt particulier dans le cadre de ma thèse du fait de son implication dans la réponse au lithium<sup>22</sup>. Il a été montré par exemple que la phosphorylation de PER2 par GSK-3 $\beta$  active sa translocation nucléaire<sup>23,24</sup>. De même, GSK-3 $\beta$  phosphoryle REV-ERB $\alpha$ , ce qui augmente sa stabilité, ainsi que CRY2, CLOCK et BMAL1, ce qui au contraire conduit à leur dégradation<sup>25-28</sup>. Cette voie de signalisation apparaît donc comme une voie majeure de contrôle de la synchronisation du rythme de l'horloge interne sur 24h.

Une autre voie de signalisation importante dans la régulation du système de l'horloge est celle dépendante de la Caseine Kinase I $\epsilon$  (CKI $\epsilon$ ). Une mutation ponctuelle de cette kinase chez le hamster entraîne un raccourcissement de la période de son rythme circadien qui devient égale à 20h, en accélérant la dégradation des protéines PER<sup>29</sup>.

Ce mécanisme de l'horloge biologique est donc contenu dans le génome de chaque cellule de l'organisme. Nous allons maintenant voir comment son fonctionnement s'intègre à l'échelle de l'organisme.

## 2. Le noyau suprachiasmatique : l'horloge centrale de l'organisme

Chez les mammifères, le noyau suprachiasmatique (NSC) constitue l'horloge principale de l'organisme. Il s'agit d'une structure bilatérale située au-dessus du chiasma optique dans l'hypothalamus antérieur (cf. **Figure 2**).



**Figure 2 : Anatomie du noyau suprachiasmatique (d'après <https://lecerveau.mcgill.ca>)**

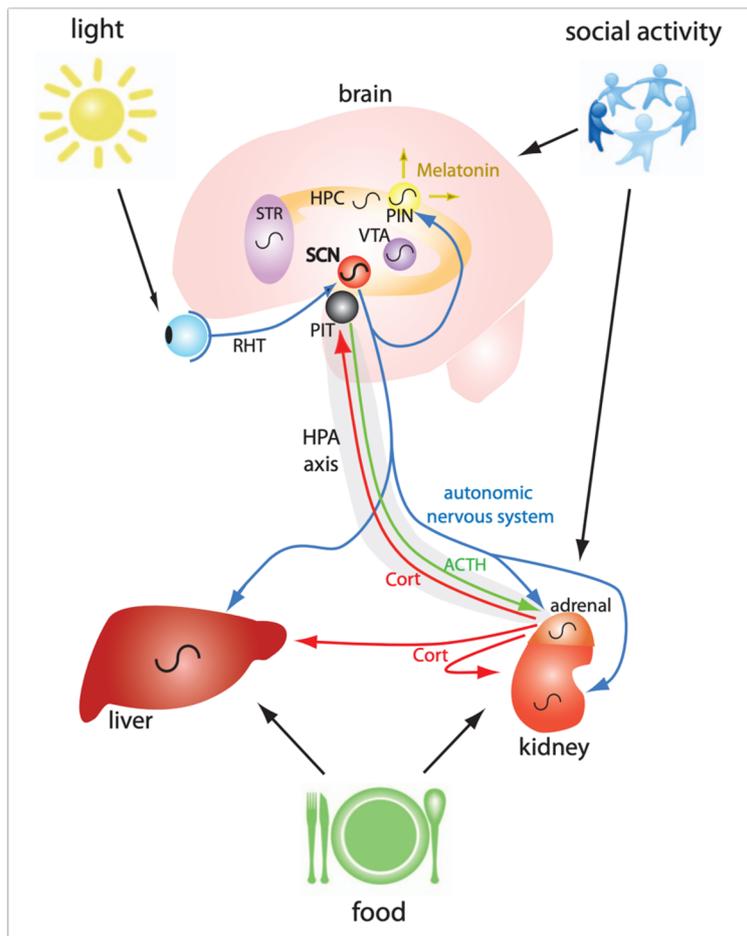
Chaque neurone qui le constitue (on en trouve environ 20 000) possède une horloge moléculaire propre. Lorsqu'ils sont cultivés *in vitro*, ces neurones conservent en effet une activité électrique qui suit une oscillation circadienne autonome, avec une période propre à chacun d'entre eux<sup>30</sup>.

Le NSC est sous contrôle de la rétine, ce qui permet à son rythme d'être entraîné par l'influx lumineux. La couche la plus interne de la rétine contient des neurones appelés cellules ganglionnaires, qui sont spécialisés dans la transmission des informations lumineuses reçues par les photorécepteurs au cerveau, sous forme de potentiels d'action. Il a été mis en évidence l'existence d'une sous-population de cellules ganglionnaires (0,2 à 0,8% chez l'homme) qui contient de la mélanopsine, un photopigment capable de capter la lumière<sup>31</sup>. Ces cellules sont appelées cellules intrinsèquement photosensibles, ou *intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells* (ipRGCs). Malgré leur capacité à capter des photons, elles ne participent pas directement à la vision. Ces cellules se projettent en revanche via le tractus rétino-hypothalamique (TRH) vers différentes structures encéphaliques, dont le NSC<sup>32</sup>. La libération de glutamate par les ipRGCs est capable de réguler l'expression des protéines PER1 et PER2 dans les neurones du NSC, via une cascade de signalisation dépendante des *Mitogen Associated Protein Kinases* (MAPK). Ce mécanisme permet de synchroniser le rythme de l'horloge du NSC avec l'alternance jour/nuit de l'environnement<sup>33</sup>.

### 3. Les oscillateurs périphériques

À la fin des années 1990, il est apparu que le système de l'horloge biologique était exprimé dans de nombreux tissus périphériques (le foie, les muscles, le rein, le poumon) ou dans les cellules immunitaires<sup>34</sup>. Il a été démontré que les rythmes de ces oscillateurs secondaires sont similaires à celui du NSC mais qu'ils présentent des retards de phase par rapport à ce dernier. La perte de fonction du NSC entraîne une désynchronisation des horloges périphériques de l'organisme<sup>35</sup>.

Le NSC contrôle le rythme des oscillateurs périphériques via différents mécanismes. Il présente d'une part des efférences nerveuses le connectant directement aux organes périphériques, via le système nerveux autonome<sup>36</sup>. D'autre part, il présente des efférences sur des structures cérébrales impliquées dans la production d'hormones, notamment la mélatonine et les glucocorticoïdes<sup>37</sup>. Ces hormones circulantes dans le sang peuvent également réguler la rythmicité des oscillateurs périphériques via leurs récepteurs périphériques<sup>38</sup> (cf. **Figure 3**).

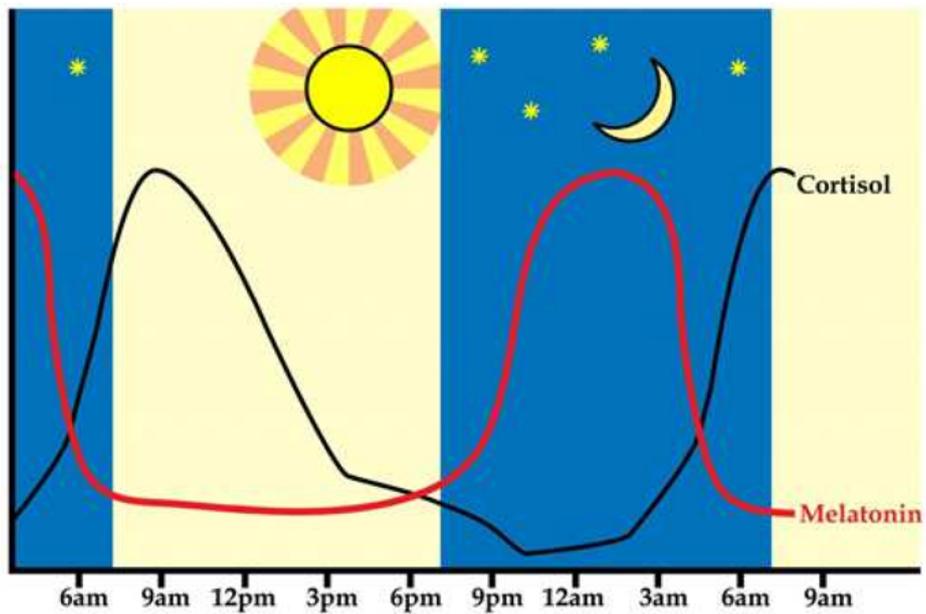
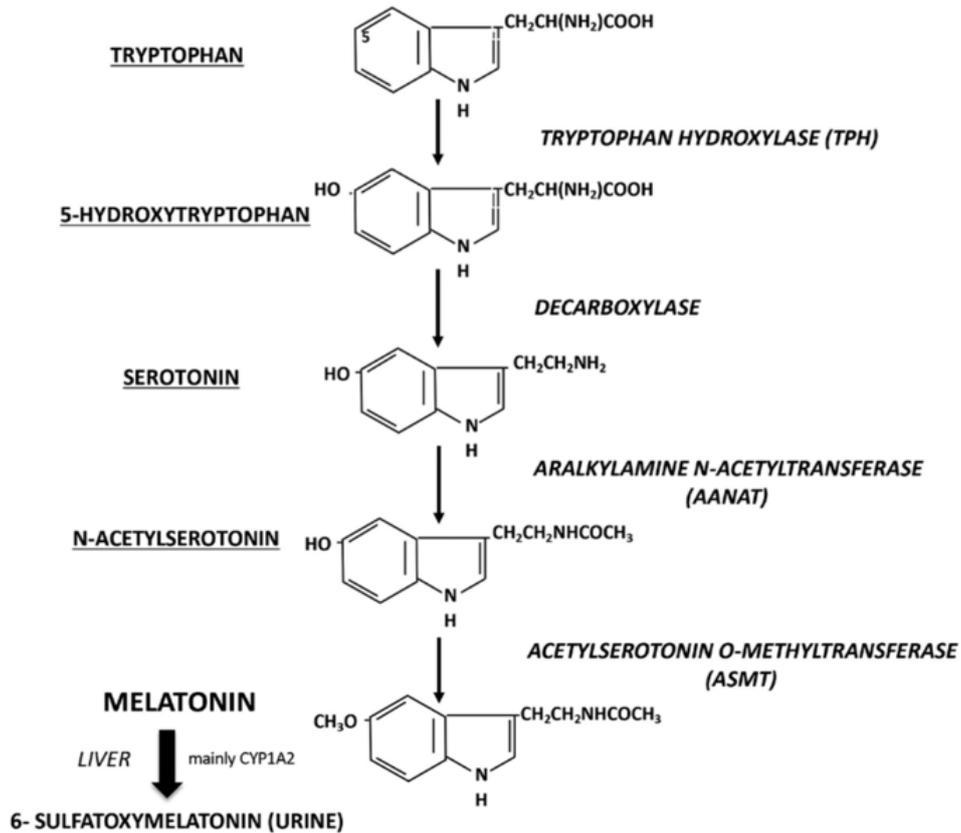


**Figure 3 : Le système de l'horloge à l'échelle de l'organisme<sup>18</sup>**

Le NSC coordonne les rythmes circadiens des oscillateurs secondaires du cerveau (VTA, HPC, PIN, STR) et des oscillateurs périphériques (foie, rein, glandes surrénales) par des signaux humoraux (vert) ou nerveux (bleu). La glande pinéale produit la mélatonine de façon rythmique, qui régule le cycle veille/sommeil (jaune). Le NSC régule l'axe HPA. Le cortisol agit comme synchronisateur périphérique. La lumière est le zeitgeber principal. Le signal photique atteint le SCN via le tractus rétinohypothalamique (RHT). VTA: aire tegmentale ventrale, HPC: Hippocampe, PIN: glande pinéale, STR: Striatum, PIT: glande pituitaire, RHT: tractus rétinohypothalamique, HPA: axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. ACTH: Hormone adrénocorticotrope hormone.

#### 4. Le système mélatoninergique

La mélatonine est une hormone clé dans la régulation de l'alternance veille/sommeil chez les mammifères. C'est une hormone produite dans la glande pinéale à partir de la sérotonine. L'Arylakylamine N-acétyltransférase (ou AA-NAT) transforme la sérotonine en N-acétyl-sérotonine et l'Acétyle Sérotonine-Methyl-Transferase (ou ASMT) transforme la N-acétyl-sérotonine en mélatonine<sup>39</sup> (cf. **Figure 4**).



**Figure 4 : Voie de synthèse de la mélatonine (en haut) et rythme circadien de la mélatonine et du cortisol (en bas)<sup>39,40</sup>**

Or, l'activité de l'AA-NAT est sous contrôle de l'influx lumineux, par une voie impliquant le NSC<sup>41</sup>. En effet, les efférences du NSC innervent indirectement des neurones noradrénergiques du système nerveux sympathique, qui innervent à leur tour la glande pinéale.

En l'absence de lumière, le NSC active la libération de noradrénaline, qui active l'AA-NAT via une voie dépendante de l'adénosine mono-phosphate (AMPc). Alors que l'activité de l'ASMT est stable, celle de l'AA-NAT augmente la nuit et diminue le jour. Ainsi, la production de mélatonine par la glande pinéale suit une oscillation circadienne, augmentant la nuit et diminuant le jour (cf. **Figure 4**).

Les cellules de l'organisme expriment des récepteurs membranaires mélatoninergiques (MT1 et MT2), présents tant dans le système nerveux central que dans les tissus périphériques<sup>42</sup>. Par ces récepteurs, la mélatonine régule l'expression des protéines de l'horloge, notamment CRY et PER.

Le NSC exprime également des récepteurs MT2, ce qui permet à la mélatonine d'agir à son tour sur l'oscillation de l'horloge principale de l'organisme. Par ce mécanisme, elle peut provoquer directement des modifications de la phase de l'oscillateur central et des oscillateurs périphériques, agissant comme un synchronisateur interne à l'organisme.

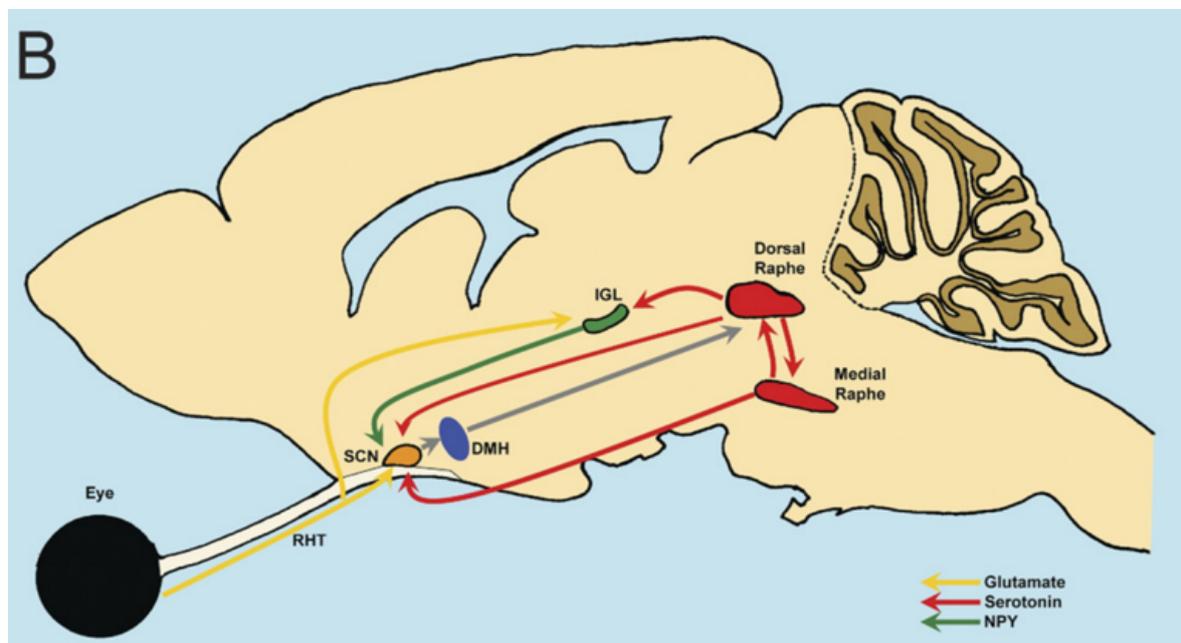
## **5. Conclusion**

Nous avons vu dans ce chapitre que la rythmicité circadienne de l'organisme (et notamment celle de l'alternance veille/sommeil) est contrôlée par le NSC via une horloge biologique interne, dont le fonctionnement est basé sur l'expression oscillante de gènes. Par des voies nerveuses et humorales, le NSC contrôle le rythme de différentes structures cérébrales et des organes périphériques. Cela permet donc un fonctionnement coordonné des différentes structures de l'organisme, selon un rythme circadien adapté au rythme de l'environnement. Nous allons présenter les arguments en faveur de l'existence dans les TB d'altérations des rythmes circadiens et des systèmes les régulant.

### 1. Introduction

Dans le premier chapitre, nous avons décrit l'horloge biologique et l'organisation hiérarchique des structures qui permettent un fonctionnement rythmique synchronisé de l'organisme et de ses multiples fonctions physiologiques.

Il existe en particulier des interactions complexes entre les voies de neurotransmission cérébrales dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques et le NSC<sup>43</sup>. Le système sérotoninergique, impliqué dans la physiopathologie des troubles thymiques, régule les circuits cérébraux impliqués dans les émotions<sup>44</sup>. Or, le noyau du raphé médian émet des efférences sérotoninergiques sur le NSC<sup>45</sup> (cf. **Figure 5**). Ces efférences peuvent modifier la réponse à la lumière du NSC et modifier la phase ou la période de son horloge<sup>46</sup>. A son tour, le rythme circadien de la transmission sérotoninergique du raphé est sous contrôle du NSC<sup>47</sup>.



**Figure 5 : NSC de la souris et ses connexions neuroanatomiques avec les noyaux sérotoninergiques du raphé<sup>44</sup>**

*SCN : noyau suprachiasmatique ; RHT : tractus rétinohypothalamique ; IGL : feuillet intergénéculé ; DMH : hypothalamus dorso-médian*

Une autre illustration du lien entre symptômes thymiques et système de l'horloge biologique est fourni par l'un des modèles murins les plus décrits d'épisode maniaque, qui a été obtenu par une mutation inactivant le gène *clock*. On a vu précédemment le rôle central de ce gène dans le fonctionnement de l'horloge biologique des mammifères<sup>48</sup>. Cette souris présente phénotypiquement une hyperactivité, une augmentation des comportements d'exploration et de recherche de récompense, une baisse du temps de sommeil et une baisse des comportements associés à l'anxiété<sup>48-50</sup>. Les altérations du système de l'horloge semblent donc pouvoir entraîner des perturbations majeures dans la régulation thymique.

Nous allons maintenant présenter les principales altérations des rythmes circadiens observés dans les TB et les arguments en faveur de l'importance des altérations du système de l'horloge biologique dans leur physiopathologie.

## **2. Altérations des rythmes circadiens dans les TB**

### **2.1. Chronotype et rythmes comportementaux dans les TB**

La clinique des TB est marquée par des anomalies dans les rythmes de processus circadiens. Dans les critères diagnostiques des épisodes maniaques et dépressifs, on retrouve par exemple des anomalies du rythme veille/sommeil, de l'activité (allant de la clinophilie à l'hyperactivité), ou de l'alimentation. Plusieurs études ont retrouvé des anomalies du rythme de vie et des rythmes sociaux, mesurés par des questionnaires, dans les TB<sup>51,52</sup>. En outre, des études prospectives ont montré que les altérations des rythmes sociaux étaient un marqueur prédictif des épisodes thymiques, à la fois dépressifs et (hypo)maniaques<sup>53,54</sup>. Plusieurs études s'intéressant au chronotype dans les TB (c'est-à-dire la tendance à être plus actif le matin ou le soir) ont retrouvé une préférence pour un profil plus vespéral que chez des sujets sains<sup>55-58</sup>. De plus, un chronotype du soir est associé à des symptômes plus sévères et à une évolution péjorative du trouble (apparition plus précoce, risque de cycles rapides)<sup>59</sup>. Le caractère persistant des anomalies des rythmes circadiens en dehors des épisodes thymiques laisse penser qu'il s'agirait de marqueurs traits du TB, et non de simples conséquences des phases thymiques pathologiques. Soutenant cette hypothèse, un essai contrôlé randomisé a démontré que resynchroniser les rythmes par luminothérapie était un traitement efficace de la dépression bipolaire<sup>60</sup>.

## **2.2. Rythme circadien de l'activité et du sommeil : apports de l'actimétrie**

L'actimétrie permet une mesure objective et écologique du rythme circadien de l'activité. Cette technique, fondée sur le port d'un bracelet contenant un accéléromètre, permet de mesurer pendant une durée qui s'étend de plusieurs jours à plusieurs semaines le niveau d'activité<sup>61</sup>. Elle permet donc une mesure du rythme circadien de l'activité des patients plus objective que le simple recueil de questionnaires. Elle autorise également une évaluation de la quantité et de la qualité du sommeil plus simplement qu'avec la polysomnographie, technique de référence pour l'évaluation des troubles du sommeil, mais qui doit se faire dans des centres spécialisés. De plus, les données obtenues par actimétrie ont été bien corrélées avec les mesures de polysomnographie<sup>43</sup>. Il s'agit de la méthode recommandée par l'American Academy of Sleep Medicine pour évaluer les altérations du rythme veille/sommeil.

Une méta-analyse conduite en 2015 par Geoffroy et collaborateurs, a repris les résultats de neuf études étudiant par actimétrie les perturbations du sommeil chez des patients ayant un TB en période de rémission<sup>62</sup>. On retrouve chez ces patients une plus grande latence d'endormissement, une durée de sommeil plus longue, plus de réveils nocturnes et une moindre efficacité du sommeil. En outre, le pattern du rythme circadien de l'activité des patients ayant un TB est à la fois moins stable d'un jour à l'autre par rapport aux contrôles et plus fragmenté au sein d'une journée<sup>63,64</sup>. Par ailleurs, il a également été retrouvé une amplitude plus faible de ces rythmes sur la journée chez des patients à risque de développer un TB1, ce qui est un indicateur d'altération de la rythmicité circadienne<sup>65</sup>.

## **2.3. Biomarqueurs circadiens dans les TB**

Les altérations de la rythmicité circadienne dans les TB se retrouvent également au niveau de marqueurs circadiens biologiques. Les plus étudiés dans les TB sont le cycle de la mélatonine et le cycle du cortisol.

Pendant les épisodes maniaques, le taux de mélatonine au cours de la journée est plus élevé que chez les sujets sains<sup>66</sup>. À l'inverse, chez des jeunes adultes ayant un TB en phase dépressive, on retrouve un pic de mélatonine plus tardif et plus réduit<sup>67</sup>. Des altérations de la sécrétion nocturne de mélatonine ont également été retrouvées chez des patients ayant un TB1 en phase d'euthymie<sup>68</sup>.

Le cycle du cortisol est directement sous contrôle de l'horloge biologique et suit un rythme circadien, avec notamment un pic de sécrétion le matin. Chez les patients ayant un TB, on retrouve une cortisolémie matinale en moyenne plus élevée que chez des sujets contrôles<sup>69</sup>. On retrouve ces altérations dans l'entourage familial des patients ayant un TB (enfants, jumeau sain), ce qui renforce l'idée selon laquelle ces altérations sont des marqueurs de vulnérabilité au trouble plutôt qu'une conséquence des variations thymiques<sup>70</sup>.

#### **2.4. Génétique des rythmes circadiens et TB**

Il est maintenant bien établi qu'il existe une forte héritabilité génétique des TB. Les études de jumeaux retrouvent des taux d'héritabilité entre 60 et 80%<sup>71,72</sup>. Des études plus récentes utilisant des techniques de génomique ont confirmé qu'il s'agissait d'une maladie polygénique, dont l'héritabilité était associée à la présence de multiples variants génétiques communs<sup>73-75</sup>.

Dans les TB, il a été retrouvé différents *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) dans les principaux gènes de l'horloge : PER3, CLOCK, ARNTL1, TIMELESS, RORA et RORB<sup>76,77,78-82</sup>. De même, une augmentation du nombre de copies du gène GSK-3 $\beta$ , kinase clé dans la régulation de l'horloge biologique, est associée au TB<sup>83</sup>. Certains polymorphismes des gènes du système de l'horloge sont associés quant à eux au cours évolutif des TB. Des polymorphismes des gènes PER3, Rev-erb- $\alpha$  et GSK-3 $\beta$  sont par exemple associés à un début précoce des troubles, alors qu'un polymorphisme du gène CLOCK est associé à un plus fort taux de rechute<sup>12</sup>.

Cependant, peu de ces résultats ont été répliqués, probablement en raison de faible magnitude des associations, l'hétérogénéité des populations étudiées ou des critères d'inclusion utilisés.

### **3. Conclusion**

Différentes perturbations des rythmes circadiens ont donc été observées dans les TB, pendant et en dehors des épisodes aigus, sans qu'il soit clair à ce jour si elles sont la cicatrice de la répétition d'épisodes thymiques ou si elles jouent un rôle dans la physiopathologie des TB. Cependant, la persistance des altérations des rythmes dans les phases d'euthymie, et le fait

que leur aggravation précèdent souvent l'apparition des épisodes font penser qu'il s'agit de marqueurs traits de la maladie, potentiellement impliqués dans sa physiopathologie. Les études génétiques, retrouvant une association entre les TB et différents variants alléliques des gènes de l'horloge ou de protéines les régulant font penser que les altérations des rythmes circadiens seraient des facteurs de vulnérabilité au TB ou caractériseraient un endophénotype propre à une sous population de TB.

## Chapitre 3 : Les thymorégulateurs, des agents chronobiologiques ?

---

Si les anomalies de l'horloge et des rythmes de l'organisme jouent un rôle important dans la physiopathologie des TB, on peut donc émettre l'hypothèse selon laquelle les traitements thymorégulateurs exercent leur action thérapeutique par une régulation des processus chronobiologiques.

Pour les trois classes de traitement thymorégulateur utilisés dans le traitement des TB, nous allons maintenant détailler les résultats concernant leur impact sur les rythmes circadiens de l'organisme ou sur l'horloge biologique.

### 3. Le lithium et les rythmes circadiens

#### 3.1 Action chronobiologique du lithium : apport des données précliniques

##### 3.1.1 Lithium et rythmes circadiens de l'organisme

##### 3.1.1.1 Lithium et rythme circadien de l'activité locomotrice

Dans les années 70, les premières études s'intéressant aux effets des sels de lithium sur les rythmes circadiens ont été effectuées par Engelmann sur un modèle végétal. Il a montré en 1973 qu'un traitement par lithium entraînait une augmentation importante (environ 1,3 h) de la période du rythme circadien du mouvement des pétales de la fleur *Kalanchoe blosfeldiana*, dans des conditions constantes d'obscurité<sup>84</sup>. Il a également observé que cet effet était spécifique à l'ion Li<sup>+</sup> en montrant l'absence d'effet similaire d'autres sels chlorés (KCl, MnCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>). Dans le même article, il a publié les premières observations de l'effet du lithium sur le rythme circadien de l'activité motrice d'une espèce animale, la souris *Meriones crassus*. Engelmann a étudié ce rythme en mesurant leur activité de course dans une roue mobile, modèle expérimental qui fût repris de nombreuses fois par la suite.

Le lithium entraîne également une augmentation de la période des rythmes circadiens chez des espèce variées, telles que le cafard, modèle invertébré<sup>85</sup> ou le poisson rouge, organisme vertébré non mammifère<sup>86</sup>. L'horloge moléculaire étant un processus très conservé dans le vivant, ces résultats suggèrent que le lithium pourrait réguler les rythmes circadiens de multiples espèces via une action conservée sur l'horloge biologique.

Dans les années 80, différentes équipes reprirent les travaux d'Engelmann pour étudier les effets chronobiologiques du lithium en observant le rythme circadien de l'activité

locomotrice de différents rongeurs. Kripke et Wyborney ont montré chez des rats rendus aveugles et maintenus dans des conditions de lumière constante (conditions LL pour « Light-Light »), qu'un traitement par lithium allongeait significativement la période du rythme circadien de course dans la roue d'environ 1h30. Ils n'ont pas retrouvé d'effet significatif sur le niveau d'activité global ou sur l'amplitude de ce rythme<sup>87</sup>. La même équipe a reproduit un an plus tard la même expérience, mais chez des rats avec la vue conservée et dans des conditions expérimentales d'alternance lumière-obscurité (conditions LD pour « Light-Dark ») avec une période artificielle de 27h ou de 28h. Le lithium causait alors une augmentation de la durée moyenne des cycles de l'activité locomotrice d'autant plus grande que la période des synchronisateurs externes (ici la lumière) était longue. Le lithium permettait donc dans leur expérience une meilleure synchronisation entre le rythme de l'activité motrice des rats et le rythme environnemental jour-nuit<sup>88</sup>. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le lithium pourrait favoriser l'entraînement du rythme interne des rats par les synchronisateurs externes. Nagayama et collaborateurs ont confirmé que le lithium avait un effet différent sur le rythme de l'activité locomotrice des rats selon qu'ils étaient placés dans des conditions environnementales d'obscurité constante (DD) ou dans des conditions d'alternance lumière-obscurité (LD)<sup>89</sup>. En DD, le lithium provoque un allongement de la période des rythmes circadiens de l'activité motrice. En LD, le lithium provoque un retard de phase du rythme de l'activité motrice, probablement en lien avec un effet de resynchronisation de l'horloge interne par la lumière.

Le lithium induit chez la souris un allongement similaire de la période de l'activité locomotrice, mais qui varie selon la lignée utilisée<sup>90</sup>. L'environnement génétique sous-jacent semble donc être un facteur influençant l'effet chronobiologique du lithium sur la réponse comportementale motrice. Le lithium exerce chez le rat également, des effets hétérogènes en fonction de la lignée génétique, en accord avec cette hypothèse<sup>91</sup>. Cependant, la toxicité majeure du lithium sur les rongeurs provoque rapidement une baisse globale de la prise alimentaire ainsi qu'un diabète insipide néphrogénique à l'origine d'une perte de poids importante, pouvant aller jusqu'à une augmentation de la létalité. Se pose donc la question de savoir si l'effet observé du lithium sur la période du rythme de l'activité locomotrice est un effet pharmacologique direct ou un artefact résultant d'une baisse du niveau global d'activité en lien avec cette toxicité chez le rongeur. Bien qu'il existe une corrélation entre le niveau d'activité globale et l'allongement de la période du rythme de cette activité, elle apparaît insuffisante pour expliquer à elle seule l'effet du lithium<sup>91</sup>.

En plus d'un décalage de phase du rythme de l'activité locomotrice, le lithium induit chez le hamster une meilleure stabilité des oscillations de l'activité d'un jour à l'autre<sup>92</sup>.

Dans l'ensemble, ces données précliniques montrent que le lithium entraîne des modifications du rythme circadien de l'activité de multiples espèces, en allongeant la période ou la phase, et permet une stabilisation de ce rythme d'un jour à l'autre. L'environnement génétique semble cependant être un déterminant de la capacité du lithium à agir sur ce rythme.

### **3.1.1.2 Lithium et rythme circadien des voies métaboliques et humorales**

A côté de l'effet observable du lithium sur les rythmes de l'activité locomotrice, ce thymorégulateur agit sur les rythmes circadiens de différentes voies métaboliques et humorales de l'organisme régulées par l'horloge biologique, dont certaines sont impliquées dans la physiopathologie du TB.

Chez le rat, un traitement par six semaines de lithium entraîne des modifications du rythme circadien de différents paramètres biologiques, notamment un retard de phase d'en moyenne 4h dans le rythme des sécrétions sériques de prolactine, d'hormone parathyroïdienne (PTH), de corticostérone, d'aldostérone et dans les concentrations sérique et cérébelleuse de calcium et de magnésium<sup>93</sup>. Le lithium induit également chez le rat des modifications significatives du rythme circadien de la concentration sérique de glucose (retard de phase de 3h, augmentation de l'amplitude et du taux global sur 24h), de cholestérol (avance de phase de 15h, augmentation du taux moyen sur 24h), de calcium (retard de phase de 6h, augmentation de l'amplitude et du taux moyen sur 24h), de potassium (augmentation de l'amplitude et du taux global sur 24h), de MDA (avance de phase de 9h, augmentation de l'amplitude), et d'acide lactique (avance de phase de 3h, augmentation de l'amplitude)<sup>94</sup>.

Le lithium entraîne donc chez le rat des décalages de la phase et/ou une augmentation de l'amplitude du rythme circadien de multiples voies métaboliques et humorales, ce qui fait poser l'hypothèse d'une action centrale de ce traitement sur les systèmes régulateur du rythme circadien, tant au niveau cellulaire (système de l'horloge biologique) qu'au niveau de l'organisme (NSC, voie mélatoninergique...).

### 3.1.2 Lithium et rythmes circadiens de la cellule

#### 3.1.2.1 Lithium et protéines de l'horloge biologique

Une des principales hypothèses résultant du fait que le lithium entraîne une modification des rythmes circadiens à l'échelle de l'organisme, de façon conservée parmi le vivant, est qu'il peut réguler le fonctionnement moléculaire de l'horloge biologique.

Une étude globale par microarray des modifications du niveau de transcription d'ARNm induites par un traitement par lithium dans des cerveaux de souris retrouve plus de 121 gènes différentiellement exprimés<sup>95</sup>. Parmi eux, le lithium induit notamment une augmentation de la transcription de *Per2*. De même, dans des cultures de fibroblastes murin, le lithium induit une activation de la transcription des ARNm de *Per2* et de *Cry1*, et une inhibition de celle de *Per3*, de *Cry2*, de *Bmal1*, de *Clock* et de *ROR-alpha*<sup>96</sup>. Il entraîne de plus des modifications du rythme circadien de leur transcription (augmentation de la période et de l'amplitude de celui de *Per2* et baisse de l'amplitude de celui de *Per3*)<sup>96</sup>. L'étude de cellules de striatum de souris KO pour le gène *Cry1* montre que l'activation de la transcription de *Per2* par le lithium est dépendante de la protéine *CRY1*<sup>97</sup>. Inversement l'étude de souris exprimant une version de *Per2* inactivée par mutation montre que l'activation de la transcription de *Cry1* est dépendante de *PER2*.

Le test de nage forcée est utilisé usuellement comme test de l'action antidépressive d'une molécule. Chez des souris WT, le lithium induit une baisse du temps passé immobile (c'est-à-dire une action antidépressive). Cette action est abolie chez des souris *Cry1*<sup>-/-</sup>, ce qui suggère que l'action thérapeutique du lithium est dépendante de l'intégrité du système de l'horloge biologique<sup>97</sup>.

Il est possible de visualiser directement les oscillations de l'horloge biologique en utilisant des modèles cellulaires exprimant une protéine *PER2* couplée à la luciférase. Chez la souris, le lithium induit dans des fibroblastes en culture une augmentation de l'expression de *PER2* et de l'amplitude de son rythme (à une concentration de 10mM) et dans le NSC une augmentation de la période du rythme de *PER2* (dès 1mM)<sup>98</sup>. Cet effet est similaire chez des souris KO *Cry1*<sup>-/-</sup> et *Cry2*<sup>-/-</sup>. Les horloges biologiques issus de tissus différents pourraient donc présenter une réponse et une sensibilité différentes au lithium. De façon surprenante, on ne retrouve pas la dépendance de l'effet du lithium sur le rythme de *Per2* à la protéine *Cry1* observée au niveau de la transcription des ARNm. Une hypothèse possible est qu'il pourrait exister également des effets post-traductionnels du lithium sur *Per2*, non dépendants de la protéine *CRY1*.

En 2019, Sawai et collaborateurs ont publié une étude utilisant une technique d'imagerie « en temps réel » pour observer l'oscillation de la protéine PER2 couplée à la luciférase au niveau du rein de souris vivantes, à l'aide d'un capteur de photons attaché sur leur dos<sup>99</sup>. Ils ont donc pu observer les oscillations circadiennes de l'expression de PER2 en continu chez des souris vivantes, avant, pendant et après un traitement par lithium de 10 jours. Ils ont donc confirmé ainsi qu'*in vivo*, le lithium allongeait la période de PER2 dans les cellules rénales, et ce à des concentrations inférieures à celles nécessaires dans des cultures cellulaires *ex-vivo*, proches des concentrations thérapeutiques chez l'homme (environ 1mM en sérique).

Dans l'ensemble, ces données montrent que le lithium entraîne d'une part des modifications importantes de la transcription de la quasi-totalité des gènes de l'horloge biologique, et d'autre part une modification des caractéristiques des oscillations circadiennes de leur expression, ce qui est un argument fort en faveur du fait que les modifications observées de l'activité circadienne de l'organisme sont en lien avec un effet chronobiologique direct du lithium.

### **3.1.2.2 Lithium et voies de signalisation régulant l'horloge biologique**

Les mécanismes cellulaires et moléculaires via lesquels le lithium régule la rythmicité des composants de l'horloge biologique restent encore largement à élucider.

Une des voies de signalisation les plus étudiées du lithium est celle qui dépend de la Glycogen Synthase Kinase-3. Il s'agit d'une sérine/thréonine kinase impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires majeures telles que la différenciation cellulaire ou la réponse aux hormones circulantes<sup>100</sup>. Cette kinase peut elle-même être inhibée par phosphorylation, ce qui est observée lors de l'activation de différentes voies de signalisation : la voie MAPK / ERK (Mitogen Associated Kinase / Extracellular signal-Regulated Kinase) ou la voie PI3K / PKB (Phosphoinositide 3-Kinase / Protein Kinase B)<sup>101,102</sup>. Dans les années 90, il a été montré que l'action du lithium était au moins en partie médiée par une inhibition de GSK-3<sup>103,104</sup>. Or, comme nous l'avons déjà cité, cette voie de signalisation est cruciale dans la régulation des oscillations des protéines de l'horloge. On peut citer l'étude de Martinek et collaborateurs, qui, en 2001, développent une méthode de screening visant à identifier les protéines régulant la période du rythme circadien de l'activité locomotrice de la drosophile. Ils montrent que la surexpression de Shaggy (l'orthologue de la protéine GSK-3 dans cet organisme modèle) entraîne un raccourcissement significatif de cette période<sup>105</sup>. À l'inverse, la perte de fonction

de Shaggy cause une augmentation de la période de l'activité locomotrice d'environ 2h. Or, un traitement par lithium à des concentrations similaires à celles utilisées dans le TB induit chez la drosophile à la fois une augmentation de la période du rythme circadien de son activité locomotrice et une inhibition de l'activité de Shaggy<sup>106</sup>. En outre, lorsque Shaggy est surexprimée dans les cellules cérébrales contrôlant l'horloge des drosophiles, l'action du lithium sur la période de l'activité locomotrice est environ deux fois plus importante<sup>107</sup>.

Des résultats similaires ont ensuite été retrouvés chez les mammifères. Dans le NSC de la souris, l'isoforme la plus exprimée de GSK-3 est GSK-3 $\alpha$ <sup>108</sup>. Cette protéine est également retrouvée dans le NSC sous la forme inactive pGSK3, suite à sa phosphorylation. Dans le NSC de la souris, le lithium induit une forte augmentation de la concentration de pGSK-3 et une baisse de GSK3- $\alpha$  de façon temps-dépendante<sup>108</sup>. Chez le hamster, l'effet du lithium sur la période de l'activité locomotrice varie en fonction de l'âge en parallèle de sa capacité à inhiber GSK-3 $\beta$ . Chez le jeune hamster, le lithium augmente la période de l'activité locomotrice et est associé à une augmentation de la forme inactive p-GSK-3 $\beta$ , alors que chez le hamster plus âgé, le lithium n'induit ni augmentation de la période, ni augmentation de p-GSK-3 $\beta$ <sup>109</sup>. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'inhibition de GSK-3 par le lithium est bien associée à son effet chronobiologique, même si le lien de causalité reste à démontrer.

De même, l'effet du lithium sur le rythme des protéines de l'horloge est associé à l'inhibition de GSK-3. Dans des cellules rénales humaines en culture, un traitement par lithium à 1mM entraîne la dégradation de la protéine Rev-erb- $\alpha$  par le protéasome<sup>27</sup>. Cette dégradation provoque une baisse de son interaction avec le complexe répresseur du promoteur de Bmal1 et conduit donc à une augmentation du taux d'ARNm de Bmal1. Si l'on bloque la dégradation de Rev-Erb- $\alpha$  par une mutation le rendant insensible au protéasome, les modifications du pattern oscillatoire de PER2 induites par le lithium ne sont plus observables. La dégradation de Rev-Erb- $\alpha$  par le protéasome semble donc être nécessaire à l'action du lithium sur le rythme de l'horloge. Or, l'inhibition de GSK-3 $\beta$  active la dégradation de Rev-erb- $\alpha$ , ce qui suggère, sans pour autant l'affirmer, que la voie GSK-3 $\beta$  pourrait médier l'action du lithium sur PER2<sup>27</sup>.

Dans des fibroblastes murins, l'inactivation des deux isoformes de GSK-3 (souris KO pour GSK3- $\beta$  et dont l'expression de GSK-3 $\alpha$  a été inhibée par siRNA) entraîne un allongement important de la période du rythme circadien de l'expression de la protéine PER2<sup>110</sup>. Dans ce même modèle, deux traitements, l'un par lithium à une concentration de 20mM et l'autre par un inhibiteur de GSK-3, la kenpaullone, entraînent tous deux un allongement similaire de la période du rythme de PER2<sup>110</sup>. Dans le même sens, les souris GSK-3beta<sup>+/-</sup>

présentent un faible allongement de la période libre de leur activité locomotrice en condition DD (23,83 +/- 0,05 h vs 23,54 +/- 0,10 h,  $p=0,0374$ )<sup>111</sup>.

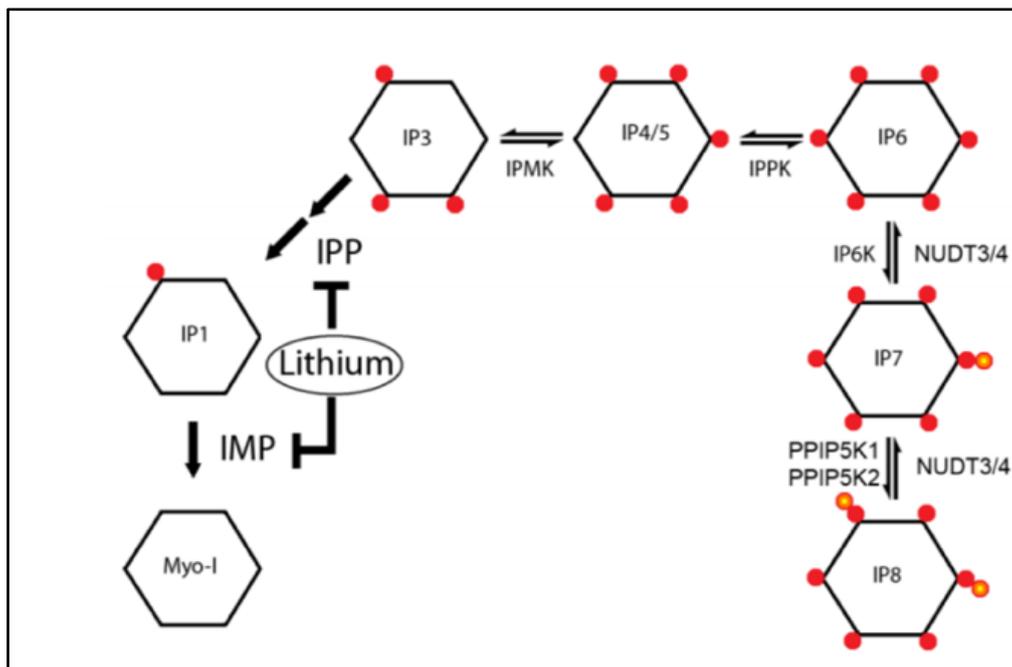
Cependant, les résultats de plusieurs autres études contrastent avec ces données. Hirota et collaborateurs développent une méthode de screening pour rechercher des molécules affectant le rythme circadien de l'horloge cellulaire. Ils utilisent pour cela des cellules en culture dont on peut suivre l'expression de la protéine BMAL1 couplée à la luciférase par bioluminescence. Ils montrent que plusieurs inhibiteurs de GSK-3, dont la kenpaullone, diminuent la période du rythme circadien d'expression de Bmal1, à l'inverse de l'effet décrit ci-dessus. De même, dans leur expérience, l'inhibition de GSK-3 $\beta$  cause une diminution similaire de la période de Bmal1<sup>112</sup>.

Li et collaborateurs étudient quant à eux des souris exprimant la protéine de fusion PER2:LUC et retrouvent également un effet opposé du traitement par lithium d'une part et de l'inhibition de GSK-3 $\beta$  d'autre part sur la période des protéines de l'horloge<sup>113</sup>. Dans leur expérience, le lithium allonge la période du rythme de PER2 alors qu'un inhibiteur de GSK-3 $\beta$  la raccourcit. Ils montrent en revanche dans le NSC que l'effet du lithium sur l'amplitude du rythme de PER2 est similaire à celui d'un inhibiteur de GSK-3 $\beta$  dans le NSC (x 2,45 +/- 0,86 à 2mM,  $p<0,05$ ).

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent un rôle important de l'inhibition de GSK-3 $\beta$  dans la régulation par le lithium de l'oscillation des protéines de l'horloge, et donc de son effet chronobiologique. Certains résultats contradictoires rendent cependant difficile de conclure plus en détails sur le lien entre l'action du lithium sur l'horloge biologique et l'inhibition de GSK3. La voie de signalisation de GSK3- $\beta$  étant impliquée dans de multiples processus biologiques et étant régulée de façon très complexe, il est tout à fait envisageable que son inhibition puisse donner des effets différents selon les types cellulaires étudiés ou le moment de son inhibition dans le rythme circadien. Par ailleurs, ces résultats suggèrent un découplage dans le NSC entre l'effet du lithium sur l'amplitude du rythme de PER2, potentiellement médié par GSK3-beta et visible à faible concentration, et sur la période du rythme de PER2.

D'autres voies de signalisation sont donc potentiellement impliquées dans l'effet chronobiologique du lithium. Le métabolisme des inositols est une voie complexe faisant intervenir différents métabolites intermédiaires et enzymes (cf. **Figure 6**). Ces nombreux métabolites régulent de multiples voies cellulaires dans le cerveau et dans le reste de l'organisme<sup>114</sup>. L'inositol (ou Myo-inositol Myo-I) est synthétisé *de novo* à partir de la transformation du glucose-6-phosphate, qui est converti en inositol-3-phosphate (IP<sub>3</sub>) puis en inositol par l'enzyme IMP<sup>114</sup>. L'inositol est le seul précurseur des différents Phosphoinositides (PIP), qui sont des molécules majeures de signalisation, impliquées dans la croissance

cellulaire, la prolifération ou l'apoptose. Cependant, au lieu d'être transformé en inositol, l'IP<sub>3</sub> peut alternativement être phosphorylé par des Inositol Phosphate Kinases (IPK) de l'IP<sub>4</sub> jusqu' à l'IP<sub>8</sub>. Bien que les fonctions de ces inositolphosphates sont moins connues, ils semblent également être importants dans différentes voies de signalisation cellulaire. Or il a été montré que le lithium pouvait inhiber l'IMP, causant une déplétion en inositol<sup>115,116</sup>

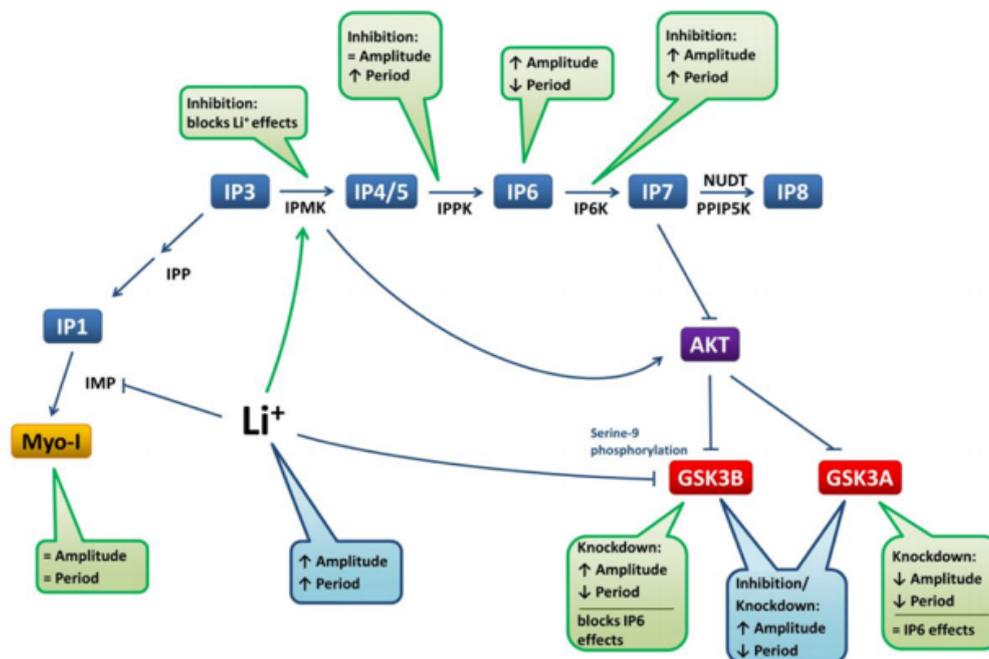


**Figure 6: Lithium et métabolisme des inositol polyphosphates<sup>117</sup>**

L'IP<sub>3</sub> est converti en Myo-Inositol (Myo-I) par l'inositol monophosphatase (IMP) et l'inositol polyphosphatase (IPP). IP<sub>3</sub> est converti en IP<sub>4</sub> à IP<sub>8</sub> via l'action de l'inositol polyphosphate multikinase (IPMK) puis d'autres kinases (IPPK, IP6K, PPIP5K1 et 2). Le lithium inhibe la conversion d'IP<sub>3</sub> en Myo-inositol.

En 1993, une étude s'intéressant au lien entre l'action chronobiologique du lithium et la voie des inositols utilise la levure *S. pombe* comme modèle<sup>118</sup>. La fission de cette levure peut se faire soit selon un rythme circadien dans des conditions de croissance lente, soit selon un rythme ultradien de période d'environ 30 min à température plus élevée (plus simple à étudier en laboratoire). Ces deux rythmes présentent toutefois des voies moléculaires de régulation en partie partagées (pour revue, voir Kippert 1997b). Le lithium entraîne une augmentation significative de la période du rythme ultradien de la levure, de façon dose-dépendante, similaire à ce qui est observable sur le rythme circadien. Cette action du lithium est cependant inhibée par la surexpression d'inositol monophosphatase (IMP), et ce de façon dose-dépendante<sup>118</sup>. Ces résultats suggèrent donc que l'inhibition de la voie IMP pourrait participer à l'action du lithium sur l'augmentation de la période des rythmes chez la levure.

Plus récemment, Wei et collaborateurs ont utilisé des cultures cellulaires murines NIH3T3 exprimant la protéine PER2:LUC afin de suivre par bioluminescence son expression oscillante et ainsi étudier le rôle de la voie inositol dans l'action chronobiologique du lithium<sup>117</sup>. Leur hypothèse est que le lithium, via l'inhibition de l'IMP, pourrait shunter le métabolisme de l'inositol-tri phosphate (IP<sub>3</sub>) vers la production d'inositol d'ordre supérieur (IP<sub>6</sub>, IP<sub>7</sub>...). Ils s'intéressent plus particulièrement à l'effet de l'IP<sub>6</sub>, qui est l'inositol le plus produit. Ils retrouvent un effet fort de l'augmentation de la concentration d'IP<sub>6</sub> sur les rythmes circadiens, qui accroît l'amplitude de 35 à 50% et raccourcit la période de 0,25h. Ils montrent également que cet effet serait en partie médié par une action couplée avec la voie GSK-3<sup>117</sup>. Cependant, cet effet est différent de l'effet connu du lithium (augmentation de l'amplitude et de la période des rythmes) et ils ne retrouvent pas d'effet du lithium sur la concentration d'IP<sub>6</sub> dans leur modèle (cf. **Figure 7**). Si le lithium agit via la voie des inositols, ce serait donc par l'action d'autres métabolites de cette voie complexe. En ce sens, ils observent que l'inhibition de l'inositol polyphosphate multikinase (IPMK) bloque en partie l'effet du lithium sur la période et l'amplitude ce qui semble confirmer l'implication de cette voie dans l'effet chronobiologique du lithium, peut-être par l'action d'autres inositols non encore étudiés tels qu'IP<sub>4</sub> ou IP<sub>5</sub>.



**Figure 7 : Action chronobiologique du lithium et voies de signalisation inositol et GSK3-β**<sup>117</sup>

*Synthèse des résultats concernant le lien entre le lithium, les acteurs de la voie inositol et leur impact sur l'amplitude et la période de l'horloge biologique*

D'autres voies de signalisation pourraient également être impliquées dans l'action du lithium sur l'horloge et les rythmes. Kim et collaborateurs ont par exemple montré dans des cultures de neurones de souris, que l'activation de la transcription de PER2 par le lithium est médiée par la protéine early growth response 1 (EGR1)<sup>120</sup>. En réponse au lithium, le facteur de transcription EGR1 est activé via la voie de signalisation extracellulaire-signal regulated kinase (ERK)/Elk1. Il peut alors se lier à un site EBS (pour EGR1-binding-site) présent dans le promoteur de PER2, entraînant sa cis-activation.

Kromkowski et collaborateurs se sont intéressés à l'effet du lithium sur le rythme ultradien des oxidasés NADH (ECTO-NOX) présentes sur la membrane externe des cellules animales<sup>121</sup>. Ces protéines ECTO-NOX présentent des oscillations stables, d'une période ultradienne de 24 min. Or, la modification de cette période ultradienne par la transfection de trois formes mutantes de ces protéines (ayant une période respective de 22 min, 36 min ou 42 min) entraîne une modification proportionnelle (x60) de la période rythme circadien cellulaire (respectivement 22h, 36h ou 40 à 42h)<sup>122</sup>. Le système de l'horloge biologique cellulaire pourrait donc être entraîné par un pacemaker ultradien de période bien plus courte lui permettant de garder un rythme précis au fil du temps. Or, le lithium induit dans des cellules humaines et murines en culture une augmentation de la période ultradienne de la protéine ECTO-NOX, d'environ 4%, même à des doses inférieures aux doses thérapeutiques (<500nM)<sup>122</sup>.

### **3.1.3 Lithium et structures régulant les rythmes circadiens**

#### **3.1.3.1 Lithium et voie de la mélatonine**

L'étude de l'impact d'un traitement par lithium sur la mélatonine, hormone clé de la régulation des rythmes circadiens, a donné des résultats plus contradictoires. Chez le rat en conditions LD, Seggie et collaborateurs retrouvent qu'un traitement par lithium à 1mM entraîne une avance de phase d'environ 4h du pic de sécrétion de mélatonine<sup>123</sup>. À la même période, Yocca et collaborateurs observent eux que le lithium entraîne dans la glande pinéale un retard de phase du rythme circadien de l'activité de la N-acetyltransferase (NAT), une enzyme-clé dans la synthèse de la mélatonine à partir de son précurseur, la sérotonine<sup>124</sup>. En 1985, McEachron et collaborateurs ne retrouvent quant à eux pas d'effet significatif du lithium sur la phase du rythme de la concentration pinéale de mélatonine ni sur la consommation de 14C-2-deoxy-D-glucose (2-DG) dans le NSC de rats dans des conditions LD<sup>125</sup>.

Complétant leur première étude, Seggie et collaborateurs mesurent le pattern d'expression de mélatonine aux différents niveaux de l'axe rétino-hypothalamo-pinéal chez des rats traités par

lithium pendant 6 semaines comparés à des contrôles dans des conditions LD. Ils montrent alors que le lithium induit des modifications du niveau de mélatonine aux différentes localisations de cet axe. Ils retrouvent des résultats concordants avec ceux de Yocca et collaborateurs, notamment un ralentissement de l'augmentation physiologique du taux de mélatonine au début de la phase nocturne dans la glande pinéale et dans le sérum entraînant un retard de phase<sup>126</sup>. Chez le poulet, le lithium entraîne également des modifications du pattern d'expression nocturne de mélatonine pinéal et sérique, avec deux pics nocturnes au lieu d'un, l'un précoce et l'autre tardif par rapport aux conditions contrôles<sup>127</sup>.

On retrouve dans ces études des différences importantes concernant les conditions expérimentales : lignées de rat utilisées, durées respectives des phases de luminosité et d'obscurité, modalités du traitement par lithium. Cela peut expliquer les résultats contradictoires observés. Cependant, plusieurs études montrent un effet du lithium sur le rythme circadien de la mélatonine dans le sérum et dans la glande pinéale, ce qui constituerait, en cas de confirmation, un possible mécanisme sous-tendant son action sur les rythmes de l'organisme. Par ailleurs, la sécrétion circadienne de mélatonine étant régulée par le NSC, ces observations font également émettre l'hypothèse d'une action du lithium sur ce dernier.

### **3.1.3.2 Lithium et rythmes circadiens cérébraux**

Afin de comprendre comment le lithium exercerait son effet chronobiologique sur les rythmes circadiens de l'organisme, il est nécessaire d'étudier l'impact de ce traitement sur les structures du système nerveux qui régulent physiologiquement l'horloge. Nous allons donc présenter maintenant l'action du lithium sur les rythmes circadiens de la neurotransmission, de l'activité électrique des neurones, et de certains circuits neuronaux impliqués dans la physiopathologie des rythmes circadiens.

#### **3.1.3.2.1 À l'échelle moléculaire : lithium et rythme circadien de la neurotransmission**

Les études préalables sur la neuropsychopharmacologie du lithium ont montré que ce traitement pouvait réguler le nombre de récepteurs de neurotransmetteurs variés dans certaines régions cérébrales<sup>128,129</sup>. Chez le rat, le lithium modifie le rythme circadien de l'expression de différents récepteurs cérébraux<sup>128</sup>. À la suite d'un traitement par lithium, on observe notamment un retard de phase dans le rythme circadien de l'expression des récepteurs cholinergiques

muscariniques et des récepteurs opioïdes. Dans le striatum, le lithium induit également un retard de phase du rythme d'expression des récepteurs aux benzodiazépines d'environ 4 à 12h. Un changement de pattern du rythme circadien d'expression des récepteurs dopaminergiques et de la concentration d' $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone dans le cerveau, d'une forme unimodale à une forme bimodale, est de même induit par le lithium.

### **3.1.3.2.2 À l'échelle cellulaire : lithium et rythme circadien de l'activité électrique du neurone**

Une autre façon d'explorer les mécanismes qui permettent au lithium d'agir sur les oscillateurs du système nerveux central est d'étudier l'impact du lithium sur la physiologie du neurone. Khalsa et collaborateurs ont utilisé le nerf optique d'un mollusque, *Bulla gouldiana*, isolé en culture, identifié au préalable comme un excellent modèle dans les études chronobiologiques puisque son activité électrique suit un rythme circadien précis et reproductible, facilement enregistrable par électrophysiologie<sup>130</sup>. Le lithium entraîne une augmentation significative de la période du rythme circadien de la genèse de potentiels d'action (PA), comparé à un traitement par KCl. Cette augmentation est dose-dépendante mais le premier effet observable est à des concentrations supérieures aux doses thérapeutiques chez l'homme (de 0,5h à 16mM à 6h à 33mM), de façon similaire aux expériences *in vitro* citées précédemment. Dans un modèle phylogénétiquement plus proche de l'homme, Abe et collaborateurs ont réalisé une expérience similaire en utilisant des cultures de neurones issus du NSC de souris qui émettent également des PA selon un rythme circadien *in vitro*<sup>131</sup>. Le rythme de l'activité électrique d'une population de neurones enregistrée individuellement a une réponse au lithium hétérogène. Un allongement de la période est observable chez 60 à 80% des neurones, de façon dose-dépendante. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution au vu de l'hétérogénéité importante de l'effet du lithium, et du petit effectif de la population de neurones étudiées (n=12). Cependant, ils plaident en faveur d'un effet du lithium à l'échelle cellulaire sur la période du rythme circadien de l'activité électrique de neurones du NSC et sont en accord avec les données préalables de la littérature qui montrent un effet du lithium sur l'horloge biologique des cellules du NSC.

### **3.1.3.2.3 A l'échelle tissulaire : lithium et rythmes circadiens des centres et des circuits nerveux**

Le NSC est l'oscillateur principal de l'organisme. L'action du lithium sur cette structure est donc d'un intérêt particulier dans la compréhension de son action chronobiologique. Nous avons déjà montré dans la partie 3.1.2 que le lithium agit sur le rythme de l'horloge moléculaire du NSC, en entraînant notamment une augmentation de la période et de l'amplitude du rythme de PER2. L'horloge du NSC apparaît même comme particulièrement sensible au lithium puisque ces modifications sont visibles pour des concentrations de lithium dix fois plus faibles que celles nécessaires pour obtenir des modifications du rythme des horloges périphériques. Nous allons maintenant voir les arguments montrant que l'action chronobiologique du lithium sur le NSC a un impact majeur sur le rythme circadien de l'organisme.

Chez le rat, une lésion du NSC entraîne une altération du rythme circadien de l'activité locomotrice et de celui de la prise de boisson<sup>132</sup>. L'administration de lithium très localement dans le NSC abolit de façon similaire le rythme circadien de prise de nourriture, ce qui n'est pas retrouvé lorsqu'une solution saline contrôle est injectée dans le NSC ou que le lithium est injecté à côté du NSC<sup>133</sup>.

LeSauter et Silver utilisent un modèle plus complexe afin de déterminer si l'action chronobiologique du lithium est médiée par une action pharmacologique directe sur le NSC. Il a été montré chez le hamster qu'une lésion du NSC entraîne une altération des rythmes circadiens comportementaux, qu'il est possible de restaurer en transplantant dans le troisième ventricule une greffe d'hypothalamus fœtal antérieur, qui contient le NSC. Le NSC ainsi greffé peut exercer son action d'oscillateur principal mais présente une forte réduction des afférences et des efférences vers les autres structures cérébrales par rapport à son état physiologique. Chez des hamsters ayant suivi cette procédure chirurgicale, le lithium entraîne un allongement de la période de l'activité locomotrice similaire que chez des hamsters contrôles<sup>134</sup>. Faisant l'hypothèse que la pauvreté des afférences du NSC greffé ne permet pas sa régulation par d'autres structures cérébrales, les auteurs en concluent que le lithium allonge la période de l'activité locomotrice des hamsters greffés via une action directe sur le NSC.

Ces deux expériences semblent bien confirmer que l'action chronobiologique du lithium sur le NSC joue un rôle majeur dans la modification des rythmes circadiens de l'organisme qu'induit ce traitement.

Par ailleurs, l'étude du lien entre action du lithium sur l'horloge biologique des structures cérébrales et régulation thymique a été exploré grâce au souris CLOCK- $\Delta$ 19, modèle murin d'état maniaque. Dzirasa et collaborateurs se sont en effet intéressés à l'effet du lithium sur les caractéristiques du Noyau Accumbens (NAC) des souris CLOCK- $\Delta$ 19, une structure ayant un rôle central dans les comportements de récompense et la régulation de l'humeur chez l'homme<sup>135</sup>. Ils décrivent dans leur étude des modifications électrophysiologiques (déficit en oscillation gamma lente, altération du couplage de phase entre neurones) et structurales (altération de la morphologie dendritique, baisse de l'expression du récepteur au glutamate GluR1) des neurones du NAC des souris CLOCK- $\Delta$ 19. Ils montrent que le lithium, parallèlement à la réduction des comportements mania-like de ces souris, améliore les altérations électrophysiologiques du NAC qu'elles présentent. Dans ce modèle d'état maniaque, l'efficacité thérapeutique du lithium est donc associée à sa capacité à améliorer des anomalies électrophysiologiques induites par l'atteinte du système de l'horloge dans une structure clé de la régulation thymique.

Plus récemment, il a été montré chez la souris l'existence dans le cerveau d'un autre oscillateur majeur, appelé Methamphetamine induced circadian Oscillator (MAO) car activé par la méthamphétamine. Le MAO régule de façon indépendante du NSC le rythme circadien de l'activité locomotrice de la souris<sup>136</sup>. Il s'agit d'un oscillateur complexe impliquant plusieurs structures cérébrales : le bulbe olfactif, la substance noire et le cortex pariétal<sup>137</sup>. Lors d'un traitement par méthamphétamine, on observe chez la souris une activité locomotrice suivant deux rythmes de période distincte, l'un sous contrôle du NSC, l'autre du MAO<sup>136</sup>. Or, dans des cultures de cellules du MAO de souris exprimant la protéine PER2:LUC, le lithium induit une augmentation de la période du rythme circadien de PER2 à haute concentration (à 20mM) et une augmentation de l'amplitude du rythme de PER2 à faible concentration (1mM)<sup>138</sup>. Bien que l'existence d'un rôle physiologique du MAO dans la rythmicité circadienne soit encore une question ouverte, ces données font émettre une hypothèse encore peu explorée, à savoir que l'action chronobiologique du lithium sur l'organisme serait la résultante d'une capacité à réguler d'autres oscillateurs cérébraux que le NSC.

#### **3.1.4 Synthèse des données précliniques sur l'action chronobiologique du lithium**

La capacité du lithium à réguler les rythmes circadiens de l'organisme a donc été démontrée dans de nombreuses espèces du vivant. Chez les mammifères en particulier, le

lithium entraîne des modifications de la période, de l'amplitude ou de la stabilité de rythmes comportementaux (notamment celui de l'activité locomotrice) et biologiques (notamment de la mélatonine, du cortisol ou de différentes voies métaboliques).

Nous avons vu dans cette partie que cette action chronobiologique pouvait être expliquée par la capacité du lithium à agir sur les systèmes régulant les rythmes circadiens. Le lithium modifie en effet la période et l'amplitude de l'oscillation de protéines centrales de l'horloge biologique moléculaire, ainsi que leur niveau d'expression. Cet effet est notamment visible au niveau du NSC, l'oscillateur principal des mammifères, qui donne le rythme aux oscillateurs secondaires cérébraux et périphériques. Cette action pourrait impliquer différentes voies de signalisation (GSK3, voie des inositols, régulation d'un pacemaker ultradien), mais le mécanisme moléculaire exact reste encore largement à être exploré. De même, certaines études suggèrent que l'action du lithium sur les rythmes circadiens au niveau du cerveau ne se résume pas à une action sur le NSC et pourrait être bien plus complexe.

### **3.2 Action chronobiologique du lithium chez l'homme et dans le TB**

Nous allons maintenant étudier en quelle mesure les nombreuses données issues des données précliniques montrant une action chronobiologique du lithium dans l'organisme sont généralisables à l'homme, et plus particulièrement à la physiopathologie du TB.

#### **3.2.1 Effet du lithium sur les rythmes de l'organisme**

Tupin publie en 1970 un premier article concernant l'effet du lithium sur les rythmes circadiens dans les TB. Il mesure les rythmes circadiens de la température et de la pression artérielle chez 11 patients ayant un TB (9 hypomaniaques et 2 normothymiques) comparés à 5 volontaires sains au cours d'un traitement par carbonate de lithium<sup>139</sup>. Il met en évidence un sous-groupe de 4 patients dont le rythme circadien de la température sous lithium présente une baisse de l'amplitude et une avance de phase. Les conclusions de cette étude restent très limitées sur le plan méthodologique du fait de biais importants (notamment l'effet du lithium sur la température, indépendamment d'un effet sur les rythmes) et du faible nombre de patients étudiés. En 1978, Mellerup et collaborateurs confirment cependant ces résultats. Ils retrouvent de façon similaire une avance de phase du pic de température chez des patients traités par lithium comparés à des contrôles, avec des groupes d'effectifs plus élevés<sup>140</sup>.

En 1980, Johnsson étudie l'effet du lithium (avec des concentrations sériques entre 0,4 et 0,8mM) comparé à la prise d'un placebo sur le rythmes circadien du pattern veille-sommeil de 10 sujets volontaires sains en Arctique pendant l'été<sup>141</sup>. L'objectif était d'étudier les rythmes circadiens dans des conditions de lumière constante et en l'absence de synchronisateurs externes, afin de mesurer la période intrinsèque de ces rythmes sous lithium. Il montre pour la première fois que le lithium induit chez la moitié des volontaires une augmentation de la période de l'activité veille-somme, comparé à la prise d'un placebo.

Le développement des techniques d'actigraphie a permis bien plus récemment d'étudier l'impact du lithium sur le rythme circadien de l'activité veille/sommeil chez des patients ayant un TB.

Benedetti étudie en 2007 l'effet de l'interaction entre un traitement par lithium et la présence d'un polymorphisme d'un nucléotide (SNP pour *Single Nucleotide Polymorphism*) du gène CLOCK (3111 T/CC ; rs1801260) sur le rythme veille/sommeil de 39 patients ayant un TB1 en phase dépressive nécessitant une hospitalisation. Ce SNP dans un gène clé du système de l'horloge biologique est associé à un chronotype « du soir » chez l'homme<sup>142</sup>. Il retrouve bien une augmentation significative du taux d'activité le soir chez les patients porteurs d'au moins un allèle C vs ceux homozygotes T/T. D'autre part, il retrouve une interaction significative du lithium et du polymorphisme allélique sur le taux d'activité le soir. Il montre que le lithium est associé à un plus haut niveau d'activité le soir et réduit la différence entre les porteurs d'au moins un allèle C et les homozygotes TT<sup>143</sup>. Cependant, cette étude est limitée par le design observationnel ainsi que par le peu de paramètres actigraphiques analysés relatifs au rythme circadien mesurés. Les auteurs se sont en effet essentiellement concentrés sur l'étude du niveau d'activité et de la qualité du sommeil.

En mesurant le chronotype et le sommeil par des questionnaires chez 525 patients ayant un TB en phase d'euthymie, Geoffroy et collaborateurs ne retrouvent pas d'association entre le lithium et le chronotype<sup>144</sup>. Ils retrouvent en revanche une meilleure efficacité du sommeil et un sommeil plus long chez les patients ayant un TB1 traités par lithium. Lors d'un essai contrôlé randomisé chez des patients ayant un TB2 en phase dépressive, le lithium entraîne une augmentation significative de la stabilité des rythmes circadiens à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement comparée à avant le traitement<sup>145</sup>. Il n'y a cependant pas d'effet significatif retrouvé sur l'amplitude des rythmes ou sur l'acrophase. Il faut souligner le fait qu'en raison du design de l'étude, ces résultats peuvent être liés à la normalisation thymique des patients plutôt qu'à un effet chronobiologique direct du traitement. D'autre part, il est probable qu'un temps

d'observation plus long soit nécessaire afin d'observer un effet putatif chronobiologique du lithium.

Un autre essai a étudié l'effets des traitements thymorégulateurs sur les mesures d'actimétrie chez 36 patients ayant un TB1 pendant une phase maniaque ou mixte puis en phase d'euthymie<sup>146</sup>. Les auteurs ont retrouvé que les patients TB1 présentent une baisse de l'amplitude de leur rythme, un rythme d'activité plus fragmenté au cours d'une journée ainsi qu'une avance de phase lors des phases maniaques ou mixtes comparativement aux volontaires sains. Ils montrent la persistance d'anomalies pendant la phase d'euthymie avec notamment une baisse du taux d'activité diurne et une avance de phase du pic de l'activité, ainsi qu'une augmentation du temps de sommeil. En revanche, ils ne retrouvent pas d'association entre les différents traitements thymorégulateurs et ces paramètres actimétriques.

À ce jour, les données vis-à-vis de l'effet du lithium sur les rythmes circadiens chez l'homme sont donc peu nombreuses et leur interprétation est limitée du fait de difficultés méthodologiques. Il est pratiquement impossible chez l'homme de mener des études dans des conditions environnementales constantes. Cela empêche d'étudier des rythmes circadiens évoluant sans synchronisateur externe, plus directement soumis au rythme endogène de l'horloge biologique interne. Dans des conditions normales d'alternance jour/nuit, de repas et d'activités sociales rythmés, on peut penser qu'un éventuel effet chronobiologique du lithium sera de bien moindre taille. Or les études d'actimétrie de patients sous lithium sont de faible puissance, ce qui peut expliquer l'absence de résultats clairs à ce jour. L'étude de Geoffroy et collaborateurs présente une meilleure puissance mais reste très limitée vis-à-vis de l'analyse des rythmes circadiens, qui sont mesurés uniquement par un autoquestionnaire sur le chronotype.

Par ailleurs, des chercheurs se sont intéressés chez des volontaires sains à l'effet du lithium sur la production de mélatonine. Ils ont montré qu'après seulement 5 jours de traitement à des concentrations infra-thérapeutiques, on observait une réduction significative de la sensibilité de la production de mélatonine à la lumière, qui l'inhibe physiologiquement<sup>147</sup>.

### **3.2.2 Réponse au lithium et variants génétiques des gènes de l'horloge**

À partir des années 2000, le développement des techniques de génétique chez l'homme a permis la recherche de marqueurs génétiques de la réponse au lithium. Parmi eux, différentes études ont montré que des variants alléliques présents dans les gènes centraux de l'horloge biologique étaient associés à l'efficacité thérapeutique du lithium. Une étude de cohorte de

patients ayant un TB suivis prospectivement pendant 27 ans retrouve par exemple une association entre un SNP du gène Rev-erb- $\alpha$  (rs2314339) et la réponse au lithium (OR 3,56 ; IC : 1,18-10,76,  $p=0,0008$ )<sup>148</sup>.

À partir de données d'études génomiques GWAS (Genomic wide association study), McCarthy et collaborateurs ont comparé les SNP associés au TB et à d'autres troubles psychiatriques (TDAH, EDC, schizophrénie) affectant les gènes de l'horloge biologique d'une part et les gènes identifiés par microarray dans le cerveau de souris comme associés à la réponse au lithium d'autre part<sup>149</sup>. Dans l'ensemble des gènes impliqués dans l'horloge biologique, ils observent un enrichissement significatif de SNP associés à la fois à ces troubles psychiatriques et à la réponse au lithium (22% vs. 3.5%,  $p,0.0001$ , OR 7.86). Ils retrouvent parmi eux 4 gènes du mécanisme central de l'horloge biologique (DEC1, PER1, RORA et RORB).

Une étude des SNP de 4 gènes de l'horloge (CLOCK, ARNTL, TIM et PER3) et de la réponse au lithium évaluée par l'échelle Alda chez 115 patients ayant un TB montre une association entre 6 SNP du gènes ARNTL et 2 SNP du gène TIM avec la réponse au lithium<sup>150</sup>. De même, une étude sur deux cohortes indépendantes de patients caucasiens ayant un TB ( $n=165$  et  $n=58$ ) montre une association significative entre un SNP du gène RORA et la réponse au lithium dans un des deux groupes (OR=3.46, IC95%=1.52-7.86)<sup>151</sup>.

Dans l'ensemble, on retrouve donc plusieurs résultats en faveur d'une interaction entre des polymorphismes alléliques au niveau de gènes directement liés au fonctionnement de l'horloge biologique et la réponse thérapeutique à un traitement par lithium dans le TB. Cependant il est à noter que peu de résultats sont répliqués d'une étude à l'autre, ce qui peut être lié aux importantes différences méthodologiques employées dans les études (origine des patients, critères d'inclusion notamment sur les diagnostics) et à la taille d'effet faible de ces interactions lithium x génome.

### **3.2.3 Effet du lithium sur l'horloge biologique dans le TB**

Afin d'aller plus loin dans la compréhension de l'effet d'un traitement par lithium sur l'horloge biologique de l'homme, plusieurs études se sont appuyées sur des techniques permettant de réaliser des expériences de biologie moléculaire et cellulaire directement à partir de prélèvements de patients. McCarthy et collaborateurs comparent par exemple des cultures de fibroblastes prélevés chez des patients ayant un TB1 vs de volontaires sains, exprimant une protéine PER2:LUC<sup>152</sup>. Ils observent dans les cellules des patients TB une période plus longue de l'oscillation de PER2 que dans les cellules de volontaires sains. À faible concentration

(1mM), ils ne retrouvent un effet significatif du lithium que sur l'amplitude de l'horloge des fibroblastes issus de volontaires sains. Ils ne retrouvent pas d'effet significatif sur le rythme des cellules de patients. Il apparaît donc une moindre sensibilité au lithium du rythme des cellules de patients TB1 par rapport à celle de volontaires sains. À plus haute concentration (10mM), le lithium induit à la fois une augmentation de la période et une baisse de l'amplitude de PER2, dans les deux groupes<sup>152</sup>. En prenant en compte l'ensemble des cellules sans distinguer les groupes, ils retrouvent également une association entre la capacité du lithium à allonger la période de PER2 et deux SNP présents dans les gènes de l'horloge (RORA rs 12912233 et PER3 rs 228729). De même, ils montrent une association entre la présence d'un variant du gène GSK-3 $\beta$  (rs334558) et l'augmentation de l'amplitude induite par 1mM de lithium. Ils montrent que ce variant est également associé dans les fibroblastes de patients TB1 à l'augmentation de la période induite par 10mM de lithium. Les auteurs mettent également en avant que dans le sous-groupe de patients TB1 qui présentent dans leur anamnèse un antécédent de tentative de suicide (TS), un traitement par lithium à 1mM induit un effet opposé : un raccourcissement de la période de PER2. Ces données confirment donc la capacité du lithium chez l'homme à modifier le rythme de l'horloge biologique. Cependant, la réponse de l'horloge au lithium semble complexe et hétérogène, et dépendre de la dose utilisée, de l'existence ou non d'un TB, de certains variants alléliques des gènes de l'horloge ou d'autres caractéristiques cliniques. Il convient de plus de noter qu'il s'agit de cellules d'un tissu périphérique, dont la sensibilité de l'horloge biologique au lithium peut être différente de celle dans le NSC comme on l'a vu dans les modèles précliniques.

Cette réponse au lithium plus faible de l'amplitude du rythme des fibroblastes de patients TB1 pourrait être en lien avec une baisse de l'influx intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> induite par le lithium. Ce mécanisme serait en effet nécessaire à l'effet du lithium sur l'amplitude du rythme de l'horloge<sup>153</sup>. De même, une baisse de l'activité de la voie ERK/ELK-1 dans les fibroblastes de patient TB1, qui serait également impliquée dans l'augmentation de l'amplitude des rythmes en réponse au lithium, pourrait expliquer cette différence d'effet<sup>154</sup>. McCarthy a également comparé l'action du lithium sur l'amplitude et la période des rythmes de fibroblastes en culture issus de patients ayant un TB1, en fonction de la réponse clinique des patients au lithium évaluée de façon prospective<sup>155</sup>. Il montre qu'un traitement par lithium 1mM induit dans les fibroblastes de patients répondeurs au lithium un raccourcissement de la période des rythmes, d'autant plus important que la période de base est longue. Cet effet n'est pas visible chez les non-répondeurs. Ces résultats semblent donc confirmer ses résultats précédents montrant que

chez certains patients TB1, le lithium aurait plutôt un effet de raccourcissement du rythme de l'horloge biologique et qu'il serait associé à la réponse thérapeutique au lithium.

Fries et collaborateurs ont étudié l'expression génique par microarray avant et après un traitement par lithium dans des LCL (pour *Lymphoblastoid Cell Lines*) issus de patients ayant un TB (n=62) comparé à des volontaires sains (n=17). Ils ne retrouvent pas de différence significative avant/après lithium chez les contrôles alors qu'ils observent une modification significative de l'expression de 236 gènes chez les patients. Parmi eux, ils retrouvent deux gènes (CCAAT Enhancer Binding Protein Gamma CEBPG et Fiboblast Growth Factor 2 FGF2) dont les niveaux d'expression basale sont corrélés au chronotype des patients<sup>156</sup>. Ces résultats suggèrent l'existence d'une réponse différente au lithium chez les patients ayant un TB, notamment dans des gènes qui seraient potentiellement impliqués dans la rythmicité circadienne de l'activité.

Geoffroy et collaborateurs ont étudié la réponse transcriptionnelle à un traitement par lithium de 17 gènes impliqués dans les rythmes circadiens (notamment les gènes de l'horloge) dans des LCL issus de patient ayant un TB. Ils ont montré que le pattern d'expression des gènes circadiens étaient différents chez les patients excellents répondeurs au lithium comparés aux non répondeurs, notamment pour les gènes NR1D1 et CRY1<sup>157</sup>.

### **3.2.4 Synthèse des données sur l'action chronobiologique du lithium dans le TB**

La compréhension de l'action chronobiologique du lithium dans le TB est donc encore largement à élucider. Elle est limitée par les difficultés inhérentes aux études chez l'homme et notamment par l'hétérogénéité des groupes étudiés bien plus grande que lorsqu'on utilise par exemple des cellules issues de souris ayant toutes le même patrimoine génétique et la même histoire de vie. Malgré cela, différentes données semblent confirmer chez l'homme l'action du lithium sur l'horloge biologique moléculaire. Cette action chez les patients ayant un TB semble hétérogène selon les sous-groupes étudiés, associée à la fois à certains variants génétiques et à certaines caractéristiques cliniques. Plusieurs études montrent de plus un lien entre l'action du lithium sur l'horloge biologique au niveau moléculaire et la qualité de la réponse thérapeutique des patients au lithium.

Nous avons également vu que les données concernant l'effet du lithium sur les rythmes circadiens de l'organisme sont encore rares et souffrent de limites méthodologiques. Certaines

études semblent montrer que le lithium améliore la stabilité du rythme de l'activité des patients ainsi que la qualité du sommeil.

L'effet du lithium sur le rythme circadien de l'activité mesuré par actimétrie chez des patients euthymiques reste encore largement à explorer.

#### **4. Action chronobiologique des AC**

Les anticonvulsivants (AC) constituent l'une des trois grandes classes de traitement thymorégulateur avec le lithium et les antipsychotiques atypiques. Dans l'ensemble, il existe beaucoup moins de données dans la littérature en faveur d'un effet chronobiologique de cette classe thérapeutique. Elles concernent essentiellement l'acide valproïque (VPA), qui est un des AC les plus prescrits (avec ses dérivés, le valpromide ou le valproate de sodium) dans le TB.

En effet, le niveau d'acétylation des histones est un facteur majeur de régulation de l'expression des gènes de l'horloge biologique<sup>158</sup>. Il est en partie déterminé par la balance entre l'activité d'enzymes antagonistes, les histones acetyltransferase (HATs) et les histones déacétylases (ou HDACs). Les enzymes HATs peuvent notamment être recrutées par l'hétérodimère CLOCK/BMAL1, ce qui permet la transactivation de ses gènes cibles, parmi lesquels se trouvent différents gènes de l'horloge<sup>158</sup>. Par ailleurs, les HDACs interagissent avec les promoteurs des gènes régulés par l'horloge biologique en suivant un rythme oscillant<sup>159</sup>. Or, le VPA peut inhiber les HDACs<sup>160</sup>. Il pourrait donc potentiellement modifier l'équilibre du niveau d'acétylation et ainsi la rythmicité de l'horloge biologique. En outre, les effets secondaires principaux du VPA (stéatose hépatique non alcoolique, hyperinsulinémie, prise de poids) sont également associés à la dérégulation des rythmes circadiens<sup>161</sup>. Malgré une première étude chez le hamster qui ne retrouvait pas d'effet du VPA sur la période de l'activité locomotrice<sup>92</sup>, ces données ont conduit à explorer l'hypothèse d'une possible action chronobiologique du VPA sur les rythmes circadiens chez l'homme.

Une première étude présente les résultats d'un essai contrôlé randomisé en cross-over de petite taille (n=17) chez des patients ayant un trouble bi ou unipolaire. Elle suggère qu'un traitement par VPA entraîne une meilleure synchronisation des rythmes circadiens et une augmentation de l'amplitude du rythme cardiaque sur 24h par rapport à un placebo<sup>162</sup>. L'interprétation de ces résultats est très limitée en lien avec la présence de biais et de difficultés méthodologiques soulignés par les auteurs (hétérogénéité importante des rythmes de base observés chez les patients, petite taille de l'échantillon notamment). Une deuxième étude

montre qu'un traitement par VPA entraîne une baisse significative de la sensibilité de la production de mélatonine à la lumière chez des volontaires sains<sup>163</sup>.

L'exploration de l'effet chronobiologique du VPA a ensuite été principalement testé dans des modèles animaux. Chez la drosophile, un traitement par VPA induit une augmentation significative de la période libre du rythme circadien de l'activité locomotrice, avec une taille d'effet plus faible qu'un traitement par lithium<sup>164</sup>. Dans des cultures de tissus de souris contenant le NSC et dans des cultures de fibroblastes exprimant la protéine PER2:LUC, un traitement par VPA provoque un décalage de phase dépendant du temps de traitement (avance ou retard de phase) et une augmentation de l'amplitude du rythme<sup>165</sup>. Par ailleurs, un traitement par trichostatine A, un inhibiteur de la déacétylation, mime cet effet du VPA. En outre, le VPA induit dans des fibroblastes murins et humains une activation de la transcription de différents gènes de l'horloge (PER2, CRY1 chez la souris ; PER1, PER2, CRY2 et BMAL1 chez l'homme)<sup>165</sup>.

Une autre équipe montre dans des cultures cellulaires de souris qu'un traitement par VPA active la transcription des différents gènes de l'horloge, en parallèle d'une forte acétylation de H3 et H4<sup>166</sup>. Ils montrent qu'en affectant différemment l'expression de certains de ces gènes, le VPA induit une désynchronisation importante des différentes oscillations des protéines de l'horloge. Landgraf et collaborateurs étudient quant à eux l'effet chronobiologique du VPA dans un modèle murin d'état maniaque, obtenu par knockdown du transporteur de la dopamine, ce qui entraîne une augmentation du niveau global de transmission dopaminergique<sup>167</sup>. Chez ces souris, la période du rythme de l'activité locomotrice est augmentée. Le VPA entraîne d'une part un raccourcissement de cette période, et d'autre part un raccourcissement de la période de PER2 dans des cellules du NSC et de l'hippocampe. Cet effet est également observé dans des cultures de fibroblastes issus de patients ayant un TB<sup>167</sup>.

Les données concernant l'effet chronobiologique du VPA dans le TB sont donc très rares. Il existe une unique étude chez des patients ayant un TB montrant que le VPA affecte le rythme de l'horloge biologique.

Certaines études précliniques suggèrent que le VPA peut agir sur l'horloge biologique en régulant l'expression de certains de ses gènes, mais cela provoquerait plutôt une désynchronisation des différents éléments qui la constituent.

## 5. Antipsychotiques atypiques (APA) et sommeil

Les antipsychotiques atypiques (APA) sont la troisième classe médicamenteuse de traitement thymorégulateur. Plusieurs d'entre eux ont l'AMM en France dans le traitement du TB :

- Pour la phase maniaque : quétiapine, olanzapine, aripiprazole, rispéridone
- Pour la dépression : quétiapine
- Pour la prévention des rechutes : quétiapine, olanzapine, aripiprazole

Peu d'effets sur les rythmes circadiens ont été mis en évidence pour cette classe médicamenteuse, en dehors d'un effet sur le niveau global d'activité ou de sommeil.

Une étude préclinique chez la souris a montré qu'un traitement par quétiapine entraînait une activation de la transcription de *Per1*, *Per2* et *Bmal1* dans l'hippocampe et dans l'amygdale<sup>168</sup>. Une autre étudiant l'effet de l'olanzapine sur l'expression de différents gènes de l'horloge dans des cellules nerveuses humaines en culture ne montraient pas d'effet significatif<sup>169</sup>.

Chez l'homme, les chercheurs se sont principalement intéressés à l'effet de la quétiapine sur le rythme veille/sommeil. En 2006, Todder et collaborateurs comparent l'effet d'un traitement associant antidépresseur et quétiapine sur des paramètres du sommeil mesurés par actimétrie chez des patients ayant un EDC ou une dépression bipolaire<sup>170</sup>. Ils montrent que la quétiapine entraîne une baisse significative de la latence d'endormissement au début du traitement, non corrélée à l'amélioration thymique. Une autre étude retrouve chez des patients ayant un EDC une amélioration de la qualité du sommeil et une augmentation du niveau d'activité à la suite d'un traitement associant antidépresseur et quétiapine<sup>171</sup>. Un essai contrôlé randomisé comparant l'effet de la quétiapine et du lithium dans la dépression bipolaire montre que la quétiapine permet un plus fort taux de rémission d'une part et une plus grande amélioration de l'efficacité du sommeil, avec moins de temps d'éveil après l'endormissement<sup>172</sup>. Chez des volontaires sains randomisés dans deux bras (quétiapine 150mg vs placebo), Rock et collaborateurs montrent sur des mesures actimétriques qu'après sept jours de traitement, la quétiapine retarde l'heure de réveil et augmente la durée et l'efficacité du sommeil<sup>173</sup>.

Ces essais montrent donc un effet bénéfique de la quétiapine sur le sommeil, à la fois chez des patients déprimés et chez des volontaires sains. Il n'y a cependant pas de données propres aux rythmes circadiens. Par ailleurs, ces essais étant menés chez des patients déprimés

pour lesquels on débute un traitement, l'amélioration du sommeil est possiblement en lien également avec une amélioration thymique ou une action anxiolytique du traitement.

Un essai plus récent s'est intéressé par actimétrie plus spécifiquement à la comparaison de l'effet de la quétiapine et du lithium sur le rythme circadien, chez des patients ayant un TB2 en phase dépressive. Une augmentation significative de la stabilité du rythme circadien de l'activité est retrouvée dans les deux groupes, ainsi qu'un décalage de l'acrophase dans le groupe quétiapine<sup>145</sup>. Ces données très intéressantes sur le plan clinique ne permettent toutefois pas de conclure à un effet chronobiologique direct de la quétiapine.

Nous n'avons donc pas retrouvé dans la littérature d'argument en faveur d'un effet chronobiologique spécifique des APA. Plusieurs essais montrent cependant que la quétiapine améliore rapidement certains paramètres du sommeil des patients.

## 6. Conclusion

Parmi les traitements thymorégulateurs disponibles dans le TB, le lithium est donc le seul pour lequel une action chronobiologique est bien documentée. Nous avons vu qu'il peut modifier la période, l'amplitude ou la stabilité de l'horloge biologique des différents oscillateurs circadiens. Il peut également modifier les rythmes circadiens de l'organisme : de l'activité locomotrice ou des voies humorales et métaboliques notamment. Il agit sur les principaux régulateurs du rythme circadien, à savoir le NSC ou la voie mélatoninergique. Cependant, dans le TB, les données concernant son action chronobiologique sont plus complexes. Bien qu'un traitement par lithium semble bien entraîner des modifications du rythme de l'horloge biologique des cellules de patients ayant un TB, leur réponse semble hétérogène selon certains sous-groupes, encore à définir. D'autre part, les études s'intéressant à l'action du lithium sur les rythmes circadiens dans les TB ne permettent pas à ce jour de répondre clairement à la question de savoir si ce traitement permet ou non une amélioration de la qualité des rythmes d'activité ou de l'alternance veille/sommeil chez les patients, et ce en lien avec son action thérapeutique.

On ne retrouve que peu d'arguments dans la littérature en faveur d'une action chronobiologique des autres classes de traitement thymorégulateur. Seul le VPA semble avoir une action sur l'horloge biologique *in vitro*, potentiellement en lien avec des modifications épigénétiques. Les données concernant les APA montrent principalement un effet sur la qualité

du sommeil plutôt que sur les rythmes circadiens, avec un sommeil plus efficace et une moindre latence d'endormissement.

## Chapitre 4 : Étude des profils actimétriques de patients TB1 euthymiques selon leur traitement thymorégulateur

---

Comprendre par quels mécanismes les thymorégulateurs permettent le traitement et la prévention des phases thymiques dans le TB est un enjeu crucial, d'une part dans l'optique d'améliorer leurs modalités d'utilisation (par exemple par l'identification de marqueurs prédictifs de réponse à long terme à un traitement spécifique, ce qui permettrait d'orienter le médecin dans son choix thérapeutique au préalable) mais également dans le but d'orienter efficacement la recherche de nouvelles molécules pharmacologiques, particulièrement difficile dans le domaine de la psychiatrie.

Nous avons exposé dans la première partie de ce travail de thèse les arguments issus des données précliniques montrant que le lithium a une action chronobiologique, c'est-à-dire qu'il peut réguler les voies moléculaires de l'horloge biologique interne ainsi que les structures permettant la synchronisation avec l'environnement.

Plus récemment, les efforts se sont concentrés sur l'étude de l'action chronobiologique du lithium chez l'homme et plus précisément sur le lien avec son action thérapeutique dans le TB. Bien que les études soient encore peu nombreuses, des résultats très intéressants ont été publiés. D'une part, l'action régulatrice du lithium sur le rythme de l'horloge biologique interne semble bien conservée chez l'homme dans les études cellulaires et moléculaires. D'autre part, les études génétiques suggèrent que des différents variants alléliques des gènes de l'horloge semblent associés à la fois à la vulnérabilité au TB et à l'efficacité thérapeutique du lithium. Cependant, les études s'intéressant directement à l'effet du lithium sur les rythmes chronobiologiques d'intérêt clinique (notamment les rythmes d'activité/sommeil) dans les TB sont rares et souffrent de limites méthodologiques importantes. Les études d'actimétrie notamment sont souvent menées au décours d'une phase thymique, sur des petites tailles d'échantillon et souffrent de durée d'enregistrement trop courtes.

Les données concernant un éventuel effet chronobiologique des autres classes de traitement thymorégulateur sont encore plus parcellaires. Bien que quelques études semblent montrer une action *in vitro* du VPA sur l'horloge biologique, il n'existe pas de données chez l'homme confirmant un effet chronobiologique de ce traitement sur les rythmes veille/sommeil. Les données concernant les APA sont issues essentiellement d'essais dans la dépression

bipolaire, et montrent une amélioration des paramètres de sommeil ou de la robustesse des rythmes en parallèle de la rémission clinique, sans pouvoir conclure à une action chronobiologique propre.

### **Hypothèse :**

L'hypothèse principale sous-tendant mon travail de thèse est que l'efficacité du lithium dans la prévention des phases dépressives et maniaques des TB serait liée à une action chronobiologique, c'est-à-dire qu'il contribuerait à une amélioration de la qualité des rythmes circadiens à l'échelle de l'organisme lors des phases d'euthymie, un effet qui ne serait pas observé pour les autres classes de traitements thymorégulateurs (AC, APA).

### **Objectifs :**

- Dans un premier temps, nous avons choisi de mener un travail exploratoire visant à mieux caractériser le profil d'activité et de sommeil ainsi que la qualité du rythme circadien de l'activité, mesurés par actimétrie, de patients ayant un TB1 en phase d'euthymie, pour chaque classe de traitement thymorégulateur. Nous avons inclus dans un premier temps tous les patients, quel que soit le traitement psychotrope prescrit, afin de conserver une taille d'échantillon importante. L'une des difficultés évidentes de ce travail est liée à la variabilité importante des traitements reçus selon les patients, pouvant combiner différents thymorégulateurs, associés à d'autres psychotropes. Cette hétérogénéité de l'échantillon pouvant conduire à des biais et limiter l'interprétation des résultats, nous avons choisi de restreindre notre travail aux patients ayant un TB1 plutôt qu'à l'ensemble des patients ayant un trouble du spectre bipolaire.
  
- Dans un second temps, nous avons souhaité tester de façon plus spécifique l'hypothèse selon laquelle le lithium exerce une action chronobiologique plus importante que les autres classes thymorégulatrices dans le TB, comme il ressort des données de la littérature. Nous avons donc comparé les profils actigraphiques évaluant la qualité des rythmes circadiens chez des patients TB1 dont le traitement thymorégulateur comprend uniquement du lithium à des patients dont le traitement thymorégulateur comprend uniquement un AC, ainsi qu'à un groupe « Témoins » composé de volontaires sains. La

faible fréquence des patients ayant un TB1 recevant uniquement un traitement par APA comme thymorégulateur n'a pas permis de les inclure dans cette partie.

## **1. Matériel et méthodes**

J'ai effectué cette étude en utilisant les données issues d'un protocole de recherche intitulé GAN – « Génétique, Actimétrie, Neuropsychologie des Troubles Bipolaires », qui a des objectifs de recherche plus larges, notamment l'identification de facteurs de vulnérabilité au TB et de marqueurs de réponse aux traitements. Il s'agit d'une étude multicentrique française, les patients ayant été recrutés en ambulatoire au sein de deux Centres Experts Bipolaires (de l'hôpital Albert Chenevier à Créteil et de l'hôpital Fernand Widal à Paris).

### **1.1. Population d'étude**

Les critères d'inclusion pour les patients sont :

- Diagnostic de TB1 selon les critères du DSM-IV-R
- Age > 18 ans
- Origine Européenne (au moins 3 grands-parents sur 4 d'origine européenne) : il s'agit d'un critère d'inclusion du protocole GAN, en lien avec les recherches génétiques qui sont menées sur cette population
- Normothymie depuis au moins deux mois, sans hospitalisation ni modification du traitement thymorégulateur dans les deux mois précédents l'inclusion
- Normothymie à l'inclusion mesurée par le score MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) < 10 et le score YMRS (Young Mania Rating Scale) < 8 à l'inclusion
- Signature d'un consentement éclairé du patient

Les critères de non inclusion sont :

- Présence dans les 15 jours précédant l'inclusion ou pendant l'étude d'un événement pouvant déstabiliser les rythmes : travail posté, décalage horaire, grossesse, naissance récente au sein de la famille, événement traumatique (deuil, séparation, etc.)

- Pathologie connue du sommeil : syndrome d'apnées-obstructives du sommeil (SAOS) diagnostiqué, narcolepsie, syndrome des jambes sans repos
- Trouble lié à l'usage d'une substance actuelle (abus ou dépendance), en dehors du tabac et de l'alcool

## **1.2. Évaluation des patients**

Tous les patients et les volontaires sains recrutés pour l'étude ont été évalués de la façon suivante :

- Entretien d'inclusion à J0 : recueil du consentement éclairé, vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, évaluation clinique détaillée
- De J0 à J21 : enregistrement actimétrique avec pose du bracelet d'actimétrie à J0 en cas d'inclusion et écriture d'un agenda du sommeil par le patient
- Entretien à J21 : Réévaluation clinique, dépose du bracelet et récupération des données d'actimétrie et de l'agenda du sommeil

### **1.2.1. Évaluation clinique**

L'évaluation clinique à J0 comporte :

- Un recueil des données sociodémographiques du patient
- Une évaluation du diagnostic selon les critères DSM-IV-R
- Une évaluation clinique structurée par la DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies) permettant la description standardisée du TB, notamment l'âge de début, le nombre total d'épisodes et leurs caractéristiques, les comorbidités, les antécédents médicaux personnels et familiaux
- Une évaluation thymique : MADRS pour les symptômes dépressifs, YMRS pour les symptômes (hypo)maniaques
- Un recueil des traitements thymorégulateurs en cours à l'inclusion avec leur posologie. Nous avons regroupé les traitements thymorégulateurs selon leur classe pharmacologique, en incluant les traitements n'ayant pas l'AMM comme traitement thymorégulateur. Cette méthodologie repose sur l'hypothèse que l'action

chronobiologique d'un traitement thymorégulateur est liée à sa classe pharmacologique plutôt qu'à un mécanisme pharmacologique spécifique à chaque molécule. Il s'agit d'une hypothèse très simplificatrice, notamment pour les anticonvulsivants. Cependant, cette approximation était nécessaire devant l'impossibilité de comparer les effets de chaque molécule deux à deux.

- « Li » : lithium
  - « AC » pour anticonvulsivants : acide valproïque (VPA) et ses dérivés (valpromide, valproate), lamotrigine, carbamazépine, oxcarbamazépine, topiramate
  - « APA » pour antipsychotique atypique : aripiprazole, olanzapine, quéliapine, rispéridone, amisulpride
- Un recueil des traitements psychotropes non thymorégulateurs en cours à l'inclusion avec leur posologie. Nous avons également regroupé selon leur classe pharmacologique : Antidépresseurs (ATD), Benzodiazépines (BZD), Neuroleptiques sédatifs (chlorpromazine, cyamémazine, loxapine, lévomépromazine), Hypnotiques (zolpidem, zopiclone, lormétazépan), Mélatonine, Antihistaminiques sédatifs (AntiH1 : alimémazine, hydroxyzine)
  - Une évaluation du risque d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) non diagnostiqué par le questionnaire standardisé de Berlin. Ce questionnaire classe les patients en 2 groupes : Haut risque (HR) versus Bas risque (BR)

## 1.2.2. Évaluation actimétrique

### 1.2.2.1. Acquisition des données

Les participants inclus dans l'étude devaient porter un actimètre (actiwatch AW-7, CamNtech®, cf. **Figure 8**) au poignet non dominant, sans l'enlever pendant trois semaines consécutives à partir du jour de l'inclusion (J0). Il était également demandé aux participants d'appuyer sur un bouton de la montre aux moments du coucher et du lever, ce qui permet d'enregistrer des marqueurs nécessaires au calcul de certains paramètres actimétriques. L'actiwatch AW-7 pèse 10,5 grammes et contient un accéléromètre avec une puce électronique



**Figure 8 : bracelet d'actimétrie actiwatch AW-7, CamNtech®**

enregistrant l'intensité et la quantité de mouvement au cours du temps). L'enregistrement est constitué de successions d'époques (unité de temps) pour lesquels le niveau d'activité moyen est calculé. Une époque est considérée comme une période de veille si le niveau d'activité moyen dépasse un certain seuil et comme une période de repos sinon. Nous avons fixé une époque d'une minute et un seuil de sensibilité « moyen » au cours de notre étude.

#### **1.2.2.2. Traitement des données d'actimétrie**

Lors de l'entretien clinique à J21, le recueil du bracelet d'actimétrie était effectué, ce qui permettait le recueil des données enregistrées. Les éventuels enregistrements au-delà de J21 étaient exclus manuellement de l'analyse, ainsi que les journées d'enregistrement non complètes en début et en fin d'enregistrement (premier jour de la pose par exemple). Les marqueurs de coucher et de lever des patients étaient inspectés. Les données de l'agenda du sommeil ont été utilisées pour corriger les marqueurs aberrants ou oubliés.

Les différents paramètres actimétriques étaient ensuite calculés de façon automatique par le logiciel Actiwatch Activity & Sleep Analysis 7 .28 de CamNtech Ltd®. Une inspection visuelle finale était effectuée pour s'assurer de l'absence d'incongruence entre la définition des intervalles de repos et d'activité par le logiciel et les horaires rapportés par le participant sur l'agenda du sommeil. En cas de corrections manuelles trop nombreuses ( $n > 5$ ) ou d'un trop grand nombre de marqueurs aberrants ou oubliés ( $n > 10$ ), une seconde vérification était réalisée par un observateur entraîné.

Le logiciel d'actimétrie SleepAnalysis permet de définir pour chaque époque le niveau d'activité et donc s'il s'agit d'une période de repos ou d'activité. En utilisant les marqueurs de coucher et de lever définis ci-dessus, il permet de calculer automatiquement :

- Des paramètres d'intérêt décrivant le sommeil et l'activité des participants : Temps total de sommeil, Temps d'éveil après l'endormissement, Efficacité du sommeil, Latence d'endormissement, Indice de fragmentation du sommeil (FI pour Fragmentation Index),

L5 (niveau d'activité pendant les 5h les moins actives de la journée), M10 (niveau d'activité pendant les 10h les plus actives de la journée) ainsi que l'activité moyenne en période active, l'activité moyenne en période de repos

- Des paramètres d'intérêt décrivant la qualité du rythme circadien des participants : amplitude, amplitude relative, variabilité intra-jour et stabilité inter-jour des rythmes.

Le détail de ces paramètres et de leur signification clinique est donné dans le **Tableau 1**.

		<b>Définition / Signification clinique</b>
<b>Niveau d' activité et sommeil</b>	Temps total de sommeil (h)	Durée entre l'endormissement et l'éveil, soustrait du temps d'éveil après endormissement
	Temps d'éveil après endormissement (min)	Temps total d'éveil nocturne
	Efficacité du sommeil (%)	Rapport du temps total de sommeil / temps passé au lit
	Latence d'endormissement (min)	Durée entre le coucher et l'endormissement
	L5	Taux moyen d'activité pendant les 5h consécutives les moins actives. Quantifie donc le niveau d'activité résiduel pendant la phase principale de repos (=activité nocturne)
	M10	Taux moyen d'activité pendant les 10h consécutives les plus actives. Quantifie donc le niveau d'activité pendant la phase principale d'éveil (= activité diurne)
	Taux d'acti moyen pendant le sommeil	Taux d'activité moyen pendant l'ensemble des phases de sommeil
	Taux d'acti moyen pendant l'éveil	Taux d'activité moyen pendant l'ensemble des phases d'éveil
	Indice de fragmentation	Pourcentage du temps avec activité entre l'endormissement et l'éveil. Mesure donc la discontinuité du sommeil.
<b>Qualité des rythmes circadiens</b>	Variabilité intra-jour (IV)	Quantifie le degré de fragmentation des phases d'activité et de sommeil. Le pattern d'un individu sain présente habituellement une unique phase d'activité et une unique phase de repos. Varie entre 0 et 2 (2=pattern très fragmenté sur une journée)
	Stabilité inter-jour (IS)	Mesure la similarité dans le pattern d'activité diurne et la régularité du rythme de l'alternance veille/sommeil. Varie entre 0 et 1 (0=absence totale de rythme / 1=rythme stable)
	Amplitude	Différence du niveau d'activité entre la période la plus et la moins active de la journée. Indicateur de la qualité du rythme circadien
	Amplitude relative	Amplitude rapportée au taux global d'activité individuel (=L5+M10). Varie entre 0 et 1.

**Tableau 1 : Description des différents paramètres actimétriques mesurés**

A noter que nous n'avons pas inclus dans notre analyse de paramètres mesurant la période ou la phase. En effet, le calcul de la période à partir des données d'actimétrie par le logiciel SleepAnalysis n'a pas été validé scientifiquement ni corrélée aux données de polysomnographie contrairement aux autres paramètres. L'analyse de la période ou de la phase nécessiteraient donc de recourir à d'autres types d'analyse telles qu'une analyse cosinor ou de

cosinor étendu. D'autre part, étant donné le fait que les patients évoluent dans des conditions écologiques, l'enregistrement actimétrique ne permet d'enregistrer que la période et la phase entraînées par les synchronisateurs externes, ce qui limite *a priori* fortement la possibilité de mettre en évidence un effet d'un traitement sur la période « endogène » du patient, ce qui nécessiterait son maintien dans un environnement aux conditions constantes.

### 1.3. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été conduite en utilisant le logiciel JAMOV version 1.2.16 pour MacOS. La valeur de  $p=0,05$  a été choisie comme seuil de significativité pour chaque test.

Afin de tester si la loi de répartition des variables quantitatives étaient normales, le test de Shapiro-Wilk a été utilisé ou le tracé des Q-Q plots (affiché si utilisé).

Des analyses univariées ont été réalisées pour comparer les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des différents groupes comparés puis pour étudier les paramètres actimétriques :

- Pour les analyses univariées concernant des variables quantitatives comparant deux groupes, le test paramétrique de t-student (ou t-test) a été utilisé en cas de répartition normale, le test non paramétrique de Mann-Whitney (ou MW) sinon.
- Pour les analyses univariées concernant des variables qualitatives comparant deux groupes, le test du Chi2 a été effectué si les effectifs de chaque sous-groupe du tableau de contingence étaient supérieurs ou égaux à 5, sinon un test exact de Fisher était utilisé.
- Pour les analyses univariées concernant des variables quantitatives comparant trois groupes, le test paramétrique « One-way ANOVA » a été utilisé en cas de répartition normale de la variable, le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé sinon.

Des analyses multivariées ont été effectuées uniquement lorsqu'il existait une différence significative lors des analyses univariées, en utilisant un test paramétrique par ANCOVA (Analysis of Covariance) en vérifiant la normalité des résidus. Une transformation logarithmique de la variable était effectuée si cette hypothèse n'était pas vérifiée. Si les résidus ne suivaient pas une loi normale après transformation de la variable d'intérêt, nous n'avons pas effectué d'analyse multivariée.

Nous avons également testé l'homogénéité des variances par un test de Levene.

Pour chaque analyse multivariée, nous avons sélectionné *a priori* les facteurs de confusion à inclure dans le modèle en se basant sur les analyses descriptives. Nous avons inclus de façon systématique les paramètres présentant une différence significative entre les deux groupes comparés, ainsi que les paramètres décrits dans les données préalables de la littérature comme pouvant faire varier les paramètres actigraphiques en cas de répartition non homogène.

Nous allons maintenant présenter les résultats sous forme de deux sous-chapitres :

- Le premier concerne la comparaison des profils actimétriques de l'ensemble des patients TB1 inclus (quelle que soit la combinaison de traitements thymorégulateurs qu'ils recevaient) selon la classe des traitements thymorégulateurs reçus. Nous présenterons donc trois comparaisons statistiques sur la même population :
  - **Li+ vs Li-** : patients ayant du lithium seul ou en association dans leur traitement thymorégulateur vs ceux n'en ayant pas
  - **AC + vs AC -** : patients ayant un AC seul ou en association dans leur traitement thymorégulateur vs ceux n'en ayant pas
  - **APA + vs APA -** : patients ayant un APA seul ou en association dans leur traitement thymorégulateur vs ceux n'en ayant pas
- Le deuxième concerne la comparaison des profils actimétriques des patients TB1 recevant comme thymorégulateur uniquement du lithium (groupe **Li mono**) aux profils de ceux recevant uniquement un traitement de la classe des AC (groupe **AC mono**).

## Sous-chapitre 1 : Comparaison des profils actimétriques des patients selon la présence ou l'absence de chaque classe de thymorégulateurs

---

### 1. Résultats

#### 1.1. Description de la population

Entre 2013 et 2020, nous avons inclus 113 patients ayant un TB1 répondant aux critères d'inclusion présentés précédemment, tout traitement confondu (cf. **Tableau 2**). La moyenne d'âge de cette population totale est de 44,3 +/- 12,8 ans. Elle est composée de 58,4% de femmes pour 41,6% d'hommes et présente un IMC moyen de 25,4 +/- 4,3 kg/m<sup>2</sup>. Nous retrouvons 18,8% de patients considérés comme à haut risque d'avoir un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) non diagnostiqué, évalué par le score de Berlin. Il existe une fréquence vie-entière d'abus ou de dépendance à l'alcool de 26,5%, ce qui est proche des chiffres habituellement décrits <sup>174</sup>.

Concernant les caractéristiques cliniques, la population incluse était bien euthymique, conformément aux critères d'inclusion. Nous retrouvons en effet des symptômes dépressifs ou hypomaniaques très bas (MADRS moyenne de 2,0+/-2,2 ; YMRS moyenne de 0,8+/-1,7). L'âge moyen de début des troubles évalué rétrospectivement est de 24,8+/-8,97 ans. Nous avons retrouvé un nombre moyen d'épisodes total (EDC, épisodes maniaques ou mixtes) durant la vie entière des patients de 7,1+/-4,8.

Concernant les traitements thymorégulateurs utilisés, 71 patients (62,8%) recevaient du lithium au moment de l'inclusion (groupe Li +), 61 (54,0%) un AC (groupe AC+) et 46 (40,7%) un APA (groupe APA+). Parmi les AC, les plus fréquents étaient le VPA ou dérivés (n=30), la lamotrigine (n=22) et la carbamazépine (n=7). Parmi les APA, les plus utilisés étaient l'aripiprazole (n=18) et la quétiapine (n=16).

Nous avons retrouvé :

- 3 patients (2,7%) sans traitement thymorégulateur
- 53 patients (46,9%) ne recevant qu'une seule classe de traitement thymorégulateur : 28 du lithium (groupe **Li mono** : 24,8%), 20 un AC (groupe **AC mono** : 7,7%) et 5 un APA (groupe **APA mono** : 4,4%)

	<b>Pop totale (n=113)</b>	<b>Li + (n= 71)</b>	<b>Li - (n=42)</b>	<b>AC + (n=61)</b>	<b>AC - (n=52)</b>	<b>APA + (n=46)</b>	<b>APA - (n=67)</b>
Age (années)	44,3 +/- 12,8	42,9 +/- 12,8	46,7 +/- 12,6	44,5 +/- 13,5	44,2 +/- 12,1	43,3 +/- 11,4	45,1 +/- 13,7
Sexe :							
- Hommes	47 (41,6%)	31 (43,7%)	16 (38,1%)	25 (41,0%)	22 (42,3%)	16 (34,8%)	31 (46,3%)
- Femmes	66 (58,4%)	40 (56,3%)	26 (61,9%)	36 (59,0%)	30 (57,7%)	30 (65,2%)	36 (53,7%)
IMC (kg/m2)	25,4 +/- 4,3	25,0 +/- 4,6	25,9 +/- 3,9	24,9 +/- 3,7	25,9 +/- 5,0	25,2 +/- 5,0	25,5 +/- 3,9
MADRS	2,0 +/- 2,2	2,3 +/- 2,2	1,6 +/- 2,0	1,9 +/- 2,2	2,1 +/- 2,1	2,1 +/- 2,1	1,9 +/- 2,2
YMRS	0,8 +/- 1,7	0,9 +/- 1,3	0,6 +/- 1,6	0,5 +/- 1,2	1,0 +/- 2,0	1,0 +/- 2,1	0,6 +/- 1,3
Age de début du TB	24,8 +/- 8,97	24,4 +/- 8,03	25,5 +/- 10,4	25,1 +/- 9,4	24,6 +/- 6,9	23,5 +/- 8,0	25,8 +/- 9,5
Nombre total d'épisodes	7,1 +/- 4,8	7,2 +/- 4,3	7,0 +/- 5,6	7,3 +/- 5,1	6,9 +/- 4,5	<b>8,3</b> +/- <b>5,9*</b>	<b>6,2</b> +/- <b>3,8*</b>
Berlin (% HR)	21 (18,8%)	16 (23,0%)	5 (11,9%)	10 (16,4%)	11 (19,4%)	8 (23,0%)	13 (19,4%)
Alcool (abus / dépendance)	30 (26,5%)	20 (28,1%)	10 (23,8%)	20 (32,8%)	10 (19,2%)	10 (21,7%)	20 (29,9%)
<b>Thymorégulateurs :</b>							
- Li +	71 (62,8%)	-	-	<b>27 (44,3%)*</b>	<b>44 (84,6%)*</b>	27 (58,7%)	44 (65,7%)
- AC +	61 (54%)	<b>27 (38,0%)*</b>	<b>34 (81,0%)*</b>	-	-	25 (54,3%)	36 (53,7%)
- APA +	46 (40,7%)	27 (38,0%)	19 (45,2%)	25 (41,0%)	21 (40,4%)	-	-
- Aucun	3 (2,7%)	-	-	-	-	-	-
- Li mono	28 (24,8%)	-	-	-	-	-	-
- AC mono	20 (7,7%)	-	-	-	-	-	-
- APA mono	5 (4,4%)	-	-	-	-	-	-
- Li + AC	16 (14,2%)	-	-	-	-	-	-
- Li + APA	16 (14,2%)	-	-	-	-	-	-
- APA + AC	14 (12,4%)	-	-	-	-	-	-
- Li + APA + AC	11 (9,7%)	-	-	-	-	-	-
<b>Psychotropes :</b>							
- ATD	19 (16,8%)	<b>8 (11,2%)*</b>	<b>11 (26,2%)*</b>	12 (19,7%)	7 (13,5 %)	6 (13,0%)	13 (19,4 %)
- BZD	11 (9,7%)	5 (7,0%)	6 (14,3%)	8 (13,1%)	3 (5,8 %)	6 (13,0%)	5 (7,5%)
- NL sédatifs	8 (7,1%)	4 (5,6%)	4 (9,5%)	5 (8,2%)	3 (5,8 %)	2 (4,3%)	6 (9,0%)
- Mélatonine	8 (7,1%)	7 (9,9%)	1 (2,4%)	5 (8,2%)	3 (5,8 %)	2 (4,3%)	6 (9,0%)
- Hypnotiques	7 (6,2%)	3 (4,2%)	4 (9,5%)	4 (6,6%)	3 (5,8 %)	4 (8,7%)	3 (4,5%)
- AntiH1	6 (5,3%)	4 (5,6%)	2 (4,8%)	4 (6,6%)	2 (3,8%)	2 (4,3%)	4 (6,0%)

**Tableau 2 : Description de la population incluse dans l'étude**

Colonne 1 : population totale. Colonne 2-4 : selon la présence ou l'absence de chaque classe de thymorégulateur.  
IMC = Indice de masse corporelle / MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale / YMRS : Young Mania Rating Scale. Apparaissent en gras marquées d'un astérisque les différences significatives ( $p < 0,05$ )

- 46 patients (40,7%) recevant une bithérapie thymorégulatrice : 16 du lithium et un AC (groupe **Li + AC** : 14,2%), 16 du lithium et un APA (groupe **Li + APA** : 14,2%) et 14 un APA et un AC (groupe **AC + APA** : 12,4%).
- 11 patients (9,7%) recevant une trithérapie thymorégulatrice composée de lithium, d'un AC et d'un APA (groupe **Li + AC + APA**)

Concernant les autres traitements psychotropes présents à l'inclusion, nous avons retrouvé :

- 19 patients (16,8%) traités par au moins un antidépresseur (ATD) : les plus utilisés sont la venlafaxine (n=9) et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS, n=8)
- 11 patients (9,7%) traités par au moins une benzodiazépine (BZD)
- 8 patients (7,1%) traités par au moins un neuroleptique sédatif (NL)
- 8 patients (7,1%) traités par de la mélatonine
- 7 patients (6,2%) traités par un hypnotique
- 6 patients (5,3%) traités par un antihistaminique sédatif (AntiH1)

Le détail des traitements à l'inclusion est donné dans le **Tableau 3** :

Lithium	AC	APA	ATD	NL
Lithium : 71	VPA ou dérivés : 30	Aripiprazole : 18	Venlafaxine : 9	Chlorpromazine : 2
	Lamotrigine : 22	Quétiapine : 16	Fluoxétine : 3	Cyamémazine : 4
	Carbamazépine : 7	Risperidone : 5	Escitalopram : 2	Lévomépromazine : 2
	Oxcarbaépine : 1	Olanzapine : 5	Paroxétine : 2	
	Topiramate : 1	Amisulpride : 4	Citalopram : 1	
			Clomipramine : 1	
			Phénelzine : 1	

**Tableau 3 : Traitements psychotropes reçus à l'inclusion par la population totale**

*AC=Anticonvulsivants / APA = Antipsychotique Atypique / ATD = Antidépresseur / NL = Neuroleptique sédatif*

## 1.2. Comparaison des groupes Li+ et Li-

### 1.2.1. Analyse descriptive

Nous retrouvons dans les groupes Li + et Li - des caractéristiques sociodémographiques et cliniques proches de celles décrites ci-dessus pour la population totale (cf. **Tableau 2**;

**colonne 2).** Dans le groupe Li+ par rapport au groupe Li-, la fréquence de traitement AC est significativement plus basse (38% vs 81%,  $p < 0,001$ , Chi2), ainsi que la fréquence de traitement ATD (11,2% vs 26,2%,  $p = 0,04$ , Chi2).

Il n'y a pas de différence significative dans les autres caractéristiques sociodémographiques.

### 1.2.2. Analyse univariée

Nous avons comparé les paramètres actimétriques mesurant la qualité du sommeil et le niveau d'activité des patients Li+ versus Li- (cf. **Tableau 4**).

	Li + (n= 71)	Li - (n= 42)	p	Test
Temps de sommeil total (h)	8,2+/-1,1	8,2 +/- 1,1	0,97	t-test
Temps d'éveil après endormissement (min)	56,9 +/- 23,4	51,9 +/- 28,1	0,16	MW
Efficacité du sommeil	<b>83,9 +/- 6,3*</b>	<b>85,7 +/- 6,4*</b>	<b>0,050</b>	MW
Latence d'endormissement (min)	<b>15,2 +/-12,3*</b>	<b>11,1 +/- 8,8*</b>	<b>0,048</b>	MW
L5	1123 +/- 792	877 +/- 542	0,11	MW
M10	16735 +/- 5599	15550 +/- 5044	0,26	t-test
Taux d'acti moyen pendant le sommeil	15,1 +/- 11,0	12,4 +/- 6,7	0,20	MW
Taux d'acti moyen pendant l'éveil	95,5 +/- 28,8	93,0 +/- 28,9	0,68	MW
Indice de fragmentation	31,2+/-10,5	29,0 +/- 12,3	0,072	MW
Variabilité intra-jour	<b>0,83 +/- 0,20*</b>	<b>0,88 +/- 0,87*</b>	<b>0,043</b>	MW
Stabilité inter-jour	0,46 +/- 0,13	0,49 +/- 0,12	0,306	t-test
Amplitude	15569 +/- 5442	14673 +/- 5106	0,39	t-test
Amplitude relative	0,87 +/- 0,09	0,89 +/- 0,07	0,40	MW

**Tableau 4 : Comparaison univariée des paramètres actimétriques du groupe Li+ vs Li-**  
 MW = test de Mann-Whitney / t-test = test de Student / Apparaissent en gras marquées d'un astérisque les différences significatives ( $p < 0,05$ )

On retrouve une efficacité du sommeil inférieure dans le groupe Li+ comparé au groupe Li- (83,9% vs 85,7%,  $p = 0,05$ ) ainsi qu'une latence d'endormissement plus longue (15,2 +/- 12,3 min vs 11,1 +/- 8,8 min,  $p = 0,048$ ). Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes dans les autres paramètres de sommeil et d'activité.

Nous avons comparé les paramètres actimétriques mesurant la qualité des rythmes circadien des patients Li+ versus Li- (cf. **Tableau 2**). On retrouve dans le groupe Li+ une variabilité intra-jour plus basse que dans le groupe Li- (0,83 +/- 0,20 vs 0,88 +/- 0,87,  $p = 0,043$ ), c'est-à-dire une moindre fragmentation des phases d'activité et de repos au cours d'une journée.

### 1.2.3. Analyse multivariée

Nous avons ensuite mené une analyse multivariée pour ces trois paramètres afin de prendre en compte d'éventuels facteurs de confusion liés à l'hétérogénéité des groupes comparés. Nous avons sélectionné a priori comme cofacteurs la présence ou l'absence d'ATD et d'AC qui sont de répartition significativement différente dans les deux groupes. Nous avons également sélectionné l'âge et le risque de SAOS du fait de l'impact de ces variables sur les paramètres actimétriques et de leur répartition inhomogène dans les deux groupes (cf. **Tableau 2**).

Par ailleurs, la répartition des résidus pour ces trois modèles multivariés ne suivant pas une loi normale (Test de Shapiro-Wilk  $<0,05$ ), nous avons effectué une transformation logarithmique de ces paramètres. Après transformation, nous avons retrouvé une répartition normale pour les résidus pour la latence d'endormissement et la variabilité intra-jour, mais pas pour l'efficacité du sommeil. Nous n'avons donc pas pu effectuer d'analyse multivariée pour ce dernier paramètre. Les résultats des deux ANCOVA réalisées figurent dans **Tableau 5**.

Latence d'endormissement – Log10	F	p	$\eta^2p$	Variabilité intrajour (IV) – Log10	F	p	$\eta^2p$
<b>Valeur du test :</b>				<b>Valeur du test :</b>			
- Levene's		0,046		- Levene's		0,49	
- Shapiro-Wilk		0,28		- Shapiro-Wilk		0,10	
- Significativité	0,98	0,50		- Significativité	0,70	0,44	
<b>Lithium</b>	3,0	0,070	0,028	<b>Lithium</b>	2,0	0,16	0,019
<b>Cofacteurs :</b>				<b>Cofacteurs :</b>			
- SAOS - HR	0,034	0,85	0,0	- SAOS - HR	0,51	0,48	0,005
- AC	0,38	0,54	0,004	- AC	0,04	0,85	0,0
- ATD	0,003	0,86	0,0	- ATD	0,05	0,82	0
<b>Covariable :</b>				<b>Covariables :</b>			
- Âge	0,44	0,51	0,004	- Âge	0,58	0,45	0,006

**Tableau 5 : Comparaison multivariée de la latence d'endormissement et de la variabilité intra-jour dans le groupe Li+ versus le groupe Li-**

*Test réalisé par ANCOVA, après vérification de l'homogénéité des variances (test de Levene's) et de la répartition normale des résidus (test de Shapiro-Wilk). Pour chaque paramètre, la significativité est donnée par les valeurs F et p. La taille d'effet est donnée par la valeur  $\eta^2p$  (autour de 0,01 = faible / autour de 0,06 = modéré / autour de 0,10 = forte)*

Pour la latence d'endormissement comme pour la variabilité intra-jour, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les groupes Li+ et Li- après ajustement sur les

cofacteurs et covariables cités ci-dessus ( $p=0,070$  pour la latence d'endormissement /  $p=0,164$  pour la variabilité intra jour).

Dans l'ensemble, les covariables et cofacteurs inclus dans le modèle multivarié ne permettent pas de bien expliquer les variables d'intérêt, comme on peut le voir à l'absence de significativité globale des deux tests ( $p=0,5$  pour la latence d'endormissement /  $p=0,44$  pour la variabilité intrajour).

Le résultat suggérant que le lithium est associé à une moins grande variabilité intra-jour des rythmes n'est donc pas confirmé lors de l'analyse multivariée, sans que l'on puisse mettre en évidence un facteur de confusion spécifique. Les tests multivariés sont globalement de mauvaise qualité, ce qui peut être le résultat d'un manque de puissance lié aux différents facteurs de confusion pris en compte et à la petite taille d'effet observé en univarié.

### **1.3. Comparaison des groupes AC+ vs AC-**

#### **1.3.1. Analyse descriptive**

Nous retrouvons dans les groupes AC+ et AC- des caractéristiques sociodémographiques et cliniques proches de celles de la population totale décrite (cf. **Tableau 2; colonne 3**). Nous retrouvons une fréquence significativement plus basse des patients recevant un traitement par lithium dans le groupe AC+ comparés aux patients du groupe AC- (44,3% vs 84,6%,  $p<0,001$ ). Il n'y a pas de différence significative dans les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques cliniques entre les deux populations étudiées.

#### **1.3.2. Analyse univariée**

Nous avons comparé les paramètres actimétriques mesurant la qualité du sommeil, le niveau d'activité et la qualité des rythmes circadiens du groupe AC+ versus AC- (cf. **Tableau 6**).

	<b>AC + (n= 61)</b>	<b>AC - (n= 52)</b>	<b>p</b>	<b>Test</b>
Temps total de sommeil (h)	8,1+/- 1,0	8,4 +/- 1,2	0,25	t-test
Temps d'éveil après l'endormissement (min)	55,6 +/- 28,4	54,4 +/- 21,2	0,92	MWU
Efficacité du sommeil	84,5 +/- 6,8	84,9 +/- 6,0	0,53	MWU
Latence d'endormissement (min)	13,2 +/- 10,4	14,2 +/- 12,3	0,96	MWU
L5	1076 +/- 766	980 +/- 660	0,53	MWU
M10	14728 +/- 4914	16812 +/- 5837	0,35	t-test
Taux d'acti moyen pendant le sommeil	14,4 +/- 10,5	13,7 +/- 8,6	0,82	MWU
Taux d'acti moyen pendant l'éveil	96,8 +/- 31,1	92,0 +/- 25,6	0,59	MWU
Indice de fragmentation	30,4 +/- 11,6	30,4 +/- 10,8	0,90	MWU
Variabilité intra-jour	0,85 +/- 0,16	0,84 +/- 0,21	0,50	MWU
Stabilité inter-jour	0,47 +/- 0,12	0,47 +/- 0,13	0,91	t-test
Amplitude	14728 +/- 4914	15832 +/- 5740	0,27	t-test
Amplitude relative	0,87 +/- 0,08	0,88 +/- 0,08	0,20	MWU

**Tableau 6 : Comparaison univariée des paramètres actimétriques du groupe AC+ vs AC-**  
*MW = test de Mann-Whitney / t-test = test de Student / En gras marquée d'un \* = différence significative (p<0,05)*

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes sur les paramètres actimétriques caractérisant le sommeil, le niveau d'activité ou la qualité des rythmes circadiens.

#### **1.4. Comparaison des groupes APA+ versus APA-**

##### **1.4.1. Analyse descriptive**

Nous retrouvons dans les groupes APA+ et APA- des paramètres sociodémographiques et cliniques proches de ceux de la population totale décrite ci-dessus (cf. **Tableau 2 ; colonne 4**).

Nous retrouvons un nombre total d'épisodes significativement plus grand dans le groupe APA+ par rapport au groupe APA- (8,3+/- 5,9 vs 6,2+/-3,8 ; p=0,024, Mann-Whitney).

On ne retrouve pas de différence significative sur les autres caractéristiques cliniques ou sociodémographiques entre les deux groupes.

##### **1.4.2. Analyse univariée**

Nous avons comparé les paramètres actimétriques concernant la qualité du sommeil et le niveau d'activité du groupe APA+ versus AP- (cf. **Tableau 7**).

	APA + (n= 46)	APA - (n= 67)	p	Test
Temps de sommeil (h)	8,3 +/- 1,2	8,1 +/- 1,1	0,37	t-test
Temps d'éveil après endormissement (min)	<b>48,1 +/- 21,8*</b>	<b>59,9 +/- 26,4*</b>	<b>0,004</b>	MW
Efficacité du sommeil	<b>86,5 +/- 6,6*</b>	<b>83,2 +/- 5,9*</b>	<b>&lt;0,001</b>	MW
Latence d'endormissement (min)	12,3 +/- 10,6	15,0 +/- 8,9	0,11	MW
L5	<b>867 +/- 556*</b>	<b>1145 +/- 794*</b>	<b>0,033</b>	MW
M10	16259 +/- 6282	16320 +/- 4766	0,78	t-test
Taux d'acti moyen pendant le sommeil	<b>12,7 +/- 10,6*</b>	<b>15,0 +/- 8,9*</b>	<b>0,030</b>	MW
Taux d'acti moyen pendant l'éveil	94,2 +/- 28,4	94,8 +/- 29,1	0,81	MW
Indice de fragmentation	<b>26,8 +/- 10,6*</b>	<b>32,9 +/- 10,9*</b>	<b>&lt;0,001</b>	MW
Variabilité intra-jour	0,84 +/- 0,19	0,85 +/- 0,18	0,88	MW
Stabilité inter-jour	0,48 +/- 0,13	0,47 +/- 0,12	0,69	t-test
Amplitude	15327 +/- 6221	15175 +/- 4640	0,85	MW
Amplitude relative	0,89 +/- 0,08	0,87 +/- 0,08	0,10	MW

**Tableau 7 : Comparaison univariée des paramètres actimétriques du groupe APA + vs APA**  
MW = test de Mann-Whitney / t-test = test de Student / En gras marquée d'un \* = différence significative (p<0,05)

Nous retrouvons de façon significative dans le groupe APA + par rapport au groupe APA- :

- un temps d'éveil après l'endormissement réduit (48,1+/-21,8min vs 59,9+/-26,4 min ; p=0,004, MW)
- une meilleure efficacité du sommeil (86,5%+/-6,6 vs 83,2%+/-5,9 ; p<0,001 ; MW)
- un taux d'activité pendant les 5h de la journée les moins actives (L5) réduit (867+/-556 vs 1145+/-794, p=0,033)
- un taux d'activité moyen pendant le sommeil réduit (12,7+/-10,6 vs 15,0+/-8,9, p=0,030)
- un indice de fragmentation des rythmes plus bas (26,8+/-10,6 vs 32,9+/-10,9 ; p<0,001 ; MW).

Nous ne retrouvons pas de différence significative sur le temps de sommeil, la latence d'endormissement, sur le taux d'activité la journée (M10, taux d'activité moyen pendant l'éveil) ni sur les paramètres mesurant la qualité des rythmes circadiens (Variabilité intra-jour, Stabilité inter-jour, Amplitude, Amplitude relative).

### 1.4.3. Analyse multivariée

Nous avons ensuite mené une analyse multivariée par ANCOVA pour ces 5 paramètres afin de prendre en compte de possibles facteurs de confusion liés à l'hétérogénéité des groupes comparés. Nous avons sélectionné *a priori* comme covariable le nombre total d'épisodes qui est significativement différent dans les deux groupes. Nous avons également sélectionné *a*

*priori* comme cofacteurs le sexe, la présence ou l'absence d'un traitement par lithium, par ATD ou par BZD et la présence ou l'absence d'un trouble lié à l'usage de l'alcool actuel car leur répartition dans les deux groupes ne sont pas homogènes, et ces cofacteurs sont connus pour avoir un impact sur la qualité du sommeil.

Afin de limiter le nombre de cofacteurs et de covariables dans le modèle multivarié, nous n'avons pas inclus les autres traitements symptomatiques, dont la répartition est plus homogène et la fréquence plus faible. D'autre part, les AP sédatifs, la mélatonine et les antiH1 étant plus fréquents dans le groupe APA- que dans le groupe APA+, l'éventuel biais de confusion qu'ils entraîneraient serait plutôt de masquer un éventuel effet des APA.

Les résultats de ces analyses multivariées sont présentés dans le **Tableau 8**.

Indice de fragmentation (FI) – Log10	F	p	$\eta^2p$
Valeur du test :			
- Levene's		0,58	
- Shapiro-Wilk		0,36	
- Significativité globale	<b>2,9</b>	<b>0,009</b>	
<b>APA</b>	<b>6,4</b>	<b>0,013</b>	<b>0,062</b>
<b>Cofacteurs :</b>			
- Sexe	0,75	0,39	0,008
- Lithium	0,31	0,57	0,003
- ATD	1,8	0,18	0,019
- BZD	<b>6,3</b>	<b>0,013</b>	<b>0,062</b>
- Alcool	0,77	0,38	0,008
<b>Covariables :</b>			
- Nbe total d'épisodes	0,18	0,68	0,002

Taux d'acti moyen-sommeil – Log10	F	p	$\eta^2p$
Valeur du test :			
- Levene's		0,54	
- Shapiro-Wilk		0,70	
- Significativité globale	3,1	0,005	
<b>APA</b>	2,63	0,11	0,027
<b>Cofacteurs :</b>			
- Sexe	0,0	0,97	0,0
- Lithium	0,64	0,43	0,007
- ATD	2,6	0,11	0,03
- BZD	<b>5,0</b>	<b>0,028</b>	<b>0,05</b>
- Alcool	<b>9,5</b>	<b>0,003</b>	<b>0,09</b>
<b>Covariables :</b>			
- Nbe total d'épisodes	0,40	0,53	0,004

L5 – Log10	F	p	$\eta^2p$
Valeur du test :			
- Levene's		0,452	
- Shapiro-Wilk		0,115	
- Significativité globale	<b>4,2</b>	<b>&lt;0,001</b>	
<b>APA</b>	3,0	0,088	0,030
<b>Cofacteurs :</b>			
- Sexe	2,8	0,099	0,028
- Lithium	1,3	0,26	0,013
- ATD	0,36	0,55	0,004
- BZD	<b>6,2</b>	<b>0,015</b>	<b>0,06</b>
- Alcool	<b>10,7</b>	<b>0,002</b>	<b>0,10</b>
<b>Covariables :</b>			
- Nbe total d'épisodes	0,68	0,41	0,007

Temps d'éveil après endormissement – Log10	F	p	$\eta^2p$
Valeur du test :			
- Levene's		0,703	
- Shapiro-Wilk		0,826	
- Significativité globale	2,1	0,054	
<b>APA</b>	3,9	0,063	0,036
<b>Cofacteurs :</b>			
- Sexe	0,125	0,724	0,001
- Lithium	0,819	0,368	0,008
- ATD	1,937	0,167	0,020
- BZD	<b>4,24</b>	<b>0,042</b>	<b>0,042</b>
- Alcool	1,9	0,167	0,020
<b>Covariables :</b>			
- Nbe total d'épisodes	0,18	0,670	0,002

**Tableau 8 : Comparaison multivariée des variables actimétriques dans le groupe APA+ versus le groupe APA-**

Test réalisé par ANCOVA, après vérification de l'homogénéité des variances (test de Levene's) et de la répartition normale des résidus (test de Shapiro-Wilk). Pour chaque paramètre, la significativité est donnée par les valeurs F et p. La taille d'effet est donnée par la valeur  $\eta^2p$  (autour de 0,01=faible / autour de 0,06 = modéré / autour de 0,1067=forte).

Après prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels, nous retrouvons un effet significatif des APA sur l'**indice de fragmentation** ( $p=0,010$ ), avec une taille d'effet  $\eta^2p=0,062$ , ce qui correspond à un effet de taille moyen. Nous retrouvons également sur ce paramètre un effet significatif de la présence d'un traitement par BZD ( $p=0,018$ ), avec une taille d'effet proche de celui des APA ( $\eta^2p=0,056$ ). Nous ne retrouvons pas d'effet significatif des autres facteurs de confusion choisis. L'effet global de l'ensemble des cofacteurs et covariables choisis est bien significatif ( $p=0,009$ ).

Cette analyse multivariée semble donc confirmer qu'un traitement par APA est associé à un rythme moins fragmenté, c'est-à-dire à moins d'alternance de phases d'éveil et de sommeil au cours d'une journée (donc par exemple moins de phase de repos la journée / d'éveil la nuit). Nous ne retrouvons plus d'effet significatif des APA pour les trois autres paramètres étudiés en multivarié :

- Concernant le **temps d'éveil après l'endormissement**, on retrouve un effet significatif de la présence de BZD qui est associée à moins d'éveil après l'endormissement ( $\eta^2p=0,042$  ;  $p=0,042$ ). Le traitement par APA est le deuxième facteur ayant le plus d'effet ( $\eta^2p=0,036$ ), mais la significativité statistique n'est pas atteinte après prise en compte des covariables et cofacteurs ( $p=0,063$ ). On note également que le lithium n'a qu'une taille d'effet très faible et non significative sur ce paramètre ( $\eta^2p=0,008$  ;  $p=0,37$ ).
- Concernant **L5** : deux cofacteurs d'effet opposé sont significativement associés à ce paramètre. La présence d'un trouble lié à l'usage de l'alcool est associée à une plus grande activité la nuit ( $p=0,002$ ,  $\eta^2p=0,10$ ) alors qu'un traitement par BZD est associé à une activité plus faible la nuit ( $p=0,015$ ,  $\eta^2p=0,06$ ). Après prise en compte de ces facteurs de confusion, l'effet des APA n'est plus significatif sur ce paramètre.
- De même concernant le **taux d'activité moyen pendant le sommeil** (paramètre corrélé à L5) : la présence d'un trouble lié à l'usage de l'alcool est associée à plus d'activité en moyenne pendant les phases de sommeil ( $p=0,003$ ,  $\eta^2p=0,09$ ) alors que le traitement par BZD est associé à moins d'activité ( $p=0,028$ ,  $\eta^2p=0,05$ ). L'effet des APA n'est plus significatif après prise en compte de ces facteurs de confusion.

## 2. Discussion

Comme nous l'avons vu dans le 3<sup>ème</sup> chapitre, il existe de nombreuses données *in vitro* ou sur des modèles animaux faisant suspecter une action chronobiologique du lithium sur les rythmes circadiens. Pour autant, à ce jour, il n'existe que de très rares études s'intéressant à l'effet des traitements thymorégulateurs sur le rythme circadien de l'activité et l'alternance veille-sommeil chez des patients ayant un TB1, qui sont de faible effectif ou utilisant des suivis actimétriques très courts. Dans un premier temps, nous avons donc exploré les profils actimétriques d'une cohorte d'effectif plus large, selon les différentes classes de traitement thymorégulateur reçues. Il s'agit de la première étude en ce sens à notre connaissance chez des patients bipolaires euthymiques.

En faveur de notre hypothèse principale selon laquelle le lithium a une action chronobiologique dans le TB, nous avons retrouvé lors de l'analyse univariée que le traitement par lithium est associé à une variabilité intra-jour plus faible. C'est un résultat intéressant dans la mesure où un indice de fragmentation bas est un indicateur de meilleure qualité des rythmes circadiens. Des études d'actimétrie ont par ailleurs montré que les rythmes circadiens des patients ayant un TB sont plus variables au sein d'une journée que ceux de volontaires sains<sup>63,146</sup>.

Ce résultat issu de l'analyse univariée doivent cependant être interprétés avec grande précaution. D'une part, nous n'avons pas effectué de correction de Bonferroni malgré le grand nombre de tests statistiques réalisés, du fait du caractère exploratoire de ces analyses. Nous ne pouvons donc pas exclure devant l'inflation du risque alpha qui en découle que les différences significatives observées en univarié soient le fruit du hasard. D'autre part, nous ne retrouvons pas d'effet significatif du lithium sur d'autres paramètres de qualité des rythmes (amplitude, stabilité inter-jour). De plus, nous ne retrouvons pas dans l'analyse multivariée de différence significative en faveur de rythme circadien moins variable au sein d'une journée dans le groupe Li+ vs le groupe Li- après prise en compte de possibles facteurs de confusion. Les modèles multivariés comparant les groupes Li+ et Li- sont globalement de mauvaise qualité, ce qui est possiblement en lien avec l'hétérogénéité de ces deux groupes et le nombre des facteurs de confusion à prendre en compte, ce qui limite leur puissance.

Nous avons également retrouvé en comparant le groupe Li+ au groupe Li- une latence d'endormissement plus importante et une moindre efficacité du sommeil lors de l'analyse univariée. L'hypothèse principale pouvant expliquer ce résultat est la présence dans le groupe

Li- d'une proportion plus importante de traitements à valence sédatif (AC, APA, BZD, NL sédatifs, Hypnotiques). Même si les différences entre les deux groupes pour ces traitements ne sont pas toutes significatives, il est probable que leur différence de répartition ait pu être de façon globale un facteur de confusion sur ces deux paramètres. Par ailleurs, l'analyse multivariée de l'effet de la présence ou de l'absence de lithium sur la latence d'endormissement ne retrouve pas d'effet significatif après prise en compte des facteurs de confusion.

Le design particulier, exploratoire, de cette partie de notre étude ne permet donc pas de renforcer l'hypothèse d'une action chronobiologique du lithium chez les patients ayant un TB1 en phase d'euthymie. Plusieurs limites peuvent expliquer cette absence de résultats. L'une des difficultés récurrentes dans ce travail de thèse est liée à l'inclusion de patients présentant des traitements très variés, à la fois sur le plan de la thymorégulation et sur le plan des autres psychotropes co-prescrits, qui peuvent également influencer certains paramètres actimétriques. Chez les patients recevant du lithium, on trouve par exemple 38% d'APA et 38% d'AC. Près de 75% reçoivent une bi- ou une trithérapie thymorégulatrice. Ils reçoivent également d'autres psychotropes pouvant affecter le sommeil et le niveau d'activité (ATD, BZD, mélatonine, NL sédatifs, antiH1). Ces co-prescriptions de thymorégulateurs sont logiquement réparties de façon différente dans le groupe Li+ et dans le groupe Li- où l'on retrouve une plus grande fréquence d'APA et d'AC. Cela altère la comparabilité des groupes étudiés dans les différentes analyses ci-dessus et peut ainsi masquer un éventuel effet chronobiologique du lithium. D'autre part, même sans action chronobiologique spécifique, on peut faire l'hypothèse qu'en affectant le niveau d'activité ou le sommeil, ces co-traitements peuvent masquer un éventuel effet du lithium sur les rythmes. Par exemple, si un traitement sédatif entraîne une baisse du niveau d'activité la journée, il peut affecter la mesure de l'amplitude des rythmes qui correspond globalement à la différence entre le niveau d'activité la nuit et le jour.

Cette difficulté est renforcée par le design rétrospectif de l'étude, qui induit un biais lié au fait que les patients recevant à un instant t telle ou telle classe de traitement thymorégulateur peuvent être différents. Comme nous l'avons déjà cité, la réponse au lithium est notamment très hétérogène, pour des raisons encore largement non élucidées<sup>5-7</sup>. Or, on peut par exemple faire l'hypothèse que les patients du groupe Li+ ont plus de chances d'être des patients « répondeurs » pour lesquels le psychiatre traitant a choisi de maintenir le traitement. Si le lithium exerce son action thérapeutique grâce à une action chronobiologique, il est possible que les patients « répondeurs » au lithium soient justement ceux qui présentent de façon constitutive le plus d'altérations des rythmes circadiens parmi les patients TB1. Si le groupe Li+ et le groupe

Li- n'ont effectivement pas le même niveau « endogène » d'altérations du rythme circadien, une analyse rétrospective pourrait échouer à mettre en évidence un effet chronobiologique du lithium, qui viendrait alors simplement réduire la différence entre les deux groupes comparés.

La comparaison univariée ne permet qu'une interprétation très limitée des résultats obtenus puisqu'elle ne prend pas en compte les biais liés aux différences de répartition des co-prescriptions, mais la présence de nombreux cofacteurs et covariables à prendre en compte dans les analyses multivariées posent un problème de perte de puissance pouvant masquer un effet chronobiologique. Cela est d'autant plus problématique que la taille d'effet attendue observable par actimétrie en cas d'action chronobiologique du lithium, si elle existe, est probablement faible. En effet, le rythme circadien du niveau d'activité chez un patient en milieu écologique est principalement déterminé, comme nous l'avons vu précédemment, par de multiples *zeitgebers*, tel que ses horaires de travail, ses activités sociales, ses repas, l'alternance jour/nuit etc. Une hypothèse envisageable serait que le lithium permettrait en milieu écologique chez les patients bipolaires plutôt une meilleure synchronisation de leur rythme endogène, dépendant de leur horloge biologique, avec les rythmes circadiens environnementaux. Cet effet serait difficilement mesurable par actimétrie.

Une autre limite de l'étude est l'absence de données concernant la période ou la phase du rythme. Ce choix était en lien avec une difficulté méthodologique, l'analyse de la période via SleepAnalysis n'étant pas validée au contraire des autres paramètres dont les performances ont été comparées aux résultats de la polysomnographie<sup>175</sup>. Cependant, les études précliniques chez les rongeurs ou dans les différents modèles cellulaires ont retrouvé de façon conservée un effet du lithium sur la période des rythmes circadiens étudiés<sup>88,99,176</sup>. En outre, les études chez les patients bipolaires ont montré des anomalies au niveau de la phase, notamment une préférence pour un chronotype vespéral<sup>55-58</sup>. Il semblerait donc intéressant d'étudier l'effet du lithium sur ces paramètres.

Par ailleurs, nous ne retrouvons pas d'argument dans notre étude en faveur d'une meilleure qualité des rythmes circadiens chez les patients AC+ vs AC- ni chez les patients APA+ vs APA-. L'hypothèse la plus probable en lien avec les données de la littérature est que ces deux autres classes de thymorégulateurs ne permettent pas d'améliorer la qualité du rythme circadien de l'activité chez les patients bipolaires. Cependant, les limites méthodologiques explicitées ci-dessus peuvent également expliquer l'absence de résultats retrouvés et ne nous permettent donc pas de conclure en ce sens. Il est notamment possible dans les deux cas qu'un

biais existe lié au regroupement des traitements selon leur classe pharmacologique. On retrouve par exemple chez 50% des patients AC+ un traitement par VPA ou dérivés alors que 35% d'entre eux sont traités par lamotrigine. La lamotrigine, par l'inhibition de canaux sodiques voltage-dépendants, a une action antiglutamatergique alors que le VPA et ses dérivés entraîneraient plutôt une augmentation de la transmission GABAergique. Le regroupement de molécules d'action différente peut entraîner une baisse de la sensibilité pour détecter l'éventuelle action chronobiologique d'une molécule en particulier.

Nous retrouvons dans notre étude un sommeil de meilleure qualité chez les patients recevant un traitement par APA. Nous retrouvons en effet lors de l'analyse univariée dans le groupe APA+ vs APA- un sommeil plus efficace, moins fragmenté, avec moins d'éveils nocturnes et un niveau d'activité la nuit plus bas. Cette baisse d'activité nocturne n'est de plus pas associée à une baisse de l'activité diurne, qui est comparable dans les deux groupes, ce qui va contre l'hypothèse d'un effet sédatif global des APA, qui serait plutôt péjoratif sur la qualité de l'alternance veille/sommeil. Ces résultats sont en accord avec plusieurs essais randomisés évaluant le sommeil de patients ou de volontaires sains au cours de l'introduction d'un traitement par un APA, la quétiapine, et qui montrent une amélioration du sommeil sans altération du niveau d'activité diurne en parallèle<sup>171-173</sup>.

Bien que les BZD et l'alcool sont des facteurs de confusion qui ont un effet significatif sur les paramètres de sommeil cités ci-dessus (amélioration des 4 paramètres associée aux BZD, augmentation du niveau d'activité la nuit associée à l'alcool), on observe après leur prise en compte dans l'analyse multivariée la persistance d'un effet significatif des APA sur l'indice de fragmentation du sommeil. Cependant, il faut garder en mémoire que les mesures actimétriques du sommeil sont limitées à l'étude quantitative du niveau d'activité et non à la qualité du sommeil en termes d'architecture, dont l'analyse nécessite le recours à la polysomnographie (respect des cycles du sommeil, qualité de l'activité cérébrale etc.).

En conclusion, le design exploratoire de cette étude ne permet que de suggérer comme effet chronobiologique du lithium une diminution de la fragmentation des phases d'activité et de repos en analyse univariée, avec des limites méthodologiques importantes. Il permet de mettre en évidence un effet bénéfique des APA sur le sommeil plutôt que sur les rythmes circadiens. Aucun effet sur le sommeil ou les rythmes n'est mis en évidence pour les AC.

## Sous-chapitre 2 : Comparaison des rythmes circadiens des patients

### Li mono versus AC mono

Devant les limites explicitées ci-dessus inhérentes à l'approche exploratoire menée, nous avons testé de manière plus spécifique l'hypothèse d'une action chronobiologique du lithium en comparant les profils actimétriques des groupes suivants :

- **Li mono** : patients dont le seul traitement thymorégulateur est du lithium
- **AC mono** : patients dont le seul traitement thymorégulateur est un anticonvulsivant
- **Témoins** : composés de volontaires sains sans traitement

### 3. Résultats

#### 3.1. Analyse descriptive

Nous avons inclus 28 patients dans le groupe Li mono, 20 patients dans le groupe AC mono et 74 volontaires sains dans le groupe Témoins (cf. **Tableau 9**).

	Li mono (n= 28)	AC mono (n= 20)	Témoins (n=74)
Âge (années)	45,5 +/- 12,0	47,6 +/- 14,3	<b>38,9 +/- 12,8**</b>
Sexe :			
- Hommes	14 (50%)	10 (50%)	34 (45,9%)
- Femmes	14 (50%)	10 (50%)	40 (54,1%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25 ,6 +/- 3,82	26,2 +/- 4,3	24,3 +/- 3,61
MADRS	1,89 +/- 2,13	2,49 +/- 2,4	<b>0,26 +/- 0,92**</b>
YMRS	0,57 +/- 1,29	0,70 +/- 1,6	<b>0,08 +/- 0,36**</b>
Âge début (années)	26,2 +/- 9,76	27,2 +/- 10,0	
Nombre total d'épisodes	<b>6,9 +/- 4,2*</b>	<b>4,6 +/- 1,6*</b>	
Berlin : HR	7 (25,0%)	3 (15%)	<b>0 (0,0%)**</b>
Alcool	7 (25,0%)	7 (35%)	
ATD	4 (14,3%)	7 (35,0%)	
BZD	1 (3,6%)	3 (15,0%)	
NL sédatifs	2 (7,1%)	3 (15,0%)	
Mélatonine	2 (7,1%)	1 (5,0%)	
Hypnotiques	1 (7,1%)	2 (10,0%)	
AntiH1	1 (7,1%)	1 (5,0%)	

**Tableau 9 : Description des groupes Li mono, AC mono et Témoins.**

\* = différence significative entre les groupes Li mono et AC mono (Nb total d'épisodes :  $p=0,034$ ). \*\* = différence significative entre le groupe Témoins et les 2 groupes de patients. Test ANOVA pour les variables quantitatives (Âge :  $p=0,002$  / MADRS :  $p<0,001$  / YMRS :  $p=0,025$ ). Tests de Fisher pour le score de Berlin ( $p<0,001$  pour les deux : Témoins vs Li mono et Témoins vs AC mono)

Dans l'ensemble, les paramètres des groupes Li mono et AC mono sont proches de ceux de la population totale dont ils sont issus, présentés dans le sous-chapitre précédent (cf. **Tableau 2**).

Dans le groupe Li mono comparé au groupe AC mono, on retrouve comme seule différence significative un nombre total d'épisodes plus élevé (6,9 +/- 4,2 vs 4,6 +/-1,6, p=0,034). A noter qu'il existe globalement une plus grande fréquence des traitements psychotropes non thymorégulateurs dans le groupe AC mono que dans le groupe Li mono (ATD, BZD, NL sédatifs, Hypnotiques), même si nous ne retrouvons pas de différence significative lorsqu'on teste leur différence de répartition un à un. De même, la fréquence de patients ayant un trouble lié à l'usage de l'alcool est moins importante dans le groupe Li mono (25% vs 35%), sans que cette différence ne soit significative statistiquement.

On retrouve dans le groupe Témoins comparé aux groupes Li mono et AC mono (les valeurs présentées entre parenthèses suivent l'ordre suivant : Témoins vs Li mono vs AC mono) :

- un âge inférieur (38,9 +/- 12,8 vs 45,4 +/- 12 vs 47,6 +/-14,3 an, p=0,002, test de Kruskal-Wallis)
- un score MADRS inférieur (0,26 +/- 0,92 vs 1,89 +/- 2,13 vs 2,49 +/- 2,4, p<0,001, test de Kruskal-Wallis)
- un score YMRS inférieur (0,08 +/- 0,36 vs 0,57 +/- 1,29 vs 0,70 +/- 1,6, p=0,025, test de Kruskal-Wallis)
- une absence de patients à haut risque de SAOS (0% vs 25% vs 15%, p<0,001)
- L'IMC est en revanche comparable (24,3 +/- 3,61 vs 25,5 +/- 3,82 vs 26,2 +/- 4,3, p=0,10)
- La proportion d'hommes est de 45,9% vs 50% dans les deux autres groupes, sans que cette différence soit significative

### **3.2. Analyse univariée**

Nous avons dans un premier temps testé s'il existait un effet significatif du groupe (Li mono, AC mono ou Témoins) sur les différents paramètres actimétriques mesurés. Nous avons donc réalisé des ANOVA à un facteur (test paramétrique) pour les variables suivant une loi de répartition normale (temps de sommeil, IV, IS, amplitude, M10) ou des tests de Kruskal-Wallis

(test non paramétrique) sinon, après vérification des conditions d'application de ces tests (cf.

**Tableau 10).**

	<b>Li mono (n= 28)</b>	<b>AC mono (n= 20)</b>	<b>Témoins (n=74)</b>	<b>p</b>	<b>Test</b>
Temps d'éveil après endormissement (min)	57,3+/- 24,9	61,0 +/- 33,0	49,4 +/- 20	0,14	KW
Temps de sommeil (h)	8,2+/-1,0	8,2 +/- 1,3	7,8 +/- 0,7	0,13	AN
Efficacité du sommeil (%)	83,7 +/- 5,8	83,1 +/- 6,7	85,3 +/- 5,4	0,28	KW
Latence d'endormissement (min)	16,2 +/-13,2	11,6 +/- 6,2	12,8 +/- 10,8	0,33	KW
L5	1006 +/- 728	1081+/- 635	1268 +/- 782		KW
M10	<b>17881 +/- 4961</b>	<b>14315 +/- 3210</b>	<b>17899 +/- 4021</b>	<b>0,003</b>	AN
Acti moyen - sommeil	14,7 +/- 10,4	14,7 +/- 7,9	12,0 +/- 6,1	0,26	KW
Acti moyen - éveil	89,8 +/- 27,3	96,7 +/- 31,5	90,6 +/- 23,4	0,71	KW
Indice de fragmentation	<b>33,2+/-10,8</b>	<b>32,4 +/- 12,9</b>	<b>26,1 +/- 7,5</b>	<b>0,001</b>	KW
Variabilité intra-jour	<b>0,80 +/- 0,16</b>	<b>0,93 +/- 0,16</b>	<b>0,83 +/- 0,16</b>	<b>0,021</b>	AN
Stabilité inter-jour	<b>0,50 +/- 0,11</b>	<b>0,46 +/- 0,13</b>	<b>0,43 +/- 0,10</b>	<b>0,024</b>	AN
Amplitude	<b>16 874 +/- 4806</b>	<b>13 468 +/- 3251</b>	<b>16629 +/- 3885</b>	<b>0,003</b>	AN
Amplitude relative	0,89 +/- 0,068	0,86 +/- 0,079	0,87 +/- 0,074	0,078	KW

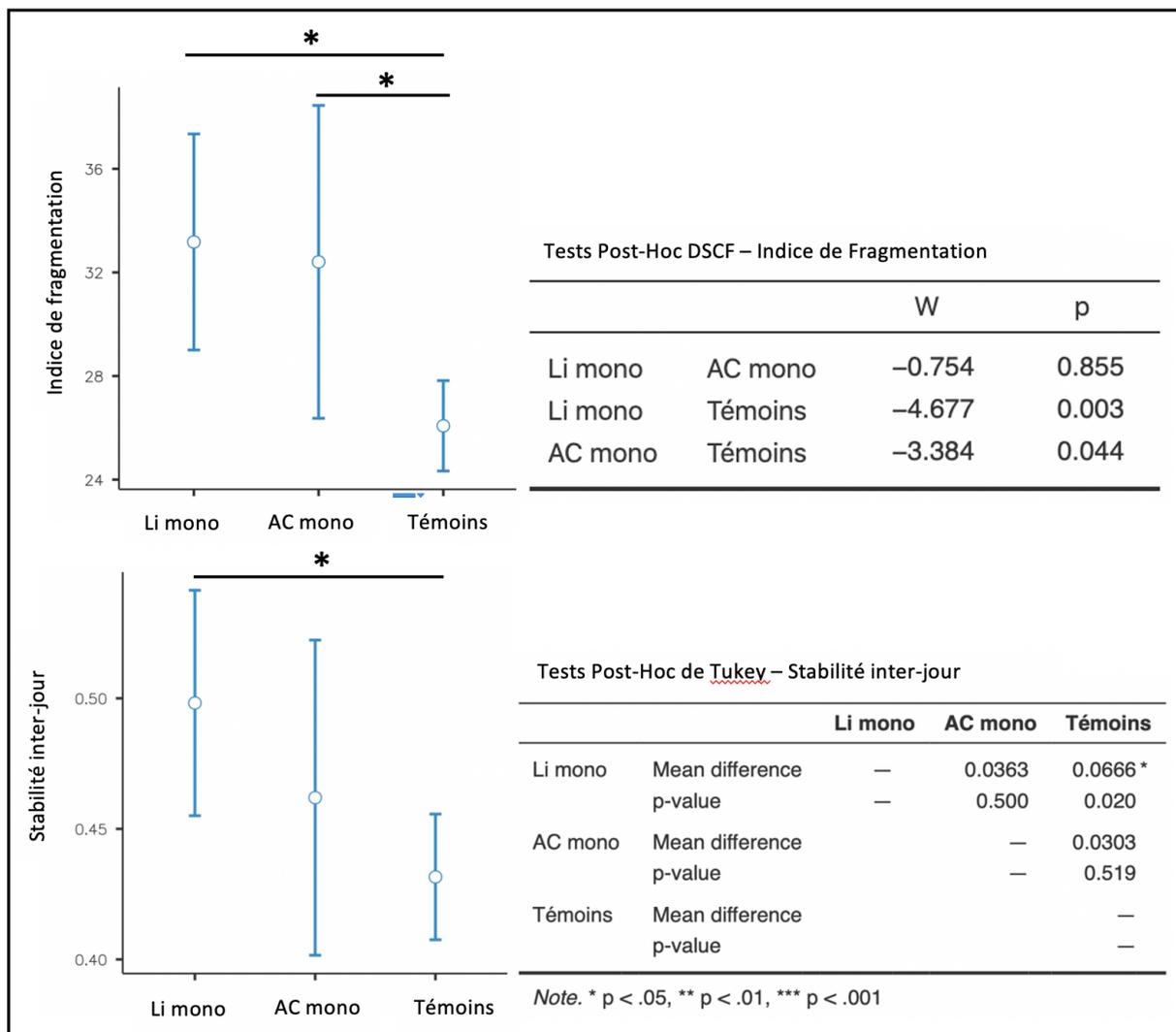
**Tableau 10 : Comparaison univariée des variables actimétriques dans les groupes Li mono, AC mono et le groupe Témoins**

*En gras apparaissent les différences significatives pour la comparaison globale des trois groupes. KW = Kruskal-Wallis / AN = ANCOVA.*

Nous retrouvons un effet groupe significatif pour (les valeurs sont présentées dans l'ordre suivant : Li mono vs AC mono vs Témoins) :

- l'indice de fragmentation du sommeil : 33,2 +/- 10,8 vs 32,4 +/- 12,9 vs 26,1 +/- 7,5, p<0,001
- la stabilité inter-jour des rythmes : 0,50 +/- 0,11 vs 0,46 +/- 0,13 vs 0,43 +/- 0,10, p=0,024

Pour ces deux variables, les résultats des tests post-hoc sont présentés dans la **Figure 9**. Ils montrent que cette différence significative globale est en lien avec une différence entre le groupe Témoins et les deux groupes de patients TB1, et non à une différence entre le groupe Li mono et le groupe AC mono. Pour ces deux paramètres, la différence retrouvée est donc liée à un effet « TB » et non à un effet « thymorégulateur », avec chez les patients TB un sommeil plus fragmenté et un rythme circadien de l'activité moins stable d'un jour à l'autre.



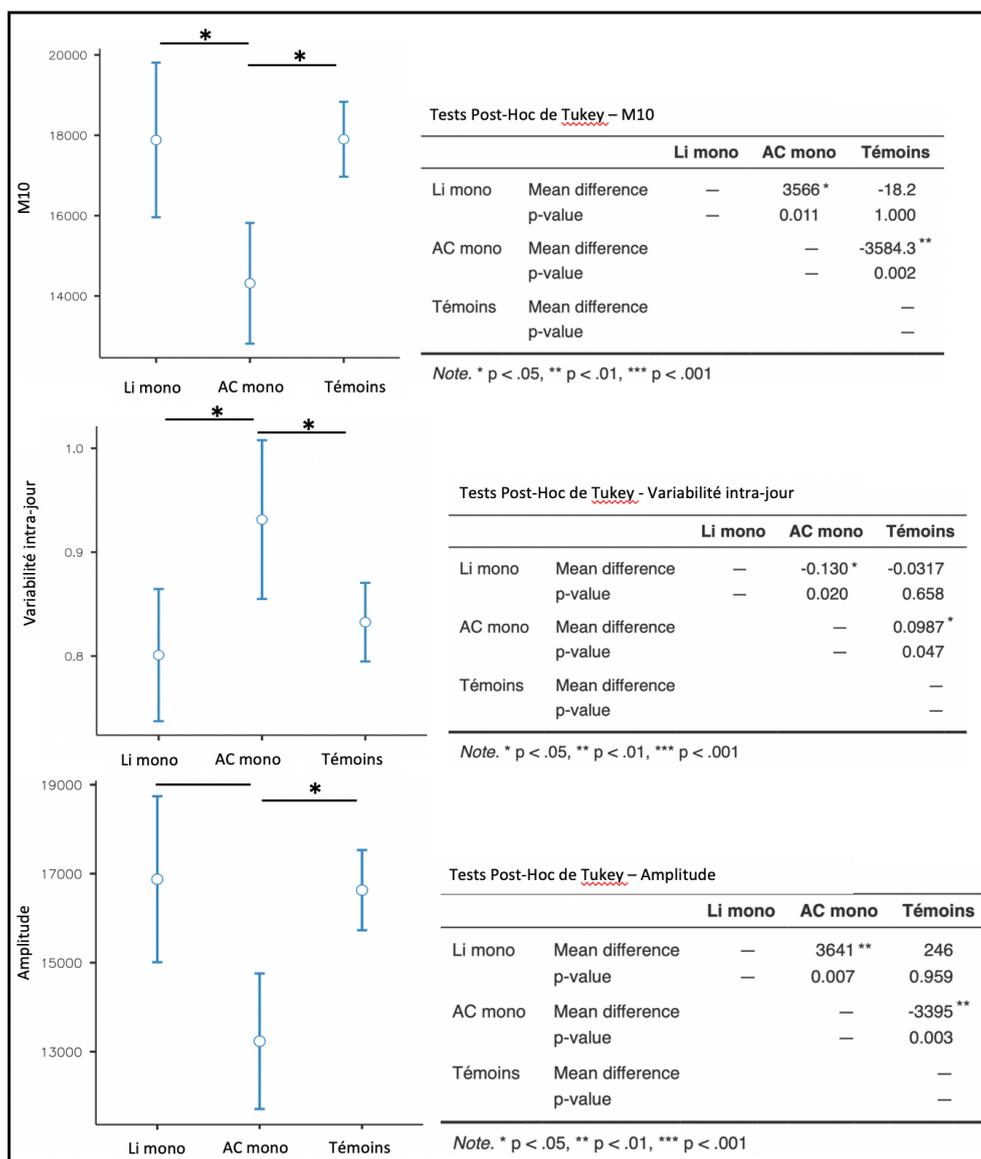
**Figure 9 : Analyses post-hoc pour l'Indice de Fragmentation et la Stabilité Inter-jour**

Pour chaque variable, le graphe indique la moyenne et l'intervalle de confiance à 95% dans les trois groupes. La barre surmontée d'un \* indique une différence significative. Le tableau adjacent présente les résultats des analyses post-hoc : test de Tukey pour la stabilité inter-jour, de répartition normale de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) pour l'indice de fragmentation, de répartition non normale

Nous retrouvons un effet groupe significatif également pour (cf. **Tableau 10**) :

- M10 soit le taux d'activité durant les 10h les plus actives : 17881 +/- 4961 vs 14315 +/- 3210 vs 17899 +/- 4021, p=0,003
- IV soit la variabilité intra-jour des rythmes : 0,80 +/- 0,16 vs 0,93 +/- 0,16 vs 0,83 +/- 0,16, p=0,021
- L'amplitude des rythmes : 16 874 +/- 4806 vs 13 468 +/- 3251 vs 16 629 +/- 3885, p=0,003.

Pour ces trois variables, les résultats des tests post-hoc sont présentés dans la **Figure 10**.



**Figure 10 : Analyses post-hoc pour M10, la variabilité intra-jour (IV) et l'amplitude**

Pour chaque variable, le graphe indique la moyenne et l'intervalle de confiance à 95% dans les trois groupes. Une barre surmontée d'un \* indique une différence significative. Le tableau adjacent présente les résultats des analyses post-hoc : test de Tukey pour les trois variables, de répartition normale

Pour ces trois paramètres actimétriques, les analyses post-hoc montrent une différence significative entre le groupe AC mono et le groupe Li mono et entre le groupe AC mono et le groupe Témoins, sans différence significative entre le groupe Li mono et le groupe Témoins. Ces données suggèrent donc que chez les patients ayant un TB1, le lithium est associé comparativement aux AC à un taux plus élevé d'activité la journée, à une moins grande variabilité intra-jour et à une plus grande amplitude du rythme circadien de l'activité sur une journée. Pour ces trois variables, les moyennes du groupe Li mono sont similaires à celles du groupe Témoins. Nous retrouvons dans cette analyse univariée une meilleure qualité des

rythmes circadiens associée au traitement par lithium par rapport au traitement par AC, avec un effet du lithium allant dans le sens d'une « normalisation », vers les valeurs du groupe Témoins.

### 3.3. Analyse multivariée

#### 3.3.1. Comparaison Li mono vs AC mono vs Témoins

Nous avons dans un premier temps réalisé une analyse multivariée sur les trois groupes de comparaison Li mono, AC mono et Témoins en sélectionnant *a priori* les facteurs de confusion suivants :

- L'âge, la MADRS, la YMRS et le score de Berlin, qui sont significativement différents dans les trois groupes (cf. **Tableau 10**) et qui ont un effet connu sur les paramètres actimétriques ;
- Le sexe qui peut également influencer les paramètres actimétriques du fait d'une proportion plus faible d'hommes dans le groupe Témoins par rapport aux deux groupes patients.

Les résultats de ces analyses multivariées sont présentés dans le **Tableau 11**.

Amplitude	F	p	$\eta^2p$	M10	F	p	$\eta^2p$
<b>Valeur du test :</b>				<b>Valeur du test :</b>			
- Levene's		0,075		- Levene's		0,05	
- Shapiro-Wilk		0,242		- Shapiro-Wilk		0,63	
- Significativité globale	<b>3,4</b>	<b>0,002</b>		- Significativité globale	<b>3,0</b>	<b>0,007</b>	
<b>Li ; AC ; Témoins</b>	<b>5,1</b>	<b>0,008</b>	<b>0,082</b>	<b>Li ; AC ; Témoins</b>	<b>4,9</b>	<b>0,010</b>	<b>0,078</b>
<b>Cofacteurs :</b>				<b>Cofacteurs :</b>			
- Sexe	<b>4,46</b>	<b>0,037</b>	<b>0,038</b>	- Sexe	3,15	0,079	0,027
- Berlin	2,0	0,17	0,017	- Berlin	2,0	0,16	0,017
<b>Covariables :</b>				<b>Covariables :</b>			
- Âge	2,2	0,14	0,019	- Âge	1,3	0,25	0,011
- MADRS	1,5	0,22	0,013	- MADRS	1,4	0,25	0,012
- YMRS	0,06	0,81	0,001	- YMRS	0,026	0,87	0,00

IV	F	p	$\eta^2p$
<b>Valeur du test :</b>			
- Levene's		0,536	
- Shapiro-Wilk		0,914	
- Significativité globale	1,9	<b>0,069</b>	
<b>Li ; AC ; Témoins</b>	<b>3,6</b>	<b>0,030</b>	<b>0,060</b>
<b>Cofacteurs :</b>			
- Sexe	2,3	0,13	0,020
- Berlin	0,26	0,61	0,002
<b>Covariables :</b>			
- Âge	2,1	0,15	0,018
- MADRS	0,61	0,43	0,005
- YMRS	0,007	0,93	0,00

**Tableau 11 : Modèle multivarié comparant les variables actimétriques M10, amplitude et IV selon le groupe Li mono, AC mono ou Témoins**

Tests réalisés par ANCOVA, après vérification de l'homogénéité des variances (test de Levene's) et de la répartition normale des résidus (test de Shapiro-Wilk). Pour chaque valeur, la significativité est donnée par les valeurs F et p. La taille d'effet est donnée par la valeur  $\eta^2p$  (autour de 0,01 = faible / autour de 0,06 = modéré / autour de 0,10 = forte)

Après la prise en compte des facteurs de confusion liés aux caractéristiques sociodémographiques et à l'état thymique actuel, le lithium apparaît toujours comme significativement associé à une plus grande amplitude du rythme circadien du niveau d'activité, à un plus haut niveau d'activité pendant l'éveil et à une moindre variabilité intra-jour, c'est-à-dire à une moindre fragmentation des phases d'éveil et de sommeil au sein d'une journée, par rapport aux AC.

Cependant, la prise en compte des trois groupes dans l'analyse multivariée rend impossible l'inclusion dans le modèle d'autres facteurs de confusion éventuels, liés à la sévérité du TB. Ces paramètres pourraient *a priori* également participer à expliquer les différences observées entre le groupe Li mono et le groupe AC mono. Cela constituant une limite dans l'interprétation de ces résultats, nous avons également effectué un modèle de comparaison multivarié entre les deux groupes de patients ayant un TB1, sans le groupe Témoins, afin de contrôler l'effet de ces covariables.

### **3.3.2. Comparaison Li mono vs AC mono**

Nous avons donc sélectionné pour cette analyse multivariée comme cofacteurs et covariables les possibles facteurs de confusion suivants :

- Le nombre total d'épisodes, significativement différent dans les deux groupes
- L'âge de début des troubles, le score de Berlin, la présence d'un traitement ATD et d'un trouble lié à l'usage de l'alcool, qui peuvent influencer les paramètres actimétriques de par leur répartition inhomogène, malgré l'absence de différence significative retrouvée lors de l'analyse descriptive
- Nous n'avons pas repris les cofacteurs et covariables inclus dans le modèle multivarié précédent qui présentent une répartition homogène entre le groupe Li mono et le groupe AC mono : l'âge, la MADRS, la YMRS et le sexe.

Les résultats de ces analyses multivariées sont présentés dans le **Tableau 12**.

IV	F	p	$\eta^2p$
<b>Valeur du test :</b>			
- Levene's		0,44	
- Shapiro-Wilk		0,44	
- Significativité globale	2,1	0,071	
<b>Li mono ou AC mono</b>	1,7	0,20	0,044
<b>Cofacteurs :</b>			
- Berlin	2,3	0,13	0,060
- ATD	0,75	0,39	0,020
- Alcool	0,20	0,66	0,005
<b>Covariables :</b>			
- Nb total d'épisodes	<b>4,2</b>	<b>0,048</b>	<b>0,10</b>
- Âge de début	0,42	0,52	0,011

Amplitude	F	p	$\eta^2p$
<b>Valeur du test :</b>			
- Levene's		0,38	
- Shapiro-Wilk		0,38	
- Significativité globale	<b>3,2</b>	<b>0,012</b>	
<b>Li mono ou AC mono</b>	1,9	0,18	0,049
<b>Cofacteurs :</b>			
- Berlin	3,3	0,075	0,083
- ATD	0,044	0,83	0,001
- Alcool	0,69	0,41	0,018
<b>Covariables :</b>			
- Nb total d'épisodes	<b>5,9</b>	<b>0,020</b>	<b>0,138</b>
- Âge de début	<b>4,7</b>	<b>0,037</b>	<b>0,113</b>

M10	F	p	$\eta^2p$
<b>Valeur du test :</b>			
- Levene's		0,15	
- Shapiro-Wilk		0,50	
- Significativité globale	<b>2,9</b>	<b>0,022</b>	
<b>Li mono ou AC mono</b>	1,8	0,19	0,047
<b>Cofacteurs :</b>			
- Berlin	3,5	0,068	0,087
- ATD	0,26	0,61	0,007
- Alcool	0,19	0,67	0,005
<b>Covariables :</b>			
- Nb total d'épisodes	<b>5,5</b>	<b>0,025</b>	<b>0,129</b>
- Âge de début	3,8	0,060	0,092

**Tableau 12 : Analyse multivariée comparant les variables actimétriques IV, amplitude et M10 selon le groupe Li mono ou AC mono**

Tests réalisés par ANCOVA, après vérification de l'homogénéité des variances (test de Levene's) et de la répartition normale des résidus (test de Shapiro-Wilk). Pour chaque paramètre, la significativité est donnée par les valeurs F et p. La taille d'effet est donnée par la valeur  $\eta^2p$ . De même pour la significativité globale du modèle, donnée par les valeurs F et p.

Dans les trois modèles, après prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels, nous ne retrouvons plus d'effet significatif du groupe Li mono vs AC mono sur les paramètres actimétriques étudiés.

Le nombre total d'épisodes apparaît comme un facteur de confusion important, avec un effet significatif sur les trois paramètres. De façon surprenante, il est corrélé positivement avec l'amplitude et M10 et négativement avec la variabilité intra jour, ce qui indiquerait qu'un plus grand nombre d'épisodes, associé à une plus grande sévérité du TB, serait associé à une meilleure qualité des rythmes circadiens.

L'âge de début des troubles apparaît également comme ayant un effet significatif sur l'amplitude. Plus l'âge de début des troubles est jeune, plus l'amplitude du rythme d'activité est basse. Cela est en accord avec l'hypothèse d'une moins bonne qualité des rythmes lorsque le TB est plus sévère.

Dans ces trois modèles, la valeur de  $\eta^2_p$  associé au facteur d'intérêt Li mono vs AC mono est entre 0,04 et 0,05 ce qui indique une taille d'effet modérée, intéressante sur le plan clinique. L'absence de significativité statistique pourrait donc être en lien avec la faible puissance statistique liée à la taille des groupes comparés (n=28 pour le groupe Li mono et n=20 pour le groupe AC mono).

En conclusion, la comparaison univariée des groupes Li mono, AC mono et Témoins suggèrent que le lithium pourrait avoir un effet de normalisation des rythmes circadiens. Cependant l'analyse multivariée des résultats ne permet pas de conclure en faveur de cette hypothèse en raison de limites méthodologiques importantes, notamment du fait de la faible puissance statistique du modèle et des nombreux facteurs de confusion.

#### **4. Discussion**

Afin de s'affranchir de certaines limites explicitées dans le premier sous-chapitre liées à l'hétérogénéité des groupes comparés, que nous suspicions de masquer en partie un effet chronobiologique spécifique du lithium, nous avons souhaité étudier le rythme circadien du niveau d'activité des patients traités par une monothérapie de lithium. Il aurait été très intéressant de comparer ce groupe à un groupe de patients TB sans traitement thymorégulateur, mais il est très difficile en pratique d'inclure en nombre suffisants de tels patients, peu fréquents dans la file active de centres universitaires de consultation tels que des Centres Experts Bipolaires. Nous avons donc comparé ce groupe aux patients dont le traitement thymorégulateur ne contient qu'un AC, devant le faible niveau de preuve d'un effet chronobiologique de ce traitement, ainsi qu'à un groupe Témoins composés de volontaires sains, sans traitement. Nous ne pouvions pas inclure dans la comparaison les patients APA mono, en trop faible effectif (n=5).

Nous avons retrouvé lors de l'analyse univariée des résultats qui suggèrent que les patients ayant un TB1 présentent un sommeil plus fragmenté, même en phase d'euthymie, ainsi que des rythmes circadiens moins stables que les volontaires sains, ce qui confirme certaines données préalables dans la littérature<sup>62</sup>. L'objectif de ce travail de thèse n'étant pas la comparaison des rythmes des patients TB1 versus témoins, mais l'étude de l'action chronobiologique des traitements thymorégulateurs, nous n'avons pas effectué d'analyses multivariées vis-à-vis de ces résultats.

Nous avons retrouvé que, comparativement aux AC, le lithium est associé à une plus grande amplitude du rythme circadien de l'activité, à une variabilité intra-jour des rythmes plus faible (c'est-à-dire à moins d'alternance de phases d'activité et de repos au sein d'une journée), et à un plus haut niveau d'activité pendant les 10h les plus actives de la journée, c'est-à-dire à une phase d'éveil plus active. Pour ces trois paramètres, les moyennes du groupe Li mono sont similaires à celles du groupe Témoins, ce qui suggère qu'un traitement par lithium pourrait « normaliser » les paramètres circadiens des patients bipolaires. L'analyse multivariée réalisée en prenant en compte l'âge, le sexe, le score de Berlin et l'état thymique au moment de l'inclusion, qui sont des facteurs de confusion majeurs lorsqu'on étudie les rythmes ou le niveau d'activité, montre la persistance d'un effet significatif du lithium sur ces trois paramètres.

L'association significative entre le traitement par lithium et la plus grande amplitude des rythmes est particulièrement intéressante au regard des données existantes de la littérature vis-à-vis de l'action chronobiologique du lithium. D'une part, une étude d'actimétrie réalisée par Salvatore et collaborateurs, étudiant des patients ayant un TB1 a retrouvé une baisse de l'amplitude des patients en phase maniaque comparés aux volontaires sains, ainsi qu'une amélioration de ce paramètre chez les patients lors du retour à l'euthymie<sup>146</sup>. Cela peut donc faire supposer que l'amélioration de ce paramètre est associée à l'efficacité thérapeutique des traitements thymorégulateurs. Une autre hypothèse serait cependant qu'il s'agit de marqueurs traits des phases thymiques. D'autre part, plusieurs études concordantes ont montré que le lithium entraîne une augmentation de l'amplitude des oscillations de l'horloge biologique moléculaire dans des fibroblastes murins<sup>96</sup> ou dans le NSC de souris<sup>113,138</sup>. De même, il a été retrouvé une augmentation l'amplitude des rythmes circadiens de nombreuses voies métaboliques sous lithium chez l'homme<sup>94</sup>. Cependant, un effet du lithium sur l'amplitude du rythme de l'activité mesuré par actimétrie n'a à ce jour pas été mis en évidence chez les patients ayant un TB. Dans l'étude d'actimétrie de Salvatore et collaborateurs citée ci-dessus, l'analyse multivariée ne retrouvait pas d'effet significatif des traitements sur les rythmes circadiens. Cette étude est limitée par le faible effectif de la population (39 patients TB1), l'hétérogénéité des traitements thymorégulateurs et la durée de l'enregistrement actimétrique, de trois jours seulement. En revanche, il a déjà été montré que le lithium à 1mM entraîne une augmentation de l'amplitude de l'horloge biologique dans des cellules de certains sous-groupes de patients ayant un TB<sup>152</sup>.

Deux études d'actimétrie ont montré que les patients ayant un TB ont un rythme de l'activité plus variable au sein d'une journée<sup>63,146</sup>. Le fait que nous retrouvons un rythme moins

variable au sein d'une journée dans le groupe Li mono versus AC mono pourrait donc être également en lien avec une action chronobiologique du lithium, permettant de « normaliser » des altérations du rythme circadien observés chez des patients bipolaires.

Nous ne retrouvons par ailleurs pas d'amélioration de la stabilité des rythmes d'un jour à l'autre dans le groupe Li mono comparé au groupe AC mono, paramètre également altéré chez les patients bipolaires<sup>63</sup>.

Du fait du design rétrospectif de l'étude, il est possible que l'association observée entre rythmes de meilleure qualité et le traitement par lithium ne soit pas imputable à une action chronobiologique du lithium mais plutôt à l'identification d'un sous-groupe de patients ayant un TB1, à la fois répondeurs au lithium et présentant de meilleur rythme chronobiologique. En dehors d'une étude historique de Johnson en 1980 chez des volontaires sains en Arctique, il n'existe pas d'étude prospective étudiant les rythmes avant et après l'introduction de lithium.

Par ailleurs, l'association entre le lithium et des rythmes circadiens de meilleure qualité retrouvée dans notre étude et discutée ci-dessus est à interpréter avec grande précaution. En effet, la significativité de l'association entre le traitement par lithium et les marqueurs de qualité des rythmes (amplitude, variabilité intrajour et M10) n'est plus retrouvée lorsqu'on prend en compte comme facteur de confusion certaines caractéristiques du TB (âge de début des troubles et nombre d'épisodes). Nous retrouvons qu'un âge de début précoce du TB est associé plutôt à une mauvaise qualité des rythmes circadiens (amplitude et M10 plus faibles, variabilité intra-jour plus haute) dans notre échantillon. Inversement, un nombre total élevé d'épisodes thymiques est associé à une meilleure qualité des rythmes (amplitude et M10 plus fautes, variabilité intra-jour plus haut). Pourtant, ces deux paramètres sont *a priori* tous les deux liés à une plus grande sévérité du TB. Une hypothèse possible est que l'âge de début du trouble est associé à une plus grande vulnérabilité génétique endogène au TB, associée elle-même aux altérations des rythmes circadiens<sup>148,177,178</sup>, alors que le nombre total d'épisodes est plus multifactoriel. Le nombre total d'épisodes est lié en effet à l'efficacité globale de la prise en charge (qualité de l'observance, du suivi psychiatrique, efficacité des prises en charge pharmacologique et non pharmacologique, etc.), à des facteurs environnementaux de rechute ainsi qu'à la durée d'évolution de la maladie.

Ces deux paramètres apparaissent comme des facteurs de confusion dans notre échantillon. Il est tout de même à noter dans l'analyse multivariée Li mono vs AC mono qu'après la prise en compte de l'ensemble des facteurs de confusion cités, la taille d'effet ajustée

du facteur Li mono vs AC mono est entre 0,04 et 0,05 pour les trois paramètres, ce qui correspond à une taille d'effet modérée, et intéressante sur le plan d'un éventuel effet chronobiologique du lithium.

Deux hypothèses sont donc possibles expliquant l'absence de résultat lors de cette analyse multivariée :

- Le lithium n'est pas associé à une augmentation de l'amplitude des rythmes ou à des rythmes moins fragmentés au cours d'une journée chez les patients ayant un TB1
- Les limites méthodologiques de l'étude ne permettent pas de mettre en évidence l'action chronobiologique du lithium :
  - du fait de la faible puissance statistique lorsqu'on se restreint à l'étude des groupes « Li mono » et « AC mono »
  - de la taille d'effet faible à modérée de cette action sur les rythmes
  - de la persistance de nombreux facteurs de confusion à contrôler malgré la restriction aux patients traités par un seul thymorégulateur
  - du design rétrospectif de l'étude qui ne permet pas l'analyse des patients avant/après introduction du traitement
  - de la comparaison à un groupe de patients TB1 traités par AC, qui peut également avoir un effet sur les rythmes circadiens<sup>164,166</sup>

Nous n'avons pas mis en évidence de différence dans les deux groupes dans les paramètres de qualité du sommeil.

## **5. Discussion générale et perspectives**

Ce travail de thèse présente pour la première fois à notre connaissance les résultats de l'étude des rythmes circadiens d'une large cohorte de patients ayant un TB1 en phase d'euthymie en fonction de la classe du traitement thymorégulateur prescrit.

Nous avons retrouvé lors des analyses univariées des résultats préliminaires intéressants en faveur de l'existence d'une association entre certains marqueurs de bonne qualité des rythmes circadiens (moindre variabilité intra-jour, plus grande amplitude, plus haut niveau d'activité la

journée) et la présence d'un traitement par lithium. Ces résultats sont cependant à interpréter de façon très prudente devant la présence de facteurs de confusion. Les limites méthodologiques de cette étude (faible puissance, groupes de comparaison hétérogènes avec nombreux facteurs de confusion, design rétrospectif) ne permettent donc ni de confirmer ni d'exclure un effet chronobiologique du lithium.

D'autre part, cette étude confirme certaines données préexistantes en faveur d'un bénéfice des APA sur le sommeil chez les patients ayant un TB1. Après prise en compte des facteurs de confusion, les APA sont notamment associés dans notre échantillon à un sommeil moins fragmenté.

Il serait intéressant dans un premier temps d'analyser les données actimétriques de nos patients en utilisant un autre type d'analyse statistique, telle qu'une analyse cosinor, qui donne accès à plusieurs paramètres supplémentaires (période, phase, robustesse des rythmes). Ce type d'analyse a été utilisé dans différentes études d'actimétrie chez des patients ayant un TB. Cela pourrait permettre de vérifier si les nombreuses données précliniques montrant un effet du lithium sur la période des rythmes circadiens sont généralisables aux observations dans le TB.

Le meilleur moyen de s'affranchir des limites de notre étude serait de mener une étude prospective analysant les rythmes circadiens par actimétrie de patients ayant un TB en phase d'euthymie avant et après introduction d'un traitement par lithium. Cela permettrait à la fois de résoudre le problème des nombreux facteurs de confusion liés à des groupes contrôles assez éloignés de la population d'intérêt et de répondre à la question de l'existence d'un lien de causalité entre le lithium et l'amélioration des rythmes circadiens. D'autre part, l'association à des mesures de la qualité des rythmes circadiens biologiques, tels que ceux de la sécrétion de mélatonine ou de cortisol pourrait permettre d'étudier le lien entre lithium, rythmes circadiens biologiques et rythmes circadiens de l'activité.

Enfin, un suivi prospectif des patients avant et après lithium pourrait permettre de mesurer l'efficacité du traitement par lithium. Savoir si l'efficacité thérapeutique du lithium est associée à son action chronobiologique est un enjeu majeur pour la recherche clinique. Cela pourrait aider à l'identification de nouveaux marqueurs précoces de réponse au lithium, favoriser l'identification au préalable d'un sous-groupe de patients répondeurs au lithium, et permettre dans le futur le développement et le perfectionnement de nouveaux traitements pharmacologiques mimant cette action chronobiologique moins contraignants dans leur utilisation.

## Conclusion

---

Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à confirmer, chez des patients ayant un TB1, les nombreuses données de la littérature en faveur d'une action du lithium sur les rythmes circadiens, données issues principalement d'études précliniques animales ou d'expériences de biologie cellulaire. Nous souhaitons également explorer de manière globale l'effet des différentes classes de thymorégulateurs sur les paramètres actimétriques d'activité, de sommeil et de rythmes, non encore étudiés chez des patients bipolaires euthymiques.

Nous avons retrouvé chez les patients traités par une monothérapie de lithium des rythmes plus amples et moins fractionnés au sein d'une journée, ainsi qu'un plus haut niveau d'activité diurne comparés à des patients traités par une monothérapie d'anticonvulsivants. Ces trois paramètres étaient par ailleurs similaires aux valeurs retrouvées dans un groupe de volontaires sains. Bien que soutenant l'idée que le lithium peut améliorer des rythmes circadiens altérés dans le TB1, certaines limites de notre étude ne nous ont pas permis de conclure formellement en faveur de cette hypothèse. En effet, nous n'avons pas confirmé ces résultats lors de l'analyse multivariée en lien avec une faible puissance statistique et de nombreux facteurs de confusion.

Mener une étude prospective étudiant l'évolution de paramètres actimétriques avant et après l'introduction de lithium serait donc d'un intérêt majeur. Ce type d'étude permettrait de s'affranchir de certaines limites de notre étude et pourrait répondre à l'existence d'un lien de causalité entre le lithium et l'amélioration des rythmes circadiens dans le TB1.

D'autre part, nous avons observé dans notre étude une meilleure qualité du sommeil (notamment un sommeil moins fragmenté) chez les patients bipolaires lorsque leur traitement incluait un APA. Les troubles du sommeil sont un problème récurrent dans le trouble bipolaire et constituent un facteur important de rechute. Ces données vont dans le sens d'études préexistantes suggérant un effet bénéfique des APA sur le sommeil dans le TB lors du traitement d'une phase dépressive. Explorer l'effet des APA sur la stabilisation du sommeil chez des patients bipolaires en phase d'euthymie est donc une piste de recherche importante, afin de mieux prévenir l'apparition de nouveaux épisodes thymiques.

## Bibliographie

---

1. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *J Physiol Paris*. 2013;107(4):278-285. doi:10.1016/j.jphysparis.2013.03.006
2. Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011;475(7354):27-30. doi:10.1038/475027a
3. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. - NLM Catalog - NCBI. Accessed August 18, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101604226>
5. Bellivier F, Marie-Claire C. Molecular Signatures of Lithium Treatment: Current Knowledge. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(5):212-219. doi:10.1055/a-0650-4820
6. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Nonresponse to reinstated lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry*. 1995;152(12):1810-1811. doi:10.1176/ajp.152.12.1810
7. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(2):375-389. doi:10.1038/npp.2010.192
8. Lau JYF, Eley TC. The genetics of mood disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:313-337. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131308
9. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder: A population-based study of 2 million nuclear families. *Lancet*. 2009;373(9659). doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6
10. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):820-829. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08010098
11. Harvey AG, Mullin BC, Hinshaw SP. Sleep and circadian rhythms in children and adolescents with bipolar disorder. *Dev Psychopathol*. 2006;18(4):1147-1168. doi:10.1017/S095457940606055X
12. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21 Suppl 4:S676-682. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.007
13. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. 2017;18(3):164-179. doi:10.1038/nrg.2016.150
14. Vitaterna MH, King DP, Chang AM, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science*. 1994;264(5159):719-725. doi:10.1126/science.8171325
15. Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF, Reppert SM. Two period Homologs: Circadian Expression and Photic Regulation in the Suprachiasmatic Nuclei. *Neuron*. 1997;19(6):1261-1269. doi:10.1016/S0896-6273(00)80417-1
16. Kume K, Zylka MJ, Sriram S, et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell*. 1999;98(2):193-205. doi:10.1016/s0092-8674(00)81014-4

17. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*. 2001;107(7):855-867. doi:10.1016/s0092-8674(01)00610-9
18. Schnell A, Albrecht U, Sandrelli F. Rhythm and mood: relationships between the circadian clock and mood-related behavior. *Behav Neurosci*. 2014;128(3):326-343. doi:10.1037/a0035883
19. Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int*. 2007;24(2):195-213. doi:10.1080/07420520701283693
20. Duffield GE. DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *J Neuroendocrinol*. 2003;15(10):991-1002. doi:10.1046/j.1365-2826.2003.01082.x
21. Hirano A, Fu Y-H, Ptáček LJ. The intricate dance of post-translational modifications in the rhythm of life. *Nat Struct Mol Biol*. 2016;23(12):1053-1060. doi:10.1038/nsmb.3326
22. Bellivier F, Geoffroy P-A, Etain B, Scott J. Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(6):747-763. doi:10.1517/14728222.2015.1018822
23. Iitaka C, Miyazaki K, Akaike T, Ishida N. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock. *J Biol Chem*. 2005;280(33):29397-29402. doi:10.1074/jbc.M503526200
24. Ko HW, Kim EY, Chiu J, Vanselow JT, Kramer A, Edery I. A hierarchical phosphorylation cascade that regulates the timing of PERIOD nuclear entry reveals novel roles for proline-directed kinases and GSK-3beta/SGG in circadian clocks. *J Neurosci*. 2010;30(38):12664-12675. doi:10.1523/JNEUROSCI.1586-10.2010
25. Kurabayashi N, Hirota T, Sakai M, Sanada K, Fukada Y. DYRK1A and glycogen synthase kinase 3beta, a dual-kinase mechanism directing proteasomal degradation of CRY2 for circadian timekeeping. *Mol Cell Biol*. 2010;30(7):1757-1768. doi:10.1128/MCB.01047-09
26. Sahar S, Zocchi L, Kinoshita C, Borrelli E, Sassone-Corsi P. Regulation of BMAL1 protein stability and circadian function by GSK3beta-mediated phosphorylation. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8561. doi:10.1371/journal.pone.0008561
27. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science*. 2006;311(5763):1002-1005. doi:10.1126/science.1121613
28. Mi S, Kk K, M S, Mp A. A serine cluster mediates BMAL1-dependent CLOCK phosphorylation and degradation. *Cell Cycle*. 2009;8(24):4138-4146. doi:10.4161/cc.8.24.10273
29. Meng Q-J, Logunova L, Maywood ES, et al. Setting clock speed in mammals: the CK1ε tau mutation in mice accelerates the circadian pacemaker by selectively destabilizing PERIOD proteins. *Neuron*. 2008;58(1):78-88. doi:10.1016/j.neuron.2008.01.019
30. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*. 1995;14(4):697-706. doi:10.1016/0896-6273(95)90214-7
31. Dacey DM, Liao H-W, Peterson BB, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*. 2005;433(7027):749-754. doi:10.1038/nature03387
32. Baver SB, Pickard GE, Sollars PJ, Pickard GE. Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. *European Journal of Neuroscience*. 2008;27(7):1763-1770. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06149.x
33. Kuhlman SJ, Silver R, Sauter JL, Bult-Ito A, McMahon DG. Phase Resetting Light Pulses Induce Per1 and Persistent Spike Activity in a Subpopulation of Biological Clock Neurons. *J Neurosci*. 2003;23(4):1441-1450. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-04-01441.2003

34. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res.* 2002;309(1):193-199. doi:10.1007/s00441-002-0585-0
35. Turek FW. Circadian neural rhythms in mammals. *Annu Rev Physiol.* 1985;47:49-64. doi:10.1146/annurev.ph.47.030185.000405
36. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002;418(6901):935-941. doi:10.1038/nature00965
37. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science.* 2000;289(5488):2344-2347. doi:10.1126/science.289.5488.2344
38. Kalsbeek A, Bruinstroop E, Yi CX, Klieverik LP, La Fleur SE, Fliers E. Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1212:114-129. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05800.x
39. Amaral FG do, Cipolla-Neto J, Amaral FG do, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2018;62(4):472-479. doi:10.20945/2359-3997000000066
40. Mashkov P, Beloev H, Gyoch B, Pencheva T. LED LAMP FOR APPLICATION IN MEDICAL CENTERS – DESIGN AND THERMAL MANAGEMENT. *Environment Technology Resources Proceedings of the International Scientific and Practical Conference.* 2017;3:207. doi:10.17770/etr2017vol3.2579
41. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev.* 2003;55(2):325-395. doi:10.1124/pr.55.2.2
42. Walton JC, Weil ZM, Nelson RJ. Influence of Photoperiod on Hormones, Behavior, and Immune Function. *Front Neuroendocrinol.* 2011;32(3):303-319. doi:10.1016/j.yfrne.2010.12.003
43. Yeim S, Boudebessé C, Etain B, Belliviera F. [Circadian markers and genes in bipolar disorder. ». 2015;41(4 Suppl 1):38–44.
44. Ciarleglio CM, Resuehr HES, McMahon DG. Interactions of the serotonin and circadian systems: nature and nurture in rhythms and blues. *Neuroscience.* 2011;197:8-16. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.09.036
45. Deurveilher S, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience.* 2005;130(1):165-183. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.08.030
46. Glass JD, Grossman GH, Farnbauch L, DiNardo L. Midbrain Raphe Modulation of Nonphotic Circadian Clock Resetting and 5-HT Release in the Mammalian Suprachiasmatic Nucleus. *J Neurosci.* 2003;23(20):7451-7460. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-20-07451.2003
47. Malek ZS, Dardente H, Pevet P, Raison S. Tissue-specific expression of tryptophan hydroxylase mRNAs in the rat midbrain: anatomical evidence and daily profiles. *Eur J Neurosci.* 2005;22(4):895-901. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04264.x
48. Roybal K, Theobald D, Graham A, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(15):6406-6411. doi:10.1073/pnas.0609625104
49. McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, et al. Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(26):9377-9381. doi:10.1073/pnas.0503584102
50. Naylor E, Bergmann BM, Krauski K, et al. The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *J Neurosci.* 2000;20(21):8138-8143.

51. Ashman SB, Monk TH, Kupfer DJ, et al. Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 1999;86(1):1-8. doi:10.1016/s0165-1781(99)00019-0
52. Rosa AR, Comes M, Torrent C, et al. Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1. doi:10.1186/2194-7511-1-6
53. Shen GH, Alloy LB, Abramson LY, Sylvia LG. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord.* 2008;10(4):520-529. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00583.x
54. Sylvia LG, Alloy LB, Hafner JA, Gauger MC, Verdon K, Abramson LY. Life Events and Social Rhythms in Bipolar Spectrum Disorders: A Prospective Study. *Behav Ther.* 2009;40(2):131-141. doi:10.1016/j.beth.2008.04.003
55. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disorders.* 2008;10(2):271-275. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00573.x
56. Boudebesse C, Lajnef M, Geoffroy PA, et al. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int.* 2013;30(8):1042-1049. doi:10.3109/07420528.2013.798330
57. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, et al. Circadian Phase Variation in Bipolar I Disorder. *Chronobiology International.* 2005;22(3):571-584. doi:10.1081/CBI-200062413
58. Wood J, Birmaher B, Axelson D, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res.* 2009;166(2-3):201-209. doi:10.1016/j.psychres.2008.03.003
59. Chung JK, Lee KY, Kim SH, et al. Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2012;10(2):110-116. doi:10.9758/cpn.2012.10.2.110
60. Sit DK, McGowan J, Wiltrout C, et al. Adjunctive Bright Light Therapy for Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2018;175(2):131-139. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16101200
61. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep.* 2007;30(4):519-529. doi:10.1093/sleep/30.4.519
62. Geoffroy PA, Scott J, Boudebesse C, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(2):89-99. doi:10.1111/acps.12367
63. Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7(2):176-186. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00187.x
64. Shou H, Cui L, Hickie I, et al. Dysregulation of objectively assessed 24-hour motor activity patterns as a potential marker for bipolar I disorder: results of a community-based family study. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1211. doi:10.1038/tp.2017.136
65. Lyall LM, Wyse CA, Graham N, et al. Association of disrupted circadian rhythmicity with mood disorders, subjective wellbeing, and cognitive function: a cross-sectional study of 91 105 participants from the UK Biobank. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(6):507-514. doi:10.1016/S2215-0366(18)30139-1
66. Nováková M, Praško J, Látalová K, Sládek M, Sumová A. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord.* 2015;17(3):303-314. doi:10.1111/bdi.12270

67. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur Psychiatry*. 2013;28(7):412-416. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.04.001
68. Nurnberger JI, Adkins S, Lahiri DK, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(6):572-579. doi:10.1001/archpsyc.57.6.572
69. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:187-206. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.07.013
70. Melo MCA, Garcia RF, Linhares Neto VB, et al. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2016;83:211-219. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.09.005
71. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish Twin Study of Manic-Depressive Disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 1977;130(4):330-351. doi:10.1192/bjp.130.4.330
72. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):497-502. doi:10.1001/archpsyc.60.5.497
73. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*. 2013;381(9875):1371-1379. doi:10.1016/S0140-6736(12)62129-1
74. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011;43(10):977-983. doi:10.1038/ng.943
75. Weissbrod O, Flint J, Rosset S. Estimating SNP-Based Heritability and Genetic Correlation in Case-Control Studies Directly and with Summary Statistics. *Am J Hum Genet*. 2018;103(1):89-99. doi:10.1016/j.ajhg.2018.06.002
76. Geoffroy PA, Boudebessé C, Henrion A, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes Brain Behav*. 2014;13(3):299-304. doi:10.1111/gbb.12103
77. Karthikeyan R, Marimuthu G, Ramasubramanian C, et al. Association of Per3 length polymorphism with bipolar I disorder and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2325-2330. doi:10.2147/NDT.S73765
78. Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *J Circad Rhythms*. 2009;7(1):2. doi:10.1186/1740-3391-7-2
79. Lee KY, Song JY, Kim SH, et al. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(7):1196-1201. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.06.010
80. McGrath CL, Glatt SJ, Sklar P, et al. Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2009;9:70. doi:10.1186/1471-244X-9-70
81. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(3):234-241. doi:10.1002/ajmg.b.30252
82. Soria V, Martínez-Amorós E, Escaramís G, et al. Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(6):1279-1289. doi:10.1038/npp.2009.230

83. Lachman HM, Pedrosa E, Petruolo OA, et al. Increase in GSK3 $\beta$  gene copy number variation in bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144B(3):259-265. doi:10.1002/ajmg.b.30498
84. Engelmann W. A Slowing Down of Circadian Rhythms by Lithium Ions. *Z Naturforsch*. 1973;28:733-736. doi:10.1515/znc-1973-11-1214
85. Hofmann K, G nderoth-Palmowski M, Wiedenmann G, Engelmann W. Further evidence for period lengthening effect of Li<sup>+</sup> on circadian rhythms. *Z Naturforsch, C, Biosci*. 1978;33(3-4):231-234. doi:10.1515/znc-1978-3-411
86. Kavaliers M. Period lengthening and disruption of socially facilitated circadian activity rhythms of goldfish by lithium. *Physiol Behav*. 1981;27(4):625-628. doi:10.1016/0031-9384(81)90233-x
87. Kripke DF, Wyborney VG. Lithium slows rat circadian activity rhythms. *Life Sci*. 1980;26(16):1319-1321. doi:10.1016/0024-3205(80)90091-0
88. McEachron DL, Kripke DF, Wyborney VG. Lithium promotes entrainment of rats to long circadian light-dark cycles. *Psychiatry Res*. 1981;5(1):1-9. doi:10.1016/0165-1781(81)90055-x
89. Nagayama H. Chronic administration of imipramine and lithium changes the phase-angle relationship between the activity and core body temperature circadian rhythms in rats. *Chronobiol Int*. 1996;13(4):251-259. doi:10.3109/07420529609020905
90. Possidente B, Exner RH. Gene-dependent effect of lithium on circadian rhythms in mice (*Mus musculus*). *Chronobiol Int*. 1986;3(1):17-21. doi:10.3109/07420528609083155
91. Hafen T, Wollnik F. Effect of lithium carbonate on activity level and circadian period in different strains of rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994;49(4):975-983. doi:10.1016/0091-3057(94)90252-6
92. Klemfuss H, Kripke DF. Antimanic drugs stabilize hamster circadian rhythms. *Psychiatry Res*. 1995;57(3):215-222. doi:10.1016/0165-1781(95)02687-r
93. McEachron DL, Kripke DF, Hawkins R, Haus E, Pavlinac D, Deftos L. Lithium delays biochemical circadian rhythms in rats. *Neuropsychobiology*. 1982;8(1):12-29. doi:10.1159/000117873
94. Subramanian P, Menon VP, Arokiam FV, Rajakrishnan V, Balamurugan E. Lithium modulates biochemical circadian rhythms in Wistar rats. *Chronobiol Int*. 1998;15(1):29-38. doi:10.3109/07420529808998667
95. McQuillin A, Rizig M, Gurling HMD. A microarray gene expression study of the molecular pharmacology of lithium carbonate on mouse brain mRNA to understand the neurobiology of mood stabilization and treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(8):605-617. doi:10.1097/FPC.0b013e328011b5b2
96. Osland TM, Fern  J, H vik B, et al. Lithium differentially affects clock gene expression in serum-shocked NIH-3T3 cells. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2011;25(7):924-933. doi:10.1177/0269881110379508
97. Schnell A, Sandrelli F, Ranc V, et al. Mice lacking circadian clock components display different mood-related behaviors and do not respond uniformly to chronic lithium treatment. *Chronobiol Int*. 2015;32(8):1075-1089. doi:10.3109/07420528.2015.1062024
98. Noguchi T, Lo K, Diemer T, Welsh DK. Lithium effects on circadian rhythms in fibroblasts and suprachiasmatic nucleus slices from Cry knockout mice. *Neurosci Lett*. 2016;619:49-53. doi:10.1016/j.neulet.2016.02.030
99. Sawai Y, Okamoto T, Muranaka Y, et al. In vivo evaluation of the effect of lithium on peripheral circadian clocks by real-time monitoring of clock gene expression in near-freely moving mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):10909. doi:10.1038/s41598-019-47053-3

100. Plyte SE, Hughes K, Nikolakaki E, Pulverer BJ, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3: functions in oncogenesis and development. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1114(2-3):147-162. doi:10.1016/0304-419x(92)90012-n
101. Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature*. 1995;378(6559):785-789. doi:10.1038/378785a0
102. Stambolic V, Woodgett JR. Mitogen inactivation of glycogen synthase kinase-3 beta in intact cells via serine 9 phosphorylation. *Biochem J*. 1994;303 ( Pt 3):701-704. doi:10.1042/bj3030701
103. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(16):8455-8459. doi:10.1073/pnas.93.16.8455
104. Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr Biol*. 1996;6(12):1664-1668. doi:10.1016/s0960-9822(02)70790-2
105. Martinek S, Inonog S, Manoukian AS, Young MW. A role for the segment polarity gene shaggy/GSK-3 in the Drosophila circadian clock. *Cell*. 2001;105(6):769-779. doi:10.1016/s0092-8674(01)00383-x
106. Padiath QS, Paranjpe D, Jain S, Sharma VK. Glycogen synthase kinase 3beta as a likely target for the action of lithium on circadian clocks. *Chronobiol Int*. 2004;21(1):43-55. doi:10.1081/cbi-120027981
107. Dokucu ME, Yu L, Taghert PH. Lithium- and valproate-induced alterations in circadian locomotor behavior in Drosophila. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(12):2216-2224. doi:10.1038/sj.npp.1300764
108. Iwahana E, Akiyama M, Miyakawa K, et al. Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 protein expression in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci*. 2004;19(8):2281-2287. doi:10.1111/j.0953-816X.2004.03322.x
109. Iwahana E, Hamada T, Uchida A, Shibata S. Differential effect of lithium on the circadian oscillator in young and old hamsters. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354(3):752-756. doi:10.1016/j.bbrc.2007.01.042
110. Kaladchibachi SA, Doble B, Anthopoulos N, Woodgett JR, Manoukian AS. Glycogen synthase kinase 3, circadian rhythms, and bipolar disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium. *J Circadian Rhythms*. 2007;5:3. doi:10.1186/1740-3391-5-3
111. Lavoie J, Hébert M, Beaulieu J-M. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  haploinsufficiency lengthens the circadian locomotor activity period in mice. *Behav Brain Res*. 2013;253:262-265. doi:10.1016/j.bbr.2013.08.001
112. Hirota T, Lewis WG, Liu AC, Lee JW, Schultz PG, Kay SA. A chemical biology approach reveals period shortening of the mammalian circadian clock by specific inhibition of GSK-3beta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(52):20746-20751. doi:10.1073/pnas.0811410106
113. Li J, Lu W-Q, Beesley S, Loudon ASI, Meng Q-J. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33292. doi:10.1371/journal.pone.0033292
114. Yu W, Greenberg ML. Inositol depletion, GSK3 inhibition and bipolar disorder. *Future Neurol*. 2016;11(2):135-148. doi:10.2217/fnl-2016-0003
115. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem J*. 1982;206(3):587-595. doi:10.1042/bj2060587
116. Hallcher LM, Sherman WR. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem*. 1980;255(22):10896-10901.

117. Wei H, Landgraf D, Wang G, McCarthy MJ. Inositol polyphosphates contribute to cellular circadian rhythms: Implications for understanding lithium's molecular mechanism. *Cell Signal*. 2018;44:82-91. doi:10.1016/j.cellsig.2018.01.001
118. Kippert F. Lithium affects the ultradian clock of *Schizosaccharomyces pombe* by inhibition of inositol monophosphatase. *Biochem Soc Trans*. 1997;25(4):S602. doi:10.1042/bst025s602
119. Kippert F. The ultradian clocks of eukaryotic microbes: timekeeping devices displaying a homeostasis of the period. *Chronobiol Int*. 1997;14(5):469-479. doi:10.3109/07420529709001469
120. Kim SH, Yu HS, Park HG, et al. Egr1 regulates lithium-induced transcription of the Period 2 (PER2) gene. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):1969-1979. doi:10.1016/j.bbadis.2013.06.010
121. Kromkowski J, Hignite H, Morr e DM, Morr e DJ. Response to lithium of a cell surface ECTO-NOX protein with time-keeping characteristics. *Neurosci Lett*. 2008;438(1):121-125. doi:10.1016/j.neulet.2008.04.001
122. Morr e DJ, Chueh P-J, Pletcher J, Tang X, Wu L-Y, Morr e DM. Biochemical basis for the biological clock. *Biochemistry*. 2002;41(40):11941-11945. doi:10.1021/bi020392h
123. Seggie J, Werstiuk E, Grotta L, Brown GM. Chronic lithium treatment and twenty-four hour rhythm of serum prolactin, growth hormone and melatonin in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983;7(4-6):827-830. doi:10.1016/0278-5846(83)90076-3
124. Yocca FD, de Paul Lynch V, Friedman E. Effect of chronic lithium treatment on rat pineal rhythms: N-acetyltransferase, N-acetylserotonin and melatonin. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983;226(3):733-737.
125. McEachron DL, Kripke DF, Sharp FR, Lewy AJ, McClellan DE. Lithium effects on selected circadian rhythms in rats. *Brain Res Bull*. 1985;15(3):347-350. doi:10.1016/0361-9230(85)90162-5
126. Seggie J, Werstiuk ES, Grotta L. Lithium and circadian patterns of melatonin in the retina, hypothalamus, pineal and serum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987;11(2-3):325-334. doi:10.1016/0278-5846(87)90077-7
127. Pablos MI, Santaolaya MJ, Agapito MT, Recio JM. Influence of lithium salts on chick pineal gland melatonin secretion. *Neurosci Lett*. 1994;174(1):55-57. doi:10.1016/0304-3940(94)90117-1
128. Kafka MS, Wirz-Justice A, Naber D, Marangos PJ, O'Donohue TL, Wehr TA. Effect of lithium on circadian neurotransmitter receptor rhythms. *Neuropsychobiology*. 1982;8(1):41-50. doi:10.1159/000117876
129. Maggi A, Enna SJ. Regional alterations in rat brain neurotransmitter systems following chronic lithium treatment. *J Neurochem*. 1980;34(4):888-892. doi:10.1111/j.1471-4159.1980.tb09662.x
130. Khalsa SB, Michel S, Block GD. The effects of lithium on a neuronal in vitro circadian pacemaker. *Chronobiol Int*. 1993;10(5):321-330. doi:10.3109/07420529309064486
131. Abe M, Herzog ED, Block GD. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport*. 2000;11(14):3261-3264. doi:10.1097/00001756-200009280-00042
132. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(6):1583-1586. doi:10.1073/pnas.69.6.1583
133. Reghunandanan V, Badgaiyan RD, Marya RK, Reghunandanan R, Maini BK. Lithium chloride SCN injection alters the circadian rhythm of food intake. *Chronobiol Int*. 1989;6(2):123-129. doi:10.3109/07420528909064622
134. LeSauter J, Silver R. Lithium lengthens the period of circadian rhythms in lesioned hamsters bearing SCN grafts. *Biol Psychiatry*. 1993;34(1-2):75-83. doi:10.1016/0006-3223(93)90259-g

135. Dzirasa K. Lithium Ameliorates Nucleus Accumbens Phase-Signaling Dysfunction in a Genetic Mouse Model of Mania ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(48):16314–23.
136. Honma K, Honma S. The SCN-independent clocks, methamphetamine and food restriction. *European Journal of Neuroscience*. 2009;30(9):1707-1717. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06976.x
137. Natsubori A, Honma K, Honma S. Differential responses of circadian Per2 rhythms in cultured slices of discrete brain areas from rats showing internal desynchronisation by methamphetamine. *European Journal of Neuroscience*. 2013;38(4):2566-2571. doi:10.1111/ejn.12265
138. Yoshikawa T, Honma S. Lithium lengthens circadian period of cultured brain slices in area specific manner. *Behav Brain Res*. 2016;314:30-37. doi:10.1016/j.bbr.2016.07.045
139. Tupin JP. Certain Circadian Rhythms in Manic-Depressives and their Response to Lithium. *IPD*. 1970;5:227-232. doi:10.1159/000468102
140. Mellerup ET, Widding A, Wildschjødzt G, Rafaelsen OJ. Lithium effect on temperature rhythm in psychiatric patients. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1978;42(2):125-129. doi:10.1111/j.1600-0773.1978.tb02179.x
141. Johnsson A, Engelmann W, Pflug B, Klemke W. Influence of lithium ions on human circadian rhythms. *Z Naturforsch, C, Biosci*. 1980;35(5-6):503-507. doi:10.1515/znc-1980-5-623
142. Katzenberg D, Young T, Finn L, et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep*. 1998;21(6):569-576. doi:10.1093/sleep/21.6.569
143. Benedetti F. Actimetric Evidence That CLOCK 3111 T/C SNP Influences Sleep and Activity Patterns in Patients Affected by Bipolar Depression ». *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144B(5):631–35.
144. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca P-M, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;204:32-39. doi:10.1016/j.jad.2016.06.015
145. Hwang JY, Choi J-W, Kang S-G, Hwang SH, Kim SJ, Lee YJ. Comparison of the Effects of Quetiapine XR and Lithium Monotherapy on Actigraphy-Measured Circadian Parameters in Patients With Bipolar II Depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(3):351-354. doi:10.1097/JCP.0000000000000699
146. Salvatore P, Ghidini S, Zita G, et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):256-265. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00505.x
147. Hallam KT, Olver JS, Horgan JE, McGrath C, Norman TR. Low doses of lithium carbonate reduce melatonin light sensitivity in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(2):255-259. doi:10.1017/S1461145704004894
148. Campos-de-Sousa S, Guindalini C, Tondo L, et al. Nuclear Receptor Rev-Erb- $\alpha$  Circadian Gene Variants and Lithium Carbonate Prophylaxis in Bipolar Affective Disorder. *J Biol Rhythms*. 2010;25(2):132-137. doi:10.1177/0748730410362713
149. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e32091. doi:10.1371/journal.pone.0032091
150. Rybakowski JK, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, Wojcicka M, Michalak M, Losy J. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *J Affect Disord*. 2013;146(2):286-289. doi:10.1016/j.jad.2012.07.019
151. Geoffroy PA, Etain B, Lajnef M, et al. Circadian genes and lithium response in bipolar disorders: associations with PPARGC1A (PGC-1 $\alpha$ ) and RORA. *Genes Brain Behav*. 2016;15(7):660-668. doi:10.1111/gbb.12306

152. McCarthy MJ, Wei H, Marnoy Z, et al. Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e318. doi:10.1038/tp.2013.90
153. McCarthy MJ, Le Roux MJ, Wei H, Beesley S, Kelsoe JR, Welsh DK. Calcium channel genes associated with bipolar disorder modulate lithium's amplification of circadian rhythms. *Neuropharmacology*. 2016;101:439-448. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.10.017
154. McCarthy MJ, Wei H, Landgraf D, Le Roux MJ, Welsh DK. Disinhibition of the extracellular-signal-regulated kinase restores the amplification of circadian rhythms by lithium in cells from bipolar disorder patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(8):1310-1319. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.05.003
155. McCarthy MJ. Chronotype and Cellular Circadian Rhythms Predict the Clinical Response to Lithium Maintenance Treatment in Patients with Bipolar Disorder ». *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(3):620–28.
156. Fries GR, Colpo GD, Monroy-Jaramillo N, et al. Distinct lithium-induced gene expression effects in lymphoblastoid cell lines from patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(11):1110-1119. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.09.003
157. Geoffroy PA, Curis E, Courtin C, et al. Lithium response in bipolar disorders and core clock genes expression. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(8):619-632. doi:10.1080/15622975.2017.1282174
158. Takahata S, Ozaki T, Mimura J, Kikuchi Y, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y. Transactivation mechanisms of mouse clock transcription factors, mClock and mArnt3. *Genes Cells*. 2000;5(9):739-747. doi:10.1046/j.1365-2443.2000.00363.x
159. Duong HA, Robles MS, Knutti D, Weitz CJ. A molecular mechanism for circadian clock negative feedback. *Science*. 2011;332(6036). doi:10.1126/science.1196766
160. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J*. 2001;20(24):6969-6978. doi:10.1093/emboj/20.24.6969
161. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013;93(1):107-135. doi:10.1152/physrev.00016.2012
162. Lemoine P, Fondarai J, Faivre T. Valpromide increases amplitude of heart rate circadian rhythm in remitted bipolar and unipolar disorders. A placebo-controlled study. *Eur Psychiatry*. 2000;15(7):424-432.
163. Hallam KT, Olver JS, Norman TR. Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(7):1400-1404. doi:10.1038/sj.npp.1300739
164. Dokucu ME, Yu L, Taghert PH. Lithium- and valproate-induced alterations in circadian locomotor behavior in *Drosophila*. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(12):2216-2224. doi:10.1038/sj.npp.1300764
165. Johansson A-S, Brask J, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GBS. Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of Period2::Luciferase. *J Biol Rhythms*. 2011;26(6):541-551. doi:10.1177/0748730411419775
166. Griggs CA, Malm SW, Jaime-Frias R, Smith CL. Valproic acid disrupts the oscillatory expression of core circadian rhythm transcription factors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;339:110-120. doi:10.1016/j.taap.2017.12.005
167. Landgraf D, Joiner WJ, McCarthy MJ, et al. The mood stabilizer valproic acid opposes the effects of dopamine on circadian rhythms. *Neuropharmacology*. 2016;107:262-270. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.03.047
168. Moriya S, Tahara Y, Sasaki H, et al. Effect of quetiapine on Per1, Per2, and Bmal1 clock gene expression in the mouse amygdala and hippocampus. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(3):329-332.

169. Mokros Ł, Karbownik MS, Nowakowska-Domagala K, et al. Haloperidol, but not olanzapine, may affect expression of PER1 and CRY1 genes in human glioblastoma cell line. *Biol Rhythm Res.* 2016;47(6):865-871. doi:10.1080/09291016.2016.1202379
170. Todder D, Caliskan S, Baune BT. Night Locomotor Activity and Quality of Sleep in Quetiapine-Treated Patients with Depression ». *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2006;26(6):638–42.
171. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol.* 2007;22(1):1-9. doi:10.1002/hup.817
172. Kim SJ, Lee YJ, Lee Y-JG, Cho S-J. Effect of Quetiapine XR on Depressive Symptoms and Sleep Quality Compared with Lithium in Patients with Bipolar Depression ». *Journal of Affective Disorders.* 2014;157:33–40.
173. Rock PL, Goodwin GM, Wulff K, McTavish SFB, Harmer CJ. Effects of short-term quetiapine treatment on emotional processing, sleep and circadian rhythms. *J Psychopharmacol (Oxford).* 2016;30(3):273-282. doi:10.1177/0269881115626336
174. Gorwood P, LeStrat Y, Wohl M. [Comorbid addictions in bipolar disorder]. *Encephale.* 2008;34 Suppl 4:S138-142. doi:10.1016/S0013-7006(08)80624-0
175. Ibáñez V, Silva J, Navarro E, Cauli O. Sleep assessment devices: types, market analysis, and a critical view on accuracy and validation. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(12):1041-1052. doi:10.1080/17434440.2019.1693890
176. Osland TM. Lithium Differentially Affects Clock Gene Expression in Serum-Shocked NIH-3T3 Cells ». *Journal of Psychopharmacology.* 2011;25(7):924–33.
177. Geoffroy PA. Circadian Genes and Lithium Response in Bipolar Disorders: Associations with PPARGC1A (PGC-1 $\alpha$ ) and RORA ». *Genes, Brain, and Behavior.* 2016;15(7):660–68.
178. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK. A Survey of Genomic Studies Supports Association of Circadian Clock Genes with Bipolar Disorder Spectrum Illnesses and Lithium Response ». *PloS One.* 2012;7(2):32091.

Thymorégulateurs, sommeil et rythmes circadiens : une étude actimétrique observationnelle chez des patients ayant un TB1 en phase d'euthymie

Les Troubles Bipolaires sont des maladies sévères, dont la physiopathologie est complexe. Les mécanismes d'action des traitements thymorégulateurs sont encore mal compris. Le manque de marqueurs de réponse thérapeutique est une source majeure de morbidité. Les altérations des rythmes circadiens et de l'horloge biologique sont centrales dans la physiopathologie des TB. Différents arguments issus des études précliniques font penser que le lithium a une action chronobiologique, c'est-à-dire qu'il aurait un impact sur le fonctionnement de l'horloge biologique et sur les rythmes circadiens. Cependant, l'impact du lithium sur les rythmes circadiens chez l'homme et plus particulièrement dans le TB est encore peu exploré à ce jour. L'actimétrie est une technique facile d'accès permettant une mesure objective du rythme circadien de l'activité et de l'alternance veille/sommeil en milieu écologique chez l'homme. Notre objectif principal est de savoir si le lithium est associé à une meilleure qualité des rythmes circadiens dans le TB1 en phase d'euthymie, comparativement aux anticonvulsivants (AC) et aux antipsychotiques atypiques (APA). Nous avons retrouvé en univarié des arguments suggérant une association entre le lithium et un rythme circadien de l'activité moins fragmenté et plus ample. Certaines limites méthodologiques importantes de l'étude empêchent de conclure formellement en ce sens (petite taille d'échantillon, faible puissance statistique). Nous suggérons également que les APA pourraient avoir un effet bénéfique sur le sommeil. Aucune association entre AC, sommeil et rythmes circadiens n'est mise en évidence en actigraphie.

Mots clés : Troubles Bipolaires ; lithium ; thymorégulateurs ; rythmes circadiens ; sommeil ; actimétrie ; horloge biologique

Sleep/wake pattern, circadian rhythms and mood stabilizers: an actimetry study in euthymic patients with Bipolar Disorder type 1

Abstract: Bipolar Disorder (BD) is a severe psychiatric illness, causing major morbidity of often young patients. The physiopathology of BD is still widely unknown to date. The molecular mechanisms underlying mood stabilizers therapeutic action are complex and poorly understood. The actual lack of accurate markers of response to mood stabilizers is a major issue, depriving patients of years of efficient medications. The biological clock and circadian rhythms alterations are thought to play a crucial role in BD physiopathology. Strong data from preclinical studies show that lithium acts as a chronobiological agent. Lithium can indeed modulate the functioning of the internal biological clock and though regulate circadian rhythms. However, the question of whether lithium can act similarly on the circadian rhythms of patients suffering from BD is still to explore. Actimetry is a very easy way of measuring the activity circadian rhythm of patients at home for several weeks. The main objective in this study is to compare the circadian activity rhythm of euthymic BD patients treated with lithium versus other mood stabilizers. We found that lithium might be associated with less fragmented and more ample circadian rhythm within a day. Atypical antipsychotics may be associated with a greater sleep quality as assessed with actigraphy. None of the sleep or circadian parameters associate with anticonvulsants. However, these results must be taken with caution due to strong limitations (mainly confusion factors and lack of statistical power).

Keywords: Bipolar Disorders ; lithium ; mood stabilizers ; circadian rhythms ; sleep/wake pattern ; actimetry ; biological clock

**Université Paris Descartes**  
**Faculté de Médecine Paris Descartes**  
**15, rue de l'École de Médecine**  
**75270 Paris cedex 06**