



**HAL**  
open science

# La réponse au Lithium chez les patients bipolaires présentant un phénotype neurodéveloppemental

Uma Farr

► **To cite this version:**

Uma Farr. La réponse au Lithium chez les patients bipolaires présentant un phénotype neurodéveloppemental. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04119361

**HAL Id: dumas-04119361**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04119361v1>**

Submitted on 6 Jun 2023

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**La réponse au Lithium chez les patients bipolaires présentant un phénotype  
neurodéveloppemental**

**T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 2 Juin 2023**

**Par Madame Uma FARR**

**Née le 1er mai 1996 à Paris 12eme (75)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur NAUDIN Jean**

**Président**

**Monsieur le Professeur CERMOLACCE Michel**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur LEFRERE Antoine**

**Assesseur**

**Madame le Docteur LELLOUCHE Barbara**

**Assesseur**

**Madame le Docteur HOUCINAT Mouna**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

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

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

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

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

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

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## EMERITAT

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

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

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

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

### 2015

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

## EMERITAT

### 2016

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

### 2017

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

### 2018

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

### 2019

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

### 2020

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



**EMERITAT****2020**

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

**2021**

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

**2020****2022**

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>		<b>DOCTEURS HONORIS CAUSA</b>
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert  
ALIMI Yves  
AMABILE Philippe  
*AMBROSI Pierre Surnombre*  
ANDRE Nicolas  
ARGENSON Jean-Noël  
ASTOUL Philippe  
ATTARIAN Shahram  
AUDOUIN Bertrand  
AUQUIER Pascal  
AVIERINOS Jean-François  
AZULAY Jean-Philippe  
*BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022*  
BARLIER-SETTI Anne  
BARLOGIS Vincent  
BARTHET Marc  
BARTOLI Christophe  
BARTOLI Jean-Michel  
BARTOLI Michel  
BARTOLOMEI Fabrice  
BASTIDE Cyrille  
BELIARD-LASSERRE Sophie  
BENSOUSSAN Laurent  
BERBIS Philippe  
BERBIS Julie  
BERDAH Stéphane  
BEROUD Christophe  
BERTRAND Baptiste  
BERTUCCI François  
BEYER-BERJOT Laura  
BLAISE Didier  
BLIN Olivier  
BLONDEL Benjamin  
BOISSIER Romain  
BONIN/GUILLAUME Sylvie  
BONELLO Laurent  
BONNET Jean-Louis  
*BOUFI Mourad*  
BOYER Laurent  
BREGEON Fabienne  
BRETTELE Florence  
BROUQUI Philippe  
BRUDER Nicolas  
BRUE Thierry  
BRUNET Philippe  
BURTEY Stéphane  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CERMOLACCE Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle  
CHARREL Rémi  
CHAUMOITRE Kathia  
CHIARONI Jacques  
CHINOT Olivier  
CHOSSEGROS Cyrille  
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis  
COURBIERE Blandine  
CRAVELLO Ludovic  
CUISSSET Thomas  
DA FONSECA David  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia  
DANIEL Laurent  
DARMON Patrice  
DAUMAS Aurélie  
DAVID Thierry  
D'ERCOLE Claude  
D'JOURNO Xavier  
DEHARO Jean-Claude  
DELAPORTE Emmanuel  
*DENIS Danièle Surnombre*  
DEVILLIER Raynier  
DISDIER Patrick  
DODDOLI Christophe  
DRANCOURT Michel  
DUBUS Jean-Christophe  
DUFFAUD Florence  
DUFOUR Henry  
DUSSOL Bertrand  
EBBO Mikaël  
EUSEBIO Alexandre  
FABRE Alexandre  
FAKHRY Nicolas  
FAURE Alice  
FELICIAN Olivier  
FENOLLAR Florence  
FLECHER Xavier  
FOUILLOUX Virginie  
FOURNIER Pierre-Edouard  
FRANCESCHI Frédéric  
FUENTES Stéphane  
GABERT Jean  
GABORIT Bénédicte  
GAINNIER Marc  
*GARCIA Stéphane disponibilité*  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GAUDY-MARQUESTE Caroline  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine  
GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte  
GONCALVES Anthony  
GONZALEZ Jean- Michel  
GAILLON Thomas  
GRANEL/REY Brigitte  
GRANDVAL Philippe  
GREILLIER Laurent  
*GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022*  
GUEDJ Eric  
GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HOUVENAEGHEL Gilles  
HRAIECH Sami  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIELLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
*LEVY Nicolas disponibilité*  
LOOSVELD Marie  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
*MICHELET Pierre disponibilité*  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia  
PAGANELLI Franck  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PERRIN Jeanne  
PESENTI Sébastien  
PETIT Philippe  
PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Héléne
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

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

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

APPAY Romain (MCU-PH)  
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

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

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

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

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

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

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

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

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

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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



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

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
 et Technologies de Communication 4604**

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

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

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

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

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

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

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

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

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

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (MCU PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

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

GAUDRY Marine (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
*GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022*  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

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

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

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

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

*MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022*

#### IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

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

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

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

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

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

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

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903***BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804***AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

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

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier,

Le Professeur Jean NAUDIN, de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accordé de l'intérêt à mon travail. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Le Docteur Antoine LEFRERE, de me faire l'honneur de diriger cette thèse, et de m'avoir accompagné avec engouement tout au long de ce travail. Merci de m'avoir fait confiance.

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

Le Docteur Barbara LELLOUCHE, d'avoir accepté de faire partie de ce jury. C'est un honneur d'être la première personne à soutenir sa thèse devant vous.

Le Docteur Mouna HOUCINAT, de faire partie de ce jury. Merci d'avoir été là depuis mes débuts en psychiatrie et de m'avoir accompagnée dans tous les moments importants depuis.

A **mes parents**, pour leur amour et leur confiance aveugle, pour notre parcours de vie atypique qui ont fait de moi la personne que je suis.

A ma mère, qui a toujours été une force à mes côtés et qui je sais, sera toujours là pour moi.

A mon père, que j'admire. Merci pour ta présence et ton amour qui m'accompagnent à chaque instant.

A **Tara**, à qui je peux tout dire et pour qui je ferais n'importe quoi. Je t'aime jusqu'au temps des dinosaures et plus encore.

A à mes **grand parents**, pour leur soutien et leur amour inconditionnels. Je ne serais pas là aujourd'hui sans vous. Vous m'avez toujours donné tout ce que vous avez pu et plus encore.

A ma grand-mère, qui n'ose pas appeler mais qui décroche toujours.

A mon grand-père, qui n'est plus là aujourd'hui mais qui sera toujours près de moi.

A **Isa**, auprès de qui je trouve toujours une oreille attentive et aimante. Les années passent et ne font que nous rapprocher.

A **Thierry**, tes conseils avisés, ta présence rassurante et aimante me permettent de me dépasser.

A **Alvar** et **Prunelle**. On dit que les amis sont la famille qu'on choisit, avec vous c'est un peu des deux.

A **Thomas**, je sais que derrière ton côté cynique se cache un cœur d'artichaut dans lequel j'ai réussi à me faire une petite place. A nous. A l'insoutenable légèreté de l'être.

A **Sarah**, mon amie de toujours. Du Venezuela à Marseille, la distance n'aura jamais étioilé le lien qui nous unit. Je suis heureuse de pouvoir être à tes côtes dans tous les moments important de nos vies.

A **Céline**, merci d'être la personne forte et droite que tu es. Merci de me connaître si bien et de m'aiguiller quand je m'égare. Je te souhaite tout le meilleur.



A **Mathilde** pour tous les diners préparés avec amour, les heures à discuter attablées autour d'un café. Merci d'être une épaule sur qui compter.

A **Alizée**, mon acolyte de médecine qui est devenue tellement plus. A nos sorties en bombe remplaçant les séances de révision, à nos fous rires et nos longues discussions refaisant le monde. Et surtout, à notre voyage à Bali.

A **Alexandre**, pour tes conseils précieux et ton humour sans faille.

A **Ophélie**, que j'ai l'impression de connaître depuis toujours. Merci de mettre des paillettes dans ma vie.

A **Emma**, pour les cafés au soleil, pour les chansons au piano, pour les séances de yoga et pour les verres impromptus. Merci de me montrer qu'il est toujours possible de suivre sa voix.

A **Pauline**, que je n'ai pas rencontrée tout de suite mais que j'ai trouvée au bon moment. Merci de m'emmener dans tes diverses aventures, que ce soit en bivouac ou en soirée.

A **Odile**, merci de me sortir de ma zone de confort, merci pour nos escapades à travers l'Europe en bus de nuit et pour les moments hors du temps qui me remplissent de gratitude.

A **Garance** et **Arnaud**, qui complètent la bande. J'espère vous voir plus souvent à l'avenir.

A **Amaury**, avec qui on aura fait les quatre cent coups.

A **Fanny** et **Béné**, pour votre aide dans ce travail de thèse et surtout pour tous les bons moments passés à côté. Ce dernier stage n'aurait pas été le même sans vous.

A **Guirec**, qui n'était pas sûr d'avoir sa place ici, mais qui a toute sa place dans ma vie.



## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Contexte scientifique</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Le trouble bipolaire</b> .....	<b>8</b>
1.1.1 Histoire, évolution des classifications et définitions actuelles .....	8
1.1.2 Hétérogénéité clinique des troubles bipolaires .....	10
1.1.2.1 Age de début des troubles.....	10
1.1.2.2 Symptomatologie .....	11
1.1.2.3 Évolution .....	12
1.1.2.4 Comorbidités .....	12
1.1.2.5 Réponse au traitement pharmacologique .....	12
<b>1.2 Hypothèse neurodéveloppementale dans le trouble bipolaire</b> .....	<b>15</b>
1.2.1 Le neurodéveloppement .....	15
1.2.2 Les troubles du neurodéveloppement .....	17
1.2.3 Hypothèse neurodéveloppementale dans le trouble bipolaire .....	17
1.2.3.1 Arguments génétiques et épigénétiques .....	17
1.2.3.2 Facteurs pré et périnataux.....	21
1.2.3.3 Facteurs survenant pendant l'enfance et l'adolescence .....	22
1.2.3.4 Anomalies de la morphologie cérébrale .....	22
1.2.3.5 Comorbidités et anomalies cognitives précoces.....	24
1.2.3.6 Arguments cliniques .....	25
<b>1.3 Hypothèses et objectifs</b> .....	<b>27</b>
<b>2 Matériels et méthodes</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1 Patients</b> .....	<b>28</b>
<b>2.2 Données démographiques et cliniques</b> .....	<b>28</b>
<b>2.3 Critères d'éligibilité</b> .....	<b>28</b>
<b>2.4 Mesure de la charge neurodéveloppementale</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5 Mesure de la réponse au Lithium</b> .....	<b>30</b>
<b>2.6 Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires</b> .....	<b>32</b>
<b>2.7 Statistiques</b> .....	<b>32</b>
<b>3 Résultats</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1 Caractéristiques démographiques</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2 Analyses univariées</b> .....	<b>34</b>
<b>3.3 Analyses multivariées</b> .....	<b>36</b>
<b>4 Discussion</b> .....	<b>38</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>44</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>53</b>

## Introduction

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique chronique qui représente un enjeu de santé publique, en raison de sa fréquence et de sa sévérité.

Avec un taux de prévalence entre 1 et 3% selon les études (1,2), le trouble bipolaire représente la 6<sup>ème</sup> cause de handicap dans le monde (3).

Il s'agit d'une des principales causes de handicap notamment chez les jeunes adultes.

De plus le trouble bipolaire présente un taux élevé de mortalité : les épisodes de crises aiguës pouvant être marqués par des symptômes psychiatriques sévères et des mises en danger, avec un risque suicidaire important (4–6).

A cela s'ajoutent des troubles cognitifs et fonctionnels, et une diminution majeure de l'autonomie des patients, persistants en phase intercritique (7).

Le retard diagnostique du trouble bipolaire entraîne des retards de prise en charge et de traitement adapté, avec une durée de pathologie non traitée moyenne de 10 ans, pouvant s'élever jusqu'à 13 ans pour les troubles se déclarant par un épisode dépressif (8).

L'étiopathogénie du trouble bipolaire n'est pas entièrement comprise, il s'agit en effet d'un trouble à déterminisme complexe, où sont intriqués des facteurs de vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux multiples (9).

A cela peuvent s'ajouter des comorbidités psychiatriques, diversifiant encore davantage les tableaux cliniques.

Parmi celles-ci on peut citer les troubles de la personnalité, les troubles anxieux, les troubles liés à l'usage de substances, les troubles du comportement alimentaire et le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (10).

Il en résulte un trouble hétérogène sur le plan clinique avec des différences d'évolution naturelle et de pronostic, qui sont difficiles à appréhender en pratique. La prise en charge du trouble bipolaire est également complexifiée par l'hétérogénéité de réponses au traitement pharmacologique chez les patients.

Apparaît alors la nécessité d'une stratification des troubles bipolaires en sous-groupes homogènes, afin d'améliorer la compréhension des processus physiopathologiques sous-

jacents et d'optimiser la prise en charge des patients, en déterminant par exemple des facteurs prédictifs de la réponse au traitement.

Dans cet objectif, l'une des hypothèses étiologiques intéressante est celle d'une origine neurodéveloppementale aux troubles psychiatriques (11).

Les études sur le sujet concordent à dire que des altérations des processus de maturation cérébrale peuvent être impliqués dans l'apparition ultérieure de troubles mentaux, pendant l'adolescence ou chez les jeunes adultes.

Cette hypothèse, bien détaillée dans la schizophrénie, retrouve par exemple des similitudes génétiques entre la schizophrénie et d'autres troubles neurodéveloppementaux comme le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, les déficiences intellectuelles et les troubles du spectre autistique (12,13).

Cette hypothèse fait encore l'objet de recherche dans le trouble bipolaire mais des études récentes montrent qu'il existe des anomalies de trajectoires neurodéveloppementales qui pourraient être impliquées dans la physiopathologie de certains patients présentant un trouble bipolaire (14).

Ce travail de thèse a comme objectif de s'intéresser à la différence de réponse au traitement observée chez certains patients bipolaires, et plus précisément d'étudier le lien entre le phénotype neurodéveloppemental du trouble bipolaire et la qualité de la réponse thérapeutique au Lithium.

Pour se faire nous développerons plusieurs parties :

- La première partie situera notre travail dans le contexte des connaissances actuelles sur le trouble bipolaire, l'hétérogénéité clinique du trouble et les arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale
- La deuxième partie détaillera les matériels et méthodes de l'étude rétrospective menée pour tester notre hypothèse
- Nous présenterons les résultats de ce travail dans la troisième partie
- Ces résultats seront discutés dans la quatrième partie

# 1 Contexte scientifique

## 1.1 Le trouble bipolaire

### 1.1.1 Histoire, évolution des classifications et définitions actuelles

Bien qu'elles n'aient pas toujours porté ces noms, la manie et de la dépression sont des tableaux cliniques décrits depuis les premières heures de la médecine.

En effet, Hippocrate, à la fin du V<sup>ème</sup> siècle avant J-C, parlera de trouble de l'humeur au sens grec du terme, où la mélancolie (du terme melas kholé ou bile noire) se transforme en folie.

Arétée de Cappadoce sera le premier à décrire l'alternance de ces états, dans ses ouvrages datant du II<sup>ème</sup> siècle après JC (15).

De nombreux auteurs et philosophes écriront par la suite sur le sujet, tantôt dans une vision religieuse de l'*acédie* ou tantôt poétique et artistique du *spleen*.

C'est en 1621, avec *l'Anatomie de la mélancolie*, que Burton tente de replacer ce concept dans la sphère médicale, en s'inspirant des sciences de l'époque pour faire une étude exhaustive de la mélancolie (16).

En 1798, le médecin Philippe Pinel, établit les bases de la psychiatrie française dans son ouvrage *Nosographie Philosophique ou La méthode de l'analyse appliquée à la médecine*, dans lequel il distingue quatre principales catégories : manie, dépression, démence et idiotisme, et dans lequel il évoque un lien possible entre la manie et la dépression (15).

Par la suite, de nombreuses définitions nosographiques verront le jour, notamment « la folie circulaire » de Jean-Pierre Falret et la « folie à double forme » de Jules Baillarger, jusqu'à la célèbre « psychose maniaco-dépressive » de Kraepelin en 1883.

Finalement, le terme de trouble bipolaire fera son apparition en 1980, avec la publication du DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) dans sa troisième édition.

Les versions suivantes du DSM ont vu des apports et modifications en termes de critères nosographiques et sémiologiques, mais l'appellation est restée la même (17).

La version actuelle du DSM regroupe le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, ainsi que les troubles apparentés (le trouble bipolaire ou apparenté induit par une substance/un médicament, le trouble bipolaire ou apparenté dû à une autre affection médicale), et l'autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié ou non spécifié (18).

Le trouble bipolaire de type 1 est défini par l'existence d'au moins un épisode maniaque avec ou sans épisodes dépressifs caractérisés.

Le trouble bipolaire de type 2 est défini par l'existence d'au moins un épisode dépressif caractérisé et d'au moins un épisode hypomaniaque, c'est à dire n'ayant pas rempli les critères d'un épisode maniaque.

Le trouble cyclothymique est défini par l'existence de symptômes de la lignée maniaque et de la lignée dépressive, qui ne remplissent pas les critères diagnostiques d'un épisode maniaque ni ceux d'un épisode dépressif caractérisé, et ceux pendant plus de 50% du temps, sur une période d'au moins deux ans.

Les troubles bipolaires non spécifiés sont définis par des symptômes hypomaniaques et dépressifs qui ne réunissent pas les critères diagnostiques des sous-types définis précédemment.

L'intensité ainsi que certaines caractéristiques cliniques peuvent être précisées, telles que les caractéristiques psychotiques, mixtes, atypiques ou encore mélancoliques.

Cet outil nosographique permet d'établir le diagnostic et permet aux différents professionnels de santé de parler avec des termes communs. Cependant, même si les critères diagnostiques du DSM permettent de réaliser des sous-groupes homogènes de patients en termes de diagnostic, ils sont un mauvais reflet de la diversité des tableaux cliniques observés en pratique.

### 1.1.2 Hétérogénéité clinique des troubles bipolaires

Afin d'apporter au patient la prise en charge la plus adaptée et personnalisée possible, il est nécessaire de prendre en considération certaines caractéristiques qui sont source de variabilité inter-patients.

Parmi celles-ci on détaillera l'âge du début des troubles, la symptomatologie et les comorbidités psychiatriques.

Après avoir détaillé l'hétérogénéité clinique du trouble bipolaire nous nous intéresserons à l'hétérogénéité de la réponse des patients au traitement pharmacologique.

#### 1.1.2.1 Age de début des troubles

L'âge de début des troubles apparaît comme un facteur important, dans l'évolution et le pronostic du trouble bipolaire.

On retrouve une distribution de l'âge de début des troubles trimodales, permettant de distinguer les âges de début précoces, intermédiaires et tardifs. Il est à noter que les apparentés au premier degré atteint de troubles bipolaires appartiennent généralement au même sous-groupe d'âge de début des troubles (19) 20).

Un âge de début précoce est ainsi associé à un pronostic plus sévère avec une durée de la maladie non traitée plus élevée, à des épisodes de l'humeur plus sévères et plus fréquents, et à une plus grande prévalence de comorbidités psychiatriques tels que le trouble anxieux, le trouble de l'usage des toxiques ou le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (21) 22) 23).

Une autre étude retrouve également une plus grande fréquence de cycles rapides et d'idées suicidaires chez les patients ayant un âge de début précoce, avec un impact négatif marqué sur l'évolution du trouble (24).

Une récente étude sur la cohorte FACE-BD a utilisé l'apprentissage automatique ou *machine learning* pour déterminer le seuil d'âge de début de la maladie en fonction des variables neurodéveloppementales. L'âge de début le plus robuste pour caractériser le phénotype neurodéveloppemental a été fixé comme étant inférieur ou égal à 17 ans (25).



### 1.1.2.2 Symptomatologie

Les épisodes de l'humeur peuvent également prendre différentes formes selon les patients, et l'on observe en pratique des tableaux cliniques très variés :

- Les épisodes maniaques peuvent présenter de nombreuses caractéristiques qui dépassent les critères diagnostiques du DSM. Certaines composantes peuvent être plus marquées, notamment aiguës (avec de l'agitation, des troubles du comportement voire des crises clastiques), hallucinatoires (notamment visuelles et acoustiques), délirantes (de thématique le plus souvent mégalomaniacale, persécutoire ou mystique, et le plus souvent congruent à l'humeur) ou enfin confuses (avec une désorientation temporo-spatiale ou des troubles cognitifs marqués).
- Les épisodes hypomaniaques, présentant les mêmes caractéristiques que les épisodes maniaques, mais où les symptômes sont moins marqués en termes de nombre, de sévérité et de répercussions sur le fonctionnement. Il faut que les symptômes persistent au moins quatre jours pour permettre de poser le diagnostic. De par leur intensité moindre, les épisodes hypomaniaques ont tendance à passer inaperçus et l'interrogatoire du patient ainsi que de son entourage sera essentiel, à la recherche de symptômes tels que la réduction du besoin de sommeil, une sociabilité accrue, une augmentation de l'activité psychique et motrice, parfois stérile, ou encore une augmentation de l'image de soi, qui guideront le diagnostic.
- Les épisodes dépressifs bipolaires, qui se distinguent des épisodes dépressifs unipolaires ou récurrents par un âge de début plus précoce, des symptômes psychotiques plus fréquents et un risque suicidaire plus élevé. Il peut également y avoir des caractéristiques dites atypiques tels qu'une hyperphagie et une hypersomnie, ainsi que des symptômes tels que le ralentissement psychomoteur et l'émoussement des affects plus marqués. On remarque également que ces épisodes dépressifs bipolaires ont plus souvent un caractère saisonnier ou apparaissent durant le post-partum, qu'ils sont plus souvent comorbides de troubles de la personnalité ou de troubles de l'usage de substances. Il est primordial de distinguer les épisodes dépressifs bipolaires des épisodes unipolaires en raison du risque de virage maniacal à l'introduction d'antidépresseurs.
- Les épisodes mixtes, où coexistent des symptômes de la lignée maniacale et de la lignée dépressive. Bien que cette appellation n'existe plus dans la cinquième

version du DSM il est important de les rechercher du fait du plus grand risque suicidaire qu'ils présentent (26).

### 1.1.2.3 Évolution

Les formes les plus caractéristiques sont les séquences de dépression-manie-intervalle libre ou manie-dépression- intervalle libre. Il peut aussi exister des formes sans intervalle libre, des formes à cycles rapides (au moins quatre épisodes par an) ou des formes saisonnières.

### 1.1.2.4 Comorbidités

Concernant le trouble bipolaire, les comorbidités psychiatriques sont fréquentes et complexifient les présentations cliniques.

En effet, 65 à 90% des patients atteints de troubles bipolaires rempliront les critères diagnostic d'un trouble de l'axe I au cours de leur vie. Les troubles de l'usage des toxiques et les troubles anxieux sont les comorbidités les plus fréquemment retrouvées (27) (28). On retrouve en effet un risque relatif de développer un trouble anxieux trois fois supérieur à la population générale (29).

Des études récentes mettent en avant la co-occurrence du trouble bipolaire et du TDAH, avec un taux de prévalence de 17% chez les patients bipolaires. Il apparaît de plus que l'âge de début du trouble de l'humeur est plus précoce chez les patients présentant un TDAH (30).

L'existence de comorbidités psychiatriques est associée à une évolution plus sévère du trouble, une moins bonne réponse au traitement et à un moins bon pronostic (31).

### 1.1.2.5 Réponse au traitement pharmacologique

Dans ce travail de thèse nous nous sommes plus particulièrement intéressés au traitement par Lithium. Il s'agit en effet du seul traitement pour lequel il existe une échelle validée, objective, reproductible, de mesure de la réponse clinique au traitement.

Approuvé en 1961 en France dans la prise en charge du trouble bipolaire, le lithium est le traitement de référence dans ce trouble, et ce, malgré les nombreuses avancées dans l'utilisation des antipsychotiques et antiépileptiques (32) 33) 34) 35) 36).

Il s'agit d'un élément chimique rare, que l'on peut retrouver en infime quantité dans tous les organismes, bien qu'il n'ait pas de fonction physiologique connue.

En thérapeutique, il est principalement utilisé dans le trouble bipolaire, avec une efficacité sur les épisodes dépressifs et maniaques aigus, ainsi qu'une efficacité pour la prévention au long cours de récurrences de ces épisodes.

Une autre particularité intéressante en pratique de cette molécule est son action anti-suicide, du fait du fort risque suicidaire mentionné plus haut.

Or, en pratique clinique, seul 30% des patients répondront de manière optimale au lithium sans qu'il ne soit possible à ce jour de déterminer avant la première prescription de Lithium si le patient sera répondeur ou non (37).

A l'ère de la médecine de précision et dans un souci d'apporter au patient une prise en charge la plus personnalisée, il apparaît primordial d'identifier des facteurs prédictifs de la non-réponse au Lithium, afin de diminuer au maximum la durée de la maladie non efficacement traitée.

En effet, au délai diagnostic s'ajoute pour les patients le délai nécessaire pour trouver une molécule efficace sur les symptômes et qui soit bien tolérée, délai pendant lequel les patients présentent des symptômes thymiques le plus souvent bruyants et invalidants.

Dans cette optique, de nombreuses études se sont attachées à essayer de déterminer des facteurs prédictifs de la réponse au Lithium. Nous présenterons dans ce travail de thèse les facteurs les plus souvent retrouvés dans la littérature.

Parmi les facteurs prédictifs d'une bonne réponse au Lithium on retiendra :

- L'évolution du trouble bipolaire sous la forme d'épisodes de manie – dépression – rémission qui est un des facteurs prédictifs majeurs de la réponse au Lithium et qui apparaît également comme un trait familial (38–40). Une méta analyse de 2019 incluant plus de 12.000 patients retrouvait un OR de 4.27 (95% IC: 2.61, 6.97;  $p < 0.001$ ) (41).
- L'âge tardif de début des troubles (39) (42) avec une standardised mean difference (SMD) de 0.17 (95% IC: 0.02, 0.36;  $p = 0.029$ ) (38,41).

- L'histoire familiale de troubles bipolaires (38,43) avec un OR de 1.61 (95% IC: 1.03, 2.52; p=0.036) (41).
- L'absence de comorbidité psychiatrique (38).
- L'existence d'un membre de la famille déjà traité par Lithium est un facteur prédictif d'une bonne réponse (40,42). Une étude évaluant la réponse au Lithium chez des apparentés de personnes traitées par Lithium retrouvait dans cette population un taux de réponse complète au Lithium de 67% contre seulement 35% de réponse complète chez des sujets contrôles ( $\chi^2=6.04$ , df = 1, p = 0.014) (44).

Parmi les facteurs prédictifs de mauvaise réponse au Lithium on notera :

- L'évolution du trouble bipolaire sous la forme d'épisodes de dépression - manie – rémission (39).
- La présence de symptômes psychotiques (43) avec un OR de 0.52 (95% CI: 0.34, 0.79; p=0.002) (41), des résultats qui sont concordants avec ceux réalisés grâce à la base de données de IGSLI (International Group for the Study of Lithium-Treated Patients) (38).
- Des cycles rapides (39) (38), avec un OR de 0.30 (95% CI: 0.17, 0.53; p<0.001) retrouvé dans une autre étude (41).
- Un nombre élevé d'hospitalisation avant l'introduction du Lithium (39) et une longue durée d'évolution de la maladie avant introduction de Lithium avec une SMD de 0.26 (95% CI:0.41,0.12; p<0.001)(41).
- Un trouble de l'usage de substances apparaît comme un facteur prédictif négatif dans une étude de 2020, réalisée sur 900 patients de la cohorte du Consortium of Lithium Genetics (43).
- Un antécédent d'abus dans l'enfance (HR 1.97, 95% CI 1.28 to 3.03) (45).
- Des évènements de vie négatifs récents (HR 1.02, 95% CI 1.00 to 1.03) (45).
- La présence de symptômes anxieux, de déficits fonctionnels et d'épisodes mixtes (42) (43,45).

Ainsi nous avons vu que le trouble bipolaire représente un ensemble hétérogène en termes de symptomatologie, d'évolution, de comorbidité venant complexifier le tableau et enfin de réponse au traitement.

Cette hétérogénéité pourrait être le reflet d'une hétérogénéité physiopathologique, avec l'implication de facteurs génétiques et environnementaux variables d'un individu à l'autre.

Cette hétérogénéité doit donc être prise en compte dans les études cherchant à comprendre la physiopathologie du trouble bipolaire et à en identifier des biomarqueurs valides, avec la nécessité d'améliorer l'homogénéité des patients inclus dans les études en créant des sous-groupes de patients bipolaires selon des phénotypes plus précis.

Dans cette perspective, plusieurs modèles théoriques ont émergé, dont l'hypothèse neurodéveloppementale que nous détaillerons ci-après, qui suppose que des anomalies survenant pendant des périodes de vulnérabilité du développement cérébral pourraient jouer un rôle dans l'apparition de certaines pathologies psychiatriques.

## 1.2 Hypothèse neurodéveloppementale dans le trouble bipolaire

### 1.2.1 Le neurodéveloppement

Le terme de neurodéveloppement désigne l'ensemble des processus se déroulant de la conception in utero au début de l'âge adulte, et qui aboutit au développement du système nerveux mature. Ce développement dépend de facteurs environnementaux et génétiques, et de leurs interactions, et se déroule de manière bien définie dans le temps (46).

Entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire, le tube neural, ébauche du système nerveux central, se forme à partir de l'ectoderme (le feuillet externe de l'embryon).

A la 4<sup>ème</sup> semaine, l'extrémité céphalique du tube neural se replie en vésicules qui formeront l'encéphale : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Les espaces restants entre ces vésicules formeront quant à eux le système ventriculaire (46).

L'ontogénèse corticale se traduit par le passage d'un cerveau avec une surface lisse à une surface marquée de sillons et de gyri, grâce à des processus de sulcation et de gyrification (47).

Entre la 4<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine, les neuroblastes, cellules qui forment les vésicules, prolifèrent de manière importante. Elles se différencient en neurones ou cellules gliales autour de la 8<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Entre la 12<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine ces cellules vont migrer et quitter la zone ventriculaire, guidées par les cellules gliales, pour former les différentes couches du cortex cérébral. Ce processus peut s'étendre jusqu'à la 26<sup>ème</sup> ou 29<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Une anomalie pendant la migration neuronale peut entraîner de graves conséquences neurodéveloppementales : la lissencéphalie par exemple, caractérisée par l'absence de sillons et de gyri, peut entraîner un retard mental voire même une mort précoce.

Autour de la 19<sup>ème</sup> semaine, les neurones créent des connexions synaptiques entre eux, grâce à leurs prolongations dendritiques et axonales, et ceci modulé par les cellules gliales et des gradients moléculaires complexes.

A partir de la 29<sup>ème</sup> semaine de grossesse, les cellules gliales, et plus particulièrement les oligodendrocytes, vont produire de la myéline qui formera une véritable gaine autour des connexions synaptiques préétablies. Ce processus de myélinisation qui permet d'optimiser la transmission neuronale se poursuit jusqu'à l'âge adulte.

Ces phénomènes d'expansion cérébrale in utero sont régulés tout au long du développement cérébral, et le nombre de neurones, maximal à la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse, sera divisé par deux à l'âge adulte.

Cette régulation se fait par mécanisme d'apoptose. Une première vague d'apoptose aura lieu à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine, avec la disparition de cellules précurseurs et de neuroblastes. Une deuxième vague, entre la 19<sup>ème</sup> et la 23<sup>ème</sup> semaine de grossesse, entrainera la disparition des neurones présentant des défauts de connexion.

Après la naissance les circuits neuronaux continuent d'être façonnés à travers les processus de myélinisation et d'élargage synaptique en combinaison avec les facteurs génétiques hérités, les stimuli extérieurs et les réponses comportementales du nourrisson (48–50).

Cela se traduit morphologiquement par une augmentation du volume de la substance blanche et un amincissement du cortex.

A chacune de ces étapes du développement cérébral peuvent survenir des anomalies qui peuvent engendrer des manifestations cliniques de sévérité clinique variable.

## 1.2.2 Les troubles du neurodéveloppement

Les troubles neurodéveloppementaux constituent, dans le DSM-V, un ensemble d'affections qui débutent durant la période du développement, souvent avant même que l'enfant n'entre à l'école primaire ; ils sont caractérisés par des déficits du développement qui entraînent une altération du fonctionnement personnel, social, scolaire ou professionnel et regroupent :

- les handicaps intellectuels
- les troubles de la communication (comprenant les difficultés de parole et langage)
- les troubles du spectre de l'autisme (TSA)
- le déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)
- les troubles spécifiques des apprentissages
- les troubles moteurs, dont les tics
- les « autres troubles neurodéveloppementaux spécifiés et non spécifiés » (18,51,52)

D'autres troubles, d'apparition plus tardive dans la vie et n'appartenant pas spécifiquement aux « troubles neurodéveloppementaux » définis dans le DSM-V, peuvent être prédisposés par l'existence d'anomalies neurodéveloppementales précoces. C'est le cas de la schizophrénie, pour laquelle l'hypothèse neurodéveloppementale est bien étayée (53–58).

Cette hypothèse doit encore être détaillée dans le trouble bipolaire.

## 1.2.3 Hypothèse neurodéveloppementale dans le trouble bipolaire

Nous exposerons dans cette partie les principaux arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires en détaillant les anomalies et biomarqueurs associés au risque de survenue d'un trouble bipolaire (14,59)

### 1.2.3.1 Arguments génétiques et épigénétiques

- Facteurs génétiques

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence un lien entre les gènes impliqués dans le neurodéveloppement et la survenue du trouble bipolaire. Plusieurs variants de ces gènes ont été associés à la physiopathologie du trouble bipolaire.

Des polymorphismes du gène codant pour la Reelin, glycoprotéine du développement cérébral et de la plasticité synaptique, sont plus souvent retrouvés chez les patients bipolaires que chez les contrôles sains (60). Une autre étude retrouvait que cette association était spécifique du genre féminin. Des études post mortem retrouvaient des concentrations cérébrales de Reelin plus faibles chez les patients schizophrènes et chez les patients bipolaires que chez les patients contrôles (61).

Des polymorphismes de BRD1 (*bromodomain containing protein 1*), qui serait impliqué dans le neurodéveloppement, sont associés au trouble bipolaire. Cette association est également retrouvée avec la schizophrénie (62).

Des polymorphismes du gène codant pour NCAM1 (*neural cell adhesion molecule*), protéine transmembranaire impliquée dans la plasticité synaptique, le neurodéveloppement et la neurogénèse, sont associés à la survenue d'un trouble bipolaire ou de la schizophrénie. Il s'agit de deux SNP (single-nucleotide polymorphism) différents pour chacune des pathologies (63,64).

Des études de 2018 et 2019, retrouvent des associations significatives entre des scores de risque polygénique de la schizophrénie et certaines manifestations cliniques du trouble bipolaire, notamment les manifestations psychotiques (65,66).

Une étude d'association pangénomique démontre que les processus neurodéveloppementaux en lien avec la formation de l'amygdale et de l'hippocampe pourraient avoir un rôle important dans l'apparition ultérieure d'un trouble bipolaire. (67) D'autres études pangénomiques identifient 30 SNP plus fréquemment retrouvés dans le trouble bipolaire, dont des polymorphismes du gène CACNA1C codant pour un canal calcique voltage dépendant et le gène NCAN codant pour la protéine Neurocan, deux gènes impliqués dans le développement cérébral (63,68,69).

Il apparaît également que des antécédents familiaux de schizophrénie ou de troubles bipolaires soient un facteur de risque pour les relatifs au premier degré de développer un trouble du spectre autistique, suggérant des facteurs étiologiques communs et une continuité physiopathologique entre ces troubles. Des variants de gènes communs dans la schizophrénie, le trouble du spectre autistique et le trouble bipolaire ont été mis en évidence ; c'est le cas par exemple du gène DISC1, situé sur un des points de cassure



d'une translocation (t1;11) et impliqué dans différents processus neurodéveloppementaux via l'organisation du cytosquelette (70–73).

En 2021 est parue une méta analyse de GWAS, sur plus de 40.000 patients atteints de troubles bipolaires. Elle retrouve 33 nouveaux locis encore jamais associés au trouble bipolaire, notamment pour des gènes codant pour des canaux ioniques qui pourraient être impliqués dans la physiopathologie du trouble bipolaire tels que les gènes CACNB2 et KCNB1 ainsi qu'un gène codant pour un récepteur à la sérotonine, le gène HTR6. Certains de ces nouveaux locis associés au trouble bipolaire étaient déjà connus dans d'autres pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie, la dépression, les troubles psychiatriques débutant dans l'enfance. Cette étude retrouve également que l'hérédité basée sur ces SNP est de 18,6% (74).

La variabilité génétique interindividuelle est encore majorée par les CNV (Copy Number Variation ou variation du nombre de copie), qui sont des polymorphismes structurels chromosomiques. Les CNV varient d'un individu à l'autre en termes de nombres et de modèles de distribution. Il s'agit le plus souvent de duplications ou de délétions au niveau de certains segments de chromosomes. Ils comprennent par définition plus de 1000 paires de bases (1 kb), mais peuvent aussi s'étendre sur plusieurs millions de paires de bases (Mb). Bien que les CNV soient souvent situés dans des régions pauvres en gènes, ils recèlent globalement des centaines de gènes codant et d'éléments régulateurs.

Plusieurs études ont montré que certains CNV étaient fortement associés au risque de présenter un trouble neurodéveloppemental comme le trouble du spectre autistique (71) ou un trouble mental tel que la schizophrénie (75,76) mais aussi des troubles somatiques (77).

Cependant la fréquence des CNV dans le trouble bipolaire est plus faible que dans les troubles neurodéveloppementaux et dans la schizophrénie (76). Les CNV les plus souvent retrouvés dans la littérature en association avec le trouble bipolaire (et avec la schizophrénie) sont ceux situés en 16p11.2, 1q21.1 et 3q29 (78).

Une étude retrouvait également que des CNV de novo impliqués dans la schizophrénie et dans le trouble du spectre autistique, étaient également retrouvés dans le trouble bipolaire de début précoce (79).

Un autre point de comparaison intéressant est le score de risque polygénique, qui retrouve les mêmes « common genetic variants » participant au score de risque polygénique de la schizophrénie, dans le score de risque des troubles bipolaires avec caractéristiques psychotiques. Ces similitudes génétiques ne sont pas retrouvées dans le trouble bipolaire sans caractéristique psychotique. Ces variants étaient également associés à un début précoce des troubles (80).

- Facteurs épigénétiques

D'autres facteurs peuvent modifier la régulation et l'expression des gènes, sans modifier la séquence d'ADN. L'épigénétique s'intéresse en ce sens à l'interaction des gènes avec l'environnement et aux modifications qui en découlent, qui sont transmissibles aux générations suivantes mais qui sont réversibles, à la différence des modifications génétiques (81).

L'implication de ces facteurs environnementaux est nécessaire pour expliquer le passage d'un état de vulnérabilité génétique à une pathologie s'exprimant cliniquement.

Plusieurs études ont mis en avant l'implication de ces processus épigénétiques dans les mécanismes physiopathologiques du trouble bipolaire.

Parmi ceux-là, le plus connu est le mécanisme de méthylation du génome, et plus précisément la méthylation des îlots CpG situés dans les régions promotrices des gènes. L'expression des gènes concernés est alors inhibée : l'ARN messager et la protéine correspondante sont peu synthétisés.

Une hypométhylation de certains gènes impliqués dans les processus neurodéveloppementaux a été associée à la survenue différentielle entre des jumeaux homozygotes (ayant un patrimoine génétique identique) de troubles psychiatriques tels que le trouble bipolaire et la schizophrénie (82).

Une étude post mortem sur des tissus cérébraux au niveau préfrontal, retrouve un niveau de méthylation du promoteur de COMT (enzyme de dégradation des catécholamines) inférieur chez les patients atteints de troubles bipolaires et de schizophrénie que dans la population générale. Cela pourrait augmenter l'expression de l'isoforme transmembranaire de la COMT et augmenter la dégradation de dopamine dans le lobe frontal, expliquant les symptômes communs observés dans la schizophrénie et le trouble bipolaire (83).

Un autre mécanisme de régulation épigénétique est le rétrocontrôle négatif exercé par les micro ARN sur l'expression des gènes. Les micro ARN sont de petites séquences d'ARN non codant, dont un grand nombre est exprimé au niveau cérébral et est impliqué dans le neurodéveloppement. En comparant l'expression de micro ARN dans le cortex préfrontal de patients bipolaires et de patients schizophrènes, les chercheurs ont mis en évidence la spécificité de certains micro ARN liés au trouble bipolaire (84). Une analyse de plus de 20.000 génomes de patients bipolaires et de contrôles a retrouvé que les micro ARN miR-499, miR-708 and miR-1908 étaient associés de manière significative au trouble bipolaire (85).

### 1.2.3.2 Facteurs pré et périnataux

La recherche s'est intéressée aux facteurs entourant la grossesse pouvant être associés à un risque accru d'apparition d'un trouble bipolaire.

L'exposition aux infections périnatales est un facteur reconnu dans la schizophrénie, et des études récentes ont mis en évidence un lien entre la survenue d'infections par *Influenza* et *Toxoplasma gondii* et la survenue ultérieure d'un trouble bipolaire chez l'enfant avec un OR de 3,82. (86–88) Cela pourrait s'expliquer par un mécanisme direct de transmission de l'infection au fœtus et par un mécanisme indirect dû à la réponse immunitaire maternelle (89).

L'exposition au tabac pendant la grossesse augmente également significativement le risque de survenue ultérieure du trouble bipolaire, avec un OR de 2,014 (90,91).

L'exposition à d'autres toxiques tel que l'alcool, les drogues et certains médicaments est également plus fréquemment retrouvée (92).

Certains événements survenant pendant l'accouchement ont également été mis en lien avec le risque de développer ultérieurement un trouble bipolaire ; en effet l'accouchement par césarienne pourrait augmenter ce risque, avec un OR de 2,51 (93). De même, l'exposition pendant l'accouchement à l'ocytocine, hormone permettant l'induction du travail, est associée à la survenue d'un trouble bipolaire chez l'enfant (94).

Un âge paternel supérieur à 55 ans au moment de la fécondation est associé à l'augmentation de l'odd ratio de développer un trouble bipolaire, avec un OR de 1,37. L'implication de l'âge paternel est d'autant plus forte chez les patients bipolaires présentant un âge précoce de survenue des troubles avec un OR de 2,63 (95).

Une récente méta analyse a retrouvé qu'un âge parental élevé était associé à un risque plus élevé de troubles bipolaires chez la descendance (96).

### 1.2.3.3 Facteurs survenant pendant l'enfance et l'adolescence

La vulnérabilité génétique et l'exposition à des facteurs de risque pendant la grossesse ne suffisent pas à eux seuls à déclencher le développement d'un trouble bipolaire, l'implication de facteurs environnementaux est nécessaire à traduire cliniquement en pathologie la vulnérabilité génétique.

La survenue de traumatismes dans l'enfance, période de développement et de maturation cérébrale, est un de ces facteurs environnementaux. En effet, plus d'un patient bipolaire sur quatre présentent des antécédents de traumatismes sévères dans l'enfance (97). Cette association serait d'autant plus forte que l'âge de début des troubles est précoce (98). De plus, des antécédents d'abus dans l'enfance sont associés à un pronostic plus sévère des troubles, à un sur risque de tentative de suicide et à une plus grande prévalence de troubles comorbides dont le troubles de l'usage de substances (99).

Un autre facteur environnemental fréquemment retrouvé dans les troubles psychiatriques est la consommation de cannabis. Une étude prospective chez des jeunes adolescents à haut risque de développer un trouble bipolaire, retrouvait qu'un trouble de l'usage du cannabis augmentait de manière significative le risque de survenue ultérieure d'un trouble bipolaire, et ce avec un Hazard Ratio égal à 2,99 (100).

### 1.2.3.4 Anomalies de la morphologie cérébrale

Plusieurs études ont cherché à mettre en évidence chez des patients bipolaires, des altérations cérébrales caractéristiques d'anomalies neurodéveloppementales, et ce grâce à des études de neuro imagerie et des études histologiques post mortem. De telles altérations structurelles ou fonctionnelles pourraient être le reflet d'anomalies ayant eu lieu précocement dans le développement cérébral, entraînant des modifications cérébrales statiques et observables tout au long de la vie de l'individu.

Mais de telles anomalies pourraient également être la conséquence du trouble bipolaire en lui-même.

Pour pouvoir déterminer l'origine exacte de ces altérations structurelles cérébrales il faudrait pouvoir évaluer leur présence avant la déclaration du trouble bipolaire (14).

Pour se faire, des études se sont attachées à évaluer l'existence d'anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles, pendant ou dans les suites immédiates d'une première décompensation maniaque. Une méta analyse retrouvait chez ces patients une diminution du volume intracranial total et du volume de substance blanche. Cette diminution du volume de substance blanche, représentant les faisceaux inter neuronaux, suggère des anomalies de connectivité entre les différentes zones cérébrales (101). Ces anomalies de la substance blanche pourraient être la conséquence d'anomalies neurodéveloppementales et notamment d'anomalies précoces de la myélinisation et du développement des faisceaux de substance blanche. Il en découlerait des défauts de connectivité entre les régions cérébrales corticales et sous corticales, et également des déficits cognitifs d'apparition ultérieure dans la vie du patient (102).

Le processus de sulcation, résultant de phénomènes de plissement auquel est soumis le cortex cérébral pendant son développement, pourrait être un marqueur d'atteinte précoce du neurodéveloppement. Une étude s'est attachée à comparer ce phénomène chez des patients bipolaires et chez des sujets sains. L'indice local de sulcation était augmenté dans la région préfrontale dorso latérale droite chez les patients présentant un trouble bipolaire de début précoce, et l'indice local de sulcation était diminué dans le cortex pariétal supérieur gauche des patients bipolaires ayant présenté des caractéristiques psychotiques (103).

Par ailleurs, des anomalies cérébrales structurelles ont pu être mises en évidence par étude post mortem de tissus cérébraux de patients bipolaires.

Il s'agissait d'anomalies de la structure macroscopique telles qu'une diminution de l'épaisseur corticale et des hétérotopies (59), d'anomalies microscopiques se traduisant par une diminution de la densité gliale (104) et d'anomalies moléculaires, avec l'altération de l'expression de gènes impliqués dans la différenciation neuronale.

On retrouve de plus à l'imagerie moléculaire (TEP Scanner), une capacité accrue de synthèse dopaminergique dans la schizophrénie et dans le trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques (11,105).

Ces arguments soutiennent l'hypothèse qu'il existe un sous-groupe de patients bipolaires pour lequel des anomalies de la trajectoire neurodéveloppementale pourrait favoriser la survenue du trouble bipolaire.

### 1.2.3.5 Comorbidités et anomalies cognitives précoces

Un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale est l'association fréquente du trouble bipolaire avec d'autres troubles neurodéveloppementaux.

On retrouve par exemple une proportion plus élevée de TDAH chez les patients bipolaires que dans la population générale (106). Les enfants et la fratrie des patients bipolaires sont également plus à risque de développer un TDAH (107).

De la même façon, les TSA sont plus souvent retrouvés que dans la population générale (108) avec également un risque plus élevé chez les apparentés des patients bipolaires (109). Les patients bipolaires présentent également plus fréquemment des troubles des apprentissages (110).

L'agrégation chez des jumeaux et dans une même famille de troubles bipolaires et de troubles schizophréniques est également un argument en faveur (111).

Sur le plan du fonctionnement cognitif prémorbide, une étude rétrospective a comparé des adolescents ayant présenté un trouble bipolaire de début précoce ou un épisode maniaque ou un épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques psychotiques avec des patients ayant présenté un épisode dépressif caractérisé sans caractéristiques psychotiques. Cette étude a montré que les participants présentant un trouble bipolaire, en particulier ceux qui présentaient des symptômes psychotiques, sont plus susceptibles d'avoir présenté un retard de langage, un trouble de l'interaction sociale ou un trouble dyspraxique (112).

Enfin une méta analyse s'intéressant aux altérations cognitives prémorbides chez les patients bipolaires retrouvait des altérations des performances dans certains domaines des tests neuropsychologiques, altérations qui étaient présentes avant les signes cliniques majeures du trouble bipolaire. Les domaines altérés étaient la mémoire de travail et les fonctions exécutives, mais il est important de noter, qu'à la différence de la schizophrénie, on ne retrouve pas de déficit en terme de quotient intellectuel dans la phase prémorbide (113).

Ainsi l'étude de la phase prémorbide du trouble bipolaire est intéressante dans une optique neurodéveloppementale mais elle devient cliniquement pertinente dans un but

de repérage précoce des enfants et adolescents à haut risque de développer un trouble bipolaire, et afin de proposer une prise en charge précoce et adaptée.

#### 1.2.3.6 Arguments cliniques

Il existe des signes cliniques isolés associés aux troubles neurodéveloppementaux. Parmi ces éléments ne constituant pas de trouble identifié on retrouve les anomalies morphologiques mineures, les signes neurologiques mineurs et les anomalies des dermatoglyphes.

Les structures cérébrales et les téguments sont formés à partir du même feuillet ectodermique pendant le développement embryonnaire. La présence de ces signes cliniques chez les patients présentant un trouble bipolaire est un argument en faveur de l'hypothèse selon laquelle des anomalies ayant lieu pendant les étapes précoces du développement pourraient avoir un rôle dans le développement ultérieur du trouble bipolaire.

- Les signes neurologiques mineurs

Les signes neurologiques majeurs indiquent l'existence de troubles neurologiques identifiés, à la différence des signes neurologiques mineurs qui sont non focaux et équivoques. C'est à dire qu'ils n'ont pas de valeur localisatrice et que la signification de ce signe est imprécise : ils ne sont pas pathognomoniques d'une atteinte focalisée du système nerveux mais signent une neuropathie d'ordre supérieur (114).

A noter que la valeur non localisatrice qu'on attribue aux SNM pourrait être due aux difficultés des méthodes actuelles d'investigation médicale de déterminer les circuits mis en jeu dans l'apparition de ces signes (115).

Les SNM sont des signes témoignant d'anomalies de l'intégration motrice (dans la coordination et la réalisation de séquences motrices) et de l'intégration sensorielle (dans la perception sensitive) (116).

Ces signes sont considérés comme des marqueurs de vulnérabilité au développement de certains troubles (117,118). Ils ont principalement été étudiés dans la schizophrénie, où le lien entre les deux est largement documenté et est un argument supplémentaire pour

soutenir l'hypothèse neurodéveloppementale de cette pathologie psychiatrique (119–121).

Des études se sont attachées à étudier le lien entre les SNM et le trouble bipolaire, et ont retrouvé que les patients présentant un trouble bipolaire avaient un nombre de SNM significativement augmenté par rapport aux contrôles sains, et ce dans tous les champs des SNM (122).

- Les anomalies morphologiques mineures et des dermatoglyphes

Les anomalies morphologiques mineures désignent des dysmorphies discrètes, présentes dans différentes régions du corps (face, crâne, implantation capillaire, extrémités des membres), qui reflètent une altération subtile du développement des tissus mous et des structures cartilagineuses et osseuses. Ces anomalies n'ont pas de conséquence sur la santé, la fonction ou l'esthétique et sont secondaires à des erreurs de la morphogenèse qui surviennent au cours du premier trimestre et au début du second trimestre de la gestation. Leur présence suggère une altération précoce du développement du neuroectoderme (123).

Des études utilisant une échelle permettant d'évaluer 57 anomalies morphologiques mineures ont retrouvé une augmentation significative de ces anomalies chez les patients bipolaires par rapport aux contrôles (124).

Les anomalies morphologiques mineures le plus souvent retrouvées dans le trouble bipolaire sont la présence de sillons linguales, des anomalies de la voute palatine ainsi qu'un plus grand écart entre les premiers et deuxièmes orteils (125).

Les anomalies des dermatoglyphes correspondent aux anomalies d'origine neurodéveloppementale des plis des mains et des crêtes papillaires. Ces anomalies sont souvent évaluées dans le cadre des anomalies morphologiques mineures mais les études s'intéressant spécifiquement au lien entre ces anomalies et le trouble bipolaire retrouvent une plus grande proportion de ces anomalies chez les patients bipolaires que chez les contrôles sains (126,127).



### 1.3 Hypothèses et objectifs

L'objectif de cette thèse est de chercher à savoir, grâce à un travail expérimental, s'il est possible de mettre en évidence une corrélation entre le phénotype neurodéveloppemental chez les patients bipolaires et la qualité de la réponse au traitement par Lithium.

Notre hypothèse est que plus les patients bipolaires ont une charge neurodéveloppementale élevée, moins bonne est la réponse thérapeutique au traitement par Lithium.

## 2 Matériels et méthodes

Pour mettre en évidence un lien entre le phénotype neurodéveloppemental chez les patients présentant un trouble bipolaire et la qualité de la réponse au traitement par lithium, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique au Centre Expert des Troubles Bipolaires (CEBP) de Marseille.

### 2.1 Patients

Nous avons récupéré les données cliniques de 62 patients, vus en consultations initiales et de suivi au CEBP de Marseille.

Les patients ont signé un consentement écrit, donnant leur accord pour l'utilisation des données recueillies.

### 2.2 Données démographiques et cliniques

L'âge et le sexe des patients ont été recueillis, ainsi que le type de trouble bipolaire diagnostiqué.

Les patients ont été inclus quel que soit le statut symptomatique de leur trouble au moment des entretiens.

La durée de traitement par Lithium a été précisée ainsi que les traitements prescrits en association au Lithium qui auraient pu impacter la réponse clinique.

Parmi ceux-là on retrouve les antiépileptiques, les antipsychotiques ainsi que les hypnotiques et les benzodiazépines.

Nous avons également recueilli des données concernant l'adhérence des patients au traitement, traduites entre autres par les dosages de lithiémie plasmatique et globulaire.

### 2.3 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion pour l'étude étaient : un diagnostic de trouble bipolaire de type 1 ou 2 ou de trouble bipolaire non spécifié d'après les critères diagnostics du DSM-V et un traitement actuel ou passé par Lithium, avec au moment du traitement une durée de prise au moins supérieure à 3 mois.

Pour utiliser les données cliniques recueillies, nous avons rempli une demande d'accès aux données de santé de l'AP-HM (PADS22-380) conformément au Règlement Général sur la Protection des Données.

## 2.4 Mesure de la charge neurodéveloppementale

Nous nous sommes ensuite intéressés au phénotype neurodéveloppemental des patients, caractérisé par la charge neurodéveloppementale.

Pour mesurer cette charge, nous avons utilisé un score développé par l'équipe de recherche CANOP, avec l'aide de la fondation FondaMental, et qui sera publié prochainement.

Ce score a pour objectif de déterminer des indices cliniques permettant de différencier les patients présentant un trouble bipolaire avec un phénotype neurodéveloppemental ou non.

Pour ce faire le score s'intéresse à 6 items dont la présence est en faveur d'une altération neurodéveloppementale. L'item est coté 1 s'il est présent, 0 dans le cas contraire.

Ces items sont divisés en 3 dimensions détaillées ci-dessous :

- dimension 1 : comprenant l'âge paternel à la naissance (1 si supérieur ou égal à 40 ans) et l'âge maternel à la naissance (1 si supérieur ou égal à 35 ans).
- dimension 2 : comprenant les troubles liés à l'usage de substances (TLUS) avant l'âge de 15 ans et l'âge de début du trouble bipolaire (1 si avant 18 ans).
- dimension 3 : s'intéressant aux antécédents de traumatismes infantiles et à la présence d'un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Chaque dimension représente une dimension clinique indépendante, avec un sous-score propre.

Le score total est ensuite obtenu en faisant la somme des trois sous-scores, et reflète la charge neurodéveloppementale que présente chaque patient.

La présence de traumatismes dans l'enfance a été évaluée grâce au Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) dont il existe une version française validée (128).

Il s'agit d'un auto-questionnaire comprenant 28 items, regroupés en 5 catégories, évaluant les négligences émotionnelles et physiques ainsi que les abus émotionnels, physiques ou sexuels.

Chaque catégorie est évaluée en termes d'intensité : absente, faible, modérée ou sévère (129).

La présence d'une ou plusieurs dimensions de la CTQ cotées comme sévères, était cotée 1 au score de charge neurodéveloppementale.

Le diagnostic d'un TDAH dans l'enfance a été réalisé grâce à l'auto-questionnaire de la Wender Utah Rating Scale (WURS), échelle permettant le diagnostic rétrospectif d'un TDAH (130). Nous avons utilisé la version française validée (131).

L'item était coté 1 si la WURS était supérieure ou égale à 46.

Ces données ont été recueillies lors d'entretiens avec un neuropsychologue ou un psychiatre.

## 2.5 Mesure de la réponse au Lithium

Une des difficultés posées pour évaluer la réponse thérapeutique au Lithium est celle de distinguer un effet bénéfique potentiel du traitement, de l'évolution naturelle de la maladie.

Pour mesurer la réponse au Lithium nous avons choisi d'utiliser l'échelle rétrospective d'évaluation de la réponse au lithium, également appelée échelle ALDA.

Il s'agit de l'unique échelle existante pour étudier le phénotype de réponse au Lithium.

C'est une échelle clinique rétrospective qui a l'avantage d'identifier, en plus de la qualité de réponse au Lithium, les potentiels facteurs confondants de cette réponse, à savoir l'évolution naturelle du trouble et les autres traitements prescrits en association. Cette échelle prend également en considération la compliance des patients au traitement.

L'ALDA est composée de deux sous-échelles.

La sous-échelle A permet de mesurer la réponse au Lithium, notée de 0 (absence totale de réponse voire aggravation des troubles) à 10 (rémission complète sans symptôme résiduel).

La sous-échelle B permet quant à elle d'évaluer les éventuels facteurs confondants de cette réponse au lithium, à travers des items notés de 0 à 2.

Un score plus élevé à la sous-échelle B indiquant une moins bonne imputabilité du Lithium dans l'amélioration clinique du patient.

Parmi ces facteurs on retrouve l'évolution naturelle de la pathologie en dehors de tout traitement, évaluée à travers les items de nombre (B1) et de fréquence (B2) des épisodes avant l'introduction du Lithium ; on retrouve également la qualité du traitement par lithium, à savoir la durée du traitement (B3) et l'adhérence du patient au traitement (B4), et enfin l'utilisation éventuelle de traitements associés (B5).

Le score total à l'échelle ALDA est obtenu en soustrayant le score B au score A.

Par convention on admet qu'un score négatif au score total est égal à zéro.

L'utilisation de l'échelle ALDA est validée par de nombreuses études :

Une étude de Grof et Duffy retrouve les performances de l'échelle ALDA comme étant de très bonne qualité, avec une fiabilité inter-opérateurs retrouvant une concordance de 90 % et une valeur kappa de 0,80 (44).

Une autre étude menée par Tighe et Al en 2015 retrouve une fiabilité test-retest de l'échelle ALDA de bonne qualité (132).

Une étude par Scott et Etain, parue en 2020, souligne le fait que la sous-échelle B est plus soumise aux variations inter-opérateurs, et est responsable de différences de classification des patients entre les groupes répondeurs ou non (133).

Nous nous sommes affranchis de cette limite en ayant un unique intervenant pour faire passer l'échelle aux patients.

Les résultats obtenus à l'échelle peuvent ensuite être utilisés de deux façons : continue ou catégorielle.

Cette dernière permet de classer les patients comme « répondeurs au lithium », avec un score total supérieur ou égal à 7 à l'échelle ALDA, ou « non répondeurs », avec un score total inférieur à 7.

Une étude de l'International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) publiée en 2020, démontre que l'utilisation d'un score dichotomisé n'entraîne pas de perte d'information et que cela permet de diminuer les variabilités de classification inter-opérateurs (134).

Ces résultats concordent avec ceux de Manchia et al (135) qui retrouvent le plus haut taux de concordance inter-opérateurs avec un cut off de 7 pour le score total, avec un kappa pondéré de 0,66 et une bonne fiabilité globale.

On peut expliquer ces observations grâce à l'étude de la distribution du score total chez 1308 patients atteints de troubles bipolaires, qui retrouve une distribution bimodale du score aux deux extrémités de l'échelle.

N'ayant qu'un seul opérateur pour faire passer les échelles et de ce fait n'ayant pas de variabilité inter-opérateurs possible, nous avons utilisé les scores de façon continue pour les analyses.

## 2.6 Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires

Le critère de jugement principal est le coefficient de corrélation entre le score total à l'ALDA et le score de charge neurodéveloppementale.

Les critères de jugement secondaires sont les coefficients de corrélation entre le score total à l'ALDA et chacun des scores aux dimensions 1, 2 et 3 du score de charge neurodéveloppementale.

## 2.7 Statistiques

Nous avons premièrement vérifié la distribution des variables étudiées.

Afin d'identifier d'éventuels facteurs confondants, nous avons ensuite effectué des analyses univariées.

Pour les variables continues (âge), nous avons effectué des corrélations entre chacune

d'entre elles et le score total à l'ALDA.

Leurs effets potentiels ont été mesurés par le test de Pearson lorsque les variables suivaient une loi normale et par le test de Spearman lorsque la distribution des variables ne suivait pas une loi normale.

Pour les variables catégorielles (sexe, type de trouble bipolaire, benzodiazépines, hypnotiques, antipsychotiques, antiépileptiques), nous avons effectué une ANOVA à 1 facteur, et les effets potentiels de ces variables sur le score total à l'ALDA ont été mesurés par le T test et sa p-value.

Pour les analyses multivariées, nous avons choisi d'effectuer plusieurs modèles de régressions linéaires multiples. La variable dépendante était le score total à l'ALDA et la variable explicative d'intérêt le score neurodéveloppemental, tandis que le genre représentait la covariable explicative, puisqu'ayant un effet sur le score de charge neurodéveloppementale.

Les effets potentiels des covariables sur l'ALDA ont été mesurés dans les modèles de régressions multiples par le facteur F et sa p-value associée et les estimations des coefficients ont été réalisées par le T test et sa p-value associée.

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2$$

y = variable dépendante (ALDA)

$b_x$  = coefficient de régression ( $b_0$  = constante)

$x_n$  = variables explicatives :

-  $x_1$  = score de charge neurodéveloppementale

-  $x_2$  = genre

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

Nous avons utilisé le logiciel JMP® pour réaliser les analyses statistiques.

### 3 Résultats

#### 3.1 Caractéristiques démographiques

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

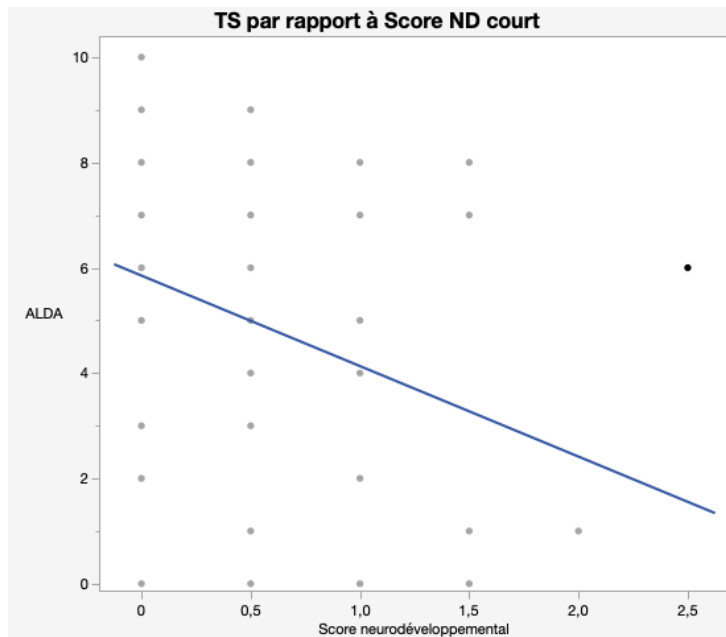
<b>Sexe</b>		
<b>Femme</b>	n, (%)	39 (62,9)
<b>Homme</b>	n, (%)	23 (37,1)
<b>Âge</b>		
	Moyenne, (écart type)	43,5 (14,9)
<b>Type de trouble</b>		
<b>TB 1</b>	n, (%)	20, (32,3)
<b>TB 2</b>	n, (%)	36, (58)
<b>TB NS</b>	n, (%)	6, (9,7)
<b>Épisode thymique psychotique</b>		
<b>Oui</b>	n, (%)	14, (22,6)
<b>Non</b>	n, (%)	27, (43,5)
<b>Données manquantes</b>	n, (%)	21, (33,9)
<b>Antipsychotique atypique</b>		
<b>Oui</b>	n, (%)	24, (38,7)
<b>Non</b>	n, (%)	35, (56,5)
<b>Données manquantes</b>	n, (%)	3, (4,8)
<b>Antiépileptiques</b>		
<b>Oui</b>	n, (%)	20, (32,3)
<b>Non</b>	n, (%)	40, (64,5)
<b>Données manquantes</b>	n, (%)	2, (3,2)

*Tableau 1. Caractéristiques démographiques*

#### 3.2 Analyses univariées

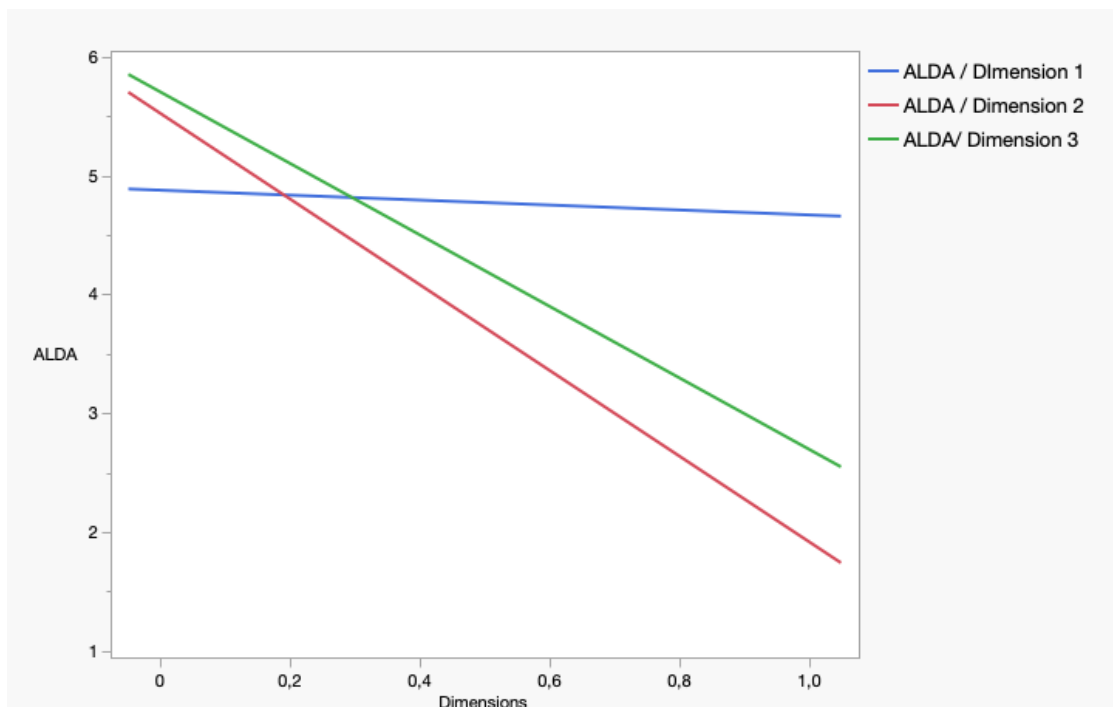
Les analyses univariées ont retrouvé une corrélation significative négative entre le score total à l'ALDA et le score de charge neurodéveloppementale ( $\rho$  ratio=-0,031 ; p=0,013).





**Figure 2 : score total à l'ALDA en fonction du score de charge neurodéveloppementale**

Il n'y avait pas de corrélation significative entre le score à la dimension 1 et le score total à l'ALDA, mais il existait une corrélation significative entre le score à la dimension 2 ( $q$  ratio= -0,26 et  $p = 0,037$ ) et le score à la dimension 3 et le score total à l'ALDA ( $q$  ratio= -0,27 et  $p = 0,029$ ).



**Figure 3 : score total à l'ALDA en fonction des Dimensions 1, 2 et 3**

Ces analyses ont également permis de rechercher les potentiels facteurs d'influence sur le score total à l'ALDA.

Elles n'ont pas retrouvé de facteurs ayant un effet sur le score total à l'ALDA.

L'effet de l'âge sur le score total à l'ALDA n'était pas significatif ( $Q$  ratio = -0,055 ;  $p = 0,67$ ), celui du genre ( $\chi^2 = 0,56$  ;  $p = 0,45$ ) et du type de trouble bipolaire sur le score total à l'ALDA non plus ( $\chi^2 = 3,41$  ;  $p = 0,18$ ).

Les analyses ont par ailleurs montré un effet du genre sur le score de charge neurodéveloppementale ( $\chi^2 = 6,16$  ;  $p = 0,013$ ), ce pourquoi nous avons inclus le genre dans nos modèles multivariés.

Les figures illustrant ces associations sont disponibles en annexe 2.

### 3.3 Analyses multivariées

Nous avons retrouvé un effet significatif de la variable explicative (score de charge neurodéveloppementale) sur le score total à l'ALDA.

Au sein du modèle nous avons trouvé une association significative entre le score de charge neurodéveloppementale et le score total à l'ALDA (ratio T = -2,70 ;  $p = 0,0090$ ).

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le genre et le score total à l'ALDA (ratio T = 1,56 ;  $p = 0,1236$ ). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Les modèles multivariés réalisés pour analyser l'association de l'ALDA et des dimensions du score ont permis de mettre en évidence une association significative entre le score à la dimension 2 et le score total à l'ALDA (ratio T = -2,11 ;  $p = 0,0389$ ) ainsi qu'une association significative entre le score à la dimension 3 et le score total à l'ALDA (ratio T = -2,80 ;  $p = 0,0070$ ). Les résultats sont présentés dans le tableau 3 et 4 respectivement.

En revanche les analyses multivariées ne retrouvaient pas d'association significative entre le score à la dimension 1 et le score total à l'ALDA (ratio T = -0,27 ;  $p = 0,7868$ ).

Les résultats sont présentés en annexe dans le tableau 5.

<b>Variables explicatives/ ALDA</b>	<b>Facteur F</b>	<b>Estimations</b>	<b>T ratio</b>	<b>P value</b>
<b>Score ND</b>	7,31	-1,9700	-2,70	<b>0,0090</b>
<b>Genre (F)</b>	2,44	0,6913	1,56	0,1236

**Tableau 2. Effets du score de charge neurodéveloppementale et de la covariable sur le score total à l'ALDA**

<b>Variables explicatives/ ALDA</b>	<b>Facteur F</b>	<b>Estimations</b>	<b>T ratio</b>	<b>P value</b>
<b>Score Dimension 2</b>	4,46	-3,4843	-2,11	0,0389
<b>Genre (F)</b>	1,19	0,4778	1,09	0,2786

**Tableau 3. Effets du score à la Dimension 2 et de la covariable sur le score total à l'ALDA**

<b>Variables explicatives/ ALDA</b>	<b>Facteur F</b>	<b>Estimations</b>	<b>T ratio</b>	<b>P value</b>
<b>Score Dimension 3</b>	7,82	-3,5660	-2,80	0,0070
<b>Genre (F)</b>	2,43	0,6835	1,56	0,1246

**Tableau 4. Effets du score à la Dimension 3 et de la covariable sur le score total à l'ALDA**

## 4 Discussion

Notre travail de recherche expérimentale a permis de confirmer notre critère de jugement principal en mettant en évidence une association significative négative entre l'intensité de la charge neurodéveloppementale et la mauvaise réponse au traitement par Lithium chez les patients présentant un trouble bipolaire.

A notre connaissance, il s'agit à ce jour de la seule étude ayant montré directement cette association.

Par ailleurs, notre étude montre que cette association est plus spécifique des dimensions 2 et 3. Nous avons en effet mis en évidence une association significative entre le score total à l'ALDA et les scores aux dimensions 2 et 3, tandis que la dimension 1 n'a pas montré d'effet significatif sur le score total à l'ALDA.

Ces dimensions 2 et 3 prennent en considération le trouble lié à l'usage de substances, les troubles du comportement alimentaire ainsi que les antécédents de traumatisme et de TDAH.

Cela concorde avec les données de la littérature que nous avons exposées plus tôt dans ce travail de thèse, qui retrouvent que certaines de ces caractéristiques, telles que le trouble lié à l'usage des substances et les antécédents de traumatismes dans l'enfance, sont associés à une mauvaise réponse au Lithium (45).

Ces résultats ont des implications cliniques qu'il est important de souligner.

En effet, la plupart des variables du score sont présentes avant les premières manifestations du trouble bipolaire. Ainsi des stratégies de dépistage précoce des sujets présentant une forte charge neurodéveloppementale, et donc à risque de développer un trouble bipolaire, pourraient permettre de proposer des interventions thérapeutiques précoces (psychothérapeutiques ou pharmacologiques), pouvant avoir une influence pour limiter les déviations de la trajectoire neurodéveloppementale.

Ces résultats viennent également appuyer le besoin d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques chez les patients présentant une forte charge neurodéveloppementale, qui pourraient bénéficier d'association thérapeutique ou de traitement autre que le Lithium et qui restent à définir dans de futures études.

Comme nous l'avons souligné, l'introduction rapide et précoce d'un traitement efficace est un enjeu majeur de la prise en charge du trouble bipolaire. L'identification d'éléments prédictifs de la bonne réponse au traitement apparaît alors essentielle.

Au vu des résultats de notre étude, le score de charge neurodéveloppementale pourrait être un outil prédictif de la réponse au Lithium intéressant en pratique clinique. En plus de reposer sur une méthode innovante de stratification des patients, il a l'avantage d'être un outil clinique accessible, rapide et facile d'utilisation en pratique courante.

Dans cette optique d'établir des marqueurs précoces de la réponse au Lithium, d'autres études se sont attachées à trouver des biomarqueurs et des marqueurs génétiques prédictifs de cette réponse.

Concernant les biomarqueurs biologiques, une revue de la littérature publiée en 2018 par Fornaro et al, recense les différents biomarqueurs faisant l'objet de recherche dans le traitement par Lithium et met en évidence plusieurs résultats (136).

Soeiro-de-Souza et al., en 2014, se sont intéressés aux taux plasmatiques de leptine pro-inflammatoire avant l'introduction de Lithium et à 6 semaines de traitement par Lithium chez des patients bipolaires présentant un épisode dépressif. Ils ont montré que ces taux étaient plus élevés chez les patients qui allaient répondre au Lithium que chez ceux qui présenteraient une rechute de leur trouble bipolaire.

Loch et al., en 2015, s'intéressent quant à eux aux cytokines inflammatoires chez les patients présentant un état maniaque. En comparant les concentrations plasmatiques des patients répondeurs au Lithium à ceux des non répondeurs, ils retrouvent des taux de TGF- $\beta$ 1 plus élevés chez les patients répondeurs ainsi que des taux d'IL-23 plus faibles. De plus, les concentrations plasmatiques de TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IL-23, et IL-17 diminuaient de manière significative après introduction du Lithium chez les patients répondeurs à la différence des non répondeurs.

Une autre étude de Swann et al., toujours chez des patients bipolaires présentant un état maniaque, s'est penchée sur les concentrations dans le liquide cébrospinal de 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), métabolite de la dégradation de la noradrénaline. Les concentrations ne différaient pas entre les répondeurs et les non répondeurs à l'introduction du traitement. Cependant les patients non répondeurs au

Lithium présentait une diminution significative des taux de MHPG dans le liquide cébrospinal ( $p = < 0.05$ ) par rapport aux répondeurs, ainsi qu'une plus grande excrétion urinaire de MHPG et des taux plus élevés de nor-épinéphrine dans les urines ( $p = < 0.01$ ).

Mais ces biomarqueurs, bien que prometteurs, restent trop peu spécifiques et trop hétérogènes. Ils sont également peu accessibles et peu utilisables en pratique clinique à ce jour.

Pour être plus spécifiques, de nombreuses études ont cherché à identifier des locis génétiques spécifiques de la réponse au Lithium (137).

En effet la bonne réponse au Lithium apparaît comme un trait familial, impliquant qu'il pourrait exister une participation génétique dans la réponse au traitement (44) (138).

Turecki et al. réalisent une étude de cohorte sur 247 patients qui retrouve une forte association avec le locus 15q14 (31.46 cM) et la réponse au Lithium (139). Une autre étude des mêmes auteurs retrouvait un polymorphisme du gène *PLCG1* avec une fréquence statistiquement plus élevée chez les patients répondeurs (140).

D'autres recherches montrent une association entre la réponse au lithium et un SNP présent sur l'intron 1 du gène *ACCN1*, gène codant pour un canal à cation perméable au Lithium et fortement exprimés dans les neurones (141).

Massui et al. ont quant à eux mis en évidence un SNP dans le gène *BCR*, dont la fréquence est significativement plus élevée chez les patients non répondeurs (142).

Chen et al ont réalisé une étude de GWAS sur 294 patients bipolaires et ont trouvé deux SNP dans le gène *GADL1* fortement associés à la bonne réponse au Lithium ( $p = 5.50 \times 10^{-37}$  et  $p = 2.52 \times 10^{-37}$ ) (143).

Hou et al. retrouvent dans une étude publiée en 2016 dans *The Lancet* portant sur deux études de GWAS, des SNP présents sur le chromosome 21, dans des régions contenant des gènes d'ARN non codant, associés à la réponse au Lithium. Le lien de causalité de cette association n'est pas encore défini (144).

Benedetti et al. ont étudié les polymorphismes du promoteur du gène codant pour *GSK-3b*, une cible connue du Lithium, et ont trouvé que les patients présentant un polymorphisme T/T répondaient moins bien au traitement que ceux présentant un polymorphisme T/C ou C/C (145).

Une étude GWAS menée sur plus de 4000 patients bipolaires et publiée en 2016, retrouve une association entre la réponse au Lithium et un SNP intronique du gène

SESTD1, gène impliqué dans les voies de signalisation du phosphoinositide, cible reconnue dans l'action du Lithium (146).

Mamdani et al. retrouvaient un lien entre les gènes de la famille CREB1 et la réponse au Lithium (147).

Les prochaines années devraient être marquées par la découverte croissante de nouveaux locis d'importance significative à l'échelle du génome, et donc de la proportion d'héritabilité associée à ces variants, grâce à la croissance continue des échantillons étudiés en GWAS (148).

C'est pourquoi une collaboration internationale dans des études de GWAS à grande échelle apparaît primordiale pour mieux comprendre la physiopathologie du trouble bipolaire et de la réponse au traitement (149).

Par ailleurs, si notre étude exploratoire étaye le postulat que l'hypothèse neurodéveloppementale est une approche pertinente dans le trouble bipolaire et dans la stratification des patients en termes de réponse au traitement, elle n'a pas permis d'objectiver les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces résultats. Il serait nécessaire d'étudier des biomarqueurs spécifiques en lien avec notre hypothèse. Une fois ces biomarqueurs de troubles neurodéveloppementaux identifiés, il est nécessaire d'établir la période du développement et la région cérébrale dans lesquelles ils interviennent.

Cela ouvre des perspectives de recherche sur le sujet, notamment grâce à l'utilisation de modèles permettant de capturer les déviations de la trajectoire neurodéveloppementale. De tels modèles translationnels existent depuis longtemps avec les modèles animaux. Ces modèles sont le plus souvent représentés par des souris, où l'exposition in utero à des facteurs de risque reconnus dans les troubles neurodéveloppementaux permet d'étudier les changements cellulaires et moléculaires induits chez le fœtus (150–153). Des études récentes ont également réussi à étudier l'expression et la transcription des gènes de manière continue dans le temps pendant le développement du fœtus murin (154).

Mais ces modèles animaux ont des limites, la plus évidente est que les trajectoires neurodéveloppementales ne sont pas identiques chez l'Homme et chez les animaux. Les modèles primates non humains se rapprochent plus des trajectoires observées chez l'Homme que les modèles murins, mais leur utilisation dans les études posent des

problématiques de longue période de reproduction et également des questions éthiques (155).

De plus, il est difficile d'obtenir des modèles animaux convaincants de troubles bipolaires (156).

Les limites des modèles animaux in-vivo peuvent être contournées grâce aux cellules souches pluripotentes humaines. Ces cellules peuvent être recueillies sur des échantillons sanguins de patients et de contrôles sains et leur différenciation peut être induite grâce à différents facteurs (151). Ces modèles in vitro permettent la modélisation des processus de développement du cerveau humains. Mais certaines caractéristiques clés de la physiologie cérébrale ne peuvent être reproduites et prise en compte dans ces modèles, notamment l'anatomie cérébrale (157).

Des avancées scientifiques récentes ont permis d'agréger ces cellules souches entre elles, et de reproduire des modèles 3D de l'architecture des tissus du cerveau humain en cours de développement (158). Ces organoïdes corticaux humains ne sont pas des répliques exactes de cerveaux miniatures mais permettent une étude in vitro du développement cérébral humain. Ces organoïdes sont obtenus après trois étapes clés d'induction, de différenciation et de maturation. Il est possible d'induire des déviations de la trajectoire neurodéveloppementale grâce à l'exposition de ces modèles à des facteurs de risque reconnus tels que l'inflammation ou les toxiques et ainsi d'étudier les processus entraînant l'apparition de troubles neurodéveloppementaux (155,157,159,160).

Ainsi, de nouvelles études portant sur ces modèles organoïdes permettraient une meilleure compréhension de l'impact de certains facteurs sur le développement cérébral normal. Cela permettrait également de recréer des modèles in vitro de troubles bipolaires avec une forte charge neurodéveloppementale, permettant d'étudier les processus physiologiques sous-tendant la non-réponse au Lithium, et à terme, à d'autres traitements thérapeutiques.

Enfin ce travail de thèse doit être nuancé par plusieurs limites, liées à l'étude et à sa conception.



L'une des plus évidentes est celle du faible nombre de patients inclus et du caractère rétrospectif de l'évaluation. Il serait dès lors intéressant de réaliser une nouvelle étude prospective incluant plus de patients, pour avoir plus de puissance et pour pouvoir établir des marqueurs prédictifs de la réponse au Lithium.

Par ailleurs le score de charge neurodéveloppementale a été développé sur des échantillons de patients recrutés dans des centres experts bipolaires uniquement en France, il peut donc exister un biais de sélection qui rendrait nos résultats non généralisables à la population générale.

Il serait donc souhaitable de tester le score dans d'autres cohortes de patients en France et à l'étranger.

S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective basée sur les déclarations des patients, il peut exister un biais de mémorisation et des pertes d'informations, mais ce biais étant non différentiel entre les groupes il n'aura qu'un impact modéré sur nos résultats.

En ce qui concerne les biais de confusion, nous les avons minimisés en prenant en compte les potentiels facteurs confondants dans nos modèles multivariés.

Ce travail de thèse s'est intéressé au traitement par Lithium car c'est le traitement le plus prescrit dans le trouble bipolaire, et qu'il en représente le gold standard thérapeutique. Il s'agit également du seul traitement pour lequel il existe une échelle validée de mesure de la qualité de la réponse thérapeutique. Mais il serait intéressant de savoir si les patients bipolaires présentant une forte charge neurodéveloppementale répondent à d'autres traitements régulateurs de l'humeur ou si cette caractéristique neurodéveloppementale en fait des mauvais répondants à toutes les molécules thérapeutiques.

Pour ce faire, de nouvelles échelles de mesure de réponse au traitement doivent être développées et de nouvelles études comparatives menées à bien.

## Conclusion

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique complexe du fait de son hétérogénéité physiopathologique, clinique et pronostique.

Un des enjeux majeurs de la prise en charge est l'introduction rapide d'un traitement pharmacologique adapté, afin de diminuer au maximum la durée de la maladie non traitée.

Il est à ce jour difficile de savoir avant l'introduction du traitement s'il sera efficace ou non, et on observe en pratique clinique de grandes disparités concernant la réponse thérapeutique.

Une des hypothèses pouvant expliquer cette différence de réponse au traitement est celle d'une origine neurodéveloppementale chez un sous-groupe de patients bipolaires.

Cela implique alors la nécessité d'une meilleure stratification des patients bipolaires afin de déterminer dans les futures études si cette origine neurodéveloppementale sous-tend la non-réponse au traitement observée chez ces patients.

Notre travail expérimental est à notre connaissance la seule étude ayant fait le lien entre l'intensité de la charge neurodéveloppementale chez des patients bipolaires et la qualité de la réponse thérapeutique au Lithium.

Ce résultat est un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale dans certains troubles bipolaires et confirme qu'il existe des signes cliniques facilement évaluables à l'entretien qui peuvent orienter le choix thérapeutique.

Il faudrait pouvoir répliquer ces résultats de manière prospective sur d'autres cohortes comportant plus de patients, mais le score de charge neurodéveloppementale pourrait être à l'avenir un outil de choix dans de futures recherches s'intéressant à expliquer et prédire la réponse ou l'absence de réponse au traitement chez les patients bipolaires.

## **ANNEXES**

**ANNEXE 1**  
**L'échelle ALDA**

## **Critères rétrospectifs d'évaluation de la réponse au traitement à long terme, chez des patients porteur d'un trouble bipolaire et participant à une recherche**

Nom: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Traitement: \_\_\_\_\_ évalué par: \_\_\_\_\_

### **Critère A**

**Le critère A est utilisé pour évaluer l'association entre l'amélioration clinique et le traitement. La cotation doit porter sur la période de traitement jugée adéquate en termes de durée et de posologie. L'activité la maladie devraient être jugés par la fréquence, la gravité, et la durée des épisodes.**

10 = Réponse complète. Aucune récurrence au cours d'un traitement adéquat, aucun symptôme résiduel, et rémission fonctionnelle complète.

9 = Très bonne réponse. Pas de récurrence, mais le patient peut avoir des symptômes résiduels minimums (anxiété passagère, troubles du sommeil, la dysphorie, irritabilité) ne nécessitant pas d'intervention.

8 = Très bonne Réponse. Activité de la maladie réduite de plus de 90%

7 = Réponse de bonne qualité. Activité de la maladie réduite de 80 à 90%

6 = Réponse de bonne qualité. Activité de la maladie réduite de 65 - 80%

5 = Réponse modérée. Activité de la maladie réduite de 50 à 65%

4 = Amélioration modérée. Activité de la maladie réduite de 35 à 50%

3 = Amélioration légère. Activité de la maladie réduite de 20 à 35%

2 = Amélioration légère. Activité de la maladie réduite de 10 à 20%

1 = Amélioration minimale. Activité de la maladie réduite de 0 à 10%

0 = Pas de changement ou aggravation

Critère Score: \_\_\_\_\_

## Critère B

**Les critères B sont utilisés pour déterminer s'il existe une relation causale entre une amélioration clinique et le traitement. Notez 0, 1 ou 2 points pour chaque item:**

B1: Nombre d'épisodes avant / sans traitement:

0 = 4 épisodes ou plus

1 = 2 ou 3 épisodes

2 = 1 épisode

B1: \_\_\_\_\_

B2: Fréquence des épisodes avant / sans traitement.

0 = moyenne à élevée, y compris les cycles rapides

1 = faible, rémissions spontanées de 3 ans ou plus en moyenne

2 = 1 seul épisode, le risque de récurrence ne peut être établie

B 2: \_\_\_\_\_

B3: La durée du traitement.

0 = 2 ans ou plus

1 = 1 - 2 années

2 = Moins de 1 an

B 3: \_\_\_\_\_

B4: Compliance au traitement durant la période (s) de la stabilité.

0 = Excellente, par exemple, documentée par des taux sanguins durant la période de traitement

1 = bon, plus de 80% des taux sanguins dans la fourchette thérapeutique

2 = faible, arrêt du traitement à plusieurs reprises, moins de 80% des taux sanguins dans la fourchette thérapeutique

B 4: \_\_\_\_\_

B5: Utilisation d'autres médicaments pendant la période de stabilité :

0 = Aucun, en dehors de rares médicaments pour dormir (1 par semaine ou moins), aucun autre stabilisateur de l'humeur, d'antidépresseurs ou antipsychotique pour le contrôle des troubles de l'humeur

1 = faibles doses d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques comme «garantie», ou utilisation prolongée de médicaments pour dormir

2 = Utilisation prolongée ou systématique d'un antidépresseur ou anti-psychotique

B 5: \_\_\_\_\_

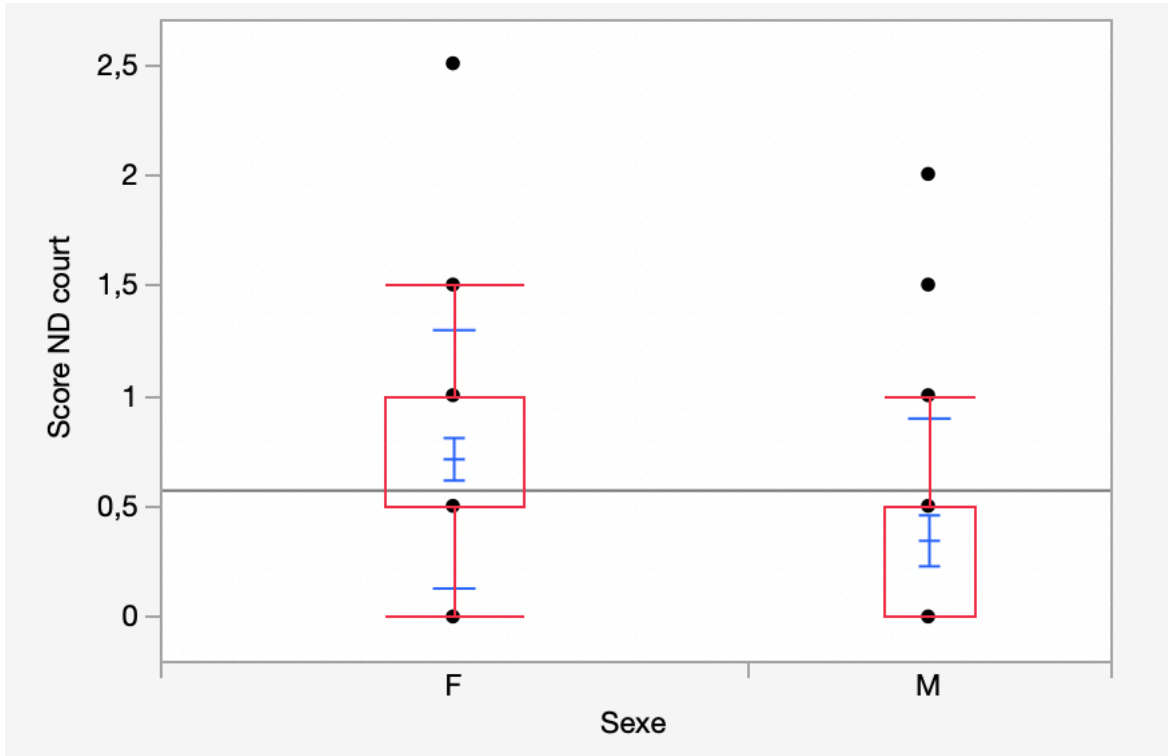
**B Critères Score: \_\_\_\_\_**

**Score Échelle Total: \_\_\_\_\_**

**(Soustraire B et A)**

## **ANNEXE 2**

Figures des analyses univariées des potentiels facteurs confondants



**Fig 1. Effet du genre sur le score de charge neurodéveloppemental**



### **ANNEXE 3**

Effets de la Dimension 1 sur le score à l'ALDA en analyse multivariées

<b>Variables explicatives/ ALDA</b>	<b>Somme des carrés</b>	<b>Facteur F</b>	<b>Estimations</b>	<b>T ratio</b>	<b>P value</b>
<b>Score Dimension 1</b>	0,8384	0,0738	-0,4276	-0,27	0,7868
<b>Genre</b>	6,6593	0,5865	0,3462	0,77	0,4469

**Fig 1. Effets de la Dimension 1 du score de charge neurodéveloppementale et de la covariable sur le score total à l'ALDA**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* sept 2018;8(9):251-69.
2. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 7 mars 2011;68(3):241.
3. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* août 2015;17(5):543-8.
4. Manchia M, Hajek T, O'Donovan C, Deiana V, Chillotti C, Ruzickova M, et al. Genetic risk of suicidal behavior in bipolar spectrum disorder: analysis of 737 pedigrees. *Bipolar Disord.* août 2013;15(5):496-506.
5. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet.* avr 2016;387(10027):1561-72.
6. Hilty DM, Leamon MH, Lim RF, Kelly RH, Hales RE. A review of bipolar disorder in adults. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* sept 2006;3(9):43-55.
7. World Health Organization, World Bank. World report on disability 2011. 2011 [cité 16 janv 2023]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44575>
8. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment: **Duration of untreated bipolar disorder.** *Acta Psychiatr Scand.* févr 2013;127(2):136-44.
9. Gay C. Hétérogénéité des troubles bipolaires: *Fig Psychanal.* 3 oct 2013;n° 26(2):109-23.
10. Haute Autorité de Santé HAS. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours)
11. Valli I, Fabbri C, Young AH. Uncovering neurodevelopmental features in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* juill 2019;215(01):383-5.
12. Weinberger DR. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juill 1987;44(7):660.
13. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. *World Psychiatry.* oct 2017;16(3):227-35.
14. Kloiber S, Rosenblat JD, Husain MI, Ortiz A, Berk M, Quevedo J, et al. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2020;112:213-26.
15. Kaladjian A, Azorin JM, Adida M, Fakra E, Da Fonseca D, Pringuey D. Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. *L'Encéphale.* déc 2010;36:S178-82.
16. .. *Psy Cause* 53 1er trimestre 2009.
17. Pull CB. 3. Classification des troubles bipolaires : de la CIM-9 à la CIM-11 et du DSM-III au DSM-5. In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014. p. 17-24. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-17.htm>
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cité 3 févr 2023].

Disponible sur: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>

19. Bolton S, Warner J, Harriss E, Geddes J, Saunders KEA. Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution. *Bipolar Disord.* juin 2021;23(4):341-56.
20. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at Onset in Bipolar I Affective Disorder: Further Evidence for Three Subgroups. *Am J Psychiatry.* mai 2003;160(5):999-1001.
21. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord.* août 2016;18(5):389-403.
22. Connor DF, Ford JD, Pearson GS, Scranton VL, Dusad A. Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2017;27(10):875-83.
23. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, DelBello MP, Ostacher M, Calabrese JR, et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord.* juin 2009;11(4):391-400.
24. Cate Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* juill 2003;37(4):297-303.
25. Corponi F, Lefrere A, Leboyer M, Bellivier F, Godin O, Loftus J, et al. Definition of early age at onset in bipolar disorder according to distinctive neurodevelopmental pathways: insights from the FACE-BD study. *Psychol Med.* 28 févr 2023;1-9.
26. Weibel S, Bertschy G. Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. *L'Encéphale.* 1 févr 2016;42(1):90-8.
27. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord.* avr 2005;85(3):301-15.
28. Prisciandaro JJ, Mellick W, Mitaro E, Tolliver BK. An evaluation of the impact of co-occurring anxiety and substance use disorder on bipolar disorder illness outcomes in STEP-BD. *J Affect Disord.* mars 2019;246:794-9.
29. Pavlova B, Perlis RH, Alda M, Uher R. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* août 2015;2(8):710-7.
30. Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, Vargas-Cáceres S, Matura S, et al. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2021;124:100-23.
31. Eisner LR, Johnson SL, Youngstrom EA, Pearlstein JG. Simplifying profiles of comorbidity in bipolar disorder. *J Affect Disord.* oct 2017;220:102-7.
32. Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Del Matto L, Muscas M, Pacchiarotti I, Murru A, et al. Long-term treatment of bipolar disorder type I: A systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms. *Bipolar Disord.* juin 2021;23(4):324-40.
33. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf).* juin 2016;30(6):495-553.
34. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2018;20(2):97-170.
35. Fountoulakis KN, Tohen M, Zarate CA. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur*

- Neuropsychopharmacol. janv 2022;54:100-15.
36. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. août 2021;26(8):4146-57.
  37. Stone W, Nunes A, Akiyama K, Akula N, Arda R, Aubry JM, et al. Prediction of lithium response using genomic data. *Sci Rep*. 13 janv 2021;11(1):1155.
  38. Grof P. Sixty Years of Lithium Responders. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):8-16.
  39. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*. oct 2005;7(5):404-17.
  40. Alda M. Who are excellent lithium responders and why do they matter? *World Psychiatry*. oct 2017;16(3):319-20.
  41. Hui TP, Kandola A, Shen L, Lewis G, Osborn DPJ, Geddes JR, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. août 2019;140(2):94-115.
  42. Rybakowski JK. Response to Lithium in Bipolar Disorder: Clinical and Genetic Findings. *ACS Chem Neurosci*. 18 juin 2014;5(6):413-21.
  43. Scott J, Bellivier F, Manchia M, Schulze T, Alda M, Etain B, et al. Can network analysis shed light on predictors of lithium response in bipolar I disorder? *Acta Psychiatr Scand*. juin 2020;141(6):522-33.
  44. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is Response to Prophylactic Lithium a Familial Trait? *J Clin Psychiatry*. 15 oct 2002;63(10):942-7.
  45. Lin Y, Maihofer AX, Stapp E, Ritchey M, Alliey-Rodriguez N, Anand A, et al. Clinical predictors of non-response to lithium treatment in the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) study. *Bipolar Disord*. déc 2021;23(8):821-31.
  46. Tau GZ, Peterson BS. Normal Development of Brain Circuits. *Neuropsychopharmacology*. janv 2010;35(1):147-68.
  47. Fernández V, Llinares-Benadero C, Borrell V. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned? *EMBO J*. 17 mai 2016;35(10):1021-44.
  48. Gay O. Marqueurs neurodéveloppementaux en psychiatrie : intérêt dans les troubles schizophréniques.
  49. Houdé O, Leroux G. Psychologie du développement cognitif [Internet]. 2<sup>éd</sup>. Presses Universitaires de France; 2013 [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/psychologie-du-developpement-cognitif--9782130595458.htm>
  50. Schmitt JE, Neale MC, Fassassi B, Perez J, Lenroot RK, Wells EM, et al. The dynamic role of genetics on cortical patterning during childhood and adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 6 mai 2014;111(18):6774-9.
  51. Haute Autorité de Santé HAS. Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2020. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque)
  52. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*. juin 2013;12(2):92-8.
  53. Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: Select mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. févr 2015;49:90-104.
  54. Jaaro-Peled H, Sawa A. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. juin 2020;43(2):263-74.
  55. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA*

Psychiatry. 1 févr 2020;77(2):201.

56. Rund BR. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scand J Psychol.* févr 2018;59(1):49-58.
57. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry.* déc 2012;17(12):1228-38.
58. Stachowiak MK, Kucinski A, Curl R, Syposs C, Yang Y, Narla S, et al. Schizophrenia: A neurodevelopmental disorder — Integrative genomic hypothesis and therapeutic implications from a transgenic mouse model. *Schizophr Res.* févr 2013;143(2-3):367-76.
59. Sanches M, Keshavan MS, Brambilla P, Soares JC. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: A critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* oct 2008;32(7):1617-27.
60. Gutiérrez-Fernández A, Palomino A, González-Pinto A, Ugarte A, Hernanz M, Mendíbil B, et al. Novel association of Neuregulin 1 gene with bipolar disorder but not with schizophrenia. *Schizophr Res.* nov 2014;159(2-3):552-3.
61. Goes FS, Willour VL, Zandi PP, Belmonte PL, MacKinnon DF, Mondimore FM, et al. Sex-specific association of the reelin gene with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* mars 2010;153B(2):549-53.
62. Nyegaard M, Severinsen JE, Als TD, Hedemand A, Straarup S, Nordentoft M, et al. Support of association between *BRDI* and both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* mars 2010;153B(2):582-91.
63. Arai M, Itokawa M, Yamada K, Toyota T, Arai M, Haga S, et al. Association of neural cell adhesion molecule 1 gene polymorphisms with bipolar affective disorder in Japanese individuals. *Biol Psychiatry.* avr 2004;55(8):804-10.
64. Atz ME, Rollins B, Vawter MP. NCAM1 association study of bipolar disorder and schizophrenia: polymorphisms and alternatively spliced isoforms lead to similarities and differences. *Psychiatr Genet.* avr 2007;17(2):55-67.
65. Markota M, Coombes BJ, Larrabee BR, McElroy SL, Bond DJ, Veldic M, et al. Association of schizophrenia polygenic risk score with manic and depressive psychosis in bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 10 sept 2018;8(1):188.
66. Richards A, Horwood J, Boden J, Kennedy M, Sellers R, Riglin L, et al. Associations between schizophrenia genetic risk, anxiety disorders and manic/hypomanic episode in a longitudinal population cohort study. *Br J Psychiatry.* févr 2019;214(2):96-102.
67. Xiang B, Liu K, Yu M, Liang X, Zhang J, Lei W, et al. Systematic genetic analyses of genome-wide association study data reveal an association between the key nucleosome remodeling and deacetylase complex and bipolar disorder development. *Bipolar Disord.* juin 2018;20(4):370-80.
68. Ikeda M, Saito T, Kondo K, Iwata N. Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications: GWAS of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2018;72(2):52-63.
69. eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, the Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* mai 2019;51(5):793-803.
70. Narayanan B, Soh P, Calhoun VD, Rúaño G, Kocherla M, Windemuth A, et al. Multivariate genetic determinants of EEG oscillations in schizophrenia and psychotic bipolar disorder from the BSNIP study. *Transl Psychiatry.* 23 juin 2015;5(6):e588-e588.
71. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism. *Science.* 20 avr

2007;316(5823):445-9.

72. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*. janv 2008;13(1):36-64.
73. Porteous DJ, Millar JK, Brandon NJ, Sawa A. DISC1 at 10: connecting psychiatric genetics and neuroscience. *Trends Mol Med*. déc 2011;17(12):699-706.
74. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet*. juin 2021;53(6):817-29.
75. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science*. 25 avr 2008;320(5875):539-43.
76. Kirov G, Rees E, Walters J. What a psychiatrist needs to know about copy number variants. *BJPsych Adv*. mai 2015;21(3):157-63.
77. Crawford K, Bracher-Smith M, Owen D, Kendall KM, Rees E, Pardiñas AF, et al. Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank. *J Med Genet*. mars 2019;56(3):131-8.
78. Green EK, Rees E, Walters JTR, Smith KG, Forty L, Grozeva D, et al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. janv 2016;21(1):89-93.
79. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High Frequencies of De Novo CNVs in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuron*. déc 2011;72(6):951-63.
80. Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, Boocock J, Stahl EA, Pavlides JMW, et al. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*. juin 2018;173(7):1705-1715.e16.
81. Ferreira S, Afreixo V, Moura G, Tavares A. Study of the Epigenetic Signals in the Human Genome. In: Fdez-Riverola F, Mohamad MS, Rocha M, De Paz JF, Pinto T, éditeurs. 11th International Conference on Practical Applications of Computational Biology & Bioinformatics [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 14 avr 2023]. p. 213-9. (Advances in Intelligent Systems and Computing; vol. 616). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-60816-7\\_26](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-60816-7_26)
82. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 15 déc 2011;20(24):4786-96.
83. Abdolmaleky HM, Cheng K hung, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 1 nov 2006;15(21):3132-45.
84. Kim AH, Reimers M, Maher B, Williamson V, McMichael O, McClay JL, et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res*. déc 2010;124(1-3):183-91.
85. Forstner AJ, Hofmann A, Maaser A, Sumer S, Khudayberdiev S, Mühleisen TW, et al. Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 10 nov 2015;5(11):e678-e678.
86. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, van Gool T, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. sept 2015;132(3):161-79.
87. Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological Documentation of Maternal Influenza Exposure and Bipolar Disorder in Adult Offspring. *Am J Psychiatry*. mai 2014;171(5):557-63.
88. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational Influenza and

- Bipolar Disorder in Adult Offspring. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2013;70(7):677.
89. Vasistha NA, Khodosevich K. The impact of (ab)normal maternal environment on cortical development. *Prog Neurobiol*. juill 2021;202:102054.
  90. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal Smoking During Pregnancy and Bipolar Disorder in Offspring. *Am J Psychiatry*. oct 2013;170(10):1178-85.
  91. Chudal R, Brown AS, Gissler M, Suominen A, Sourander A. Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar disorder in offspring? *J Affect Disord*. janv 2015;171:132-6.
  92. Vasistha NA, Khodosevich K. The impact of (ab)normal maternal environment on cortical development. *Prog Neurobiol*. juill 2021;202:102054.
  93. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord*. févr 2014;155:75-80.
  94. Freedman D, Brown AS, Shen L, Schaefer CA. Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment. *J Affect Disord*. mars 2015;173:65-72.
  95. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing Paternal Age and Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1 sept 2008;65(9):1034.
  96. Polga N, Macul Ferreira De Barros P, Farhat LC, De Almeida KM, Bloch MH, Lafer B. Parental age and the risk of bipolar disorder in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. juin 2022;145(6):568-77.
  97. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. déc 2016;4(1):2.
  98. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. déc 2008;10(8):867-76.
  99. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff KD, Nolen WA, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*. févr 2002;51(4):288-97.
  100. Duffy A, Horrocks J, Milin R, Doucette S, Persson G, Grof P. Adolescent substance use disorder during the early stages of bipolar disorder: A prospective high-risk study. *J Affect Disord*. déc 2012;142(1-3):57-64.
  101. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord*. déc 2009;11(8):807-14.
  102. Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder: Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. juin 2012;14(4):356-74.
  103. Sarrazin S, Cachia A, Hozer F, McDonald C, Emsell L, Cannon DM, et al. Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: An international multicenter study. *Bipolar Disord*. déc 2018;20(8):721-32.
  104. Harrison PJ, Colbourne L, Harrison CH. The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. août 2020;25(8):1787-808.
  105. Jauhar S, Nour MM, Veronese M, Rogdaki M, Bonoldi I, Azis M, et al. A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2017;74(12):1206.
  106. Marangoni C, De Chiara L, Faedda GL. Bipolar Disorder and ADHD: Comorbidity and Diagnostic Distinctions. *Curr Psychiatry Rep*. août 2015;17(8):67.
  107. Lau P, Hawes DJ, Hunt C, Frankland A, Roberts G, Mitchell PB. Prevalence of



- psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. juill 2018;27(7):823-37.
108. Skokauskas N, Frodl T. Overlap between Autism Spectrum Disorder and Bipolar Affective Disorder. *Psychopathology*. 2015;48(4):209-16.
109. Ayano G, Maravilla JC, Alati R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. avr 2019;248:185-97.
110. Betts KS, Williams GM, Najman JM, Alati R. Predicting spectrums of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment. *J Psychiatr Res*. janv 2016;72:22-9.
111. Walker J, Curtis V, Shaw P, Murray RM. Schizophrenia and bipolar disorder are distinguished mainly by differences in neurodevelopment. *Neurotox Res*. janv 2002;4(5-6):427-36.
112. Sigurdsson E, Fombonne E, Sayal K, Checkley S. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. févr 1999;174(2):121-7.
113. Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: A review of the literature. *Cognit Neuropsychiatry*. janv 2013;18(1-2):129-45.
114. Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of Neuropsychological Performance by Neurological Signs in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 sept 1999;156(9):1349-57.
115. Krebs MO, Mouchet S. Signes neurologiques mineurs et schizophrénie : revue des données actuelles. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2007;163(12):1157-68.
116. Bellon A, Albaret J-M. Les signes neurologiques doux en psychiatrie : Intérêt d'une échelle d'évaluation psychomotrice. 2015.
117. Bourgou Gaha S, Halayem Dhouib S, Amado I, Bouden A. Signes neurologiques mineurs dans la schizophrénie précoce. *L'Encéphale*. juin 2015;41(3):209-14.
118. Chan RCK, Wang Y, Wang L, Chen EYH, Manschreck TC, Li Z jiang, et al. Neurological Soft Signs and Their Relationships to Neurocognitive Functions: A Re-Visit with the Structural Equation Modeling Design. Miles J, éditeur. *PLoS ONE*. 24 déc 2009;4(12):e8469.
119. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Gong Q yong. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. mai 2010;34(6):889-96.
120. Neelam K, Garg D, Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. déc 2011;11(1):139.
121. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2014;5:185.
122. Bora E, Akgül Ö, Ceylan D, Özerdem A. Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2018;28(11):1185-93.
123. A. Mhalla, N. Boussaïd, L. Gassab, L. Gaha, A. Mechri. Minor neurological and physical anomalies in patients with first-episode psychosis. *L'Encéphale*. 2012;
124. Berez H, Csábi G, Jeges S, Herold R, Simon M, Halmai T, et al. Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders – Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Res*. mars 2017;249:120-4.
125. Akabaliev VH, Sivkov ST, Mantarkov MY. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis.

Bipolar Disord. sept 2014;16(6):633-41.

126. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hedjri S. Dermatoglyphic asymmetry and hair whorl patterns in schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res.* 15 janv 2008;157(1-3):247-50.
127. Gutiérrez B, Van Os J, Vallès V, Guillamat R, Campillo M, Fañanás L. Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 8 mai 1998;78(3):133-40.
128. Paquette D, Laporte L, Bigras M, Zoccolillo M. Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance 1. *Santé Ment Au Qué.* 18 août 2004;29(1):201-20.
129. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* févr 2003;27(2):169-90.
130. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder [published erratum appears in *Am J Psychiatry* 1993 Aug;150(8):1280]. *Am J Psychiatry.* juin 1993;150(6):885-90.
131. Baylé F, Martin C, Wender P. Version française de la Wender Utah Rating Scale (WURS). *Can J Psychiatry.* mars 2003;48(2):132-132.
132. Tighe SK, Ritchey M, Schweizer B, Goes FS, MacKinnon D, Mondimore F, et al. Test-retest reliability of a new questionnaire for the retrospective assessment of long-term lithium use in bipolar disorder. *J Affect Disord.* mars 2015;174:589-93.
133. Scott J, Etain B, Manchia M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Schulze T, et al. An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar Disord.* mai 2020;22(3):255-65.
134. Nunes A, Trappenberg T, Alda M, The international Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen). Asymmetrical reliability of the Alda score favours a dichotomous representation of lithium responsiveness. De Luca V, éditeur. *PLOS ONE.* 27 janv 2020;15(1):e0225353.
135. Manchia M, Adli M, Akula N, Ardaur R, Aubry JM, Backlund L, et al. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. Ikeda K, éditeur. *PLoS ONE.* 19 juin 2013;8(6):e65636.
136. Fornaro M, De Berardis D, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Cattaneo CI, et al. The identification of biomarkers predicting acute and maintenance lithium treatment response in bipolar disorder: A plea for further research attention. *Psychiatry Res.* nov 2018;269:658-72.
137. Grof P, Duffy A, Alda M, Hajek T. Lithium response across generations. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2009;120(5):378-85.
138. Stern S, Linker S, Vadodaria KC, Marchetto MC, Gage FH. Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders. *Open Biol.* mai 2018;8(5):180031.
139. Turecki G, Grof P, Grof E, D'Souza V, Lebus L, Marineau C, et al. Mapping susceptibility genes for bipolar disorder: a pharmacogenetic approach based on excellent response to lithium. *Mol Psychiatry.* 1 sept 2001;6(5):570-8.
140. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, et al. Evidence for a role of phospholipase C- $\gamma$ 1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 1 nov 1998;3(6):534-8.
141. Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M, et al. Evidence for association of an *ACCN1* gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics.* nov 2011;12(11):1559-69.
142. Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, et al. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2008;32(1):204-8.

143. Chen CH, Lee CS, Lee MTM, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY, et al. Variant *GADLI* and Response to Lithium Therapy in Bipolar I Disorder. *N Engl J Med*. 9 janv 2014;370(2):119-28.
144. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *The Lancet*. mars 2016;387(10023):1085-93.
145. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3- $\beta$  -50 T/C SNP. *Neurosci Lett*. mars 2005;376(1):51-5.
146. Members of the International Cohort Collection for Bipolar Disorder (ICCBD), Song J, Bergen SE, Di Florio A, Karlsson R, Charney A, et al. Genome-wide association study identifies *SESTD1* as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. sept 2016;21(9):1290-7.
147. Mamdani F, Alda M, Grof P, Young LT, Rouleau G, Turecki G. Lithium response and genetic variation in the CREB family of genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 juin 2008;147B(4):500-4.
148. Holland D, Frei O, Desikan R, Fan CC, Shadrin AA, Smeland OB, et al. Beyond SNP heritability: Polygenicity and discoverability of phenotypes estimated with a univariate Gaussian mixture model. Zhu X, éditeur. *PLOS Genet*. 19 mai 2020;16(5):e1008612.
149. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, et al. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *Am J Psychiatry*. janv 2018;175(1):15-27.
150. Jin X, Simmons SK, Guo A, Shetty AS, Ko M, Nguyen L, et al. In vivo Perturb-Seq reveals neuronal and glial abnormalities associated with autism risk genes. *Science*. 27 nov 2020;370(6520):eaaz6063.
151. Yang G, Parker E, Gorski B, Liebowitz M, Maguire C, King JB, et al. Neurite outgrowth deficits caused by rare *PLXNB1* mutation in pediatric bipolar disorder [Internet]. *Psychiatry and Clinical Psychology*; 2022 mai [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.05.06.22274499>
152. Simões LR, Sangiogo G, Tashiro MH, Generoso JS, Faller CJ, Domingui D, et al. Maternal immune activation induced by lipopolysaccharide triggers immune response in pregnant mother and fetus, and induces behavioral impairment in adult rats. *J Psychiatr Res*. mai 2018;100:71-83.
153. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 19 août 2016;353(6301):772-7.
154. Canales CP, Estes ML, Cichewicz K, Angara K, Aboubechara JP, Cameron S, et al. Sequential perturbations to mouse corticogenesis following in utero maternal immune activation. *eLife*. 5 mars 2021;10:e60100.
155. Khodosevich K, Sellgren CM. Neurodevelopmental disorders—high-resolution rethinking of disease modeling. *Mol Psychiatry*. janv 2023;28(1):34-43.
156. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*. juin 2015;20(6):661-70.
157. Tanaka Y, Cakir B, Xiang Y, Sullivan GJ, Park IH. Synthetic Analyses of Single-Cell Transcriptomes from Multiple Brain Organoids and Fetal Brain. *Cell Rep*. févr 2020;30(6):1682-1689.e3.
158. Giandomenico SL, Mierau SB, Gibbons GM, Wenger LMD, Masullo L, Sit T, et al. Cerebral organoids at the air-liquid interface generate diverse nerve tracts with functional output. *Nat Neurosci*. avr 2019;22(4):669-79.
159. Bhaduri A, Andrews MG, Mancina Leon W, Jung D, Shin D, Allen D, et al. Cell stress in cortical organoids impairs molecular subtype specification. *Nature*. 6 févr 2020;578(7793):142-8.

160. Gordon A, Yoon SJ, Tran SS, Makinson CD, Park JY, Andersen J, et al. Long-term maturation of human cortical organoids matches key early postnatal transitions. *Nat Neurosci*. 2021;24(3):331-42.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



# **RESUME**

## **INTRODUCTION**

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique à déterminisme complexe, qui représente un enjeu de santé publique. L'hétérogénéité phénotypique de ce trouble en limite la compréhension physiopathologique et également la prise en charge thérapeutique.

## **OBJECTIFS**

Ce travail de thèse a pour objectif, grâce à un travail expérimental, d'établir un lien entre le phénotype neurodéveloppemental chez les patients bipolaires et la qualité de la réponse thérapeutique au traitement par Lithium.

## **METHODES ET RESULTATS**

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique pour analyser l'association potentielle entre l'intensité de la charge neurodéveloppementale et la qualité de la réponse au Lithium chez 62 patients présentant un trouble bipolaire.

Nos résultats retrouvent une corrélation significative négative entre la charge neurodéveloppementale présentée par les patients bipolaires et la réponse thérapeutique au Lithium.

## **CONCLUSION**

L'hypothèse neurodéveloppementale apparaît comme un bon outil de stratification des troubles bipolaires, permettant d'appréhender l'hétérogénéité observée dans ce trouble. Notre étude est à notre connaissance la seule étude faisant le lien entre l'intensité de la charge neurodéveloppementale et la qualité de la réponse thérapeutique au Lithium. Ce résultat confirme la nécessité d'une meilleure stratification des troubles bipolaires en phénotypes précis et également l'existence d'un score facilement utilisable en pratique, pouvant orienter la décision thérapeutique.

**Mots-clés :** « trouble bipolaire » ; « neurodéveloppement » ; « lithium »