

Phénotype neurodéveloppemental des troubles bipolaires

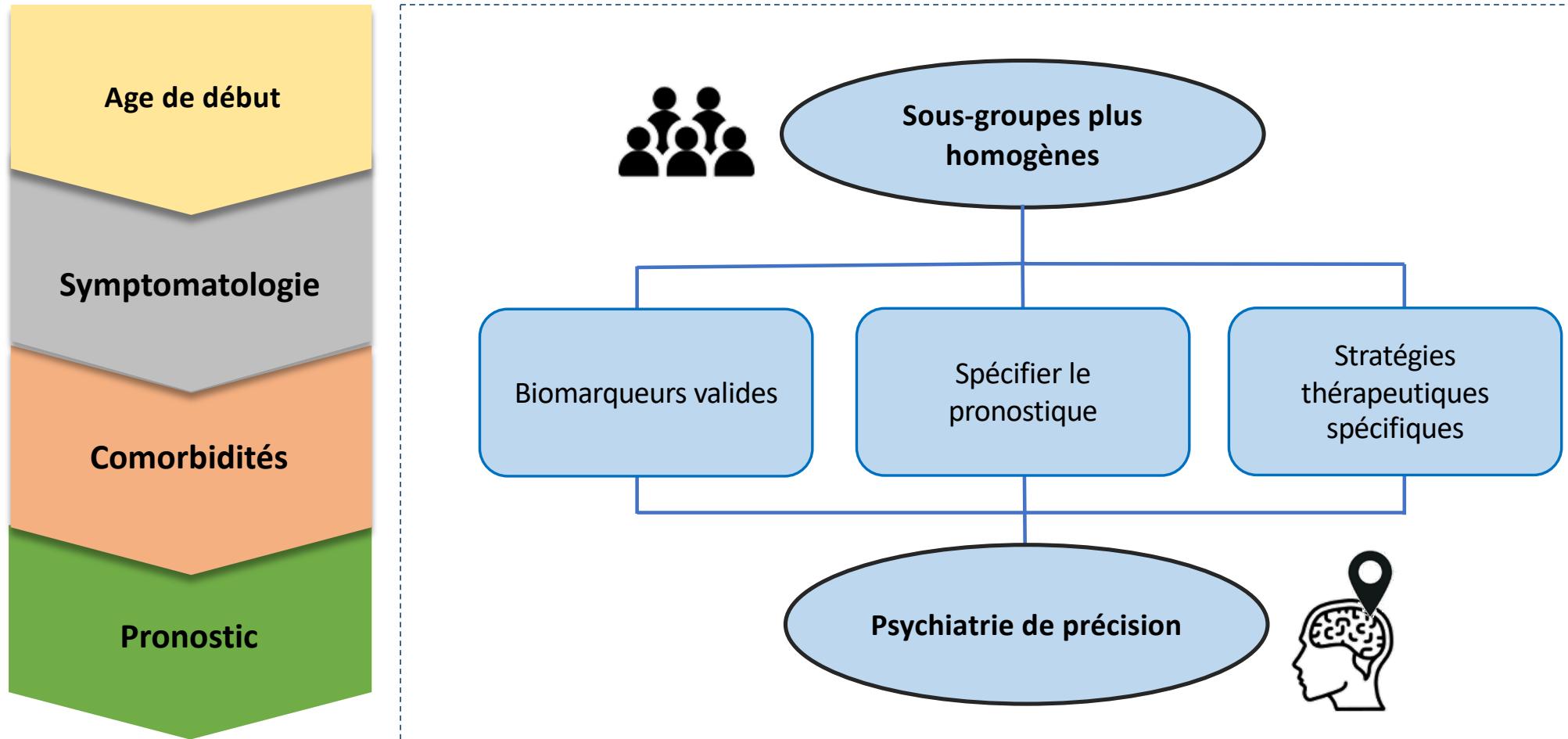
Antoine Lefrere

Equipe CanoP,

Institut de Neurosciences de la Timone

Hétérogénéité des troubles bipolaires

Hétérogénéité phénotypique



Hétérogénéité physiopathologique?

Hypothèse de recherche



L'hypothèse
neurodéveloppementale,
une perspective de stratification
dans le trouble bipolaire ?



Centre expert bipolaire

- Début précoce
- Trajectoire neurodéveloppementale
 - Nombreux diagnostics
 - Resistance thérapeutique



1. Pas de consensus sur l'existence d'un phénotype ND dans le trouble bipolaire
2. Etudes sur des cohortes de faible effectif
3. Pas de données sur le pronostic ni sur la réponse au traitement
4. Peu d'implication en clinique

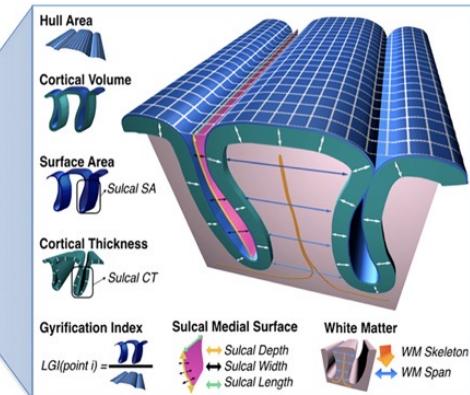
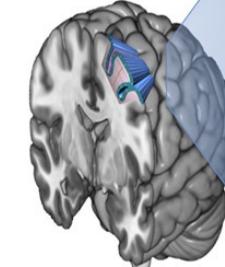
Marqueurs indirects du neurodéveloppement

Rationnel

- Sulcation : marqueur morphométrique du neurodéveloppement



Cachia A et al 2015,
Ambrosino et al 2017,
Buckard et al 2023



Carmona, S. et al 2019

- Une étude ayant montré des atypies de sulcation uniquement dans des sous groupes de patients BD avec caractéristiques ND Sarrazin et al 2018

Méthode

8 centres
Créteil, Mannheim, Grenoble, Galway,
Pittsburgh, San Diego, Mannheim, Verona

Collaboration Neurospin, J Houenou, P favre

Population éligible
n = 512

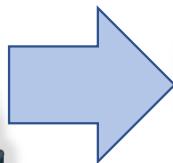
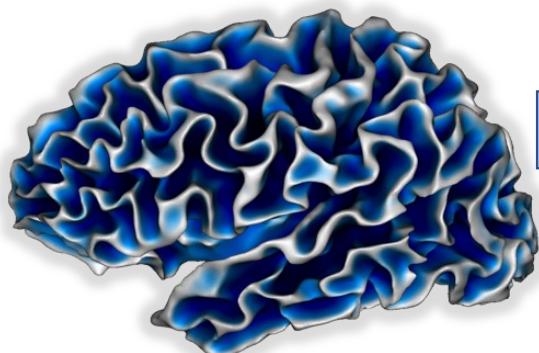
BD-ND (n = 184)

BD (n = 77)

HC (n = 251)

Descripteurs morphométriques spécifiques du ND: Sulcal pits

SULCAL PITS



~85 sulcal pits / hemisphere



~62 sulci / hemisphere

- Points d'émergence des sillons
- Marqueurs de l'évolution de la morpho corticale au cours du développement

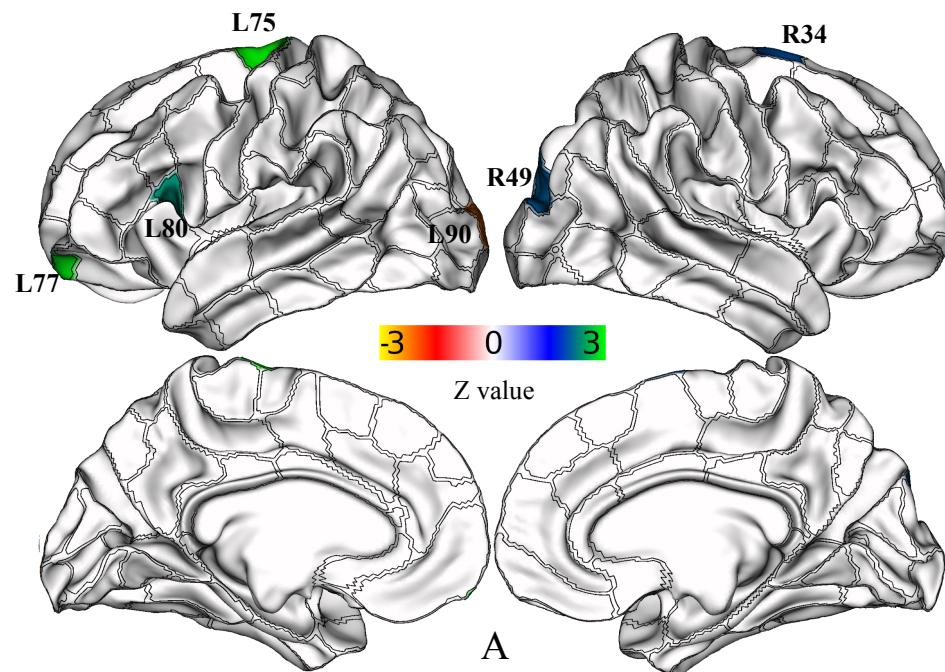
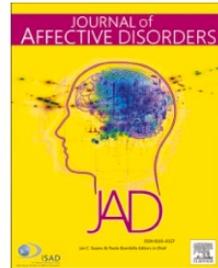
Régis et al., 2005 , Mangin et al., 2004

- Echelle plus fine que celle des sillons
- Outils d'analyse statistique

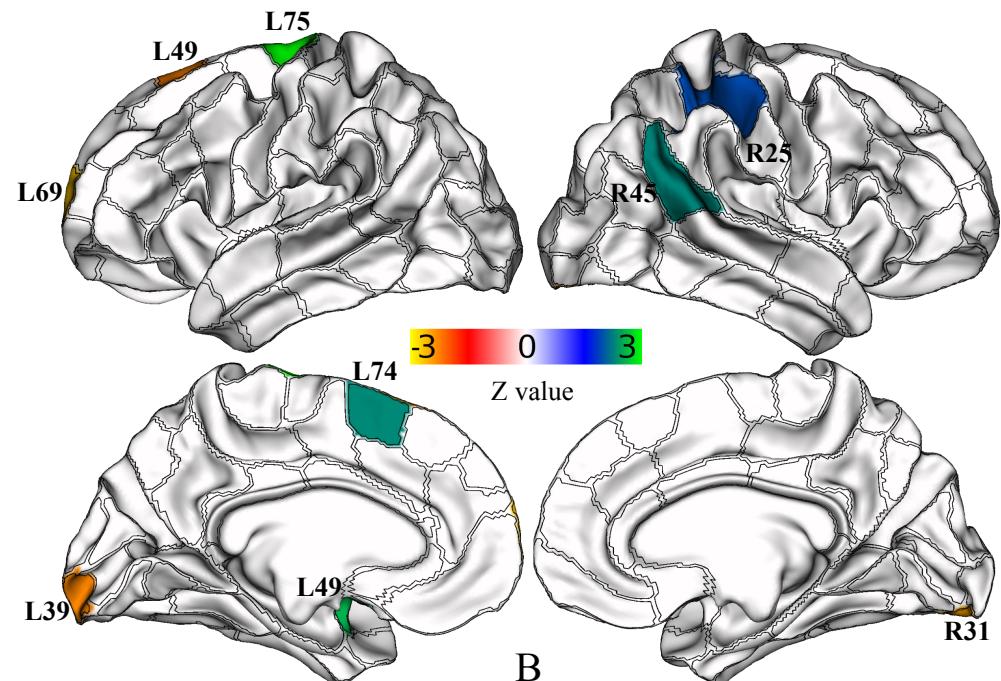
Déficience intellectuelle *Im K et al 2014*
Autisme. *Brun et al 2016*
Polymicrogyrie *Im K 2014*
TDAH *Li et al 2020*

Résultats

- **Analyse globale** : Fréquence des Sulcal pits BD-ND > BD ($Z=2,01$ $p=0,04$)
- **Analyse locale**: Occurrence des Sulcal pits BD-ND > BD ($Z=4,6$ $pFDR=0,00026$) et > HC ($Z=3,6$ $pFDR= 0,022$)



Occurrence des pits dans chaque bassins
BD ND vs BD



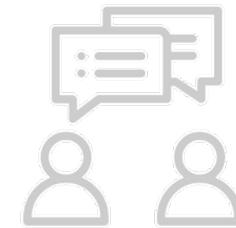
Occurrence des pits dans chaque bassins
BD ND vs HC

Sulcal pits, un biomarqueur potentiel

Première étude dans le TB utilisant les pits

Deuxième étude sur la sulcation corticale dans un sous-groupe ND

Sarrazin et al. 2018



Limites

Etudes rétrospectives post hoc

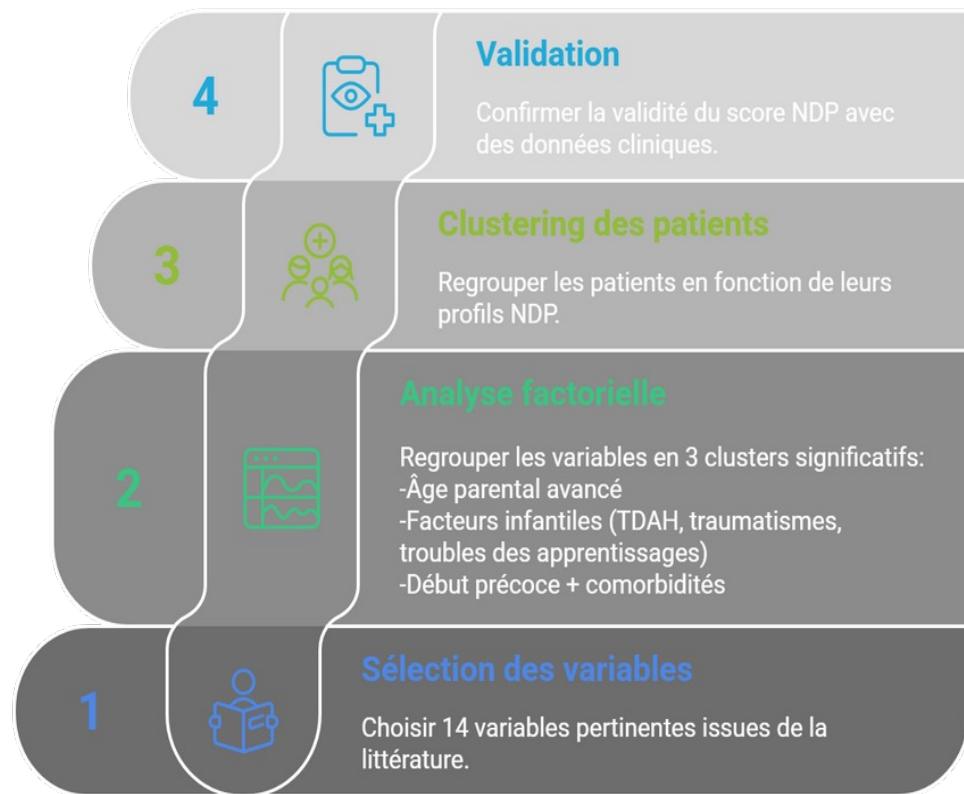
Interprétation physiopathologique

Trop de données manquantes pour implémenter le type et la durée de traitement

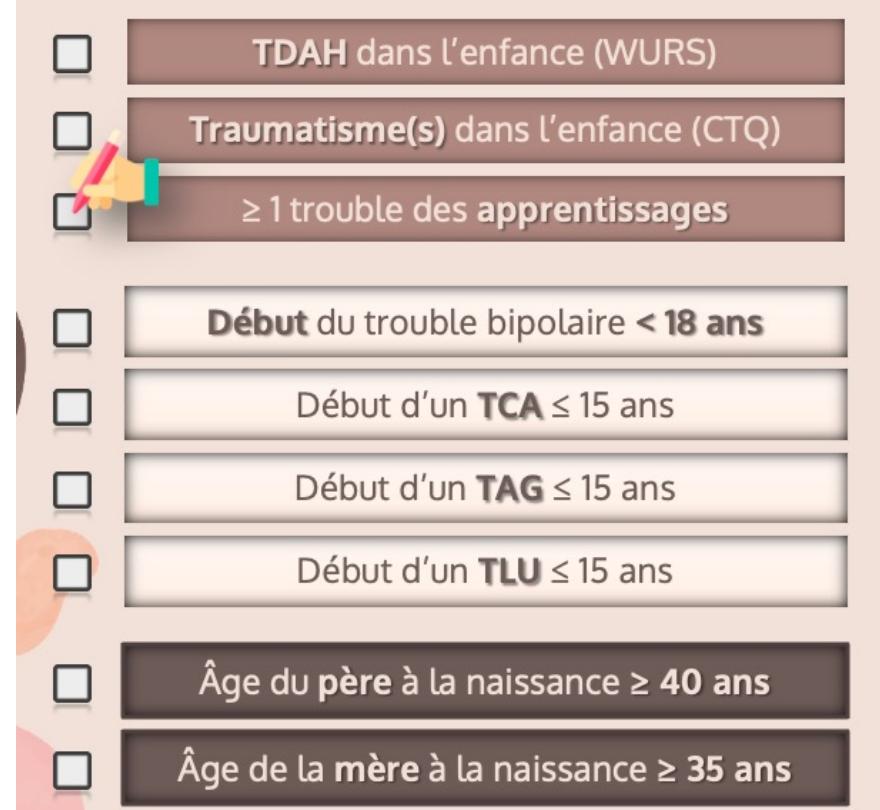
Pas de consensus sur le phénotype neurodéveloppemental

Score de charge neurodéveloppemental

Méthodologie



Score de charge neurodéveloppemental



Score de charge neurodéveloppemental

Pronostic

Tentative de suicide ($p<0,001$)
n épisodes total ($p<0,001$)
n épisode dépressif ($p<0,001$)
n épisodes mixtes ($p<0,001$)
Fonctionnement ($p<0,001$)
Cycles rapides ($p<0,001$)

Réponse au lithium

ALDA
 $\beta = -1.74$, 95% CI [-3.14 to -0.32]
 $p = 0.016$

Répliqué dans une cohorte indépendante

Signes neurologiques mineurs

Echelle des SNM
 $\beta = 1.01$; 95% CI [0.18 to 1.56],
 $p = 0.014$

Polygenic Risk Score

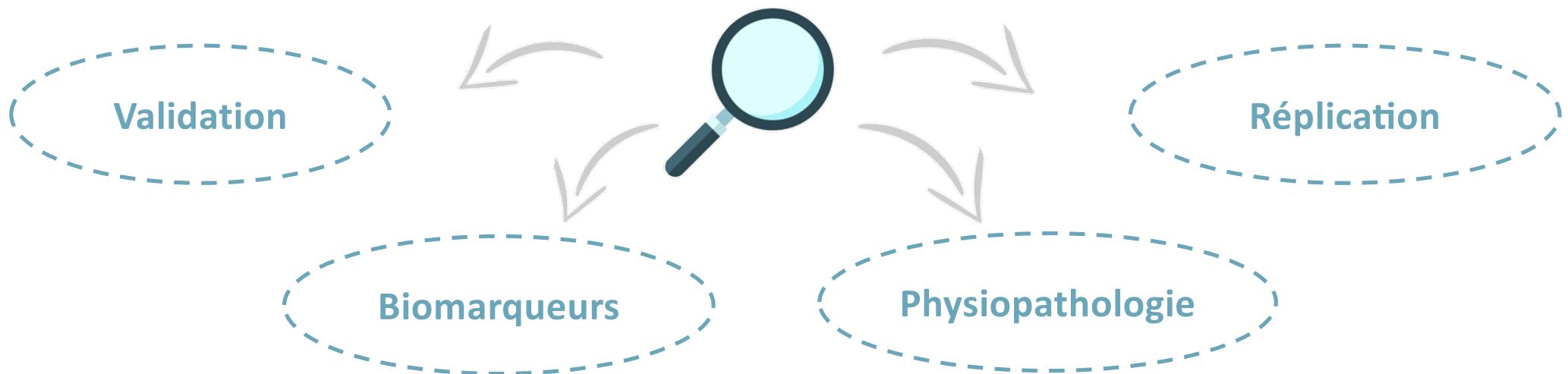
PGS-TDAH
 $F=8,98$;
 $p=0.004$

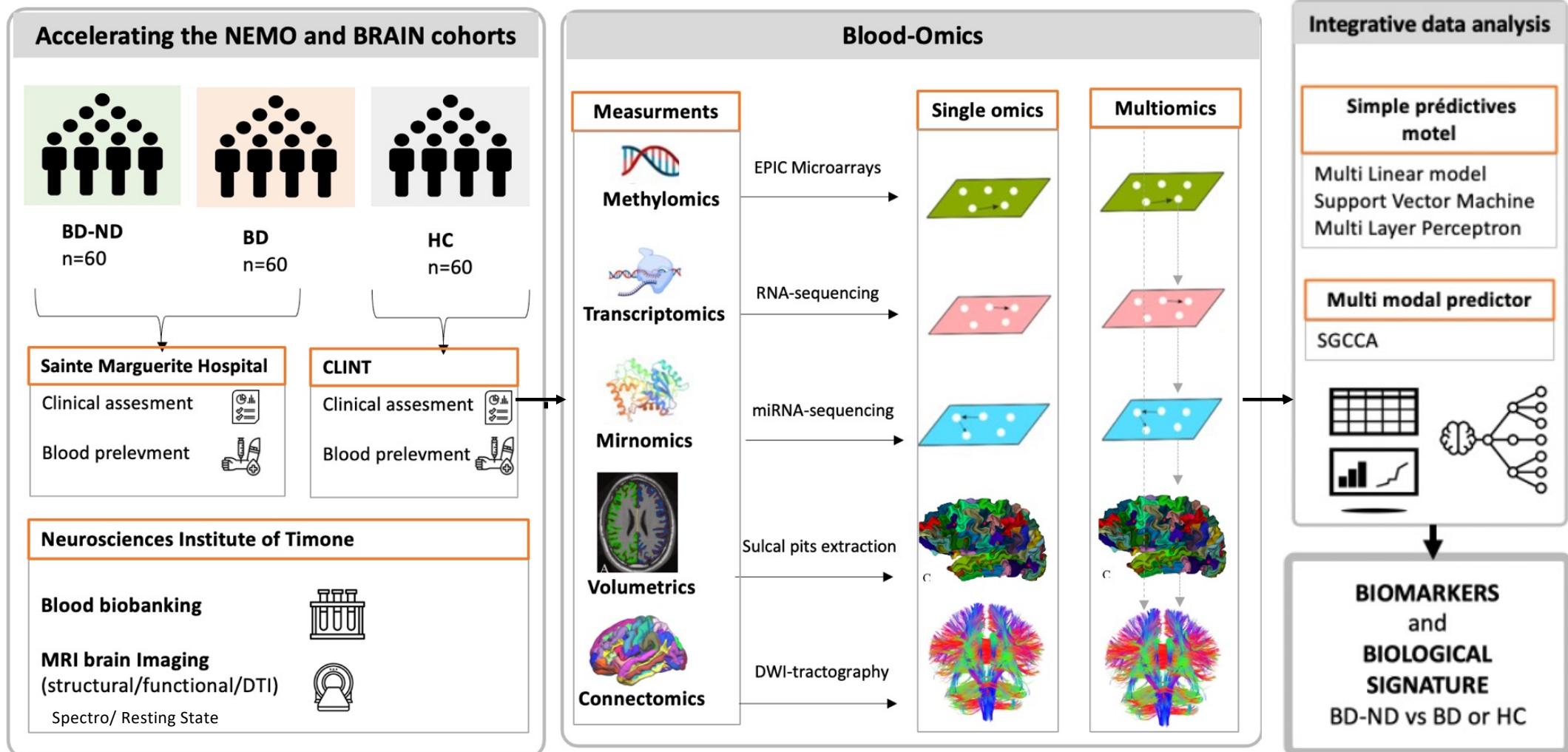
Pas de d'association avec
PGS-BD
PGS-SCZ
PGS- TSA

Archival Report

Biological
Psychiatry**Refining Criteria for a Neurodevelopmental Subphenotype of Bipolar Disorders: A FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorders Study**

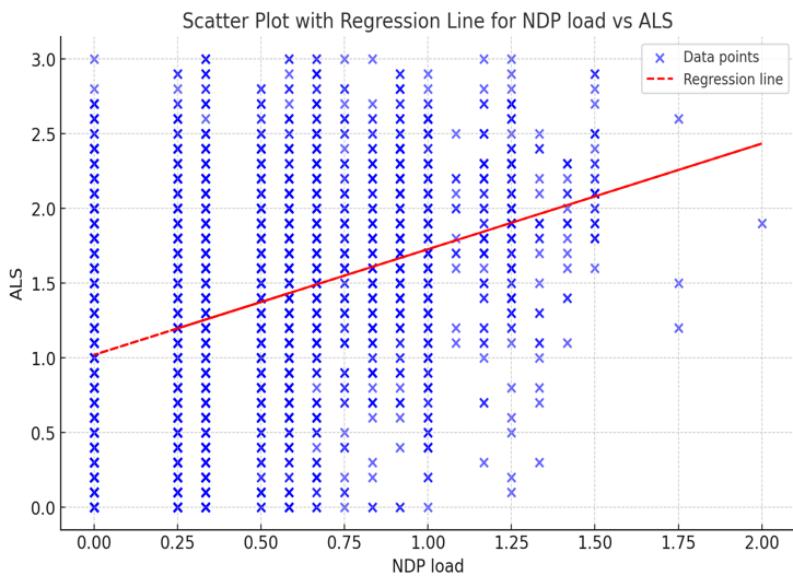
Antoine Lefrere, Ophélia Godin, Stéphane Jamain, Yecodji Dansou, Ludovic Samalin, Martin Alda, Bruno Aouizerate, Valérie Aubin, Romain Rey, Martina Contu, Philippe Courtet, Caroline Dubertret, Emmanuel Haffen, Dominique Januel, Marion Leboyer, Pierre-Michel Llorca, Emeline Marlinge, Mirko Manchia, Samantha Neilson, Emilie Olié, Pasquale Paribello, Marco Pinna, Mircea Polosan, Paul Roux, Raymund Schwan, Leonardo Tondo, Michel Walter, Eleni Tzavara, Guillaume Auzias, Christine Deruelle, Bruno Etain, and Raoul Belzeaux





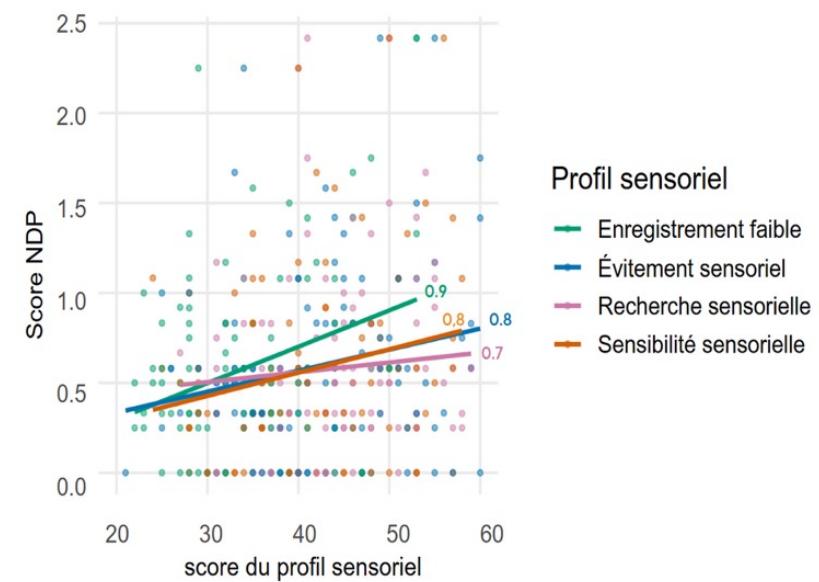
Dysrégulation émotionnelle

Variable	Spearman rho	p-value
ALS	0.38	8.34e-143



Troubles sensoriels

Variable	Spearman rho	p-value
Hypersensitivity	0.37	2.12e-05
Hyposensitivity	0.34	7.62e-05
Sensation avoiding	0.27	2.41e-03



Remerciements

Équipe CANOP, institut de neuroscience de la Timone

Centre expert bipolaire de Marseille

Centre IRM-INT@CERIMED

Guillaume Auzias

Mathieu Gilson