

TROUBLES BIPOLAIRES

Une décennie de découvertes

Depuis près d'une dizaine d'années, la fondation FondaMental suit la plus grande cohorte de patients atteints de troubles bipolaires jamais constituée. Le but : identifier les marqueurs des différentes formes cliniques de ces troubles très hétérogènes, et analyser les trajectoires de la maladie afin de repérer et de corriger les facteurs de mauvais pronostic.

Sans le savoir, chacun connaît probablement une personne atteinte de troubles bipolaires. Un individu sur 100, selon les études épidémiologiques, est en effet concerné. Il s'agit de la sixième cause mondiale de handicap : les patients sont sujets à des phases maniaques – se traduisant par de l'hyperactivité, de l'euphorie, et d'autres troubles comportementaux qui ont un impact majeur sur la vie sociale, professionnelle et affective – et à des phases dépressives. Hélas, les troubles bipolaires sont associés à une réduction de l'espérance de vie de 10 ans en raison des risques de conduites suicidaires associés, et de comorbidités somatiques comme les maladies cardiovasculaires. Malgré ce tableau sombre, la recherche sur les troubles bipolaires accuse un certain retard. C'est pour répondre à cette lacune que la cohorte FACE-BD (FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorder) a été créée il y a une dizaine d'années par la fondation FondaMental. Elle regroupe à ce jour 4 422 personnes atteintes de ce trouble.

Dans une récente publication, les équipes de la fondation, menées par **Marion Leboyer**, qui a reçu le Grand Prix Inserm en 2021 pour ses découvertes sur les troubles bipolaires

« Nous avons contribué à montrer que les patients bipolaires sont porteurs de variants génétiques »

notamment, ont fait le bilan de cette décennie de suivi de la cohorte. Et force est de constater que les connaissances ont fortement progressé, sur tous les plans : origine de la pathologie, trajectoires des patients, liens avec la cognition, traitements, observance de la prise en charge... les réponses émergent à un rythme soutenu.

La piste immuno-inflammatoire

Sur les causes, tout d'abord. Grâce aux analyses génétiques et immunologiques pratiquées sur les patients de la cohorte, les chercheurs ont réalisé des découvertes déterminantes sur le lien entre facteurs génétiques et environnementaux. « Nous avons contribué à montrer que les patients bipolaires sont porteurs de variants génétiques en particulier du système Human Leukocyte

Antigen (HLA) ou des gènes des récepteurs Toll-like (TLR) qui les rendent plus susceptibles à des facteurs de risques environnementaux, comme les infections, les traumatismes sévères, la pollution, la mauvaise hygiène de vie, explique

Marion Leboyer. *L'exposition à ces facteurs déclenche une réponse inflammatoire qui perdure dans le temps, et peut engendrer l'activation de voies biologiques délétères, comme celles des rétrovirus endogènes, la production d'auto-anticorps, ou encore les modifications des neurotransmetteurs.* »



© Blacksai/m/Adobe Stock

La découverte de ces anomalies immuno-inflammatoires ouvre désormais la voie à l'identification de biomarqueurs de formes cliniques homogènes de troubles bipolaires, mais aussi à la découverte de traitements ciblés.

Des trajectoires à modifier

« Tout l'intérêt des cohortes est de pouvoir étudier, au fil du temps, le pronostic et l'évolution des patients », résume Marion Leboyer. « Nous savons désormais qu'il existe trois types de trajectoires, explique **Ophélie Godin**, chercheuse Inserm à l'Institut Mondor de recherche biomédicale à Créteil : les patients qui s'améliorent, ceux qui ne s'améliorent

Système HLA. Complexe de gènes qui codent pour des protéines, présentes à la surface des cellules, responsables de la régulation du système immunitaire

TLR. Les récepteurs de type Toll jouent un rôle crucial dans le système immunitaire inné en reconnaissant les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes

Rétrovirus endogène. Séquence virale intégrée dans le génome de l'individu et qui, dans des conditions physiologiques normales, reste au stade dormant

Neurotransmetteur. Molécule qui assure, au niveau de la synapse, la transmission de l'information nerveuse entre deux neurones

Marion Leboyer, Ophélie Godin : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil, Institut Mondor de recherche biomédicale, Laboratoire de neuropsychiatrie translationnelle

↳ M. Leboyer et al. J Affect Disord., juin 2022 ; doi : 10.1016/j.jad.2022.03.053

↳ O. Godin et al. J Clin Psychiatry, octobre 2014 ; doi : 10.4088/JCP.14m09039

pas, et ceux dont l'état s'aggrave au cours du temps.» Cette évolution est mesurée en analysant le fonctionnement du patient, c'est-à-dire sa capacité à mener une vie quotidienne normale, mais aussi son fonctionnement cognitif. « Nous avons découvert que les déficits cognitifs, comme des troubles de la mémoire verbale, s'accompagnent dans un second temps de difficultés de fonctionnement variées qui empêchent de réaliser des activités quotidiennes simples (courses, rendez-vous...) et de maintenir des relations sociales satisfaisantes, rapporte **Paul Roux**, psychiatre et chercheur au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif. Dans ce cas, il est possible de proposer de la remédiation cognitive, dont l'objectif est d'améliorer la fonction sur laquelle porte le trouble. Pour la mémoire verbale, la personne s'entraîne à retenir des mots, par exemple. »

Par ailleurs, les chercheurs sont « parvenus à identifier des facteurs qui pourraient permettre de modifier les trajectoires des patients, détaille Ophélie Godin. Ceux qui suivent une mauvaise trajectoire de fonctionnement ont davantage de syndromes dépressifs, de troubles du sommeil, un poids plus important et suivent moins bien leur traitement. Il faut donc agir sur ces facteurs en priorité. » Cela

se passe notamment par la prise en charge de la dépression et des recommandations sur l'hygiène de vie, le sommeil, l'activité physique et une alimentation équilibrée. Des paramètres qui semblent aller de soi, et qui sont pourtant aussi déterminants que difficiles à modifier.

Le surpoids est en effet fréquent chez ces patients : près de la moitié est concernée. En cause : un lien entre les troubles bipolaires et le syndrome métabolique, un trouble qui associe plusieurs dérèglements comme l'hypertension, le diabète ou le cholestérol.

Le lien avec le syndrome métabolique

« Nous avons montré que la fréquence de ce syndrome est deux fois plus élevée chez les individus atteints de troubles bipolaires comparé à la population générale, avec une prévalence entre 20% et 24% », rapporte Ophélie Godin. Or les personnes qui présentent un syndrome métabolique possèdent un risque accru de développer un diabète ou une maladie cardiovasculaire. « Ces maladies cardiovasculaires représentent précisément la première cause de mortalité des patients bipolaires, atteste la chercheuse. Il est donc primordial de les dépister et de les prendre en charge afin d'améliorer le pronostic. »

Mais la question du traitement est délicate. Le lithium, le régulateur de l'humeur le plus courant et le mieux toléré, peut

nécessiter des prises quotidiennes. Certains psychotropes favorisent la prise de poids. Ce type de contrainte met parfois en péril l'observance, c'est-à-dire la propension du patient à suivre la prescription du médecin. Or, celle-ci exerce une forte influence sur le pronostic de la maladie. « Chez un même patient, l'observance est plutôt variable, commente **Raoul Belzeaux**, psychiatre et chercheur à l'Institut des neurosciences de la Timone à Marseille. En quelque sorte, c'est une bonne nouvelle : cela signifie qu'il existe des facteurs qui permettent d'agir sur le suivi du traitement, comme l'intensité des symptômes dépressifs. Dans ce cas, le patient peut manquer de motivation pour respecter le traitement. Parfois, le problème est d'ordre cognitif : les difficultés de concentration provoquent des oublis. La dépression doit donc impérativement être prise en charge. » L'une des solutions pour améliorer l'observance est aussi l'éducation thérapeutique, qui consiste à mieux expliquer au patient l'importance du traitement. « Un tiers des patients répondent très bien au traitement et n'ont ni symptômes résiduels ni rechute, ce qui est très encourageant », affirme Raoul Belzeaux.

Le coût en questions

Tous ces leviers constituent des avancées majeures pour la prise en charge. Afin de convaincre les pouvoirs publics de leur importance, les chercheurs ont évalué leur avantage sur le plan médico-économique. Les coûts directs (consultations, traitements, hospitalisation, hôpital de jour...) ont été estimés à 7 565€ par an et par patient. Pour des patients ayant suivi une prise en charge dictée par ces récentes découvertes, les coûts directs ont diminué de 30 à 50% grâce notamment à une baisse de 50% des réhospitalisations. La voie est tracée.

Bruno Scala

Paul Roux : unité 1018 Inserm/Institut Pasteur/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Raoul Belzeaux : unité mixte de recherche 7289 CNRS/ Aix-Marseille Université

📄 R. Tamouza et al. *Brain Behav Immun.*, janvier 2021 ; doi : 10.1016/j.bbi.2020.09.033

📄 P. Roux et al. *Bipolar Disorder*, mars 2017 ; doi : 10.1111/bdi.12485

📄 J. Oliveira et al. *Acta Psychiatr Scand.*, octobre 2017 ; doi : 10.1111/acps.12791

📄 J.-L. Consoloni et al. *J Affect Disord.*, mars 2021 ; doi : 10.1016/j.jad.2020.12.192

fondation-fondamental.org

📍 Présence de l'antigène HLA (en rouge à la surface extérieure de la cellule en bas de la photo) dans un globule blanc humain

