

**Faculté de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N° 3336

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le 19 novembre 2021

Par Charlotte Giraudeau

Née le 3 décembre 1993 à Poitiers

**Trouble bipolaire et inflammation : action des psychotropes et  
nouvelles pistes thérapeutiques**

Thèse dirigée par Mme le Docteur Emmanuelle Queuille

Examineurs :

M. le Professeur Nicolas Picard, CHU Limoges

Mme le Docteur Emmanuelle Queuille, CH C. Perrens, Bordeaux

M. le Maître de conférences Fabien Xuereb, CHU Bordeaux

M. le Docteur Sébastien Gard, CH C. Perrens, Bordeaux

Président et  
co-directeur

Directrice

Juge

Juge



**Faculté de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N° 3336

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 novembre 2021

Par Charlotte Giraudeau

Né(e) le 3 décembre 1993 à Poitiers

**Trouble bipolaire et inflammation : action des psychotropes et nouvelles pistes thérapeutiques**

Thèse dirigée par Mme le Docteur Emmanuelle Queuille

Examineurs :

M. le Professeur Nicolas Picard, CHU Limoges

Mme le Docteur Emmanuelle Queuille, CH C. Perrens, Bordeaux

M. le Maître de conférences Fabien Xuereb, CHU Bordeaux

M. le Docteur Sébastien Gard, CH C. Perrens, Bordeaux

Président et  
co-directeur

Directrice

Juge

Juge

## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020

### DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

### VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

### ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES  
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>JOST</b> Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>BÉGAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>COOK-MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FABRE</b> Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LAVERDET</b> Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>LAWSON</b> Roland	PHARMACOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>PASCAUD-MATHIEU</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

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

<b>AUDITEAU</b> Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
<b>MARCHAND</b> Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :**

**HEGARTY** Andrew

CHARGÉ DE COURS

**VERCELLIN** Karen

PROFESSEUR CERTIFIÉ

## Remerciements

---

### Aux membres du jury

*A Monsieur le Professeur Nicolas Picard*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence et la co-direction de cette thèse.

Veillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

*A Monsieur le Maître de conférences Fabien Xuereb*

Je vous remercie d'avoir aussi spontanément accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Sébastien Gard

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Emmanuelle Queuille

Je vous remercie de m'avoir fait confiance dans la réalisation de ce travail. Je suis infiniment reconnaissante pour votre bienveillance et votre patience.



## **A mes amis et co-internes**

### *A mes pharmach'*

Lucile et Mathilde, je vous remercie pour ces belles années de fac rythmées de fous rires et pour tous nos voyages et weekends passés et à venir.

### *A mes co-internes Limougeauds et Bordelais*

Geoffrey, Rémi, Emilie, Elodie, Alice, Mélanie, Charlotte, Maïté, Maxime, Marie-Sophie, Clémence, Alexandra, Mickaël, Ségolène...

## **A ma famille**

### *A mes Parents*

Je vous remercie pour votre soutien et d'avoir toujours été là pour moi.

### *A Gaëlle et Pierre*

Je vous remercie pour m'avoir supportée toutes ces années.

### *A Marielle*

Je te remercie pour ton écoute et ton aide précieuse.

### *A mes Grands – parents*

Je vous remercie pour votre affection

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Liste des enseignants.....	4
Remerciements.....	8
Droits d’auteurs.....	10
Table des matières.....	11
Table des illustrations.....	13
Table des tableaux.....	14
Table des abréviations.....	15
Introduction.....	16
I. Méthodologie.....	17
II. Immunité et inflammation.....	18
II.1. Définitions.....	18
II.1.1. Immunité.....	18
II.1.2. Inflammation.....	18
II.1.3. Cytokines.....	19
II.2. La réponse immunitaire innée.....	23
II.2.1. La réponse locale.....	24
II.2.2. La réponse systémique.....	26
II.2.3. La réponse centrale.....	26
II.2.4. Conséquence de l’action des cytokines sur le cerveau : le « comportement de maladie ».....	28
II.2.5. Régulation de la réponse immunitaire innée.....	29
II.3. Inflammation chronique.....	30
III. L’inflammation dans le trouble bipolaire.....	31
III.1. Définition du trouble bipolaire.....	31
III.2. Historique des recherches.....	32
III.3. Association entre inflammation et trouble bipolaire.....	34
III.3.1. Comorbidités inflammatoires.....	34
III.3.2. Élévation des marqueurs de l’inflammation.....	36
III.3.2.1. Cytokines.....	36
III.3.2.2. CRP.....	38
III.4. Mécanismes inflammatoires proposés.....	39
III.4.1. Neurotransmission.....	39
III.4.1.1. Voie de la kynurénine.....	40
III.4.1.2. Voie de la BH4.....	41
III.4.1.3. Métabolisme du glutamate et excitotoxicité.....	42
III.4.2. Suractivation pathologique de la microglie.....	42
III.4.3. Suractivation de l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	44
III.4.4. Inflammation et augmentation du stress oxydatif.....	44
III.4.5. HERV.....	45
III.4.6. Microbiote intestinal.....	46
IV. Psychotropes et action sur l’inflammation.....	48
IV.1. Normothymiques.....	48

IV.1.1.	Lithium .....	48
IV.1.2.	Acide valproïque .....	49
IV.2.	Antidépresseurs.....	50
IV.3.	Antipsychotiques.....	51
IV.3.1.	Antipsychotiques de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>nde</sup> génération.....	51
IV.3.2.	Clozapine .....	53
V.	Nouvelles pistes thérapeutiques.....	54
V.1.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	54
V.1.1.	Acide acétylsalicylique .....	54
V.1.2.	Célécoxib .....	56
V.2.	N-Acétylcystéine .....	59
V.3.	Minocycline .....	62
V.4.	Pioglitazone.....	64
V.5.	Kétamine et ses dérivés .....	67
V.6.	Inhibiteurs du TNF- $\alpha$ : Infliximab.....	70
V.7.	Acides gras polyinsaturés Omega-3.....	73
V.8.	Co-enzyme Q10 .....	76
VI.	Discussion .....	78
VI.1.	Synthèse générale.....	78
VI.2.	Limites .....	81
VI.3.	Perspectives .....	81
	Conclusion .....	82
	Références bibliographiques .....	83

## Table des illustrations

---

Figure 1 Communications entre les cellules du système immunitaire grâce à un réseau de cytokines (liste non exhaustive).....	20
Figure 2 Initiation d'une réponse inflammatoire locale .....	25
Figure 3 Représentation hypothétique des changements des marqueurs d'inflammation, de l'humeur et de la cognition.....	37
Figure 4 Activation de la voie de la Kynurénine en condition inflammatoire .....	40
Figure 5 Voie de la BH4 associée à l'inflammation .....	42
Figure 6 Impact du microbiote sur le SNC .....	47
Figure 7 Schéma simplifié illustrant l'association entre Lithium et inflammation.....	49
Figure 8 Mécanismes d'action antidépresseurs possibles de la kétamine .....	70

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Classification des cytokines en fonction de leur action.....	23
Tableau 2 Etudes ayant évalué l'efficacité de l'acide acétylsalicylique dans le trouble bipolaire .....	56
Tableau 3 Etudes ayant évalué l'efficacité du celecoxib dans le traitement du trouble bipolaire .....	59
Tableau 4 Etudes ayant évalué l'efficacité de la NAC dans le traitement du trouble bipolaire .....	62
Tableau 5 Etudes ayant évalué l'efficacité de la minocycline dans le traitement du trouble bipolaire .....	64
Tableau 6 Etudes ayant évalué l'efficacité de la pioglitazone dans le traitement du trouble bipolaire .....	67
Tableau 7 Etudes ayant évalué l'efficacité de l'infliximab dans le traitement du trouble bipolaire .....	73
Tableau 8 Etudes ayant évalué l'efficacité des omega-3 dans le traitement du trouble bipolaire .....	75
Tableau 9 Etudes ayant évalué l'efficacité du co-enzyme Q10 dans le traitement du trouble bipolaire .....	77

## Table des abréviations

---

**AMPAR** : récepteurs à acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

**BDNF** : facteur neurotrophique issu du cerveau

**CRP** : Protéine C Réactive

**HDRS** : Hamilton Dépression Rating Scale

**HERV** : famille des rétrovirus endogènes humains (Human Endogenous RetroViruses)

**IL** : Interleukine

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**MADRS** : Montgomery Asberg Depression Rating Scale

**NAC** : N-Acétylcystéine

**NMDA** : N-Methyl-D-Aspartate

**NO** : Oxyde Nitrique

**YMRS** : Young Mania Rating Scale

## Introduction

---

L'implication de l'inflammation dans les maladies psychiatriques fait l'objet de nombreuses études depuis quelques années. Le terme d'immunopsychiatrie a été consacré à cette nouvelle discipline qui étudie et utilise le système immunitaire afin d'améliorer la prise en charge des maladies mentales (1,2). L'immunopsychiatrie s'est intéressée à de multiples troubles comme l'anxiété, le stress post-traumatique, l'autisme ou la démence. Cependant, les études se sont majoritairement concentrées sur la schizophrénie et la dépression. En effet, il est désormais établi que les infections, l'inflammation et l'auto-immunité joueraient un rôle dans la physiopathologie de ces maladies. De plus, des molécules anti-inflammatoires comme l'acide acétylsalicylique ou le celecoxib ont montré des résultats prometteurs dans leur prise en charge (3).

Nous nous sommes donc interrogées sur l'implication de l'inflammation dans le développement du trouble bipolaire et sur l'ouverture que cela impliquerait vers de nouvelles pistes thérapeutiques. Le traitement pharmacologique est un élément important dans la prise en charge du trouble bipolaire, cependant les molécules disponibles sont souvent associées à une forte proportion de rechutes et de résistances. A cela s'ajoute un profil de tolérance contraignant par la nature des effets indésirables. Une étude conduite par Judd et al. en 2002 a suivi des patients bipolaires pendant 15 ans. Sur la durée totale de suivi, 47,3% des patients étaient symptomatiques avec une prédominance des signes dépressifs (4). Il est donc essentiel de disposer de traitements normothymiques dotés d'une plus grande efficacité associée à une meilleure tolérance. Pour cela il est nécessaire d'identifier de nouvelles cibles impliquées dans la physiopathologie du trouble bipolaire.

L'objectif de cette thèse sera donc de présenter les nouvelles pistes médicamenteuses potentielles agissant sur les cibles inflammatoires identifiées dans le trouble bipolaire. Nous rappellerons dans un premier temps les principes de l'immunité et de l'inflammation puis, nous développerons les différents liens et voies d'activation identifiés entre le trouble bipolaire et l'inflammation. Dans un second temps nous présenterons l'action sur l'inflammation associée à l'utilisation des différents psychotropes et enfin les nouvelles pistes thérapeutiques ayant un mécanisme anti-inflammatoire et pouvant potentiellement être utilisées dans la prise en charge du trouble bipolaire.



## I. Méthodologie

---

Cette revue de la littérature narrative a eu pour objectif de synthétiser les connaissances actuelles sur l'implication de l'inflammation dans le trouble bipolaire et dans le traitement par psychotropes ainsi que sur l'intérêt des molécules anti-inflammatoires dans la prise en charge de la maladie.

Une recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données pubmed. Les mots clés recherchés étaient « bipolar disorder », « bipolar depression », « mania », « immunomodulation », « inflammation », « cytokine », « lithium », « valproic acid », « antidépresseur », « antipsychotique », « clozapine », « anti-inflammatoires », « acetylsalicylic acid », « celecoxib », « N-acetylcysteine », « minocycline », « infliximab », « non-steroidal inflammatory agents », « pioglitazone », « omega-3 », « ketamine », « Q10 ». Ces mots clés ont été recherchés simultanément ou séparément articulés par les séparateurs booléens « AND » et OR ». En plus, ont été ajoutés les articles référencés en bibliographie des articles sélectionnés. L'inclusion a été réalisée après lecture du titre puis du résumé puis de l'article. Un total de 93 publications publiées entre 1999 et 2021 ont été retenues.

## II. Immunité et inflammation

---

### II.1. Définitions

#### II.1.1. Immunité

L'immunité correspond aux mécanismes de défense mis en jeu par l'organisme contre un agent étranger. L'ensemble des molécules, cellules et tissus participant à la résistance aux infections est appelé système immunitaire. La réponse immunitaire est déclenchée par la reconnaissance d'antigènes considérés comme étrangers à notre organisme. (5)

L'immunité se divise en deux types de réponse qui agissent en synergie :

- La réponse innée ou non spécifique est responsable de la protection initiale contre les infections. Elle repose sur la reconnaissance globale du soi et du non-soi par un ensemble de récepteurs appelés PRR (Pathogen Recognition Receptor).
- La réponse spécifique ou adaptative se développe plus tardivement et est spécifique du pathogène. Les lymphocytes possèdent à leur surface un seul type de récepteur capable de reconnaître un antigène donné. Cette réponse est limitée dans le temps par l'élimination du pathogène dont elle garde la mémoire (5–8).

#### II.1.2. Inflammation

L'inflammation est un mécanisme de défense de l'immunité innée. Cliniquement elle se traduit par les 4 signes cardinaux décrits dès le premier siècle avant JC par le médecin romain Celsus comme « *rubor et tumor cum calore et dolore* » : rougeur, oedème, chaleur et douleur.

L'inflammation est définie comme une réponse tissulaire localisée à une infection ou à une lésion tissulaire. La réponse est constituée d'effets localisés et systémiques dont la modification du flux sanguin, l'influx de cellules phagocytaires et d'autres cellules immunitaires, l'élimination des antigènes étrangers et la guérison du tissu lésé. (6,7,9,10).

### II.1.3. Cytokines

La communication entre les cellules du système immunitaire est possible grâce à un réseau de protéines solubles (parfois membranaires) appelées cytokines (**Figure 1**). Elles servent de médiateur entre les réactions immunitaires et inflammatoires en régulant l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Elles peuvent stimuler ou inhiber l'activation, la prolifération ou la différenciation des cellules de l'immunité, réguler la sécrétion d'anticorps et dans certains cas induire la mort de la cellule cible. Leur implication est nécessaire dans l'induction des réponses cellulaires ou humorales et de la réponse inflammatoire, la régulation de l'hématopoïèse et la cicatrisation de plaies. Leur action est caractérisée par 5 propriétés :

- La pléiotropie lorsqu'une cytokine a plusieurs effets différents en fonction de la cellule cible.
- La redondance lorsque plusieurs cytokines différentes ont le même effet.
- La synergie lorsque l'effet combiné de deux cytokines est plus grand que l'effet de chaque cytokine additionné.
- L'antagonisme
- L'induction en cascades lorsque l'action d'une cytokine induit la sécrétion d'autres cytokines par la cellule cible.
- Elles peuvent agir aussi bien de manière paracrine, lorsque la cellule cible est proche de la cellule sécrétrice, que de manière endocrine, lorsque la cellule est à distance (passage dans la circulation sanguine), ou de manière autocrine sur la cellule sécrétrice elle-même.

Les cytokines sont sécrétées au niveau systémique principalement par les cellules immunitaires (lymphocytes T, macrophages, mastocytes et cellules dendritiques) mais également par des cellules non immunitaires comme les cellules épithéliales. Les cytokines, ne passant pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), sont également sécrétées au niveau cérébral par les cellules de la microglie et les astrocytes. Leur sécrétion initiale est stimulée par la reconnaissance de composants de la paroi bactérienne comme le lipopolysaccharide (LPS), les peptidoglycanes ou les acides nucléiques microbiens (8,9,11).

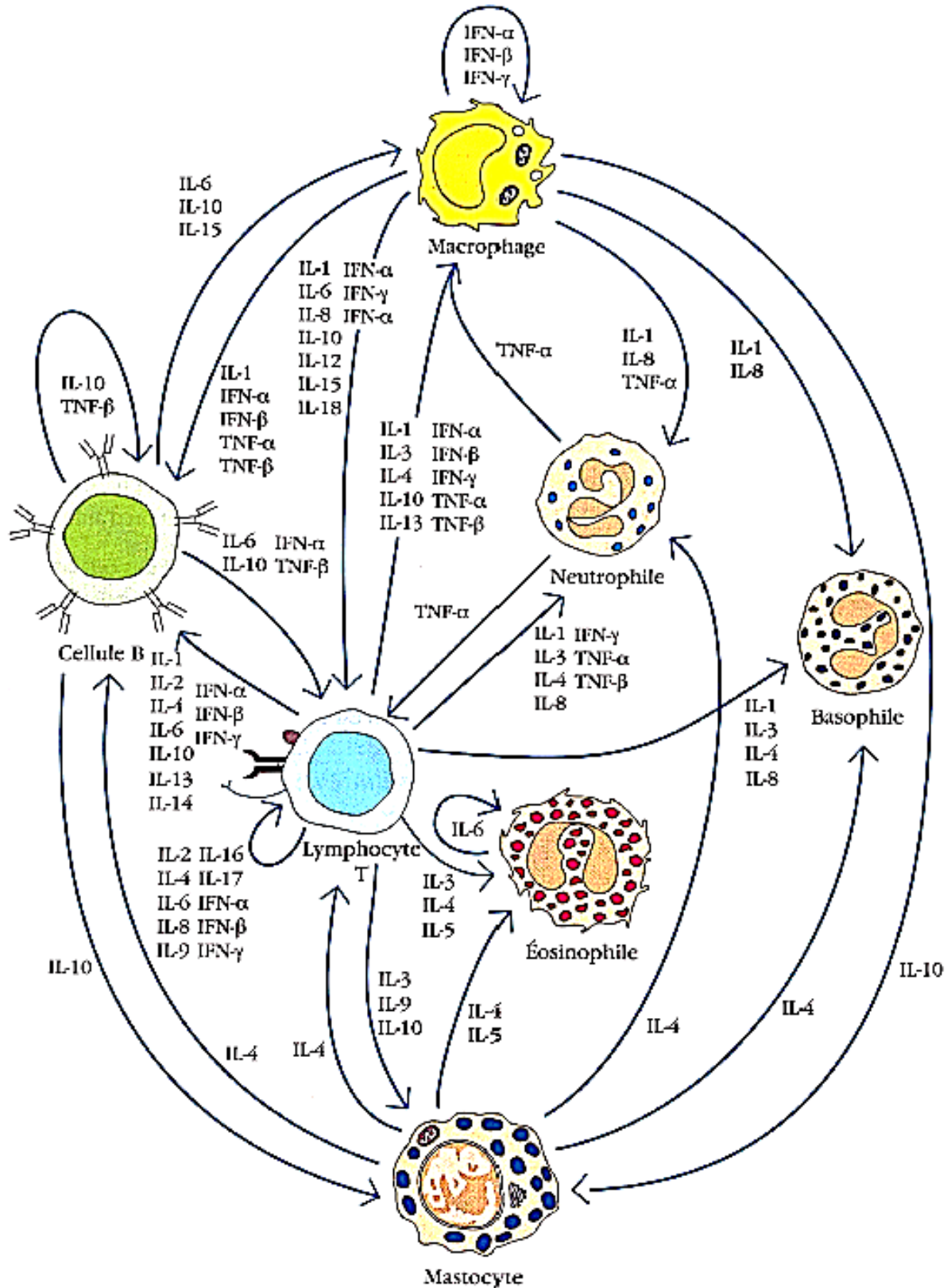


Figure 1 Communications entre les cellules du système immunitaire grâce à un réseau de cytokines (liste non exhaustive)

Owen J *et al.*, 2014

On retrouve 6 familles de cytokines :

- La **famille de l'IL-1** est représentée majoritairement par l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ . Les cytokines appartenant à cette famille sont sécrétées très tôt dans la réponse immunitaire par les cellules dendritiques, les monocytes ou les macrophages. Leur action est généralement pro-inflammatoire au niveau local et systémique.
  
- La **famille de l'hématopoïétine** (ou cytokines de classe I) : elle regroupe un grand nombre de cytokines ayant une structure proche et agissant pour certaines dans l'hématopoïèse. Leurs fonctions et leurs origines cellulaires sont diverses :
  - L'IL-2 est libérée par les lymphocytes T activés et déclenche la prolifération des lymphocytes B et T
  - L'IL-6 est synthétisée par un grand nombre de types cellulaires différents (macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales et musculaires, adipocytes et astrocytes). Elle induit la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, l'inflammation et les réponses de la phase aiguë.
  - Le GM-CSF et le G-CSF initient la différenciation des lignées leucocytaires
  
- La **famille des interférons (IFN)** (ou cytokines de classe II) :
  - Les **interférons de type I** regroupent :
    - Les IFN- $\alpha$  sécrétés par les macrophages et les cellules dendritiques.
    - Les IFN- $\beta$  produits par les fibroblastes. Ils sont également sécrétés par des cellules infectées par des virus après reconnaissance de composants viraux par les récepteurs PRR.Les interférons de type I ont pour propriétés de limiter la réplication virale et d'inhiber les fonctions cellulaires normales.
  - L'**interféron de type II** ou IFN- $\gamma$  est produit par les lymphocytes T et NK activés. C'est un modulateur puissant de la réponse immunitaire adaptative.
  - L'**IL-10** présente des similarités avec l'IFN- $\gamma$  qui lui permettent de se fixer sur les mêmes récepteurs. Il est sécrété par les monocytes, lymphocytes B et T et les cellules dendritiques pour réguler la réponse immunitaire.

- La **famille des facteurs de nécrose tumorale** (TNF pour Tumor Necrosis Factor) régule le développement, la fonction effectrice et l'homéostasie des cellules du système squelettique, neuronal et immunitaire. Les cytokines de la famille du TNF sont souvent membranaires. Il existe deux TNF, le TNF $\alpha$  et le TNF $\beta$ , tous deux sécrétés sous forme soluble.
  - o Le TNF $\alpha$  est une cytokine proinflammatoire produite majoritairement par les macrophages mais aussi par d'autres cellules comme les lymphocytes, les fibroblastes et les cellules de la peau. Sa synthèse est induite en réponse à une infection, une inflammation ou à des facteurs de stress environnementaux.
  - o Le TNF $\beta$  ou lymphotoxine  $\alpha$  est produit par les lymphocytes actifs. La lymphotoxine est responsable d'un grand nombre de signaux dont des signaux d'activation cellulaire.
  
- La **famille de l'IL-17** regroupe les interleukines 17A, 17B, 17C et 17D. Leur rôle semble être important au niveau de l'interface entre l'immunité innée et adaptative.
  
- La **famille des chimiokines** : ce sont de petites cytokines de structure similaire, se fixant à des récepteurs cellulaires et induisant le déplacement des leucocytes selon un gradient de concentration vers la source de chimiokines. Ce mouvement est appelé chimiotaxie.(9)

Les cytokines peuvent également être classées selon leur activité inflammatoire en deux grands groupes (**Tableau 1**).

- Les **cytokines inflammatoires** qui rassemblent les interleukines IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-12, le facteur de nécrose tumorale TNF $\alpha$  et les interférons dont l'IFN $\gamma$  majoritairement.
- Les **cytokines anti-inflammatoires** regroupant l'IL-10, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra), l' IL-4, l'IL-13 et le TGF $\beta$  (7).

Tableau 1 : Classification des cytokines en fonction de leur action

<b>Familles de cytokines</b>	<b>Cytokines inflammatoires</b>	<b>Cytokines anti-inflammatoires</b>
<b>Famille de l'IL-1</b>	<b>IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-18, IL-33</b>	IL-1 Ra
<b>Famille de l'hématopoïétine</b>	IL-2, IL-5, <b>IL-6</b> , IL-7, IL-9, <b>IL-12</b> , IL-15, IL-21, IL-23, IL-25, IL-27	IL-4, IL-13, IL-35
<b>Famille des IFN</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\beta</math>, IFN-<math>\gamma</math></b>	IL-10
<b>Famille des TNF</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math>, TNF-<math>\beta</math></b>	
<b>Famille de l'IL-17</b>	<b>IL-17</b>	

## II.2. La réponse immunitaire innée

L'immunité innée est le premier mécanisme de défense de l'organisme contre les agressions extérieures. Son rôle est d'initier l'élimination des pathogènes et d'alerter le système immunitaire adaptatif de leur présence.

L'entrée des pathogènes dans l'organisme est dans un premier temps arrêtée par les barrières anatomiques représentées par :

- La barrière physique que constituent les couches épithéliales, glandulaires et muqueuses.
- La barrière chimique exercée par les peptides antimicrobiens et le pH acide retrouvés à la surface des barrières physiques.

La réponse cellulaire est déclenchée immédiatement après la pénétration de l'agent pathogène par une activation des cellules de l'immunité sur le site d'infiltration entraînant la libération de nombreux médiateurs (6–9).

## II.2.1. La réponse locale

Au niveau local, la réaction inflammatoire se divise en 3 phases :

- La **phase d'initiation** est caractérisée par un afflux rapide de protéines et de cellules immunitaires sur le site de l'infection. Lors d'une infection, les cellules sentinelles (macrophages, mastocytes et cellules dendritiques) situées dans les tissus épithéliaux sont activées par la reconnaissance de :
  - o **Motifs moléculaires associés aux pathogènes** (PAMP pour Pathogen Associated Molecular Patterns)
  - o Ou d'**opsonines** liées à la surface du microorganisme.
  - o Dans le cas d'une lésion tissulaire des motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMP pour Damaged Associated Molecular Patterns) libérés par les cellules endommagées ou nécrotiques peuvent également être reconnus.

Cette activation engendre d'une part l'initiation de la phagocytose et d'autre part la libération de médiateurs de l'immunité innée : des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6), des chimiokines, des prostaglandines et de l'histamine. Ces facteurs permettent l'amplification de la circulation sanguine locale et l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins aux protéines plasmatiques. La libération d'IL-1, TNF et chimiokines facilite la diapédèse des leucocytes vers le lieu d'infection (**Figure 2**).

- La **phase d'amplification cellulaire** permet le recrutement de cellules phagocytaires dont les polynucléaires neutrophiles qui vont phagocyter les agents infectieux ainsi que les cellules endommagées.

Dans un second temps, la différenciation des monocytes en macrophages permettra d'amplifier l'activité de phagocytose et initier la réponse spécifique. La phagocytose fait intervenir différents mécanismes pour détruire l'agent pathogène phagocyté :

- o La dégranulation dans le phagosome d'enzymes bactéricides
- o La production de radicaux oxygénés par activation de la NADPH oxydase. Ces formes toxiques de l'oxygène altèrent la structure des protéines, lipides et acides nucléiques ;
- o La myéloperoxydase (MPO) libérée dans le phagosome catalyse la formation d'acide hypochloreux plus connu sous le nom d' « eau de Javel » très bactéricide.



Ces substances peuvent être libérées dans la circulation par les neutrophiles et macrophages afin d'éliminer les pathogènes extracellulaires. Leur production excessive ou inappropriée peut engendrer la survenue de lésions tissulaires sur le site de l'inflammation.

- La **phase de réparation** : les macrophages, en plus de phagocyter les cellules lésées et les microorganismes, initient la cicatrisation et la régénération tissulaire par l'intermédiaire de facteurs de croissance stimulant la prolifération cellulaire.

Si l'infection ou la lésion tissulaire n'est pas résolue, un état d'inflammation chronique pourra s'installer entraînant des dégradations tissulaires et des conséquences systémiques (6–9).

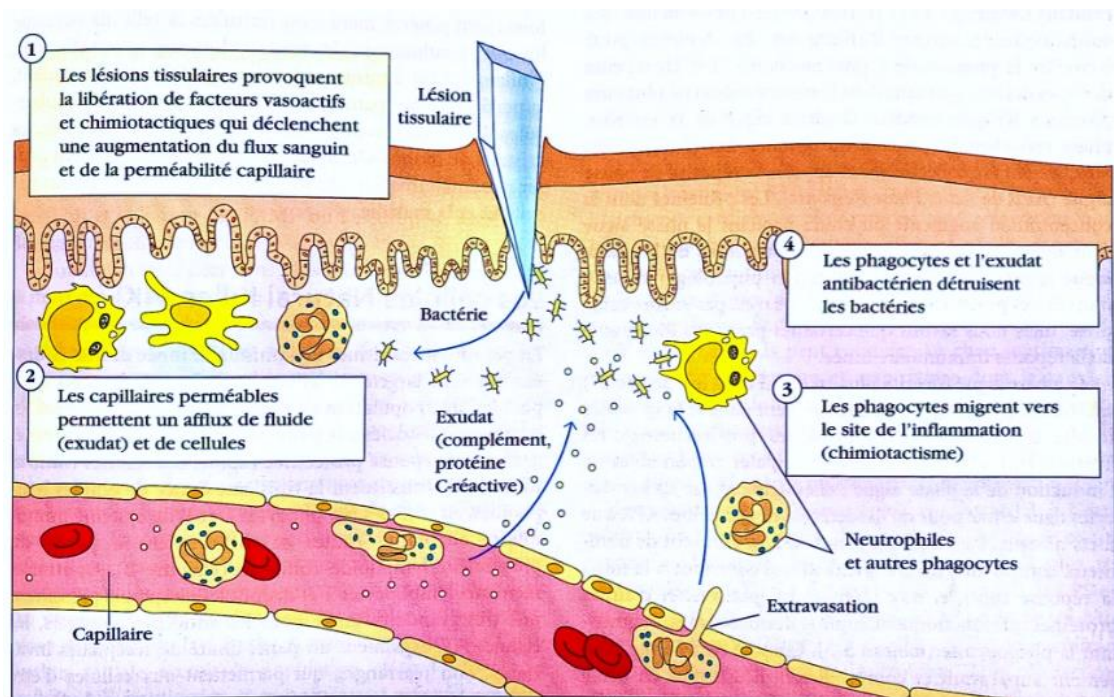


Figure 2 Initiation d'une réponse inflammatoire locale

Abbas *et al.*, 2020

## II.2.2. La réponse systémique

La réaction inflammatoire ne reste pas localisée au niveau du site d'infection mais a un retentissement sur l'ensemble de l'organisme par l'intermédiaire des cytokines.

Au niveau hépatique, les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF) vont stimuler ou inhiber la sécrétion par les hépatocytes de protéines sériques appelées « protéines de la phase aiguë ». Les changements de concentration de ces protéines sont caractéristiques de la phase aiguë de la maladie. On observe notamment :

- L'augmentation des concentrations sériques de la CRP, du fibrinogène et des composants du complément qui contribuent à la lutte antimicrobienne et au cloisonnement des foyers infectieux.
- Parallèlement, on observe une diminution de la libération d'autres substances de la phase aiguë comme le fer, le zinc, l'albumine ou la transferrine. La diminution des concentrations plasmatiques en fer est également médiée par l'induction de sa séquestration tissulaire par l'IL6 (8–10).

Une altération des métabolismes lipidique, protéique, glucidique est également observée, entraînant une hypertriglycémie, une glucogénèse et un catabolisme accru des protéines. Ces altérations seraient la conséquence de plusieurs facteurs : l'induction cytokinique d'une résistance aux hormones de croissance entraînant une augmentation du catabolisme, la diminution des taux de testostérone donc de ses propriétés anaboliques et l'augmentation de la mobilisation glucidique et protéique par le cortisol (7,10).

## II.2.3. La réponse centrale

Au niveau cérébral, l'inflammation a pour but de réguler la réaction systémique afin de retrouver l'homéostasie.

La communication avec le système nerveux central est plus complexe puisque la barrière hématoencéphalique ne permet ni le passage des cellules de l'immunité ni celui des cytokines dont le poids moléculaire est trop élevé (7).

Cependant, dans certaines régions du cerveau appelées organes circumventriculaires, les vaisseaux sanguins ne comportent pas de jonctions serrées permettant ainsi le passage

des cytokines vers le parenchyme cérébral. La réaction cérébrale débute par les cellules endothéliales cérébrales et au niveau des organes circumventriculaires où ont été mis en évidence des récepteurs au LPS et à l'IL-1 $\beta$ , puis s'étend dans le système nerveux central. La reconnaissance des cytokines et du LPS par leur récepteur entraîne l'activation des cellules de la microglie et des astrocytes ayant les mêmes propriétés que les cellules de l'immunité innée. (7)

Une seconde voie permet la communication avec le système nerveux, celle -ci est nerveuse et est médiée par l'activation périphérique du nerf vague. Il a été mis en évidence l'expression par les neurones sensoriels du nerf vague de récepteurs de l'IL-1. Leur activité électrique peut être stimulée par l'IL-1 $\beta$  via la synthèse de prostaglandines (7).

La réponse centrale la plus évidente à l'inflammation est la fièvre dont le but est d'inhiber la prolifération de l'agent infectieux (7). Elle peut être attribuée à un double circuit :

- Le premier prend son origine dans le foie par l'activation de la cascade du complément et la libération de PGE<sub>2</sub> par les macrophages hépatiques appelés cellules de Kupffer. La libération de PGE<sub>2</sub> active les afférences vagales se terminant dans le noyau du tractus solitaire et se projetant au niveau de l'hypothalamus.
- Le deuxième circuit est médié par la production périphérique de cytokines inflammatoires. Ces cytokines induisent la synthèse et la libération de cytokines au niveau central, dont l'IL-6 qui est majoritairement produite par les astrocytes. Les cytokines cérébrales induisent finalement la synthèse et la libération de PGE<sub>2</sub> par les cellules endothéliales et périvasculaires cérébrales. La PGE<sub>2</sub> ainsi libérée se fixe sur ses récepteurs au niveau des neurones thermosensibles de l'hypothalamus. Ces neurones GABAergiques contrôlent la vasoconstriction cutanée et la thermogénèse des tissus adipeux par le biais du système nerveux autonome. La diminution de la fièvre est, elle, médiée par la synthèse centrale et périphérique de cytokines anti-inflammatoires (11).

Les cytokines inflammatoires induisent également la libération de glucocorticoïdes par la glande surrénale via l'activation de l'axe corticotrope ou hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HPA). Stimulé par l'inflammation, l'hypothalamus libère la CRH (Corticotrophin-releasing-hormone) qui induit la libération d'ACTH dans la circulation sanguine (Adenocorticotrophic hormone) par l'hypophyse. L'ACTH induit à son tour la libération de glucocorticoïdes par la glande surrénale (7,12). Cette activation est médiée par les cytokines inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ , cependant bien qu'elles aient chacune la capacité de

stimuler l'axe HPA, l'IL-6 semble être élément clé de cette cascade. En effet, des études chez le rat ont montré que la neutralisation des effets de l'IL-6 supprimait l'action des deux autres cytokines sur l'axe HPA. Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 stimuleraient la production d'IL-6 qui à son tour stimulerait l'axe HPA. Les glucocorticoïdes semblent eux inhiber la sécrétion d'IL-6 par interaction avec le facteur de transcription NF- $\kappa$ B (12).

L'inflammation peut également diminuer la neurotransmission en diminuant les concentrations des monoamines, en particulier la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline. L'IL-2 et les IFN $\gamma$  et  $\alpha$  stimulent l'activité de l'indolamine 2,3-dioxygénase (IDO) responsable du catabolisme du tryptophane, acide aminé nécessaire à la synthèse de la sérotonine. Les taux de sérotonine peuvent être aussi régulés par la dégradation de la sérotonine en acide 5-hydroxyindolacétique dépendante de l'IL-6 et du TNF $\alpha$ . Concernant la dopamine et la noradrénaline, la diminution de leurs taux par les cytokines inflammatoires passerait par la diminution de la tétrahydrobioptérine nécessaire à la synthèse de la dopamine, la noradrénaline et de la sérotonine. Il semble que les cytokines inflammatoires agissent également sur le métabolisme du glutamate en agissant directement sur la microglie et les astrocytes entraînant une augmentation des taux de glutamate (13).

#### **II.2.4. Conséquence de l'action des cytokines sur le cerveau : le « comportement de maladie »**

L'action des cytokines pro-inflammatoires sur le cerveau est responsable, en plus de la fièvre et de l'activation de l'axe hypophyso-hypothalamo-adrénergique (HHA) de l'apparition de symptômes comportementaux de la maladie tels que l'apathie, la difficulté de concentration, la perte d'appétit, les troubles du sommeil, l'anhédonie ou le retrait social. L'ensemble de ces symptômes est appelé « comportement de maladie » et correspond à un ensemble coordonné de changements comportementaux. Il s'agit de l'expression d'un état motivationnel réorganisant les priorités de l'organisme afin de combattre une infection. Le rapprochement du comportement de maladie à un état motivationnel plutôt qu'à un affaiblissement secondaire a été proposé pour la première fois en 1964 par Neal Miller. (7,11,14,15).

Le comportement de maladie peut être reproduit par l'administration de cytokines pro-inflammatoires ou par la stimulation de leur libération (15) :

- L'injection de LPS chez des volontaires sains entraîne l'apparition d'effets secondaires tels que : fièvre, anorexie, fatigue, maux de tête, myalgies ou encore arthralgie (14).

- L'administration répétée d'IFN $\alpha$  dans le traitement du cancer ou de l'hépatite C est responsable de l'apparition de symptômes neuropsychiatriques chez les patients et jusqu'à 45% d'entre eux peuvent développer par la suite une dépression (16).

D'autre part l'administration d'antagonistes de cytokines comme l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA) ou de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 peut bloquer l'apparition des symptômes comportementaux liés au traitement par IL-1 et/ou LPS chez l'animal (15).

L'analyse des symptômes observés après administration d'IFN $\alpha$  distingue deux syndromes comportementaux différents.

- Le **syndrome neurovégétatif** correspond aux symptômes de fatigue, ralentissement psychomoteur et altération du sommeil. Il apparaît rapidement chez la majorité des individus exposés aux cytokines et persiste pendant la durée d'exposition.
- Le **syndrome de l'humeur et de la cognition** est caractérisé par les symptômes de dépression, anxiété et altération de la mémoire et de l'attention. Il apparaît entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois de traitement par IFN $\alpha$ , surtout chez les patients présentant des facteurs de vulnérabilité.

Alors que le syndrome de l'humeur et la cognition semble être sensible aux antidépresseurs, le syndrome neurovégétatif y est résistant. L'étude physiopathologique de ces deux syndromes a permis d'identifier deux mécanismes distincts. Le développement des symptômes cognitifs et thymiques semble lié à un déséquilibre du métabolisme du tryptophane et de la sérotonine. Les symptômes neurovégétatifs semblent eux corrélés à un changement d'activité des ganglions de la base, possiblement lié à une altération du métabolisme de la Dopamine (15).

## II.2.5. Régulation de la réponse immunitaire innée

L'immunité innée est régulée par des mécanismes de rétrocontrôle positif et négatif permettant d'éliminer l'infection en prévenant de dommages tissulaires excessifs.

Parmi les mécanismes de rétrocontrôle positif on retrouve par exemple l'auto-induction de leur libération stimulée par l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ .

On distingue divers mécanismes de rétrocontrôle négatif parmi lesquels la libération de cytokines anti-inflammatoires par les macrophages et les cellules dendritiques, notamment

l'IL-10 qui inhibe les propriétés inflammatoires et phagocytaires des macrophages ou l'antagoniste des récepteurs de l'IL-1 qui bloque les effets de cette cytokine. De nombreuses boucles de rétroaction négatives ont été identifiées dans lesquelles la stimulation de la synthèse de cytokines inflammatoires stimule également l'expression d'inhibiteurs de cytokines. Par exemple, l'exposition des TLR (Récepteurs Toll Like) à leur ligand le LPS entraîne initialement la libération de médiateurs anti-inflammatoires puis dans un second temps la libération d'inhibiteurs de l'inflammation. Cette réponse, appelée « tolérance au LPS » diminue le risque de choc septique lors d'une exposition prolongée au LPS. L'induction de la sécrétion de glucocorticoïdes par l'IL-1, l'IL-6 et le TNF $\alpha$  est un autre exemple de mécanisme de régulation (8,9).

### **II.3. Inflammation chronique**

Dans la majorité des cas, la réponse inflammatoire régresse lorsque l'agresseur est éliminé. Cependant, dans certains cas, un stimulus inflammatoire persiste avec pour conséquence le développement d'une réponse inflammatoire chronique ayant des effets systémiques. Plusieurs causes peuvent être responsable de l'inflammation chronique, cependant elles n'ont pas toutes été identifiées. Parmi ces causes, on retrouve, la persistance d'une infection, par exemple une blessure non cicatrisée, les pathogènes intestinaux non contrôlés par les barrières naturelles ou un échappement des pathogènes au système immunitaire, entraînant une inflammation chronique de bas grade (9).

La persistance de l'inflammation joue un rôle important dans de nombreuses pathologies comme les maladies cardiovasculaires, les maladies métaboliques comme le diabète ou l'obésité et les maladies auto-immunes. L'inflammation chronique centrale pourrait participer au développement de troubles psychiatriques comme la dépression, la schizophrénie et le trouble bipolaire (13).

### III. L'inflammation dans le trouble bipolaire

---

#### III.1. Définition du trouble bipolaire

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique débutant chez l'adulte jeune entre 17 et 40 ans. Il est défini comme un trouble de l'humeur récurrent caractérisé par l'alternance d'épisodes de manie ou hypomanie et d'épisodes de dépression entrecoupés de périodes de rémission plus ou moins longues. Des symptômes psychotiques peuvent être associés ou non.

La prévalence du trouble bipolaire dans le monde a été estimée à 2,4% par Merikangas en 2011. En France, celle-ci est estimée entre 1% et 2,5% dans les études en population générale cependant elle est probablement largement sous-évaluée (17,18).

Le diagnostic repose sur les critères du DSM-5 selon lequel le trouble bipolaire est catégorisé en trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire de type II et trouble bipolaire non spécifié.

- Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la présence d'au moins un épisode maniaque pouvant être associé à des épisodes hypomaniaques ou des épisodes dépressifs caractérisés
- Le trouble bipolaire de type II est caractérisé par la survenue d'au moins un épisode dépressif caractérisé et d'au moins un épisode d'hypomanie (17,19).

Les récurrences surviennent chez plus de 90% des patients, la première apparaissant le plus souvent au cours des deux premières années suivant le premier épisode. Dans 70% des cas, ces récurrences sont dépressives. Leur durée moyenne varie entre 4 et 13 mois et les épisodes maniaques sont généralement plus courts que les épisodes dépressifs (17).

En pratique, le trouble bipolaire est certainement sous-diagnostiqué avec un taux d'erreur de diagnostic estimé entre 30 et 69% en Europe et aux États-Unis. De plus le délai entre le premier épisode majeur et le diagnostic menant à la prescription d'un normothymique peut dans certains cas s'élever à 8 ou 10 ans. Ceci s'explique par une grande complexité du diagnostic qui ne repose que sur des critères cliniques.

Les complications du trouble bipolaire sont multiples, il a été classé parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- Le risque suicidaire est 15 fois plus élevé que dans la population générale avec un taux de suicide compris entre 11 et 19%.
- Des troubles associés peuvent apparaître, ils sont majoritairement psychiatriques avec le développement d'abus et dépendance à l'alcool et autres substances psychotropes ou le développement de trouble anxieux.
- Une désinsertion familiale, professionnelle et sociale peut s'installer progressivement.

L'étiologie exacte du trouble bipolaire reste encore inconnue, cependant plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Ils sont majoritairement génétiques et environnementaux. En effet le risque qu'un enfant développe un trouble bipolaire est de 20% si l'un des parents est atteint et monte à 50-60% si les deux parents sont atteints. Biologiquement, l'un des marqueurs les plus reportés est l'altération de la microstructure des matières cérébrales blanche et grise associée à une atrophie de l'hippocampe. Cependant l'origine physiologique de ces modifications n'a pas encore été élucidée (17,20).

### **III.2. Historique des recherches**

L'hypothèse d'une implication infectieuse dans les maladies psychiatriques a été évoquée dès la deuxième partie du 19<sup>ème</sup> siècle avec notamment le psychiatre Esquirol qui considérait que les agents microbiens pouvaient être liés aux troubles psychiatriques. Près d'un siècle plus tard, en 1984, Crow publie un article dans le « British Journal of Psychiatry » dans lequel il évoque l'hypothèse que le déclenchement de la maladie serait dû à l'expression de provirus intégrés au génome, ayant été acquis par le biais d'une infection in-utero ou de l'hérédité. Il supposait également que cette théorie pourrait expliquer la prédominance de naissances pendant l'hiver et le printemps chez les patients diagnostiqués. En effet, en 1977, une revue de la littérature conduite par Torrey *et al.* sur la saison de naissance de patients schizophrènes et bipolaires incluant plus de 250 études, a montré un excès de 5 à 8% de naissances en hiver et printemps par rapport au groupe contrôle (21).

La thérapie immunologique en psychiatrie a été introduite au début des années 1900 par l'autrichien Julius Ritter Wagner von Jauregg. Celui-ci avait développé une



« vaccinothérapie » destinée à traiter les patients atteints de psychose. Cette thérapie consistant à injecter un vaccin contre la tuberculose, la malaria ou le typhus avait montré son efficacité dans la neurosyphilis et dans d'autres troubles psychiatriques durant la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle. Il a d'ailleurs reçu un prix Nobel pour sa découverte dans le traitement de la Syphilis. Cependant, avec l'arrivée de l'électroconvulsivothérapie et plus tard des neuroleptiques, la vaccinothérapie n'a pas dépassé les frontières des pays germanophones (22,23).

C'est en 1981 qu'a été proposée pour la première fois l'hypothèse qu'un dérèglement immunitaire pouvait être impliqué dans le développement du trouble bipolaire. En effet, Horrobin et Lieb supposaient que le Lithium pouvait agir en modulant l'immunité. Ils ont également émis l'hypothèse que l'alternance de phases maniaques ou dépressives et de phases de rémission observée dans le trouble bipolaire pouvait être dépendante du système immunitaire selon le même principe que d'autres maladies immunitaires ayant un fonctionnement similaire comme la sclérose en plaques (13).

En 1991, Smith *et al.* étudient la relation entre la dépression et les cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages. Cette étude a été à la base de l'hypothèse supposant le rôle important des cellules de la microglie dans les maladies psychiatriques (24).

L'association entre les taux de cytokines sanguines et le trouble bipolaire est largement étudiée depuis les années 90 (24). Les études montrent des taux de cytokines pro-inflammatoires élevées lors des phases dépressives, maniaques et euthymiques témoignant d'une inflammation chronique de bas grade. De plus, de nombreuses études suggèrent que les taux de cytokines varient en fonction des phases de la maladie (25) .

Epidémiologiquement, les patients bipolaires présentent un taux plus élevé de comorbidités inflammatoires. Une des premières études sur le sujet, publiée par Lilliker en 1980, étudiait la prévalence du diabète chez des patients « maniaco-dépressifs », puis d'autres études ont mis en évidence une association avec d'autres maladies inflammatoires comme les MICI (maladies inflammatoires chroniques des intestins), le lupus, les dysthyroïdies auto-immunes, le psoriasis... La mise en évidence de cette corrélation a largement appuyé la nécessité des recherches sur une possible interaction entre trouble bipolaire et inflammation. Le sens de causalité reste à établir, cependant la relation temporelle entre le trouble bipolaire et les maladies inflammatoires suggère une interaction bidirectionnelle. L'inflammation pourrait être une cause commune au trouble bipolaire et aux maladies inflammatoires ou encore, les

comorbidités pourraient induire un état inflammatoire augmentant le risque de développer un trouble bipolaire et inversement (25).

### **III.3. Association entre inflammation et trouble bipolaire**

#### **III.3.1. Comorbidités inflammatoires**

La relation entre les maladies auto-immunes et le trouble bipolaire, notamment les dysthyroïdies et la sclérose multiple, a été remarquée dès 1888. Le Comité sur le Myxœdème de la « Clinical Society of London » a publié un premier rapport en 1888 sur 109 patients atteints de Myxœdème et constaté que les délires et hallucinations survenaient chez près de la moitié des patients, surtout dans les stades avancés de la maladie (21).

Le taux de surmortalité due à des causes médicales est 1,5 à 3 fois plus élevé chez les patients adultes atteints de trouble bipolaire par rapport à la population générale (26).

Il a été récemment montré qu'une inflammation chronique de bas grade était associée aux maladies cardiovasculaires, à l'obésité et à la résistance à l'insuline par la mise en évidence de niveaux élevés de cytokines inflammatoires. De plus, en clinique l'augmentation des marqueurs d'inflammation comme la CRP sont habituellement de mauvais pronostic dans ces pathologies (27).

Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de surmortalité dans le trouble bipolaire, il est 2,3 fois plus élevé que dans la population générale (26,27). L'inflammation participe à l'initiation et au développement de l'athérosclérose puis de complications thrombotiques. Elle débute par des modifications inflammatoires dans l'endothélium attirant les monocytes. Ceux-ci se transforment en macrophages absorbant les lipides et deviennent des cellules spumeuses. Les lymphocytes T migrent également au niveau de l'endothélium où ils libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui amplifient l'inflammation (26). Le lien entre le trouble bipolaire et les maladies cardiovasculaires pourrait ainsi s'expliquer par un dysfonctionnement immunitaire qui favoriserait l'évolution des deux maladies. Pour ce qui est de la causalité, le trouble bipolaire est plutôt diagnostiqué chez l'adulte jeune alors que les maladies cardiovasculaires apparaissent à un âge plus avancé. Ceci laisse suggérer que l'inflammation associée au trouble bipolaire augmente le risque de dysfonctionnement immunitaire favorisant le développement d'athérosclérose et enfin de maladies cardiovasculaires.

Cependant cette relation est certainement multifactorielle avec l'intervention d'autres facteurs :

- Facteurs comportementaux : cigarette, sédentarité, suralimentation
- Facteurs environnementaux : statut socioéconomique bas, difficulté d'accès aux soins, enfance difficile
- Facteurs iatrogéniques : effets secondaires métaboliques et cardiaques des normothymiques et des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération (27).

Les maladies métaboliques, principalement l'obésité et le diabète de type II (DT2) ont également été fortement associées au trouble bipolaire. De nombreuses études ont montré que la prévalence du DT2 et de l'obésité est largement augmentée (2 à 4 fois plus) chez les patients bipolaires. L'obésité et le DT2 augmentent l'inflammation par l'augmentation de la libération d'adipokines définies comme des cytokines pro-inflammatoires produites majoritairement par les tissus adipeux. On observe également un dysfonctionnement des mitochondries et une production augmentée des espèces réactives de l'oxygène entraînant l'apparition d'un stress oxydatif et d'une réponse inflammatoire. L'interaction entre les troubles métaboliques et le trouble bipolaire est complexe. D'un point de vue inflammatoire, les troubles bipolaire et métaboliques peuvent tout deux perpétuer un état pro-inflammatoire menant à une neuroprogression dans le TBP et à une dégradation des fonctions métaboliques par le biais de l'activation microgliale ou du stress oxydatif. L'état inflammatoire stimule également l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénérgique, entraînant une hypercortisolémie qui augmente directement le risque de résistance à l'insuline, d'obésité et de trouble de l'humeur et de la cognition (27).

La relation entre trouble bipolaire et troubles métaboliques est également multifactorielle comme vu avec les maladies cardiovasculaires. Les psychotropes utilisés dans le trouble bipolaire ont un impact important sur la fonction métabolique et plus particulièrement les antipsychotiques de deuxième génération sur la prise de poids et le développement de syndrome métabolique.

En résumé le dysfonctionnement de l'immunité est un facteur physiopathologique important intervenant dans la progression et l'interaction entre les troubles bipolaires et les maladies auto-immunes, cardiovasculaires et les maladies métaboliques (27).

### III.3.2. Elévation des marqueurs de l'inflammation

#### III.3.2.1. Cytokines

Le dosage des cytokines s'est révélé être une des principales méthodes utilisées pour déterminer l'association entre trouble bipolaire et dysfonctionnement immunitaire. La majorité des études publiées ne mesurent que les taux de cytokines sanguines et très peu les taux de cytokines du liquide céphalo-rachidien (LCR) plus représentatifs d'une neuro-inflammation. Cependant de nombreuses études ont montré une corrélation entre les taux de cytokines périphériques et centrales. En effet, les cytokines périphériques peuvent passer la BHE au niveau des organes circumventriculaires (25).

Une méta-analyse conduite par Modabbernia *et al.* en 2013 a comparé les concentrations sanguines de cytokines mesurées chez des patients atteints de trouble bipolaire et des sujets sains (28). Cette méta-analyse de 30 études comparatives transversales regroupait un total de 2599 participants. Les concentrations sériques d'IL-4, IL-6, IL-10, sIL-2R (récepteur soluble de l'IL-2), sIL-6R (récepteur soluble de l'IL-6), TNF $\alpha$  et sTNFR1 (récepteur soluble du TNF 1) étaient significativement augmentées chez les patients bipolaires par rapport aux sujets sains.

Une différence de concentration en fonction des phases a également pu être observée pour le TNF $\alpha$ , sTNFR1, sIL-2R, IL-6 et IL-1RA. Les concentrations de ces cytokines étaient plus élevées pendant la phase maniaque et pendant la phase d'euthymie pour certaines (28).

Une méta-analyse de Rowland *et al.* publiée en 2018 montre des résultats similaires. L'analyse portait sur 32 études ayant mesuré les concentrations des médiateurs inflammatoires dans le trouble bipolaire. Certaines cytokines ont montré une élévation significative lors des phases maniaques et euthymique (IL-6 et sIL-6R), d'autres uniquement en phase maniaque (IL-1RA et STNF1) et le TFN $\alpha$  a montré une élévation de sa concentration en phase maniaque et dépressive. En revanche aucune différence de concentration significative n'a été retrouvée avec d'autres cytokines comme l'IL-2, IL-4, IL-10 et l'IFN- $\gamma$ .

En ce qui concerne la phase dépressive, l'analyse n'a pas pu étudier les concentrations de la majorité des cytokines en l'absence d'un nombre suffisant d'études.

Ces résultats suggèrent que le trouble bipolaire est associé à un état pro-inflammatoire et plus spécifiquement à une dysfonction du système immunitaire inné comme l'indiquent les perturbations cytokiniques. La variabilité des concentrations cytokiniques suivant les phases de la maladie suggère que le trouble bipolaire est associé à une inflammation chronique de bas grade entrecoupée de périodes d'inflammation plus sévère associées à des épisodes thymiques (Figure 3). Cependant la majorité des études étant transversales, la phase thymique relevée est celle du patient au moment du prélèvement. La variabilité des concentrations cytokiniques reste donc encore incertaine. Des études longitudinales seraient nécessaires afin de déterminer si les concentrations cytokines se révèlent perturbées en fonction des phases de la maladie et dans quelles mesures (25).

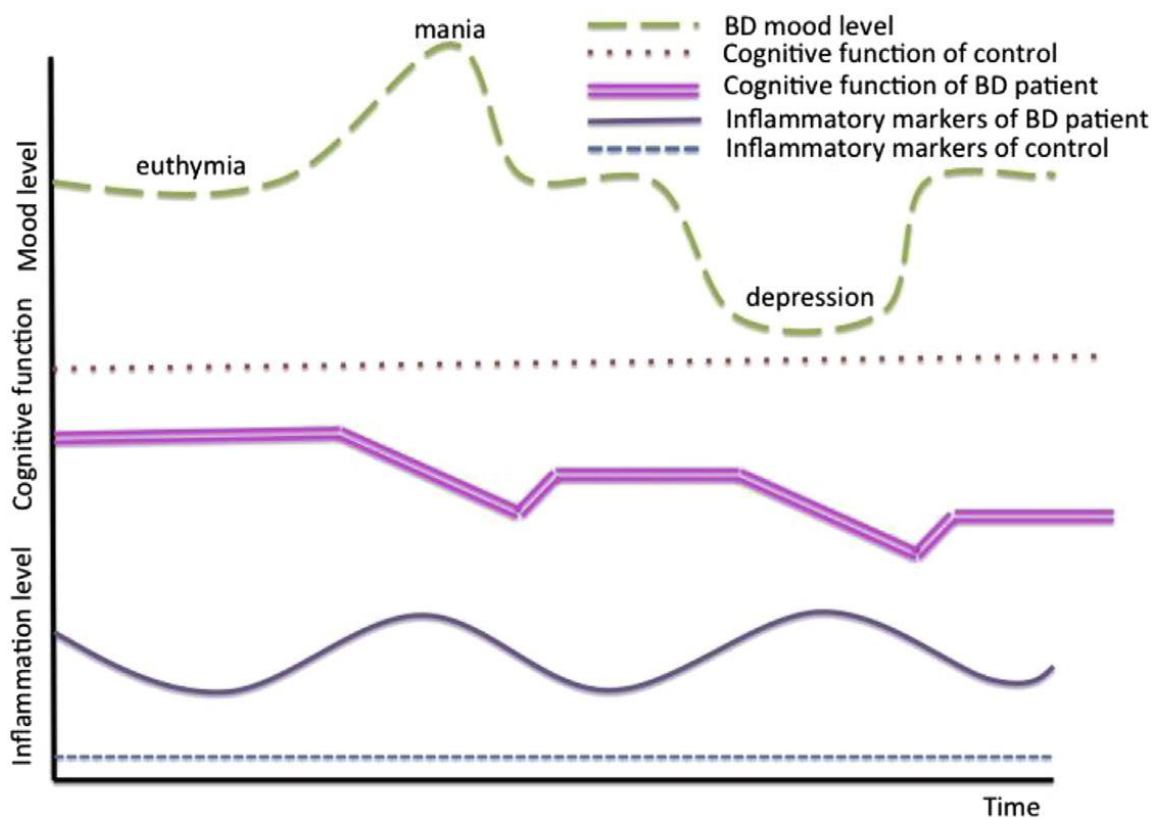


Figure 3 Représentation hypothétique des changements des marqueurs d'inflammation, de l'humeur et de la cognition

Rosenblat *et al.*, 2016

### III.3.2.2. CRP

La protéine C réactive (CRP) est une molécule libérée lors de la phase aigüe de l'inflammation par le foie en réponse à une stimulation inflammatoire, en particulier par l'IL-6 et l'IL-1 $\beta$  (29). La CRP augmente exponentiellement lors d'une inflammation aigüe, elle constitue donc un très bon marqueur d'inflammation. Une fois la cause de l'inflammation éliminée, le niveau de la CRP diminue rapidement, celle-ci ayant une demi-vie courte. Cependant dans le cas d'une pathologie chronique, la CRP peut demeurer élevée dans une moindre mesure (30).

L'augmentation de la CRP chez les patients atteints de trouble bipolaire a été confirmée par 3 méta-analyses (29,31,32). Cependant cette augmentation est variable selon les phases de la maladie. Dans une méta-analyse de Rowland et al publiée en 2018, la CRP était augmentée pendant les phases maniaque ( $p < 0,001$ ) et euthymique ( $p = 0,002$ ) alors qu'aucune différence n'a été mise en évidence chez les patients en phase dépressive (31).

En 2016, une méta-analyse de Fernandes et al. publiée dans le Lancet a montré que la concentration de la CRP dans le sérum et le plasma augmentait de manière significative chez des patients bipolaires en phase maniaque par rapport à des sujets sains (14 études). Chez des patients en phase dépressive (11 études) ou euthymique (17 études) cette augmentation était plus modérée. De plus, la CRP était plus élevée chez les patients en phase maniaque et dépressive ne prenant pas de traitement pharmacologique. Cependant aucune association n'a été mise en évidence entre CRP et durée de la maladie ni entre le degré d'augmentation de la CRP et la sévérité des symptômes. Ceci suggère que la concentration en CRP n'est pas dépendante de la chronicité de la maladie. De plus ces résultats pourraient suggérer que l'inflammation médiée par la CRP soit un facteur de risque de développement du trouble bipolaire mais ne constitue pas une cause de neuroprogression.

Dans cette même méta-analyse, deux sous-groupes ont été étudiés afin de déterminer si la concentration de la CRP était modifiée après résolution d'un épisode maniaque ou dépressif. Une diminution modérée de la CRP a été observée après un épisode maniaque et une légère diminution après un épisode dépressif. Cependant les concentrations observées étaient supérieures à celles retrouvées chez les sujets sains (29).

Récemment une étude de cohorte a évalué l'association du niveau de la CRP avec les troubles de l'humeur et les fonctions cognitives chez 84 268 participants à partir de la banque de données UK Biobank (30). Les résultats de cette étude confirment l'association entre le

niveau de CRP élevé avec un antécédent de trouble de l'humeur. Cependant aucune association n'a été mise en évidence entre le niveau de la CRP et les fonctions cognitives (30).

Le trouble bipolaire est donc associé à des taux élevés de CRP témoignant d'un état inflammatoire chez ces patients. Ce marqueur semble varier en fonction des phases avec des taux plus élevées lors de la phase maniaque, cependant il ne semble pas corrélé avec la progression de la maladie.

### **III.4. Mécanismes inflammatoires proposés**

Un certain nombre de mécanismes potentiels faisant le lien entre l'inflammation et la physiopathologie du trouble bipolaire ont été identifiés ? Nous présenterons ici les principaux :

- L'action de l'inflammation sur la neurotransmission
- La suractivation de la microglie
- La suractivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- La stimulation du stress oxydatif
- L'implication des rétrovirus endogènes humains
- Le rôle du microbiote

#### **III.4.1. Neurotransmission**

Depuis de nombreuses années, les neurotransmetteurs monoaminergiques sont la cible des études portant sur les troubles de l'humeur. De plus la majorité des psychotropes agissent directement sur les monoamines (13).

La concentration de ces monoamines dans le système nerveux central peut être altérée de manière directe ou indirecte par les cytokines inflammatoires par le biais de différentes voies :

- La voie de la kynurénine
- La voie de la tetrahydrobioptérine (BH4) (33).

### III.4.1.1. Voie de la kynurénine

La synthèse de la sérotonine est dépendante de la biodisponibilité du tryptophane, acide aminé essentiel (15,20). La quantité de tryptophane non utilisée est ensuite métabolisée en kynurénine par l'indoléamine 2,3 dioxygénase (IDO) (33).

En situation inflammatoire, l'activité de l'IDO est stimulée par les cytokines inflammatoires notamment le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$  par l'intermédiaire de différentes voies de stimulation inflammatoires : l'interferon regulatory factor (IRF)-1, le NF- $\kappa$ B et le p38 MAPK. Le tryptophane périphérique est transformé en kynurénine, le rendant moins disponible pour la synthèse de sérotonine (15,20) (**Figure 4**). Après transport dans le cerveau, la kynurénine est transformée en 3-hydroxykynurénine puis acide quinolinique ou en acide kynurenique (KA). L'acide kynurénique a un effet neuroprotecteur par antagonisme des récepteurs NMDA au glutamate (20).

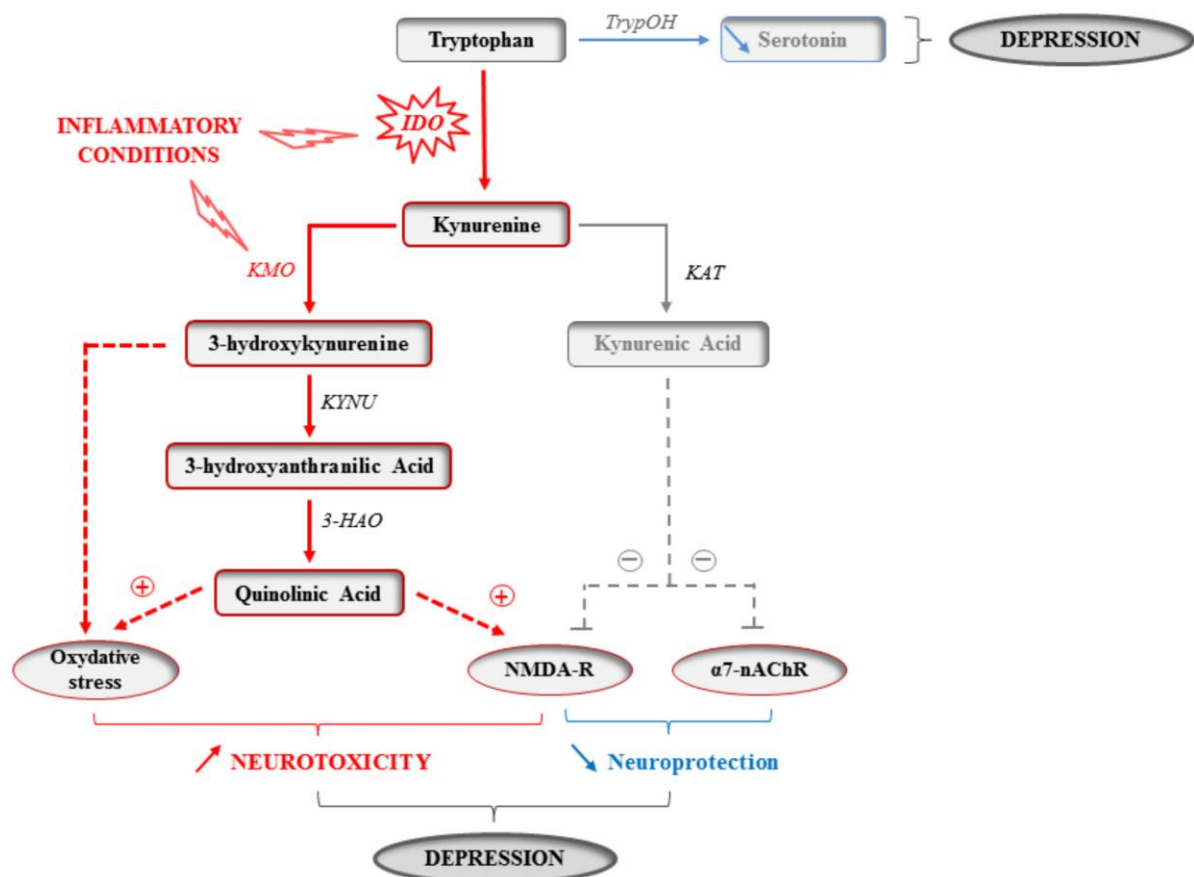


Figure 4 Activation de la voie de la Kynurénine en condition inflammatoire

Vancassel *et al.*, 2018



A l'inverse, la 3-hydroxykynurénine et l'acide quinolinique semblent plutôt exercer un effet neurotoxique par activation des récepteurs NMDA et stimulation du stress oxydatif.

L'acide quinolinique étant synthétisé préférentiellement par la microglie, et l'acide kynurénique par les astrocytes, la neurotoxicité est plus importante lors d'une inflammation (33).

Après activation de l'IDO par l'IFN $\gamma$ , la voie de la kynurénine exerce une action anti-inflammatoire par le biais de l'acide kynurénique. Le déséquilibre de la dégradation du tryptophane par cette voie peut mener à l'inefficacité de son activité anti-inflammatoire et à une neurotoxicité (20).

#### III.4.1.2. Voie de la BH4

La BH4 est un cofacteur essentiel au fonctionnement des isoformes de l'oxyde nitrique synthase (NOS) et de trois hydroxylases d'acides aminés aromatiques : la phenylalanine hydroxylase (PAH), la tryptophane hydroxylase (trypOH) et la tyrosine hydroxylase (TH). Il est de ce fait nécessaire à la synthèse de la dopamine, de la sérotonine et du monoxyde d'azote (NO) via le métabolisme des acides aminés essentiels : tyrosine, tryptophane et arginine. (33)

La synthèse de BH4 passe par l'activation séquentielle de 3 enzymes dont la première est limitante : la GTP cyclohydroxylase 1 (GCH1) (**Figure 5**). Son activité est régulée par différents mécanismes :

- Elle peut être stimulée par les cytokines inflammatoires dont l'IL-1 $\beta$ , l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  entraînant une augmentation de la synthèse de BH4.
- Au stade post-traductionnel, la GCH1 est inhibée d'une part, par la BH4 et stimulée d'autre part, par la formation d'un complexe phénylalanine et protéine de rétrocontrôle de la GCH1 (GFRP). Ceci permet une stabilisation des concentrations de la BH4 à un niveau physiologique (33).

La BH4 peut être également oxydée en BH2, pouvant elle-même être reconvertie en BH4 par la dihydrofolate reductase (DHFR). En résumé, la biodisponibilité de la BH4 résulte de la balance entre la synthèse de novo, l'oxydation en BH2 et la régénération par la DHFR (33).

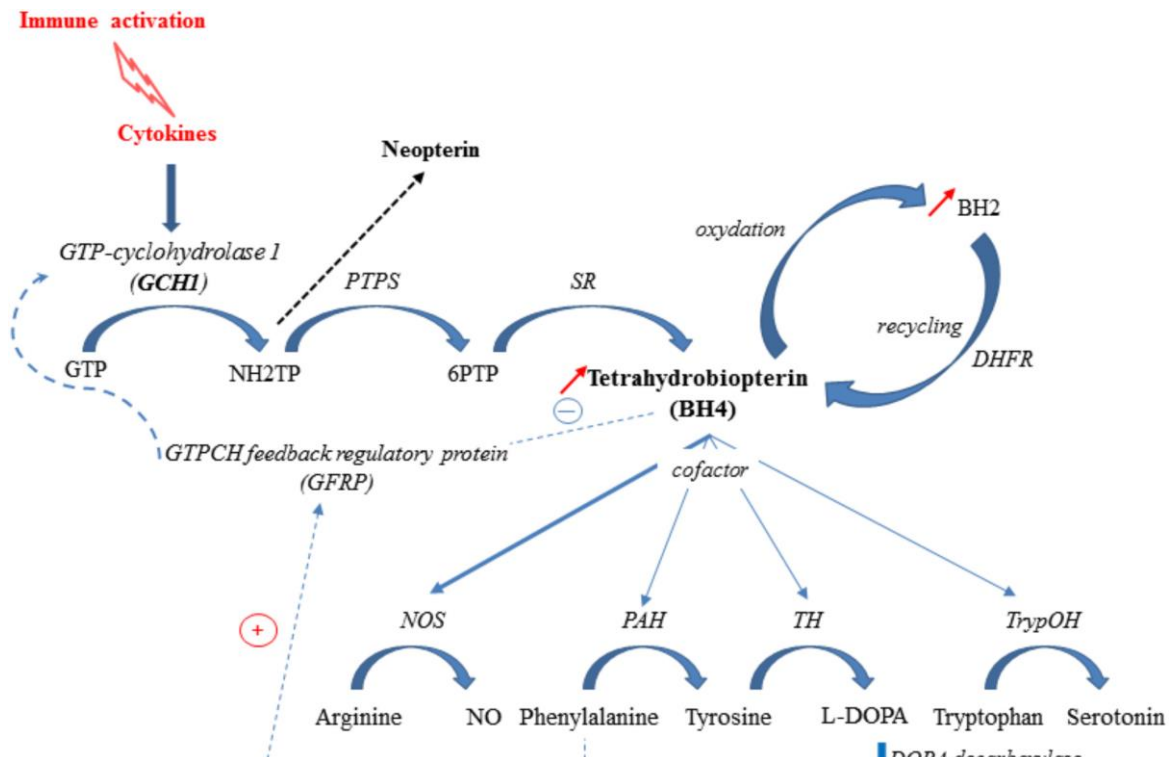


Figure 5 Voie de la BH4 associée à l'inflammation

Vancassel *et al.*, 2018

### III.4.1.3. Métabolisme du glutamate et excitotoxicité

Comme évoqué précédemment, certaines cytokines inflammatoires ont montré leur capacité à stimuler la libération de glutamate par les cellules gliales et à diminuer la recapture du glutamate (15). L'augmentation des concentrations du glutamate entraîne une suractivation des récepteurs au glutamate aboutissant à l'augmentation du flux de calcium passant à travers les récepteurs NMDA responsables d'une excitotoxicité et de l'altération de la plasticité cérébrale (13,15). Ceci pourrait contribuer à la perte de cellules gliales dans de multiples zones cérébrales comme le cortex préfrontal ou les amygdales (15).

### III.4.2. Suractivation pathologique de la microglie

Les cellules de la microglie peuvent être définies comme les macrophages du système nerveux central.

Le phénotype des macrophages de la microglie semble suivre le même schéma de polarisation (M1/M2) qu'au niveau systémique :

- Les macrophages M1 sont pro-inflammatoires et sécrètent des cytokines en réponse à un pathogène potentiel. Leur activation stimule l'expression de la nitric oxide synthase inducible (iNOS) entraînant la conversion de L-arginine en NO qui peut provoquer des lésions tissulaires à concentration cytotoxique.
- Les macrophages M2 sont impliqués dans la réparation et le renouvellement tissulaire (24).

Le rôle physiologique de la microglie est de maintenir l'homéostasie par l'induction d'une inflammation et sa résolution en réponse à des signaux infectieux ou endogènes (ADN, ARN, protéines).

D'autre part, la microglie a une place importante dans la neuroplasticité. En effet, la microglie contribue à « l'élagage » des circuits neuronaux non utilisés afin de libérer de la place et économiser de l'énergie pour des circuits plus utilisés. En condition physiologique, la microglie priorise les circuits neuronaux les plus importants afin que la structure et l'activité cérébrale soient optimales (13).

Lors d'une infection chronique, les cytokines pro-inflammatoires stimulent de manière prolongée la microglie. Cette suractivation peut entraîner un élagage aberrant de circuits neuronaux importants régissant l'humeur et les fonctions cognitives, par exemple : le cortex préfrontal ou l'hippocampe. L'activation de la microglie aboutit elle-même à la libération de cytokines inflammatoires qui activent et recrutent d'autres cellules de la microglie (13).

La suractivation de la microglie augmente également la production de dérivés réactifs de l'oxygène menant à un stress oxydatif local qui entraîne des dommages supplémentaires au niveau des circuits neuronaux (13).

L'activation pathologique de la microglie pourrait être un mécanisme potentiel à l'origine d'une neuroprogression dans le trouble bipolaire. Son activation pourrait être stimulée par des cytokines inflammatoires systémiques entraînant un élagage important des circuits neuronaux impliqués dans l'humeur et la cognition. A chaque nouvel épisode, la microglie est activée et les circuits neuronaux deviennent de plus en plus pauvres avec pour conséquence la diminution de la neuroplasticité et de l'activité des zones cérébrales comme l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal impliqués dans les processus affectifs et cognitifs (27).

### **III.4.3. Suractivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) a un rôle important dans la réponse au stress secondaire à une infection ou une blessure aiguë. Il est activé notamment par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN, le TNF $\alpha$  et l'IL-6. Cette activation entraîne l'augmentation de la libération de cortisol dans le sang.

L'inflammation chronique peut être responsable d'une activation prolongée de l'axe HHS menant à une hypercortisolémie chronique ayant des effets délétères. L'hypercortisolémie chronique mène à une diminution de la synthèse, la translocation et la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hypophyse et l'hypothalamus entraînant une inhibition de la boucle de rétroaction négative de l'axe HHS. La disparition de cette boucle renforce l'hypercortisolémie et les effets négatifs sur l'humeur, les fonctions cognitives et physiques.

Dans une méta-analyse récente de Belvederi Murri *et al.* ont identifié 41 études montrant que le trouble bipolaire était associé à une élévation significative du cortisol et de l'ACTH (hormone adénocorticotrope) mais pas de la CRH. Le dysfonctionnement progressif de l'axe HHS pourrait être un mécanisme sous-jacent à la dégradation cognitive et clinique des patients bipolaires (13).

### **III.4.4. Inflammation et augmentation du stress oxydatif**

Le stress oxydatif est étroitement lié à l'inflammation puisqu'ils s'activent mutuellement. Le stress survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre la production de dérivés réactifs de l'oxygène et la production d'antioxydant neutralisant ces dérivés (13). Les dérivés réactifs de l'oxygène sont produits par les mitochondries pendant la respiration. Le stress oxydatif peut entraîner des lésions directes majoritairement par la peroxydation des lipides constituant les membranes cellulaires, des protéines et de l'ADN affectant ainsi les fonctions cellulaires. Le cerveau est particulièrement vulnérable à la production de dérivés réactifs de l'oxygène car il métabolise 20% de l'oxygène corporel total et sa capacité antioxydante est limitée (34).

De nombreuses études ont mesuré les taux des différents marqueurs du stress oxydatif chez les patients bipolaires dont notamment 3 méta-analyses.

La première a été conduite en 2008 par Andreatza *et al.*, et comportait 13 études ayant mesuré l'activité des enzymes antioxydantes, la peroxydation lipidique ainsi que les taux de NO (35). Les résultats ont montré une augmentation significative des substances réactives à l'acide thiobarbiturique, formées lors de la peroxydation lipidique, avec une taille d'effet de 2,488 ( $p = 0,001$ ) ainsi qu'une augmentation significative des taux de NO avec une taille d'effet moindre de 0,899 ( $p = 0,02$ ). En ce qui concerne les taux d'enzymes antioxydantes, aucune différence significative n'a été mise en évidence ( $p > 0,05$ ) chez les patients atteints de trouble bipolaire par rapport aux sujets sains (35).

Ces résultats sont confirmés en 2014 par Brown *et al.* dans une méta-analyse ayant regroupé 27 études (36). La peroxydation lipidique et le NO étaient significativement augmentés avec une large taille d'effet (5,31 ;  $p < 0,00001$  et 2,06 ;  $p = 0,02$ ) sans modification significative des enzymes antioxydantes (36).

Plus récemment une 3<sup>ème</sup> méta-analyse conduite par Jiménez-Fernandez *et al.* a évalué les marqueurs d'oxydation ainsi que l'activité des enzymes anti-oxydantes (37). Elle regroupait 44 études avec un total de 3767 participants. Par rapports aux sujets sains, les patients bipolaires présentaient des taux plus élevés de nitrites ( $p < 0,0001$ ), substances réactives à l'acide thiobarbiturique ( $p < 0,0001$ ) ainsi qu'une augmentation significative de certains antioxydants comme la catalase ( $p = 0,02$ ) ou la glutathion transférase ( $p = 0,01$ ) (37).

Ces études confirment la présence d'un stress oxydatif chez les patients atteints de trouble bipolaire. Celui-ci se manifeste par une augmentation des taux de NO et des substances résultant de la peroxydation lipidique et par une augmentation des enzymes antioxydantes dans certaines études. Le NO et les dérivés de la peroxydation lipidique seraient responsables de lésions au niveau du cerveau et de l'ADN. Les études ne permettent cependant pas de déterminer l'origine de ce stress et la place qu'il aurait dans la physiopathologie du trouble bipolaire.

### III.4.5. HERV

La famille des rétrovirus endogènes humains ou HERV (pour *Human Endogenous RetroViruses*) a été proposée comme le lien manquant entre le dérèglement du système immunitaire, les infections et le développement d'un trouble psychiatrique (2). Ces gènes correspondent à des rétrovirus infectieux fossiles ayant intégré le génome humain et pouvant être transmis par les gamètes. Ils constituent à eux seuls 8% du génome humain et font partie de la superfamille des éléments transposables représentant 42% du génome humain (2,38).

De nombreuses études ont montré la présence de protéines associées au type W de la famille des HERV (HERV-W) dans le sérum de patients schizophrènes et bipolaires. Cette famille d'HERV a d'abord été caractérisée comme des éléments rétroviraux associés à la sclérose en plaques. Une surexpression d'ARN HERV-W a été mise en évidence post-mortem dans le cerveau de patients bipolaires, schizophrènes et souffrant de dépression (21).

Les HERV sont majoritairement inactifs grâce au contrôle épigénétique, cependant en l'absence de mutation ou de recombinaison, leur activation est sensible aux stimuli environnementaux et notamment des agents infectieux. Il a notamment été démontré que les éléments HERV-W pouvaient être activés par *Toxoplasma gondii*, le virus de la grippe ou le virus de l'herpès de type I. La méthylation de l'ADN au niveau des régions promotrices des gènes fait partie des mécanismes d'inactivation épigénétique de la transcription. Dans les cellules embryonnaires, la méthylation est au plus bas, permettant l'activation d'éléments HERV-W par l'environnement. L'exposition à une infection ou une situation inflammatoire lors des premiers instants de vie pourrait ainsi induire un déséquilibre dans le contrôle épigénétique et vulnérabilité génétique aux expositions inflammatoires ultérieures, pendant l'enfance et l'adolescence, et prédisposant potentiellement à une transcription excessive.

L'activation d'HERV-W par un pathogène pourrait induire la production d'une protéine d'enveloppe (HERV-W Env) stimulant la cascade pro-inflammatoire par l'intermédiaire des récepteurs TLR-4 et aurait des effets potentiellement neurotoxiques (2,21,38).

#### **III.4.6. Microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal constitue un ensemble complexe et dynamique de microorganismes commensaux, symbiotiques et pathogènes interagissant de manière bidirectionnelle avec le corps humain. L'activité bactérienne intestinale est essentielle au bon fonctionnement du corps et sa perturbation peut contribuer au développement de nombreuses pathologies (39). Les intestins et le tissu lymphoïde qui y est associé constituent même le plus gros organe immunitaire du corps (35).

Le cerveau et les intestins peuvent communiquer de manière bidirectionnelle par l'intermédiaire de nombreuses voies :

- Le système nerveux parasymphatique, principalement par le nerf vague
- Le système neuroendocrine intestinal

- Le système circulatoire : il permet la dispersion des métabolites neuroactifs et neurotransmetteurs produits par les intestins
- Le système immunitaire

La composition du microbiote intestinal peut avoir un impact important sur les molécules impliquées dans la signalisation comme les cytokines qui sont produites par le système gastrointestinal. Celui-ci peut produire des cytokines pro-inflammatoires de manière aigue ou chronique qui auront des effets directement sur le cerveau (13). Le microbiote est également impliqué dans la modulation de la biodisponibilité du tryptophane circulant par l'intermédiaire de sa synthèse, de sa dégradation et de la production de sérotonine. D'autre part, le microbiote influence également la voie de la kynurénine et donc indirectement la transmission sérotoninergique et glutamatergique centrales (40).

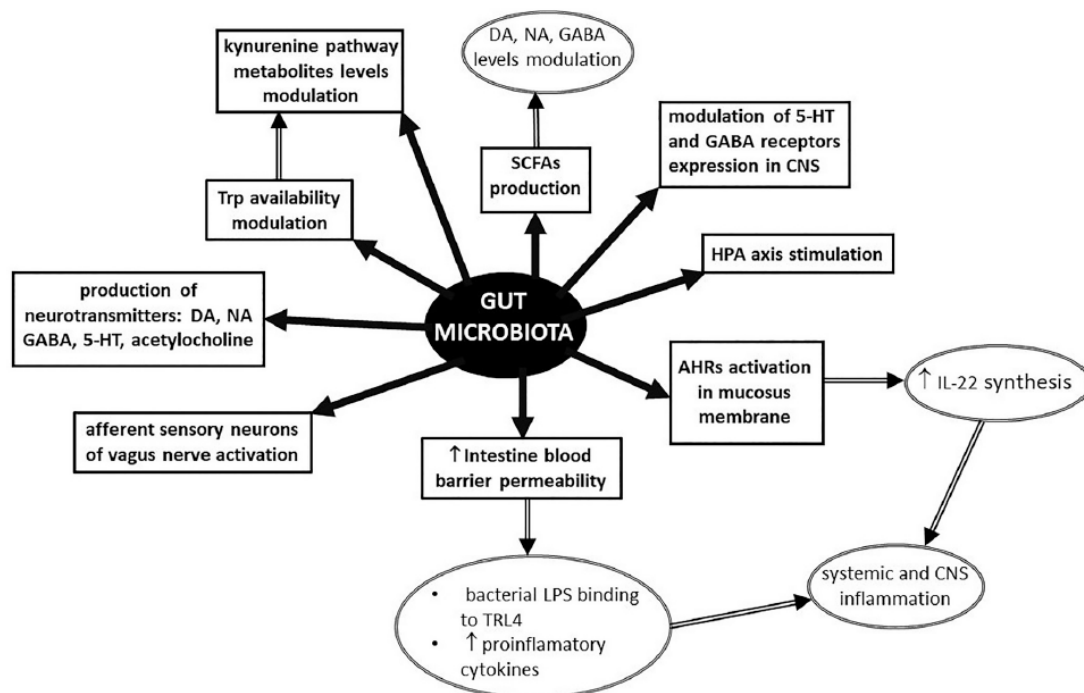


Figure 6 Impact du microbiote sur le SNC

Wiedlocha *et al.* 2021

## IV. Psychotropes et action sur l'inflammation

---

### IV.1. Normothymiques

#### IV.1.1. Lithium

Depuis la découverte de son efficacité dans le traitement de la phase maniaque en 1949 par John Cade, le lithium a montré son efficacité comme normothymique avec des propriétés anti-maniaques et antidépressives largement démontrées (24,41). Il est indiqué en première ligne dans le traitement aigu et chronique du trouble bipolaire (42).

Cependant, malgré sa large utilisation, le mécanisme d'action responsable de l'activité normothymique du lithium reste encore partiellement élucidé. Plusieurs hypothèses ont été suggérées, notamment la diminution de l'inositol dans le cerveau, l'inhibition de la glycogène synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) et d'autres molécules de signalisation comme les neurotransmetteurs et les voies cellulaires qui sont affectés par le Lithium (41).

L'inhibition de la GSK-3 $\beta$  est le mécanisme d'action le plus connu du Lithium. Celle-ci est médiée directement par le remplacement des ions Mg<sup>2+</sup> sur l'enzyme et indirectement par la phosphorylation de résidus sérine spécifiques (43,44). Cette kinase est exprimée de manière ubiquitaire par les tissus et est associée à l'inflammation. La GSK-3 $\beta$  peut agir sur différents facteurs de transcription dont le NF- $\kappa$ B, facteur essentiel dans la réponse immunitaire innée et la régulation de la production des cytokines. La diminution de l'activité transcriptionnelle du NF- $\kappa$ B secondaire à l'inhibition de la GSK-3 $\beta$  (par le Lithium notamment) diminue la production des médiateurs de l'inflammation tels que : l'IL-1 $\beta$ , l'IFN- $\gamma$ , l'IL-6 associés aux macrophages et augmente la production de cytokines anti-inflammatoires. Une autre cible potentielle de la GSK-3 $\beta$  est un ensemble des protéines transductrices du signal et activatrices de la transcription (STAT) (24). Il a été montré que l'inhibition de la GSK-3 $\beta$  par le Lithium entraînait une réduction de l'activation des protéines STAT accompagnée d'une diminution importante de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (41).

L'influence du lithium sur les marqueurs de l'inflammation a été majoritairement étudiée in-vitro et très peu d'études ont été conduites chez l'homme. Une revue publiée par Nassar et al. en 2014 a résumé ses effets sur les médiateurs inflammatoires (41). Les propriétés anti-inflammatoires auraient émergé dans les années 70 avec plusieurs rapports montrant une inhibition de la synthèse des prostaglandines par le lithium. Selon les études menées chez le



rat, le lithium atténuerait l'expression de la COX2 et la production de la PGE<sub>2</sub> dans certains tissus spécifiques comme le cerveau, après un traitement chronique, sans effet similaire dans d'autres tissus. Concernant les cytokines inflammatoires, bien que certaines études concluent à une augmentation de la production de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ou d'IFN- $\gamma$  la majorité montrent une diminution de leur sécrétion par le lithium. L'IL-10, qui est une cytokine anti-inflammatoire, est diminuée dans un grand nombre d'études confirmant ainsi le fort potentiel anti-inflammatoire du lithium (41).

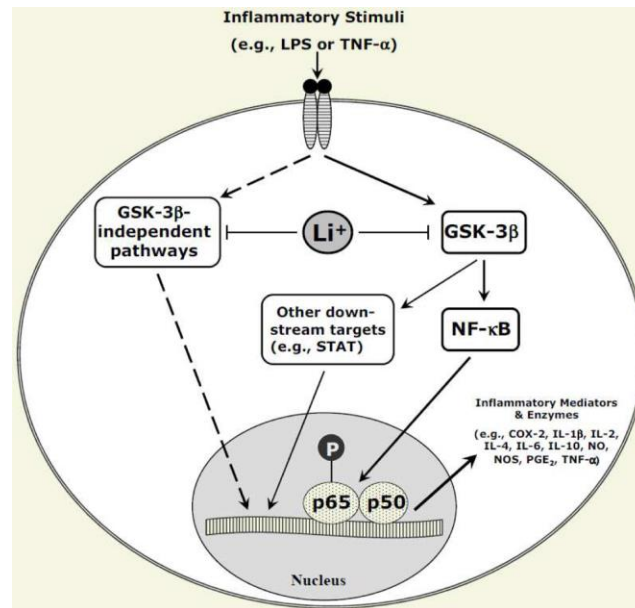


Figure 7 Schéma simplifié illustrant l'association entre Lithium et inflammation

Nassar A et al. 2014

Le lithium aurait donc des propriétés anti-inflammatoires médiées par des mécanismes d'action multiples. Il serait nécessaire d'étudier d'avantages ces propriétés chez l'Homme et de déterminer plus spécifiquement l'effet immunomodulateurs sur les différents tissus.

#### IV.1.2. Acide valproïque

L'acide valproïque est une molécule largement utilisée pour ses propriétés anticonvulsivantes dans l'épilepsie et pour ses propriétés normothymiques dans le trouble bipolaire.

De nombreuses études rapportent que l'administration prolongée d'acide valproïque serait associée à un effet neuroprotecteur qui rendrait les neurones moins sensibles aux

différents stress. Ces études suggèrent qu'un des mécanismes à l'origine de cette neuroprotection impliquerait l'inhibition des histones désacetylase identifiées en 2001 comme une cible de l'acide valproïque (45) ainsi que l'inhibition de la GSK-3 (46). Les histone désacetylases joue un rôle important dans la régulation de l'expression génique ainsi que la différenciation et la survie cellulaire. Elles induisent une condensation de la chromatine entraînant une répression génique. En plus des histones, les histones désacetylases induisent également la modification d'activité de diverses autres protéines comme des médiateurs dans la transduction du signal ou des facteurs de transcription. Ainsi l'inhibition des histones désacetylases par l'acide valproïque favorise une structure de chromatine propice à la transcription (44,47).

Contrairement au lithium, peu d'études ont évalué l'impact de l'acide valproïque sur le système immunitaire. Des études pré-cliniques ont suggéré un possible effet anti-inflammatoire, toutefois les études cliniques n'ont pas démontré d'effet anti-inflammatoire significatif (13).

## IV.2. Antidépresseurs

De nombreuses études rapportent une influence significative des antidépresseurs sur les taux de cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires, cependant les résultats sont souvent contradictoires sur la nature des cytokines impactées et les antidépresseurs utilisés (48).

Les méta-analyses conduites jusqu'à maintenant reflètent cette hétérogénéité :

- La première a été conduite par Hannestad *et al.* en 2011 et comprenait 22 études ayant mesuré les taux de cytokines (IL1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ ) chez des patients sous antidépresseur appartenant à la classe des Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ou des Tricycliques (49). Selon les résultats de cette étude, les antidépresseurs diminuent significativement les taux d'IL-1 $\beta$  avec un effet moyen de - 0,52 ( $p < 0,001$ ) tandis que les taux d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  ne sont pas influencés. Cependant, après sélection des études où seuls les ISRS sont utilisés, une diminution significative des taux d'IL-6 a pu être observée (49).
- En 2015, Strawbridge *et al.* ont conduit une méta-analyse regroupant 35 études ayant mesuré les marqueurs d'inflammation avant et après un traitement par antidépresseur (50). Contrairement aux résultats de Hannestad *et al.*, les taux d'IL-6 étaient

significativement diminués ( $p = 0,03$ ) après traitement par antidépresseur. Cependant la méta-analyse n'ayant pas différencié les antidépresseurs par famille, elle ne permet pas de déterminer si cet effet est là aussi lié aux ISRS. Pour ce qui est du TNF- $\alpha$ , une diminution significative a pu être observée chez les patients ayant répondu au traitement ( $p = 0,008$ ) alors qu'aucune diminution n'a été mise en évidence lorsque tous les patients étaient inclus dans le calcul ( $p = 0,42$ ). Enfin le traitement antidépresseur n'a eu aucun effet sur la CRP (50).

- Liu *et al.* confirment ces résultats dans une méta-analyse regroupant 44 études. Le panel de cytokines dosées était plus large que dans les autres analyses : IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, CRP, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ . Le TNF- $\alpha$  était là encore significativement diminué chez les patients ayant répondu au traitement ( $p = 0,0006$ ) mais pas chez les patients non répondeurs ( $p = 0,18$ ). La comparaison des variations des taux de TNF- $\alpha$  entre le début et la fin du traitement chez les patients répondeurs par rapport aux non répondeurs a montré une diminution significativement plus importante chez les patients répondeurs ( $p = 0,046$ ) (51).
- Enfin, une méta-analyse menée par Köhler *et al.* en 2018 a regroupé 45 études ayant mesuré les taux de cytokines après traitement par antidépresseur (52). Les antidépresseurs ont significativement diminué les concentrations périphériques d'IL-6 ( $p < 0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p = 0,015$ ) et IL-10 ( $p = 0,012$ ) (52).

La prise d'antidépresseur semble avoir une action plutôt anti-inflammatoire sur les cytokines avec une diminution plus fréquente de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$ . La CRP quant à elle ne semble pas modifiée par le traitement. La nature des cytokines influencées pourrait varier en fonction de la famille d'antidépresseur utilisée comme le suggère la méta-analyse d'Hannestad *et al.* Il serait donc intéressant d'étudier les particularités des différentes classes et notamment des ISRS.

### **IV.3. Antipsychotiques**

#### **IV.3.1. Antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération**

Les antipsychotiques seraient eux aussi associés à un effet anti-inflammatoire avec une action sur les taux de cytokines pro et anti-inflammatoires. Cependant les résultats des

différentes méta-analyses ayant évalué les taux de cytokines avant et après traitement par antipsychotiques sont là aussi divergents sur le type de cytokines concernées mis à part une diminution constante de l'IL-1 $\beta$  :

- En 2011, une méta-analyse conduite par Miller *et al.* a montré une diminution significative des cytokines inflammatoires : IL-6, l'IL-1 $\beta$  et le TGF- $\beta$  ( $p < 0,05$ ), et une augmentation significative de l'IL-12 et du récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R). La nature des antipsychotiques utilisés n'était pas détaillée (53).
- Tourjman *et al.* en 2013 confirment partiellement ces résultats avec une diminution significative de l'IL-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) ainsi que de l'IFN- $\gamma$  ( $p = 0,031$ ) et une augmentation significative du sIL-2R ( $p = 0,015$ ) (54).
- Capuzzi *et al.* ont mené en 2017 une méta-analyse ayant évalué les taux de cytokines après traitement par antipsychotique chez des patients traités pour un premier épisode psychotique naïfs de tout traitement. Après 4 semaines de traitement, une diminution significative de l'IL-2 ( $p = 0,023$ ) et de l'IL-6 ( $p = 0,012$ ) était observée. En ce qui concerne l'IL-1 $\beta$ , l'analyse principale concluait à une diminution non significative ( $p = 0,437$ ) avec une hétérogénéité très élevée de 80,6%. Après analyse de sensibilité, une étude a été retirée de la méta-analyse montrant une diminution significative de l'IL-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) avec une hétérogénéité de 0% (55).
- La méta-analyse de Romeo *et al.* conduite en 2018 chez des patients traités également pour un premier épisode psychotique a montré des résultats différents de ceux de Cappuzzi. En effet, la diminution de l'IL-1 $\beta$  ( $p < 0,0001$ ) était toujours présente mais associée à une diminution de l'IFN- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) et d'une augmentation du sIL-2R ( $p = 0,03$ ) (56).
- Enfin une dernière méta-analyse publiée en 2021 par Marcinowicz *et al.* a évalué les taux de cytokines chez des patients traités pour un premier épisode psychotique. Celle-ci a conclu à une diminution significative de nombreuses cytokines inflammatoires avec l'IL-1 $\beta$  ( $p = 0,006$ ), l'IL-6 ( $p = 0,0001$ ), l'IFN- $\gamma$  ( $p < 0,00001$ ) et le TNF $\alpha$  ( $p = 0,02$ ) ainsi que d'une cytokine anti-inflammatoire : l'IL-4 ( $p = 0,01$ ) (57).

L'ensemble de ces méta-analyses sont en faveur d'une action anti-inflammatoire des antipsychotiques avec une modification récurrente des taux d'IL-1 $\beta$ , IL-6, et sIL-2R. La variabilité d'effet pourrait s'expliquer en partie par la diversité des antipsychotiques qui étaient administrés en monothérapie ou en association selon les études incluses.

### IV.3.2. Clozapine

La clozapine, développée en 1961, reste l'antipsychotique le plus efficace mais n'est pas prescrit en première ligne à cause de ses différents effets indésirables potentiellement graves dont l'agranulocytose, la pneumopathie d'inhalation, l'ileus, le diabète de type II ainsi que les myocardites et cardiomyopathies. En 2012, Røge *et al.* ont mené une revue systématique sur les effets immunologiques de la clozapine (58). Les études ayant évalué les effets immunomodulateurs de la clozapine ont mesuré les concentrations cytokiniques avant et après une période variable de traitement. Les résultats des études *in vitro* et *in vivo* confirment l'action immunomodulatrice de la clozapine avec une action significative sur les cytokines cependant la nature des cytokines impactées est variable. Néanmoins, au cours du premier mois de traitement, on observe dans une majorité d'études, une réponse inflammatoire se manifestant par l'élévation de la CRP et des cytokines pro-inflammatoires : TNF et IL-6. Cet effet semble disparaître par la suite.

Les effets indésirables de la clozapine comme la myocardite, la pleurésie ou la pancréatite pourraient potentiellement survenir secondairement au processus inflammatoire induit par la clozapine pendant le premier mois de traitement.

Concernant l'action de la clozapine sur les polynucléaires neutrophiles, celle-ci semble complexe puisque l'agranulocytose n'affecte qu'un faible pourcentage de patients et que la neutropénie bénigne transitoire est plus fréquente. L'agranulocytose survient pendant les 3 premiers mois de traitement et ne semble pas dose-dépendante. La réintroduction de la clozapine après une agranulocytose est marquée par le développement d'une neutropénie beaucoup plus sévère et rapide plutôt caractéristique d'un mécanisme immunologique. La neutropénie serait donc plutôt liée à un effet cytotoxique de la clozapine tandis que l'agranulocytose serait liée à une réaction immunitaire. Malgré tout le mécanisme sous-jacent reste encore incompris.

Cette revue témoigne d'une action immunomodulatrice de la clozapine pouvant expliquer une partie des effets secondaires. Cependant aucune étude n'a déterminé l'implication de cette immunomodulation dans l'efficacité particulière de la clozapine sur les symptômes psychotiques (58).

## V. Nouvelles pistes thérapeutiques

---

Les traitements pharmacologiques représentent un élément important du traitement des patients bipolaires. Cependant les molécules actuellement sur le marché sont associées à des taux élevés de résistance au traitement avec des rechutes fréquentes. Ceci est associé à un profil de tolérance et d'innocuité contraignant avec par exemple la survenue d'effets indésirables comme les syndrome métaboliques ou la néphrotoxicité (59).

### V.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) exercent leur activité anti-inflammatoire par l'intermédiaire de l'inhibition des cyclo-oxygénase (COX) 1 et 2 empêchant ainsi la production de prostaglandines pro-inflammatoires. Les AINS peuvent être séparés en deux sous-groupes en fonction de leur sélectivité :

- Inhibiteurs non sélectifs (COX-1 et COX-2) : ibuprofène, acide acétylsalicylique
- Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 appelés « coxibs » : célécoxib (4).

Les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques seraient dues principalement à l'inhibition de la COX-2 dont l'expression est induite par l'inflammation alors que les effets secondaires semblent être causés par l'inhibition de la COX-1 constitutive qui est exprimée de manière ubiquitaire et qui joue un rôle dans la protection de la muqueuse gastro-intestinale, l'agrégation plaquettaire et l'hémodynamique rénale (60).

Bien que l'ibuprofène soit l'AINS le plus courant, les études ne se sont intéressées qu'au celecoxib et à l'acide acétylsalicylique dans le traitement du trouble bipolaire.

#### V.1.1. Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique (AAS) appartient à la famille des AINS et inhibe donc la COX-1 et la COX-2 de manière non sélective. Il est prescrit communément dans le traitement de la douleur et de la fièvre ainsi que comme antiagrégant plaquettaire dans la prévention cardiovasculaire à moindre dose (61).

Son action sur le système immunitaire cérébral pourrait s'exercer par 2 mécanismes différents :

- L'inhibition des COX
- La stimulation de la myélinisation (62).

L'AAS pourrait donc diminuer l'inflammation systémique et centrale et être utilisé comme traitement adjuvant du trouble bipolaire. Ces potentiels effets dans la prévention de la dépression ont été suggérés par une étude longitudinale sur l'ostéoporose conduite entre 1994 et 1997. L'exposition à l'AAS était associée à une diminution significative du risque de dépression avec un odds ratio de 0,18 (IC 95% : 0,02 à 1,39).

En 2010, Stolk *et al.* ont étudié l'historique médicamenteux de patients à qui l'on avait prescrit du lithium dans une étude pharmacoépidémiologique (63). Les médicaments ont été répartis en fonction de l'inhibition de la phospholipase A2 et/ou des COX, et de leur durée d'utilisation. Afin d'estimer l'aggravation clinique, des densités d'incidence ont été calculées à partir des événements médicamenteux tels qu'une augmentation de dose ou un changement de traitement. L'AAS était réparti en faible dose (30 ou 80 mg) et forte dose (plus de 80 mg). La prise d'AAS à faible dose était associée à une réduction significative du risque relatif de dégradation clinique chez les patients sous Lithium ( $p < 0,05$ ) (63).

Suite aux résultats de Stolk *et al.*, l'efficacité et la tolérance de l'AAS n'ont été évalués que dans 2 essais contrôlés randomisés dans le trouble bipolaire :

- Savitz *et al.* ont conduit un essai randomisé contrôlé à 4 bras de 6 semaines chez 99 patients en phase dépressive d'un trouble bipolaire (64). Les patients étaient répartis dans les 4 groupes suivants : minocycline (100 mg x 2/j) + AAS (81 mg x 2/j), minocycline + placebo, AAS + placebo et enfin placebo + placebo. Le résultat primaire de l'étude était évalué par le score MADRS avec une réponse au traitement définie par une diminution de plus de 50% du score. Des mesures secondaires ont été réalisées avec notamment le dosage des marqueurs d'inflammation. L'analyse des 2 groupes minocycline + AAS et placebo seul a montré que l'association minocycline + AAS avait un taux de réponse plus élevé que le groupe placebo ( $p = 0,034$ ). Lorsque les 4 bras étaient inclus dans l'analyse, l'amélioration du taux de réponse a été retrouvée pour l'acide acétylsalicylique avec les groupes minocycline + acide acétylsalicylique et acide acétylsalicylique + placebo ( $p = 0,019$ ) (64).
- Sarroukhani *et al.* ont évalué l'effet de l'AAS sur les troubles sexuels liés au lithium chez 32 hommes avec un trouble bipolaire stabilisé (65). L'essai randomisé contrôlé,

en double aveugle s'est déroulé sur une période de 6 semaines pendant laquelle les patients recevaient 240 mg d'AAS par jour ou un placebo. Les symptômes dépressifs et maniaques ne faisaient pas partie des objectifs principaux de l'étude mais ont été mesurés au début de l'étude et à la 6<sup>ème</sup> semaine à l'aide des échelles HDRS et YMRS. A la fin de l'étude, aucune différence significative des scores HDRS ( $p = 0,475$ ) et YMRS ( $p = 0,672$ ) n'a été observée entre les groupes AAS et placebo (65).

Tableau 2 Etudes ayant évalué l'efficacité de l'acide acétylsalicylique dans le trouble bipolaire

Etude	Phase testée	Nombre de patients inclus	Echelle test	Design de l'étude	Dose d'AAS	Durée de l'étude	Résultat
<b>Savitz et al., 2018</b>	Dépression bipolaire	99	MADRS	Minocycline (200 mg) + AAS ; Minocycline + placebo ; AAS + placebo ; placebo + placebo	81 mg x 2	6 sem.	Efficacité du groupe minocycline + AAS versus placebo ( $p = 0,034$ ) Efficacité AAS et AAS + minocycline versus placebo ( $p = 0,019$ )
<b>Saroukhani et al., 2013</b>	Trouble bipolaire	32	HDRS et YMRS	Lithium + AAS ou placebo	240 mg	6 sem.	Pas de différence significative des scores HDRS ( $p = 0,475$ ) et YMRS ( $p = 0,672$ )

### V.1.2. Célecoxib

Le celecoxib est un coxib de première génération, indiqué chez l'adulte dans le soulagement de la douleur liée à l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. La sélectivité des coxibs sur la COX-2 leur confère un profil de tolérance gastrointestinale légèrement meilleur que celui des autres AINS. Cependant, leur utilisation à long terme peut être associée à un risque augmenté d'effets indésirables cardiovasculaires à type d'infarctus du myocarde principalement. Pour cette raison, les laboratoires ayant développé le rofecoxib et le valdecoxib les ont retirés du marché au début des années 2000 (60,66).

Les effets antidépresseurs du celecoxib ont été évalués dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle de 6 semaines ayant comparé l'efficacité du celecoxib comme traitement adjuvant à la dose de 400 mg/j à un placebo chez 28 patients en phase dépressive



ou mixte d'un trouble bipolaire (I ou II) (67). L'efficacité était mesurée selon l'échelle HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) aux semaines 1, 2, 4 et 6.

L'analyse en intention de traiter (ITT) a montré que les patients ayant reçu du celecoxib avait des scores HDRS diminués après la première semaine de traitement par rapport au groupe placebo, cependant cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,09$ ). En retirant de l'analyse les patients n'ayant pas terminé les 6 semaines de traitement, cette diminution est devenue significative ( $p = 0,03$ ). Cependant, l'amélioration des scores HDRS s'est estompée au bout des 6 semaines d'essai avec une absence de différence significative des scores HDRS. Concernant la tolérance au traitement, 2 participants ont dû arrêter l'étude après apparition d'un rash sous celecoxib. Les autres participants l'ont bien toléré.

Ces résultats, ne permettent pas de démontrer une efficacité antidépressive supérieure du celecoxib par rapport au placebo chez les patients bipolaires en phase dépressive ou mixte. Cependant ils suggèrent que le traitement adjuvant par celecoxib pourrait induire une accélération de l'effet antidépresseur (67).

En 2018, Edberg et al. ont conduit une étude visant à déterminer l'efficacité du celecoxib comme traitement adjuvant dans la dépression bipolaire résistante et à analyser son action sur les concentrations de CRP plasmatique (68). Cet essai randomisé contrôlé, en double aveugle, a duré 10 semaines. Après 2 semaines de washout, les 47 patients ont reçu soit de l'escitalopram (10 à 20 mg/j) associé à du celecoxib (200 mg x 2/j) soit de l'escitalopram associé au placebo pendant 8 semaines. L'efficacité du traitement sur les symptômes dépressifs était évaluée par l'échelle HDRS.

Une diminution significative des symptômes dépressifs a été observée après les semaines 4 ( $p = 0,026$ ) et 8 ( $p = 0,002$ ) dans le groupe escitalopram + celecoxib par rapport au groupe escitalopram + placebo. De plus, cette diminution était associée à une diminution significative des taux de CRP chez les patients traités par celecoxib après 8 semaines ( $p = 0,003$ ). Ceci suggère une réduction de l'activité inflammatoire chez ces patients et place la CRP comme potentiel biomarqueur de la réponse au traitement (68).

En 2019, Halaris *et al.* ont évalué l'efficacité du celecoxib dans le traitement de la dépression bipolaire résistante (69). Le design de l'étude était le même que celui de l'étude de Edberg et al. (68) et l'efficacité sur les symptômes était également évaluée à l'aide de l'échelle HDRS.

Le groupe ayant reçu l'association escitalopram + celecoxib a montré des taux de réponse ( $p < 0,021$ ) et de rémission ( $p < 0,0005$ ) significativement plus haut que le groupe recevant l'escitalopram en monothérapie. De plus, la diminution des symptômes dépressifs était significative dès la première semaine de traitement ( $p < 0,021$ ) confirmant les résultats de Nery et al. (67). Ces résultats suggèrent que le celecoxib pourrait être utilisé chez les patients ayant une dépression bipolaire résistante afin d'améliorer et d'accélérer la réponse au traitement. Cependant, la courte durée de l'étude ne permet pas de tirer de conclusions sur l'efficacité du traitement après une exposition prolongée. Il serait également intéressant d'étudier la durée de traitement nécessaire par celecoxib afin de maintenir la rémission (69).

Par ailleurs, l'utilisation du celecoxib dans le traitement aigu de la phase maniaque a été évalué dans 2 essais randomisés contrôlés :

- Le premier a été publié par Arabzadeh *et al.* en 2015, celui-ci a évalué l'efficacité du celecoxib chez 46 patients en phase maniaque aiguë d'un trouble bipolaire sans caractéristiques psychotiques (70). Les patients ont suivi un traitement de 6 semaines avec soit du celecoxib (400 mg/j) associé à du valproate de sodium soit le placebo associé au valproate de sodium. L'évaluation a été réalisée à l'aide de l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) et de la HDRS. A la 6<sup>ème</sup> semaine, le taux de rémission était significativement plus élevé dans le groupe celecoxib (87 %) que dans le groupe placebo (43,5%) avec un  $p = 0,005$ . (70).
- En 2017, Mousavi *et al.* confirment ces résultats chez des patients adolescents en phase maniaque aiguë (71). Cet essai randomisé contrôlé de 8 semaines a comparé le celecoxib (100 mg x 2/j) avec un placebo comme traitement adjuvant au lithium et à la rispéridone. Les 40 patients ont été évalués à l'aide de l'échelle YMRS aux semaines 0, 2, 4 et 8. Une amélioration significative des scores YMRS a été observée dans le groupe celecoxib par rapport au groupe placebo entre le début et la fin de l'étude ( $p=0,04$ ). De plus, les patients du groupe celecoxib ont montré une rémission plus rapide que le groupe placebo. D'autre part, aucun effet indésirable n'a été observé pendant l'étude, cependant ceci pourrait être lié à la courte durée de l'étude, à la taille relativement petite de l'échantillon et à la petite posologie qui a été administrée (71).

En résumé, le celecoxib a montré des résultats prometteurs comme traitement adjuvant en phase dépressive et maniaque de la dépression bipolaire. L'association d'un traitement de référence au celecoxib semble améliorer la réponse au traitement et l'accélérer. Il serait

intéressant d'évaluer le traitement adjuvant par celecoxib sur de plus longues périodes et étudier si cette molécule pourrait avoir une action préventive sur la récurrence des phases maniaques et dépressives et sur le temps de latence entre chaque phase.

Tableau 3 Etudes ayant évalué l'efficacité du celecoxib dans le traitement du trouble bipolaire

Etude	Phase testée	Nombre de patients inclus	Echelle test	Design de l'étude	Dose de Celecoxib	Durée de l'étude	Résultat
<b>Edberg et al., 2018</b>	Dépression bipolaire résistante	47	HDRS	Escitalopram 20 mg/j + Celecoxib ou placebo	400 mg	8 sem.	Efficacité en semaine 4 (p=0,026) et 8 (p=0,002)
<b>Nery et al., 2008</b>	Dépression bipolaire	24	HDRS	Normothymique ou antipsychotique atypique ou antidépresseur + celecoxib ou placebo	400 mg	6 sem.	Diminution des scores à la semaine 1 non significative en ITT (p=0,09)
<b>Halaris et al., 2019</b>	Dépression bipolaire	47	HDRS	Escitalopram 20 mg/j + Celecoxib ou placebo	400 mg	8 sem.	Taux de réponse (p = 0,021) et de rémission (p < 0,0005) significativement plus élevés Diminution des symptômes dès la première semaine (p < 0,021)
<b>Arabzadeh et al., 2015</b>	Phase maniaque	46	YMRS et HDRS	Valproate de sodium + Celecoxib ou placebo	400 mg	6 sem.	Taux de rémission plus élevé (p = 0,005)
<b>Mousavi et al., 2017</b>	Phase maniaque	40	YMRS	Lithium + Risperidone + Celecoxib ou placebo	200 mg	8 sem.	Amélioration significative des scores YMRS (p = 0,04)

## V.2. N-Acétylcystéine

La N-Acetylcystéine (NAC) est utilisée depuis plus de 30 ans comme agent mucolytique dans la bronchopneumopathie obstructive et comme antidote dans l'intoxication au paracétamol. De plus en plus d'études s'intéressent à l'efficacité et la tolérance de son utilisation dans le traitement du trouble bipolaire pour ses propriétés anti-inflammatoires au niveau central et périphérique (72,73). La NAC est d'ailleurs recommandée comme traitement adjuvant en 3<sup>ème</sup> ligne dans la prise en charge des phases dépressives dans le trouble bipolaire de type I et II selon les recommandations du CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) et de l'ISBD (International Society for Bipolar Disorders) de 2018 (42).

La NAC est le dérivé N-Acétyle de l'acide aminé L-cystéine qui est rapidement oxydé en Cystine dans le SNC. La cystine est substrat de l'échangeur Cystine-Glutamate qui transporte le Glutamate à l'extérieur de la cellule en échange de Cystine. Ceci permet de réguler les taux de Glutamate et de faciliter l'entrée de Cystéine dans la cellule. En effet, dans le milieu intracellulaire, la Cystine est réduite en Cystéine, précurseur limitant à la synthèse de

glutathion (73). Le glutathion est un puissant antioxydant intracellulaire qui participe à la protection contre les agressions causées par les dérivés réactifs de l'oxygène (74).

La NAC, en tant que précurseur du glutathion a donc de multiples propriétés : c'est un antioxydant et neuroprotecteur. Elle module l'inflammation en inhibant la production de cytokines par les cellules gliales (59). Par l'intermédiaire du glutathion elle module également la libération de glutamate et de dopamine (73).

De nombreuses méta-analyses ont évalué l'efficacité de la NAC comme traitement adjuvant dans la dépression bipolaire, cependant la majorité n'ont pas retenu plus de 3 études. J'ai choisi ici de ne présenter que les plus importantes.

Une méta-analyse publiée en 2020 par Nery *et al.* (72) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la NAC comme traitement adjuvant dans la dépression bipolaire. Elle comprenait 6 essais de 16 à 120 participants chacun, le tout portant sur 248 patients. La posologie de NAC étudiée était variable selon les études et allait de 1000 mg/j à 3000 mg/j. Quatre études ont évalué la NAC administrée seule, une autre a évalué la NAC avec ou sans association à de l'acide acétylsalicylique et enfin une dernière a évalué l'efficacité de la NAC associée ou non à des compléments alimentaires. Dans l'une des études la prise de NAC ou placebo était ajoutée en plus d'un traitement systématique par valproate et paroxétine. La période d'étude variait entre 10 et 24 semaines et les outils utilisés pour mesurer la dépression étaient l'échelle HDRS et l'échelle MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). Uniquement les études prospectives, randomisées et contrôlées par un placebo étaient incluses.

Les résultats montrent une efficacité modérée mais significative de la NAC avec une valeur moyenne de l'effet de 0,45 ( $P=0,05$ ) mais avec un grand intervalle de confiance. Une hétérogénéité modérée à substantielle (49%) a été mise en évidence. Après l'analyse de sensibilité, il semble que cette hétérogénéité soit attribuable à l'étude de Hu et al. de 2012 qui comportait plusieurs différences par rapport aux autres études de l'analyse.. De plus, cette étude était associée à un risque de biais élevé lié à un manque d'information sur la randomisation et la mise en aveugle. Lorsque cette étude était retirée la valeur moyenne de l'effet diminuait à 0,27 avec une significativité beaucoup plus faible. D'autre part, il est intéressant de noter que les études avec l'effet le plus faible portaient sur des patients dont l'ancienneté de la maladie était plus élevée ou avec un nombre plus élevé d'épisodes dépressifs. A l'inverse, les études dont les effets étaient plus élevés portaient sur des patients pour lesquels la durée de la maladie était plus courte ou qui avaient présenté moins d'épisodes dépressifs. Ces résultats pourraient être liés à une diminution de la réponse aux traitements due à une neuroprogression des changements biologique dans le cerveau (72).

Une seconde méta-analyse publiée en 2020 par Kishi *et al.* a montré des résultats divergents sur l'efficacité de la NAC comme traitement adjuvant dans la dépression bipolaire et le syndrome dépressif majeur (75). Cette méta-analyse comprenait 7 études dont 5 de la méta-analyse précédente. Cela représentait au total 728 participants répartis entre 24 et 269 participants par étude. Dans les 2 études ajoutées par rapport à la précédente, l'une étudiait les effets de la NAC versus placebo chez des patients bipolaires et l'autre chez des patients atteints de syndrome dépressif majeur. La posologie de NAC administrée variait là encore entre 1000 et 3000 mg/j et la durée d'étude était comprise entre 8 et 24 semaines. Les critères d'inclusion étaient : doubles études randomisées contrôlées par un placebo chez des patients ayant un trouble bipolaire ou un syndrome dépressif majeur avec des symptômes dépressifs. Le niveau de dépression était évalué là encore par les échelles MADRS et HDRS et d'autres critères secondaires étaient évalués à partir de différentes échelles supplémentaires.

Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas montré de diminution significative des scores de dépression évalués par les échelles MADRS et Hamilton par rapport au placebo avec une valeur moyenne de l'effet de -0,12 et un intervalle de confiance compris entre -0,38 et 0,14 ( $p = 0,38$ ). Concernant les critères secondaires, l'efficacité de la NAC s'est montrée supérieure au placebo concernant le score CGI-S (Clinical Global Impression-Severity Scale). Cependant aucune amélioration des symptômes n'a pu être identifiée. Cette méta-analyse a également montré une association de la NAC avec une incidence plus élevée de symptômes gastro-intestinaux par rapport au groupe placebo. Cependant, il n'y a pas eu de répercussions sur le taux d'arrêt de traitement et la tolérance de la NAC (75).

Plus récemment, une méta-analyse de Pittas *et al.* (76) publiée en février 2021 montrait des résultats similaires à ceux de Kishi *et al.* (75). La méta-analyse portait sur 5 études dont une qui n'apparaissait pas dans les précédentes. Celle-ci étudiait l'efficacité de la NAC versus placebo chez des patients de trouble bipolaire I ou II en phase dépressive. La taille de l'échantillon total était ici de 335 participants. Les patients du groupe test ont reçu une dose de NAC de 1000 à 3000 mg et la durée d'étude variait de 16 à 24 semaines. Les études étaient incluses si elles étaient randomisées et contrôlées et portaient sur des patients diagnostiqués bipolaires. L'efficacité de la NAC était évaluée par l'échelle MADRS uniquement et d'autres critères secondaires étaient évalués par différentes échelles supplémentaires.

Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe testé et le groupe contrôle pour aucun des critères testés. La valeur moyenne de l'effet évalué par la MADRS était de -3,32 (IC : -12,79 à 6,16) et celle évaluée par la CGI-S était de -0,13 (IC : -

0,33 à 0,08). L'hétérogénéité calculée était très élevée pour la majorité des paramètres avec notamment une hétérogénéité à 83% pour la MADRS. L'analyse de sensibilité a permis de diminuer l'hétérogénéité pour le critère MADRS à 0% en enlevant l'étude qui n'avait pas été retenue dans les précédentes méta-analyses. Cependant cela n'a pas changé les résultats de la méta-analyse.

L'état des données actuel ne permet pas de conclure à une efficacité de la NAC dans le traitement de la dépression bipolaire. Il est nécessaire de mener d'avantage d'essais randomisés contrôlés avec de plus grands échantillons afin de pouvoir conclure de manière plus précise (76).

Tableau 4 Etudes ayant évalué l'efficacité de la NAC dans le traitement du trouble bipolaire

Etude	Type d'étude	Phase testée	Nombre de patients inclus	Echelle test	Design de l'étude	Dose de NAC	Durée de l'étude	Résultat
<b>Nery et al., 2020</b>	Méta-analyse	Dépression bipolaire	248	MADRS et HDRS		1000 à 3000 mg	10 à 24 sem.	Efficacité modérée (p = 0,05)
<b>Kishi et al., 2020</b>	Méta-analyse	Dépression bipolaire et SDM	728	MADRS et HDRS		1000 à 3000 mg	8 à 24 sem.	Pas d'efficacité significative (p = 0,38)
<b>Pittas et al., 2021</b>	Méta-analyse	Dépression bipolaire	335	MADRS		1000 à 3000 mg	16 à 24 sem.	Pas d'efficacité significative

### V.3. Minocycline

La Minocycline est un antibiotique de la famille des Tétracyclines de deuxième génération ayant une action anti-inflammatoire et des effets neuroprotecteurs importants. Son action anti-inflammatoire est associée à une diminution de production des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$  ainsi qu'à la prévention de l'activation de la microglie. Son action neuroprotectrice est liée à la diminution du stress oxydatif, de l'apoptose et de l'excitotoxicité médiée par le glutamate (59,77).

Depuis la première publication d'un case report en 1996 ayant rapporté l'utilisation de minocycline dans la dépression bipolaire, sa prescription hors-AMM dans cette indication s'est vue augmentée. Cependant jusqu'en 2017, peu d'études ont été publiées pour conforter ou réfuter les propriétés antidépressives de la minocycline (13,59). Rosenblat et McIntyre ont publié une méta-analyse en 2017 ayant montré une efficacité de la minocycline comme traitement adjuvant dans la dépression unipolaire (78). Cependant peu d'études ont évalué la minocycline dans le trouble bipolaire (4).

Une étude pilote, ouverte, de 8 semaines a évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la minocycline dans le traitement des phases dépressives dans le trouble bipolaire de type I et II (77). L'étude comprenait 27 participants et le traitement adjuvant par minocycline a été initié à 100 mg toutes les 12h. La mesure principale évaluait l'efficacité du traitement sur la dépression grâce à l'échelle MADRS et les mesures secondaires comprenaient l'HDRS, la CGI-I ainsi que des tests cognitifs et la mesure des cytokines plasmatiques.

Les résultats de l'étude montrent que la prise de minocycline en traitement adjuvant est associée à une diminution significative de la sévérité des symptômes dépressifs en semaine 8 par rapport au début de l'étude, avec une taille d'effet élevée. Cette diminution est observée pour la MADRS ( $p < 0,001$ ), la HDRS ( $p < 0,001$ ) et la CGI-I ( $P < 0,001$ ). Chez les patients ayant présenté une réduction des symptômes dépressifs, une amélioration de la rapidité psychomotrice a également été mise en évidence. Pour ce qui est des cytokines plasmatiques, une diminution du taux d'IL-12 a été observée pendant la durée du traitement. La minocycline pourrait donc exercer son action antidépressive en ciblant les cytokines inflammatoires (77).

L'effet antidépresseur de la minocycline a également été évalué dans l'essai randomisé contrôlé à 4 bras de Savitz *et al.* dont nous avons parlé précédemment (64).

L'analyse des groupes minocycline + AAS et placebo seul avait montré une supériorité d'efficacité pour le premier, cependant l'analyse à 4 bras n'a pas permis d'attribuer cet effet à la minocycline ( $p = 0,911$ ). Concernant l'analyse des résultats avec les dosages des marqueurs inflammatoires, une interaction significative entre l'acide acétylsalicylique, la minocycline et l'IL-6 a pu être mise en évidence, montrant que la réponse à la minocycline était significativement plus élevée chez les patients du groupe minocycline qui avaient des concentrations en IL-6 plus élevées. D'autre part, les patients du groupe minocycline qui ont répondu au traitement avaient une diminution du taux d'IL-6 significativement plus importante que les patients non répondeurs (64).

Les effets antidépresseurs de la minocycline dans la dépression bipolaire semblent plus importants chez les patients ayant des marqueurs inflammatoires élevés. Des essais contrôlés randomisés supplémentaires évaluant la minocycline dans le trouble bipolaire et intégrant la mesure des marqueurs inflammatoires sont donc nécessaires. De plus, bien que l'utilisation de la minocycline semble prometteuse dans le traitement de la dépression

bipolaire, son efficacité sur la phase maniaque et ses propriétés normothymiques restent encore à évaluer (4).

Tableau 5 Etudes ayant évalué l'efficacité de la minocycline dans le traitement du trouble bipolaire

Etude	Phase testée	Nombre de patients inclus	Echelle test	Design de l'étude	Dose de Minocycline	Durée de l'étude	Résultat
<b>Soczynska et al., 2017</b>	Dépression bipolaire (I et II)	27	MADRS	Minocycline ou placebo	200 mg	8 sem.	Efficacité significative ( $p < 0,001$ )
<b>Savitz et al., 2018</b>	Dépression bipolaire	99	MADRS	Minocycline + AAS ou Minocycline + placebo ou AAS + placebo ou placebo + placebo	200 mg	6 sem.	Absence d'efficacité significative ( $p = 0,911$ )

#### V.4. Pioglitazone

La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma) faisant partie de la famille des thiazolidinediones ou glitazones (79). Son action sur les récepteurs PPAR $\gamma$  induit une augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau du foie et des tissus adipeux et musculosquelettiques. Une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en cas d'insulinorésistance ont également été observées (80). Ces propriétés confèrent aux glitazones leur indication dans le traitement du diabète de type 2 (79). La posologie recommandée est de 15 à 30 mg en une prise par jour à l'initiation et peut être augmentée à 45 mg (81).

En France, les spécialités contenant de la pioglitazone ont été retirées du marché en juin 2011 devant la mise en évidence d'un lien potentiel entre le traitement par pioglitazone et le cancer de la vessie. La rosiglitazone, autre molécule de la famille des glitazones, avait-elle aussi été retirée du marché en 2010 devant un profil bénéfice risque insuffisant. En effet, on retrouve dans les effets indésirables des glitazones une susceptibilité à la rétention hydrique avec un risque d'évolution vers une insuffisance cardiaque (81).

En plus de leurs propriétés antidiabétiques, les molécules appartenant à la famille des glitazones possèdent des propriétés anti-inflammatoires (79). En effet l'activation des récepteurs PPAR- $\gamma$  permet également :

- La diminution de l'expression des cytokines inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF $\alpha$ )
- L'inhibition de l'expression de l'oxyde nitrique (NO) synthase inductible responsable de la synthèse de NO neurotoxique dans les macrophages, la microglie, les astrocytes et les neurones.



- L'inhibition de la COX-2
- La réduction du stress oxydatif médié par les dérivés réactifs de l'oxygène (82).

Les études publiées jusqu'à maintenant sur l'efficacité de la pioglitazone dans le trouble bipolaire ne se sont intéressées là encore qu'à la dépression bipolaire.

En 2017, une méta-analyse de Colle *et al.* a étudié l'efficacité de la pioglitazone dans le traitement du syndrome dépressif majeur en se basant sur les taux de rémission (79). La méta-analyse comprenait 4 essais randomisés contrôlés en double aveugle avec un nombre total de 161 patients ayant eu un diagnostic d'épisode dépressif majeur (syndrome dépressif et trouble bipolaire confondus). Au total, 81 patients ont reçu de la pioglitazone à une dose de 30 mg par jour d'emblée, précédée d'une dose de 15 mg/j pendant une semaine pour certains. Dans le groupe contrôle, 80 patients étaient inclus, 60 d'entre eux ont reçu un placebo et 20 ont reçu de la metformine. La durée des études allait de 6 à 12 semaines. La mesure principale de l'étude était le taux de rémission, définie par un score HDRS < 8. Le critère secondaire était évalué par l'évolution du score HDRS entre le début et la fin de l'étude.

Dans l'échantillon total, la prise de pioglitazone a induit un taux de rémission plus important que dans le groupe contrôle : 27% contre 10% ( $p = 0,008$ ). L'hétérogénéité était basse (17,3%), l'OR était de 3,3 avec un IC à 95% compris entre 1,4 et 7,8. Une méta-régression a été réalisée sur les scores HDRS car les critères d'inclusion se basant sur ce score étaient différents selon les études. L'analyse n'a pas montré d'impact du score initial sur le taux de rémission. Le type de traitement co-administré avec la pioglitazone était également différent selon les études : pas de comédication pour une étude, antidépresseurs dans deux études et lithium dans une dernière. La méta-régression n'a pas montré d'impact de cette variable sur le taux de rémission.

Concernant le critère secondaire qui était l'amélioration du score HDRS, la pioglitazone était associée à une amélioration plus importante du score que le groupe contrôle avec une valeur moyenne de 3,3 (IC à 95% : 2,6-4,0). Cependant on note une hétérogénéité très élevée (71,3%) qui n'a pu être abaissée qu'à 65% après l'étude de sensibilité.

Cette méta-analyse était la première publiée sur l'intérêt de la pioglitazone dans le traitement du syndrome dépressif majeur. Cependant elle comporte quelques limites : uniquement 4 études ont été retenues avec des échantillons de petite taille et des diagnostics hétérogènes. Les doses administrées étaient plafonnées à 30 mg, il n'y a donc pas de donnée disponible sur la réponse en fonction de la dose. Ceci aurait pu être utile afin de montrer que l'effet observé était pharmacologique. De plus, cette méta-analyse n'ayant inclu que des essais de durée relativement courte (6 à 12 semaines), l'utilité de la pioglitazone

reste incertaine pour les dépressions sévères dont le temps nécessaire avant d'atteindre la rémission serait plus long (79).

L'année suivante, en 2018, un essai randomisé contrôlé en double aveugle de Aftab *et al.* est paru sur l'utilisation de la pioglitazone dans la dépression bipolaire (83). Cette étude de 8 semaines a été réalisée sur un échantillon de 37 patients ayant un trouble bipolaire et en phase dépressive. Les patients étaient randomisés en deux groupes : un groupe placebo et un groupe ayant pris de la pioglitazone à une posologie de 15 à 45 mg par jour. La prise concomitante d'un traitement normothymique, antipsychotique ou antidépresseur était autorisée. L'efficacité de la pioglitazone était évaluée par l'évolution des scores mesurés par l'échelle IDS-C30 (Inventory of Depressive Symptomatology) entre le début et la fin de l'essai et l'échelle MADRS était utilisée secondairement. Les marqueurs inflammatoires et métaboliques ont également été dosés au cours de l'étude.

Concernant l'objectif principal de l'étude, le groupe placebo a montré une amélioration plus importante du score IDS-C30 (-11,63 pour le groupe placebo contre -6,59 pour le groupe pioglitazone). Néanmoins cette différence est non significative avec une valeur p limite de 0,056 ( $p < 0,05$ ). L'analyse des marqueurs inflammatoires et métaboliques a montré notamment une diminution significative des taux moyens de TNF- $\alpha$  chez les patients ayant pris de la pioglitazone. Pour ce qui est de la tolérance, qui était également mesurée dans cette étude, aucun effet indésirable grave n'a été déclaré et la pioglitazone a été bien tolérée. Contrairement à la méta-analyse précédente, cette étude n'a pu montrer d'intérêt significatif de la pioglitazone dans le traitement aigu de la dépression bipolaire. Cependant plusieurs limites peuvent être détectées d'une part la petite taille de l'échantillon, d'autre part la prise concomitante d'un traitement normothymique, antipsychotique ou antidépresseur qui peuvent avoir eux même une responsabilité dans l'efficacité du traitement. La taille de l'échantillon était trop petite pour déterminer leur rôle. De plus, la durée de l'étude était limitée à 8 semaines, ce qui pourrait être insuffisant pour observer l'efficacité de la pioglitazone, bien que la durée était similaire dans les précédentes études (83).

Pour conclure, l'efficacité de la pioglitazone dans le traitement de la dépression bipolaire reste encore à démontrer malgré les résultats encourageants de la méta-analyse publiée en 2017. Il serait intéressant d'étudier son effet sur des échantillons plus importants et sur de plus grandes périodes.

Tableau 6 Etudes ayant évalué l'efficacité de la pioglitazone dans le traitement du trouble bipolaire

Etude	Type d'étude	Phase testée	Nombre de patients inclus	Echelle test	Design de l'étude	Dose de pioglitazone	Durée de l'étude	Résultat
<b>Colle et al., 2017</b>	Méta-analyse	SDM et dépression bipolaire	161	HDRS < 8		30 mg	6 à 12 sem.	Efficacité sur la rémission (p = 0,008)
<b>Aftab et al., 2018</b>	Essai randomisé contrôlé en double aveugle	Dépression bipolaire	37	IDS-C30	Pioglitazone ou placebo	15 à 45 mg	8 sem.	Efficacité non significative (p = 0,056)

## V.5. Kétamine et ses dérivés

La kétamine a été identifiée comme agent anesthésique rapide en 1962. Elle constitue un anesthésique de référence dans certaines situations cliniques mais est plus largement utilisée aujourd'hui comme adjuvant de l'anesthésie générale. A faible dose, elle possède un effet analgésique puissant. Elle est utilisée en per-opératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes postopératoires et prévenir la chronicisation des douleurs. Son utilisation s'étend également à la prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques rebelles ainsi qu'au soulagement de la douleur aux urgences (84,85). Depuis 2019, la esketamine (S-kétamine), par voie intranasale commercialisée sous le nom de SPRAVATO®, a obtenu l'AMM dans l'Union Européenne dans deux indications :

- Dans la prise en charge de la dépression en association à un ISRS ou à un IRSN chez les adultes n'ayant pas répondu à au moins 2 antidépresseurs différents au cours de l'épisode actuel.
- Dans la prise en charge aiguë à court terme pour la réduction rapide de symptômes dépressifs constituant une urgence psychiatrique (86).

La Commission de Transparence de la HAS a attribué au SPRAVATO® un service médical rendu (SMR) faible dans une indication plus restreinte que celles de l'AMM : patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement de la dépression résistante après échec de 2 antidépresseurs de 2 classes différentes au cours de l'épisode actuel sévère et en cas de contre-indication ou de résistance à l'électroconvulsivothérapie (84). Cette indication est donc remboursée tandis que les autres indications concernées par l'AMM ont obtenu un avis défavorable à leur remboursement et n'ont pas leur place dans la prise en charge thérapeutique selon la HAS. L'amélioration du service médical rendu (ASMR) a été évaluée à V correspondant à une absence d'amélioration dans toutes les indications de l'AMM (87).

L'AMM repose sur 4 études randomisées contrôlées : TRANSFORM 1, 2 et 3 et SUSTAIN-1 :

- Les études TRANSFORM ont évalué l'efficacité d'eskétagamine associée à un nouvel antidépresseur (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine) versus placebo en phase d'induction (4 semaines) chez des patients atteints de dépression résistante. L'étude TRANSFORM-1 a évalué l'eskétagamine à dose fixe de 84 mg et les études TRANSFORM-2 et 3 ont évalué l'eskétagamine à dose flexible (56 ou 84 mg) chez l'adulte et chez le sujet âgé. L'efficacité était évaluée par l'échelle MADRS. Seule TRANSFORM-2 a démontré la supériorité du groupe eskétagamine versus placebo avec une différence de -3,5 (IC95% = [-6,7 ; - 0,3]) avec un  $p = 0,017$  (seuil de significativité de 0,025).
- L'étude SUSTAIN-1 a évalué l'efficacité de l'eskétagamine en traitement d'entretien (48 semaines et plus) en association à 2 antidépresseurs chez des patients âgés de 18 à 64 ans, en rémission stable après une phase d'induction et d'optimisation d'eskétagamine associée à un antidépresseur. Le critère de jugement principal était le délai de rechute évalué par le score MADRS. L'eskétagamine s'est révélée supériorité au groupe placebo en termes de délai jusqu'à la rechute ( $p = 0,003$ ).

Le profil de tolérance, évalué par les études cliniques et l'utilisation en ATU est marqué par des cas de suicide et idées suicidaires et des risques importants à type de troubles dissociatifs ou de la perception et des troubles cardiovasculaires avec notamment une élévation importante de la pression artérielle (86,88). L'administration est donc réalisée exclusivement à l'hôpital et suivie d'une surveillance avec notamment la réévaluation de la pression artérielle 40min après l'administration (87).

Concernant la kétamine IV, de nombreuses méta-analyses ont évalué son efficacité avec ou sans traitement antidépresseur oral chez des patients souffrant de symptômes dépressifs sévères de type mono ou bipolaire. Deux d'entre elles notamment ont évalué l'efficacité d'une injection unique de kétamine. La première a été conduite en 2016 par Kishimoto *et al.* sur 14 études randomisées contrôlées ayant évalué la kétamine associée ou non dans le traitement de la dépression mono et bipolaire (89). La réponse au traitement était définie par une diminution de plus de 50% du score HDRS ou du score MADRS. Par rapport au groupe placebo, l'administration de kétamine était associée à un taux de réponse significativement plus élevé dès les premières 40 à 60 minutes suivant l'injection ( $p < 0,001$ ) et se poursuivant jusqu'à 7 jours après l'injection ( $p < 0,001$ ). En 2018, Wilkinson *et al.* confirment ces résultats dans une méta-analyse de 10 études regroupant 167 patients, ayant

évalué l'intérêt d'une injection unique de kétamine dans la prise en charge des idées suicidaires. La kétamine a rapidement réduit, en l'espace d'un jour, les idées suicidaires relevées par un clinicien ( $p < 0,001$ ) et rapportées par les patients eux-mêmes ( $p < 0,001$ ) (90).

Bien que l'efficacité antidépressive de la kétamine soit prouvée, les mécanismes moléculaires et cellulaires à son origine sont encore flous. L'action la plus connue de la kétamine est son antagonisme sur les récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) de certains neurones GABAergiques. Cette inhibition favorise la production de glutamate, un neurotransmetteur stimulant. Tous les antagonistes des récepteurs NMDA ne possèdent pas de propriétés antidépressives, ce qui laisse suggérer que d'autres mécanismes interviendraient dans l'efficacité de la kétamine sur les symptômes dépressifs.

Parmi les mécanismes potentiels, l'antagonisme sur les récepteurs NMDA serait le principal. Il entraînerait une activation des récepteurs à l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA). Ceux-ci déclencheraient le relargage d'un facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) aboutissant, par le biais de la voie de signalisation de la tropomyosine kinase B (TrkB) à la création massive de nouvelles synapses entre les neurones.

Une immunomodulation est également probable puisque les études montrent une diminution des cytokines proinflammatoires : IL-6, G-CSF et IL-1, 4h après l'injection de kétamine. Une autre étude a montré que la kétamine influençait la voie de la kynurénine en augmentant le taux de kynurénine et d'acide kynurénique et en diminuant le taux d'acide quinolinique. Certaines études suggèrent même que l'action antidépressive de la kétamine passerait également par le biais du microbiote intestinal (84,91).

L'ensemble des mécanismes potentiels de la kétamine sont résumés dans la figure 7.

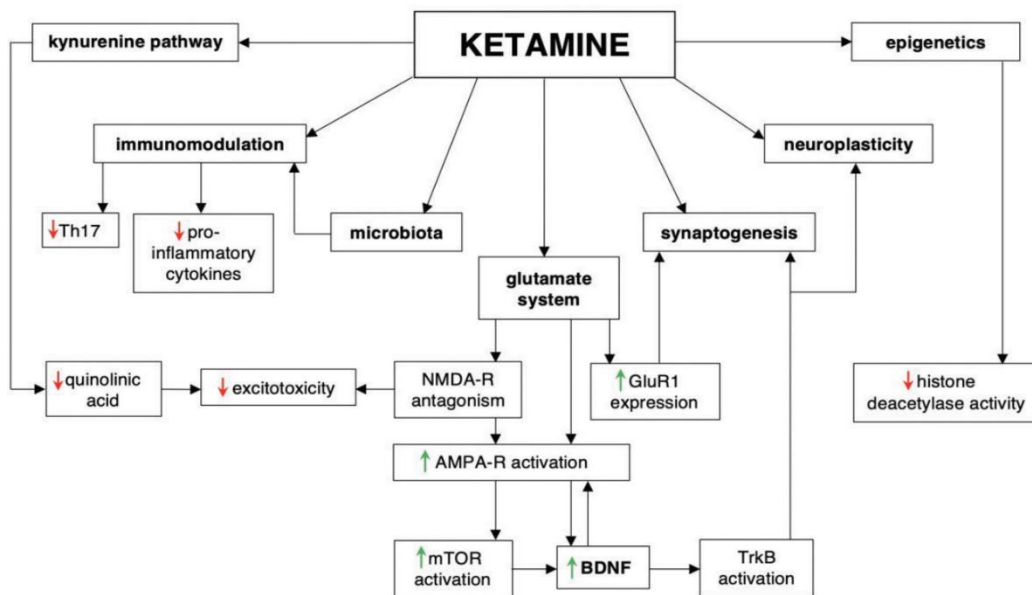


Figure 8 Mécanismes d'action antidépresseurs possibles de la kétamine

Wilkowska *et al.*, 2020

## V.6. Inhibiteurs du TNF- $\alpha$ : Infliximab

Les inhibiteurs de TNF- $\alpha$  sont particulièrement intéressants car ils ciblent directement l'une des principales cytokines inflammatoires impliquées dans la physiopathologie du trouble bipolaire (59). Actuellement, l'infliximab est le seul représentant de la classe à avoir été testé dans le traitement du trouble bipolaire.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique se liant avec une grande affinité à la forme soluble du TNF $\alpha$  et dans une moindre mesure à sa forme transmembranaire. La formation de ce complexe entraîne une perte d'activité du TNF $\alpha$  (92,93).

Actuellement cet anticorps est largement utilisé dans le traitement de maladies inflammatoires avec notamment : la polyarthrite rhumatoïde, les MICI, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis.

Le traitement est habituellement initié par une injection de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse suivie d'une injection 2 semaines et 6 semaines après la première. Le traitement d'entretien est ensuite administré à la posologie de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. La réponse est habituellement obtenue dans les 6 à 14 semaines selon les indications. Si aucune réponse n'est observée, la poursuite du traitement n'est pas indiquée (93).

Fin 2019, Baravesco *et al.* a publié une méta-analyse ayant évalué l'efficacité de l'infliximab comme traitement adjuvant dans la dépression résistante (94). Les 2 études retenues étaient des études randomisées contrôlées regroupant 56 patients dont le diagnostic était un syndrome dépressif majeur ou un trouble bipolaire résistants pharmacologiquement. Les patients du groupe infliximab ont reçu 3 doses de 5 mg/kg : au début de l'étude, à 2 semaines et à 6 semaines. La durée de l'étude était de 12 semaines. L'efficacité du traitement était évaluée par l'échelle HDRS.

La méta-analyse n'a pas montré de différence significative entre les scores HDRS des patients ayant reçu l'infliximab et ceux ayant reçu le placebo. La différence moyenne était de 1,90 (IC à 95% : -1,89 ; 5,60). Cependant, chez les patients ayant des marqueurs inflammatoires, comme le TNF ou la CRP, élevés, la réponse observée était meilleure chez les patients ayant pris de l'infliximab que chez ceux ayant pris du placebo (94).

McIntyre *et al.* ont conduit un essai randomisé contrôlé en double aveugle dans lequel 29 patients étaient traités par infliximab et 31 par placebo (95). Les patients inclus dans l'étude devaient présenter un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un trouble bipolaire et avoir déjà reçu au moins 2 traitements pendant au moins 4 semaines avant l'étude. Un autre critère d'inclusion était la présence d'une comorbidité inflammatoire biologique ou phénotypique telle que : CRP > 5 mg/L, obésité et taux élevés de triglycérides, taux diminués de cholestérol HDL ou hypertension artérielle, diabète de type 1 ou 2, maladie inflammatoire des intestins, maladie rhumatologique, tabagisme quotidien, ou migraine. Les patients du groupe infliximab ont reçu 3 doses à 5 mg/kg selon le schéma d'initiation recommandé et l'étude a duré 12 semaines. L'efficacité était ici évaluée par l'échelle MADRS. Les antécédents de traumatismes pendant l'enfance ont également été relevés à l'aide du questionnaire CTQ (Childhood Trauma Questionnaire).

Les résultats de l'étude n'ont pas permis de mettre en évidence une réduction significative des symptômes dépressifs associée au traitement par infliximab avec un risque relatif de 1,09 et  $p = 0,6$ ). Cependant, dans un sous-groupe de patients avec des antécédents de violence physique pendant l'enfance, l'infliximab a été associé à une diminution significative des symptômes dépressifs ( $p = 0,02$ ) (95).

Une analyse secondaire de cette précédente étude (95) a été publiée en 2020 par Lee *et al.* Celle-ci a étudié l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de l'anhédonie chez des patients en phase dépressive d'un trouble bipolaire de type I ou II dans un essai randomisé

contrôlé, en double aveugle (96). L'anhédonie était évaluée selon l'échelle SHAPS (Snaitth Hamilton Pleasure Scale) de Nakonezny *et al.*

L'infliximab a permis une amélioration significative de l'anhédonie par rapport au groupe placebo. Cette amélioration a pu être observée à la semaine 6 soit 4 semaines après la deuxième injection. Cependant, l'effet bénéfique de l'infliximab a été de courte durée puisqu'il n'a pas été retrouvé à la semaine 12 soit 6 semaines après la dernière injection. Ceci pourrait s'expliquer par la demi-vie de l'infliximab comprise entre 7,7 et 9,5 jours (96).

Mansur *et al.* ont évalué l'efficacité de l'infliximab sur la neuroinflammation et la dépression chez des adultes atteints de dépression bipolaire (97). Cet essai contrôlé randomisé en double aveugle incluait 55 participants bipolaires ayant au moins une comorbidité inflammatoire, selon les mêmes critères que McIntyre *et al.* (95). L'infliximab était administré à la posologie de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 et l'étude a duré 12 semaines. L'efficacité sur la dépression était évaluée par l'échelle MADRS et les antécédents de traumatismes pendant l'enfance ont été relevés à l'aide du questionnaire CTQ. L'efficacité sur la neuro-inflammation était mesurée par le dosage du TNF-R1, du NF-κB et de l'inhibiteur du NF-κB.

Les résultats montrent que chez les patients traités par infliximab, la diminution des taux de TNF-R1 était associée à la diminution des scores MADRS. Cette association était beaucoup plus forte à la semaine 6 qu'aux semaines 2 et 12 (4 semaines après la dernière injection). De plus, la présence d'antécédents de violences physiques pendant l'enfance était associée à une diminution plus importante des marqueurs de neuroinflammation (TNF-R1, NF-κB, et inhibiteur du NF-κB) (97).

L'ensemble de ces résultats suggère que l'infliximab aurait une activité antidépressive uniquement chez certains sous-groupes de patients ayant des symptômes dépressifs (92).



Tableau 7 Etudes ayant évalué l'efficacité de l'infliximab dans le traitement du trouble bipolaire

Etude	Type d'étude	Phase testée	Nombre de patients inclus	Echelle test	Design de l'étude	Dose d'infliximab	Durée de l'étude	Résultat
<b>Baravesco et al., 2019</b>	Méta-analyse	Dépression résistante	56	HDRS	Infliximab ou placebo	3 x 5 mg/kg (sem. 0, 2 et 6)	12 sem.	Pas d'efficacité significative
<b>McIntyre et al., 2021</b>	DBRPCT	Dépression bipolaire	60	MADRS	Infliximab ou placebo	3 x 5 mg/kg (sem. 0, 2 et 6)	12 sem.	Pas d'efficacité significative (p = 0,6)
<b>Lee et al., 2020</b>	DBRPCT	Dépression bipolaire (anhédonie)	60	MADRS	Infliximab ou placebo	3 x 5 mg/kg (sem. 0, 2 et 6)	12 sem.	
<b>Mansur et al., 2020</b>	DBRPCT	Dépression bipolaire	60	MADRS	Infliximab ou placebo	3 x 5 mg/kg (sem. 0, 2 et 6)	12 sem.	

## V.7. Acides gras polyinsaturés Omega-3

Les acides gras polyinsaturés sont des acides gras contenant au moins deux doubles liaisons carbone non saturées par des atomes d'hydrogène. Ils peuvent être classés selon leur structure chimique en acides gras omega-3 et omega-6 (98).

Les omega-3 polyinsaturés sont dérivés de l'acide alpha-linolénique (ALA), dont la chaîne est plus courte, en Acide Eicosapentaénoïque (EPA) et Acide docosahexaénoïque (DHA). Les omega-3 et 6 sont considérés comme essentiels puisque le corps humain ne peut pas les synthétiser. Ils sont apportés uniquement par l'alimentation comme par exemple l'huile de poisson. Les Oméga-3 sont naturellement anti-inflammatoires grâce à leur faculté à inhiber de manière compétitive les Oméga-6. En effet, ceux-ci sont habituellement transformés en acide arachidonique puis en médiateurs pro-inflammatoires tels que les prostaglandines et les leukotriènes (4,98,99). L'alimentation riche en huile de poisson a d'ailleurs montré son efficacité dans la diminution de l'incidence des maladies inflammatoires. De plus, les acides gras polyinsaturés ont des propriétés antithrombotiques, antiarythmiques, vasodilatatrices et ralentissent le développement de l'athérosclérose (99).

Les acides gras polyinsaturés sont des composants importants des phospholipides et esters de cholestérol de la membrane des cellules neuronales et particulièrement des membranes dendritiques et synaptiques. Au cours de ces dernières années, l'intérêt pour les oméga-3 a donc augmenté en psychiatrie et leur rôle a été étudié dans le traitement de plusieurs maladies mentales comme la schizophrénie, l'autisme, le trouble obsessionnel compulsif ou le trouble bipolaire (99).

La première étude ayant évalué l'intérêt de la prise d'oméga-3 dans le traitement du trouble bipolaire a été publiée en 1999 par Stoll *et al.* (100). Un total de 14 patients ont reçu une association d'EPA à 6,2g/j et de DHA à 3,4g/j et 16 patients ont reçu un placebo pendant 16 semaines. L'efficacité du traitement était évaluée par l'échelle HDRS pour les symptômes dépressifs et l'échelle YMRS pour les symptômes maniaques.

Un grand nombre de patients (13) ont abandonné l'étude pour cause de dépression, manie, hypomanie ou mixité. La majorité des patients ayant arrêté l'étude étaient dans le groupe placebo (10). Les résultats montrent une efficacité des oméga-3 dans la réduction des symptômes dépressifs ( $p = 0,002$ ) cependant aucune amélioration des scores YMRS n'a été observée ( $p = 0,21$ ) (100).

En 2016, une méta-analyse de Rosenblat *et al.* a évalué l'efficacité antidépressive des oméga-3 et d'autres anti-inflammatoires dans le trouble bipolaire (101). Celle-ci incluait 4 études dont celle de Stoll *et al.*. Au total 2 essais randomisés contrôlés avaient montré une efficacité significative des oméga-3 sur les symptômes dépressifs. L'ensemble des études regroupait 140 patients au total. Les oméga-3 administrés variaient selon les études et étaient principalement : l'Acide Eicosapentaénoïque (EPA) à des doses variant de 1g à 6,2g par jour et l'Acide Docosahexaénoïque (DHA) à 0,7 à 3,2g/j seuls ou combinés. Ils étaient comparés à un placebo, de l'huile de paraffine de l'huile d'olive. Les durées d'études variaient de 4 à 12 semaines. Les symptômes dépressifs ont été mesurés par l'échelle HDRS dans toutes les études et certaines avaient également relevé les scores CGI-I et les scores de manie avec l'échelle YMRS.

L'analyse quantitative n'a pas démontré d'efficacité significative des oméga-3 avec un effet moyen de -0,36 (IC95% : -0,73 à 0,01 et  $p = 0,051$ ) et une faible hétérogénéité ( $I^2 = 8\%$ ) (101).

Plus récemment McPhilemy *et al.* ont conduit une étude randomisée contrôlée ayant évalué l'intérêt des oméga-3 dans la prophylaxie du trouble bipolaire sur une période de 52 semaines (102). Parmi les 80 patients inclus, 40 ont reçu un placebo et 40 ont reçu une association d'EPA (1g/j) et de DHA (1g/j). L'objectif principal de l'étude était mesuré par le nombre de rechutes incluant les hospitalisations et les modifications de traitement. S'ajoutait à cette mesure, l'évaluation des scores de dépression et de manie évalués par la HDRS et l'YMRS.

Concernant le nombre de rechutes, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe oméga-3 et le groupe placebo ( $p = 0,44$ ). De même le nombre de patients

ayant été admis à l'hôpital pendant l'étude n'était pas significativement différent ( $p = 0,41$ ). D'autre part, la prise d'oméga-3 n'a pas eu d'effet non plus sur le délai de rechute ( $p = 0,52$ ). Aucune différence n'a été observée dans les scores HDRS pendant les 12 mois de l'étude ( $p = 0,77$ ). Une diminution des scores YMRS légèrement significative a été observée au bout de 9 mois de traitement ( $p = 0,05$ ) (102).

En 2021, Kishi et al. ont conduit une méta-analyse sur 5 essais randomisés contrôlés en double aveugle ayant évalué l'EPA, le DHA ou une association des deux dans le trouble bipolaire (103). Elle regroupait un total de 338 patients

La méta-analyse a détecté que les oméga-3 avaient une efficacité supérieure au placebo dans l'amélioration des symptômes dépressifs résiduels avec un effet moyen de  $-0,484$  ( $p = 0,049$ ) avec une hétérogénéité élevée ( $I^2 = 61,03\%$ ). Suite à l'analyse de sensibilité, 2 études ont été retirées de l'analyse sans conséquence sur le résultat de l'étude avec un effet moyen de  $-0,368$  ( $p = 0,044$ ) et une franche diminution de l'hétérogénéité ( $I^2 = 17\%$ ).

L'utilisation des oméga-3 a été évaluée dans toutes les phases du trouble bipolaire, avec des résultats très hétérogènes ne permettant pas de justifier leur utilisation dans la prise en charge.

Tableau 8 Etudes ayant évalué l'efficacité des oméga-3 dans le traitement du trouble bipolaire

Etude	Type d'étude	Diagnostic	Nombre de patients inclus	Echelle test	Molécule testée	Durée de l'étude	Résultat
<b>Stoll et al., 1999</b>	RCT	Trouble bipolaire	30	HDRS et YMRS	EPA + DHA	16 sem.	Efficacité significative sur symptômes dépressifs ( $p = 0,002$ )
<b>Rosenblat et al., 2016</b>	Méta-analyse	Dépression bipolaire	140	HDRS	EPA, DHA ou EPA + DHA	4 à 12 sem.	Absence d'efficacité significative ( $p = 0,051$ )
<b>McPhilemy et al., 2020</b>	RCT	Trouble bipolaire	80	Taux de rechute HDRS, YMRS	EPA + DHA	52 sem.	Diminution significative de YMRS ( $p = 0,05$ )
<b>Kishi et al., 2021</b>	Méta-analyse	Dépression bipolaire	338	Non connue	EPA, DHA ou EPA + DHA	4 – 52 sem.	Efficacité sur les symptômes dépressifs résiduels ( $p = 0,049$ )

## V.8. Co-enzyme Q10

Le Co-enzyme Q10 (Q10) est un antioxydant liposoluble endogène ayant le statut de complément alimentaire. Il participe à la défense contre la dégradation cellulaire en diminuant le stress oxydatif et la réponse inflammatoire. D'autres fonctions peuvent être attribuées au Q10 comme la régulation du métabolisme cellulaire et de l'inflammation. Le Q10 a également une place importante dans la chaîne de transport d'électrons au niveau des mitochondries (4,104).

Les effets antidépresseurs du traitement adjuvant par Q10 ont été évalués initialement dans un essai ouvert sur un petit échantillon (18) de patients bipolaires âgés de plus de 55 ans (105). Le Q10 était administré à la dose de 400 mg/j pendant 2 semaines puis titré jusqu'à une dose de 800 mg par jour les 2 semaines suivantes. L'objectif principal de l'étude était mesuré par les scores de MADRS.

Après 4 semaines de traitements, l'étude a montré une réduction significative des scores de MADRS ( $p = 0,001$ ) dans le groupe Q10 par rapport au groupe placebo (105).

Plus récemment, un essai randomisé contrôlé de 8 semaines a évalué l'efficacité du Q10 à la dose de 200 mg chez 69 patients en phase dépressive d'un trouble bipolaire (104). La sévérité de la dépression était évaluée selon l'échelle MADRS au début de l'étude et au semaines 4 et 8.

Les résultats montrent une diminution des scores MADRS avec une grande taille d'effet (0,87 ;  $p < 0,001$ ). Dans le groupe Q10, la réponse au traitement antidépresseur, définie par une réduction de plus de 50% du score MADRS, était également significativement augmentée ( $p = 0,001$ ) (104).

Les 2 études ayant évalué l'intérêt du Q10 ont fourni des résultats positifs à son utilisation dans la dépression bipolaire. Des études randomisées contrôlées de plus grande ampleur qui intégreraient la mesure des marqueurs inflammatoires et énergétiques sont nécessaires afin de confirmer l'efficacité antidépressive du Q10. Il serait également intéressant d'évaluer son intérêt dans la phase maniaque (4).

Tableau 9 Etudes ayant évalué l'efficacité du co-enzyme Q10 dans le traitement du trouble bipolaire

Etude	Type d'étude	Diagnostic	Nombre de patients inclus	Echelle test	Dose de Q10	Durée de l'étude	Résultat
<b>Forester et al., 2015</b>	Essai ouvert	Dépression bipolaire	18	MADRS	400 mg puis 800 mg/j	4 sem.	Diminution significative des symptômes dépressifs (p = 0,001)
<b>Mehrpooya et al., 2018</b>	RCT	Dépression bipolaire	69	MADRS	200 mg/j	8 sem.	Diminution MADRS (p < 0,001)

## VI. Discussion

---

### VI.1. Synthèse générale

L'objectif de cette revue était de comprendre les mécanismes inflammatoires pouvant intervenir dans le développement du trouble bipolaire, de déterminer l'implication de l'inflammation dans l'efficacité des médicaments psychotropes et enfin d'identifier les molécules non psychotropes ayant un mode d'action anti-inflammatoire et pouvant être efficaces dans le traitement du trouble bipolaire.

Les différentes études ayant étudié la relation entre le trouble bipolaire et l'inflammation ont d'abord montré une association significative avec diverses maladies ayant un mécanisme inflammatoire comme les maladies cardiovasculaires, les maladies métaboliques ou enfin les maladies auto-immunes. Cette association avec l'inflammation a ensuite été confirmée par la présence d'une élévation de la CRP et des cytokines inflammatoires chez les patients. L'élévation des cytokines semblerait même varier en fonction des différentes phases de la maladie.

Divers mécanismes pouvant potentiellement intervenir dans la physiopathologie du trouble bipolaire ont été identifiés :

- La stimulation de l'enzyme IDO, faisant partie de la voie de la kynurénine, et du cofacteur BHA par les cytokines inflammatoires l'IL-1 $\beta$ , l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  serait responsable d'une diminution des concentrations en dopamine et sérotonine et d'une neurotoxicité par la stimulation des récepteurs NMDA et la stimulation d'un stress oxydatif.
- La présence d'un stress oxydatif a été démontrée chez les patients atteints de trouble bipolaire dans de nombreuses études avec la mise en évidence d'une augmentation des taux de NO et des substances résultant de la peroxydation lipidique provoquée par le stress. Celui-ci pourrait donc être responsable de la formation de lésions neuronales par l'oxydation des membranes, des protéines et de l'ADN cellulaires.
- L'activation pathologique de la microglie par les cytokines entraînerait un élagage important des circuits neuronaux impliqués dans l'humeur et la cognition. A chaque nouvel épisode, l'activation de la microglie serait responsable d'une diminution de la neuroplasticité par l'appauvrissement des circuits neuronaux.

- L'hypercortisolémie chronique résultant d'une suractivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pourrait être responsable d'effets négatifs sur l'humeur, les fonctions cognitives et physiques.
- La découverte de la présence de protéines de la famille des HERV chez les patients bipolaires laisse supposer que leur activation par un agent pathogène pourrait être responsable de la stimulation de récepteurs TLR-4 entraînant le déclenchement d'une réaction inflammatoire.
- Le microbiote inflammatoire lui-même pourrait également jouer un rôle dans la physiopathologie du trouble bipolaire par la production de cytokines inflammatoires, la modulation de la production de la sérotonine par l'intermédiaire du tryptophane et de la voie de la kynurénine.

Le trouble bipolaire serait donc la conséquence d'un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et inflammatoires eux-mêmes regroupant eux-mêmes de multiples éléments.

Nous nous sommes ensuite intéressées à l'implication de l'inflammation dans l'efficacité des psychotropes utilisés actuellement dans le trouble bipolaire.

Concernant les propriétés immunomodulatrices du lithium, peu d'études ont été conduites chez l'Homme. Les mécanismes à son origine seraient multiples avec une implication majeure de la GSK3- $\beta$ . Les conséquences de cette immunomodulation sont variables en fonction des études avec des propriétés anti-inflammatoires dans certaines et inflammatoires dans d'autres. Cette variabilité pourrait être due notamment à la nature des tissus étudiés. D'autres études complémentaires chez l'Homme seraient donc nécessaires afin de déterminer plus en détails l'action immunomodulatrice du lithium.

Le valproate de sodium quant à lui aurait une action neuroprotectrice et possiblement anti-inflammatoire bien que très peu d'études aient permis de le montrer.

L'action immunomodulatrice des antidépresseurs a été plus largement étudiée (49–52) et bien que les études soient souvent contradictoires sur la nature des cytokines concernées, l'action semble anti-inflammatoire avec majoritairement une diminution des cytokines inflammatoires, IL-6 et TNF- $\alpha$ , après traitement par anti-dépresseurs.

De même pour les antipsychotiques, on retient des méta-analyses une action à tendance anti-inflammatoire même si la nature des cytokines impactée est variable selon les études (53–57).

Pour la clozapine, l'action sur l'inflammation est plus complexe puisqu'un état inflammatoire est observé durant le premier mois de traitement avec une élévation de la CRP et des cytokines inflammatoires : TNF et IL-6 (58). Cette inflammation initiale pourrait être à l'origine de certains effets indésirables de la clozapine comme l'agranulocytose, la myocardite ou la pancréatite.

Enfin, nous avons examiné l'intérêt des molécules ayant un mécanisme anti-inflammatoire et pouvant cibler les mécanismes impliqués dans le trouble bipolaire. La kétamine et son dérivé l'eskétamine semblent aujourd'hui les molécules les plus prometteuses dans le traitement des symptômes dépressifs. Leur action sur les récepteurs NMDA aurait un effet immunomodulateur sur les cytokines inflammatoires et sur la voie de la kynurénine notamment. L'eskétamine a depuis 2019, l'AMM dans le traitement des épisodes dépressifs résistants et dans le traitement aigu de la crise suicidaire. La kétamine a elle-même montré des résultats prometteurs dans cette indication caractérisés par un pic d'action très rapide de 4h (89,90).

Parmi les molécules n'ayant pas encore d'AMM dans le trouble bipolaire, les études ayant évalué le celecoxib ont montré son efficacité dans le traitement des symptômes dépressifs et maniaques. Les résultats suggèrent notamment que le celecoxib induirait une accélération de l'effet antidépresseur. D'autre part la CRP pourrait être un biomarqueur potentiel de la réponse au traitement. Les études, étant de courte durée, ne permettent pas de déterminer l'efficacité du celecoxib sur le maintien de la rémission.

La NAC est recommandée en 3<sup>ème</sup> ligne dans le traitement de la phase dépressive par le CANMAT en 2018 (42), cependant les méta-analyses parues en 2020 et 2021 n'ont pas apporté de preuve concernant l'efficacité de la NAC dans cette indication (72,75,76).

L'infliximab a montré son intérêt dans la phase dépressive uniquement chez les patients présentant des marqueurs inflammatoires élevés avant le traitement ou chez des patients ayant des antécédents de violences physiques pendant l'enfance (94,95,97).

D'autres molécules comme l'acide acétylsalicylique, la minocycline ou la pioglitazone ont été étudiées dans le traitement de la phase dépressive, cependant le peu d'études existant et la variabilité de leurs résultats ne permettent d'apporter de conclusions sur une possible efficacité.

Les compléments alimentaires ayant des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires comme les omega-3 et le coenzyme Q10 ont également été évalués dans le trouble bipolaire. Les résultats de l'utilisation des omega-3 dans la phase dépressive sont variables selon les méta-analyses (101,103) tandis qu'un seul essai randomisé a évalué leur



utilisation dans la phase maniaque (102). Celui-ci a conclu à une efficacité très légèrement significative. Le co-enzyme Q10 a montré des résultats prometteurs dans la prise en charge de la phase dépressive cependant celui-ci n'a été évalué que dans 2 études (104,105).

## **VI.2. Limites**

Cette revue narrative de la littérature avait pour objectif de faire une synthèse générale des connaissances sur l'inflammation et le trouble bipolaire. La recherche bibliographique ayant permis de rassembler les articles référencés dans cette thèse n'était donc pas exhaustive et standardisée comme le demande une revue systématique. Il est de ce fait possible qu'il existe des biais de sélection concernant le choix des articles.

Concernant les articles présentés dans cette revue, leurs résultats ne permettent pas de conclure sur l'efficacité des molécules testées. En effet, les résultats sont souvent variables et les études sont menées sur de petits échantillons et de courte durée. De plus, la durée d'étude ne permet pas de déterminer l'intérêt des différents anti-inflammatoires sur le long terme ou d'évaluer leur tolérance. D'autre part, le peu d'études disponibles pour certaines molécules ne permet pas d'apporter des conclusions pertinentes sur leur efficacité.

## **VI.3. Perspectives**

Plusieurs questions restent actuellement sans réponse : l'inflammation est-elle une composante systématique des troubles bipolaires ou ne serait-elle impliquée que dans une sous-catégorie qui reste à identifier ? D'autre part, des marqueurs biologiques pourraient-ils être utilisés à des fins diagnostiques ? En effet, celui-ci n'est basé aujourd'hui que sur des critères cliniques. L'identification de marqueurs pourrait potentiellement aider à poser un diagnostic plus rapidement et limiter le retard de prise en charge.

Si des marqueurs étaient identifiés, pourraient-ils être utilisés dans un but prédictif de réponse au traitement ? Répondre à ces questions pourrait permettre d'affiner et de personnaliser la prise en charge afin d'améliorer le rapport bénéfice/risque.

## Conclusion

---

Les mécanismes étiologiques intervenant dans la physiopathologie du trouble bipolaire étaient jusqu'alors en grande partie méconnus. Les études ont permis de faire émerger un nouveau concept : l'immunopsychiatrie, par la mise en évidence d'une association entre l'inflammation et le trouble bipolaire. Même si les processus inflammatoires conduisant au développement de la pathologie restent à élucider, cette nouvelle discipline pourrait représenter un nouveau paradigme et permettre la découverte de nouveaux traitements.

## Références bibliographiques

---

1. De Picker LJ. The future of immunopsychiatry: Three milestones to clinical innovation. *Brain Behav Immun Health*. 30 juill 2021;16:100314.
2. Leboyer M, Oliveira J, Tamouza R, Groc L. Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2016;233(9):1651-60.
3. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med*. oct 2017;47(13):2229-37.
4. Rosenblat JD. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2019;236(10):2909-21.
5. Collège des enseignants d'immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention. Elsevier Health Sciences; 2018. 343 p.
6. Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-14.php>
7. André C. Etude du rôle des cytokines dans l'activation de l'indoléamine 2,3-dioxygénase cérébrale impliquée dans les altérations comportementales associées à l'inflammation [Internet] [These de doctorat]. Toulouse 3; 2008 [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2008TOU30212>
8. Abbas AK, Lichtman AH, Masson PL, Pillai S, CO JS&. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Health Sciences; 2020. 337 p.
9. Owen J, Punt J, Stranford S. Immunologie - 7e édition: Le cours de Janis Kuby avec questions de révision. Dunod; 2014. 832 p.
10. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*. août 2018;41(4):1115-27.
11. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 1 janv 2018;98(1):477-504.
12. Tsoli M, Boutzios G, Kaltsas G. Immune System Effects on the Endocrine System. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279139/>
13. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci*. 30 oct 2017;7(11).
14. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci*. mars 2001;933:222-34.
15. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. mai 2011;130(2):226-38.
16. Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):95-101.

17. Haute Autorité de Santé. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Fiche Mémo [Internet]. 2015. 10 p. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche\\_memo\\_trouble\\_bipolaire\\_vd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche_memo_trouble_bipolaire_vd.pdf)
18. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2011;68(3):241-51.
19. Association AP, Crocq M-A, Guelfi J-D, BOYER P, Pull C-B, Pull M-C. Mini DSM-5 Critères Diagnostiques. Elsevier Masson; 2016. 405 p.
20. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front Psychiatry*. 2020;11:71.
21. Hamdani N, Tamouza R, Leboyer M. Immuno- inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Front Biosci (Elite Ed)*. 1 janv 2012;4:2170-82.
22. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. mars 2017;19(1):55-63.
23. N M, Am M, D K, E W, Mj S. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* [Internet]. 4 mai 2013 [cité 19 avr 2021];42. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178230/>
24. Sakrajda K, Szczepankiewicz A. Inflammation-Related Changes in Mood Disorders and the Immunomodulatory Role of Lithium. *Int J Mol Sci*. 3 févr 2021;22(4).
25. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am*. mars 2016;39(1):125-37.
26. Hamdani N, Doukhan R, Kurtlucan O, Tamouza R, Leboyer M. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Psychiatry Rep*. sept 2013;15(9):387.
27. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatr Scand*. sept 2015;132(3):180-91.
28. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 1 juill 2013;74(1):15-25.
29. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves C-A, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. déc 2016;3(12):1147-56.
30. Milton DC, Ward J, Ward E, Lyall DM, Strawbridge RJ, Smith DJ, et al. The association between C-reactive protein, mood disorder and cognitive function in UK Biobank. *Eur Psychiatry*. 1 févr 2021;1-33.
31. Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, Barnes N, Chatterjee J, Gallacher D, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry*. sept 2018;213(3):514-25.
32. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, Fornaro M, Bortolato B, Croatto G, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and interleukin-1 $\beta$

across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain, Behavior, and Immunity*. juill 2021;S0889159121002786.

33. Vancassel S, Capuron L, Castanon N. Brain Kynurenine and BH4 Pathways: Relevance to the Pathophysiology and Treatment of Inflammation-Driven Depressive Symptoms. *Front Neurosci*. 2018;12:499.
34. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res*. sept 2010;35(9):1295-301.
35. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2008;111(2):135-44.
36. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 15 août 2014;218(1-2):61-8.
37. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, Gutiérrez-Rojas L, Carretero MD, Correll CU. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disord*. mars 2021;23(2):117-29.
38. Perron H, Hamdani N, Faucard R, Lajnef M, Jamain S, Daban-Huard C, et al. Molecular characteristics of Human Endogenous Retrovirus type-W in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 4 déc 2012;2:e201.
39. Flowers SA, Ward KM, Clark CT. The Gut Microbiome in Bipolar Disorder and Pharmacotherapy Management. *Neuropsychobiology*. 2020;79(1):43-9.
40. Więdłocha M, Marcinowicz P, Janoska-Jaździk M, Szulc A. Gut microbiota, kynurenine pathway and mental disorders - Review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2 mars 2021;106:110145.
41. Nassar A, Azab AN. Effects of lithium on inflammation. *ACS Chem Neurosci*. 18 juin 2014;5(6):451-8.
42. 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.
43. Dell'Osso L, Del Grande C, Gesi C, Carmassi C, Musetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1687-703.
44. Chiu C-T, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang D-M. Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder. *Pharmacol Rev*. janv 2013;65(1):105-42.
45. Chen PS, Wang C-C, Bortner CD, Peng G-S, Wu X, Pang H, et al. Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neuroscience*. 12 oct 2007;149(1):203-12.

46. Leu S-J, Yang Y-Y, Liu H-C, Cheng C-Y, Wu Y-C, Huang M-C, et al. Valproic Acid and Lithium Meditate Anti-Inflammatory Effects by Differentially Modulating Dendritic Cell Differentiation and Function. *J Cell Physiol.* mai 2017;232(5):1176-86.
47. Frikeche J, Simon T, Brissot E, Grégoire M, Gaugler B, Mohty M. Impact of valproic acid on dendritic cells function. *Immunobiology.* juill 2012;217(7):704-10.
48. Więdołcha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 3 janv 2018;80:217-26.
49. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* nov 2011;36(12):2452-9.
50. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* oct 2015;25(10):1532-43.
51. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* févr 2020;25(2):339-50.
52. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* mai 2018;55(5):4195-206.
53. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 1 oct 2011;70(7):663-71.
54. Tourjman V, Kouassi É, Koué M-È, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* déc 2013;151(1-3):43-7.
55. Capuzzi E, Bartoli F, Crocarno C, Clerici M, Carrà G. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* juin 2017;77:122-8.
56. Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A. Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 sept 2018;21(9):828-36.
57. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misiak B, et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med.* 4 juin 2021;10(11):2488.
58. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res.* sept 2012;140(1-3):204-13.

59. Pereira AC, Oliveira J, Silva S, Madeira N, Pereira CMF, Cruz MT. Inflammation in Bipolar Disorder (BD): Identification of new therapeutic targets. *Pharmacological Research*. 1 janv 2021;163:105325.
60. Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. mars 2008;64(3):233-52.
61. Ng QX, Ramamoorthy K, Loke W, Lee MWL, Yeo WS, Lim DY, et al. Clinical Role of Aspirin in Mood Disorders: A Systematic Review. *Brain Sci*. 29 oct 2019;9(11):E296.
62. Haarman BC, de Boer MK, van der Gaag CM, Burger H, Nolen WA, Schoevers RA. Aspirin for recurrence prevention in bipolar disorder-Promising, yet clinically understudied? *Bipolar Disord*. févr 2019;21(1):13-5.
63. Stolk P, Souverein PC, Wilting I, Leufkens HGM, Klein DF, Rapoport SI, et al. Is aspirin useful in patients on lithium? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. janv 2010;82(1):9-14.
64. Savitz JB, Teague TK, Misaki M, Macaluso M, Wurfel BE, Meyer M, et al. Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2x2 double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial. *Transl Psychiatry*. 24 janv 2018;8(1):27.
65. Saroukhani S, Emami-Parsa M, Modabbernia A, Ashrafi M, Farokhnia M, Hajiaghaee R, et al. Aspirin for treatment of lithium-associated sexual dysfunction in men: randomized double-blind placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. sept 2013;15(6):650-6.
66. Résumé des caractéristiques du produit - CELEBREX 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68952704&typedoc=R>
67. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. mars 2008;23(2):87-94.
68. Edberg D, Hoppensteadt D, Walborn A, Fareed J, Sinacore J, Halaris A. Plasma C-reactive protein levels in bipolar depression during cyclooxygenase-2 inhibitor combination treatment. *J Psychiatr Res*. juill 2018;102:1-7.
69. Halaris A, Cantos A, Johnson K, Hakimi M, Sinacore J. Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: A randomized clinical trial. *J Affect Disord*. 15 janv 2020;261:145-52.
70. Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, et al. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*. sept 2015;17(6):606-14.
71. Mousavi SY, Khezri R, Karkhaneh-Yousefi M-A, Mohammadinejad P, Gholamian F, Mohammadi MR, et al. A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial on Effectiveness and Safety of Celecoxib Adjunctive Therapy in Adolescents with Acute Bipolar Mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. août 2017;27(6):494-500.

72. Nery FG, Li W, DelBello MP, Welge JA. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 22 déc 2020;
73. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci.* mars 2013;34(3):167-77.
74. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* mars 2014;4(2):108-22.
75. Kishi T, Miyake N, Okuya M, Sakuma K, Iwata N. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *Psychopharmacology (Berl).* nov 2020;237(11):3481-7.
76. Pittas S, Theodoridis X, Haidich A-B, Bozikas P-V, Papazisis G. The effect of N-acetylcysteine on bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl).* juill 2021;238(7):1729-36.
77. Soczynska JK, Kennedy SH, Alsuwaidan M, Mansur RB, Li M, McAndrews MP, et al. A pilot, open-label, 8-week study evaluating the efficacy, safety and tolerability of adjunctive minocycline for the treatment of bipolar I/II depression. *Bipolar Disord.* mai 2017;19(3):198-213.
78. Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord.* févr 2018;227:219-25.
79. Colle R, de Larminat D, Rotenberg S, Hozer F, Hardy P, Verstuyft C, et al. Pioglitazone could induce remission in major depression: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:9-16.
80. Pioglitazone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pioglitazone-21855.html>
81. ACTOS (Pioglitazone) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1081110/fr/actos-pioglitazone](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1081110/fr/actos-pioglitazone)
82. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Lewis GF, Leiter LA, MacQueen GM, et al. Thiazolidinediones: novel treatments for cognitive deficits in mood disorders? *Expert Opin Pharmacother.* août 2007;8(11):1615-28.
83. Aftab A, Kemp DE, Ganocy SJ, Schinagle M, Conroy C, Brownrigg B, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pioglitazone for bipolar depression. *J Affect Disord.* 15 févr 2019;245:957-64.
84. Dépression : la kétamine, porte d'entrée vers de nouveaux traitements [Internet]. VIDAL. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26778-depression-la-ketamine-porte-d-entree-vers-de-nouveaux-traitements.html>
85. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/mise-au-point-sur-l'utilisation-de-la-ketamine/>



86. Dépression résistante : SPRAVATO, nouvel antidépresseur à base d'eskétagamine en solution pour pulvérisation nasale [Internet]. VIDAL. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25942-depression-resistante-spravato-nouvel-antidepresser-a-base-d-esketamine-en-solution-pour-pulverisation-nasale.html>
87. SPRAVATO (eskétagamine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191469/fr/spravato-esketamine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine)
88. Fiche info - SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67355371#>
89. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med.* mai 2016;46(7):1459-72.
90. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1 févr 2018;175(2):150-8.
91. Wilkowska A, Szałach Ł, Cubala WJ. Ketamine in Bipolar Disorder: A Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:2707-17.
92. Uzzan S, Azab AN. Anti-TNF- $\alpha$  Compounds as a Treatment for Depression. *Molecules.* 19 avr 2021;26(8):2368.
93. Fiche info - INFLECTRA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61467125#>
94. Bavaresco DV, Uggioni MLR, Ferraz SD, Marques RMM, Simon CS, Dagostin VS, et al. Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Biochem Behav.* janv 2020;188:172838.
95. McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y, Pan Z, Carmona NE, Shekotikhina M, et al. Efficacy of Adjunctive Infliximab vs Placebo in the Treatment of Adults With Bipolar I/II Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 1 août 2019;76(8):783-90.
96. Lee Y, Mansur RB, Brietzke E, Carmona NE, Subramaniapillai M, Pan Z, et al. Efficacy of adjunctive infliximab vs. placebo in the treatment of anhedonia in bipolar I/II depression. *Brain Behav Immun.* août 2020;88:631-9.
97. Mansur RB, Delgado-Peraza F, Subramaniapillai M, Lee Y, Iacobucci M, Rodrigues N, et al. Extracellular Vesicle Biomarkers Reveal Inhibition of Neuroinflammation by Infliximab in Association with Antidepressant Response in Adults with Bipolar Depression. *Cells.* 6 avr 2020;9(4):E895.
98. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:313570.
99. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med.* 27 juill 2016;5(8):E67.

100. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. mai 1999;56(5):407-12.
101. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. mars 2016;18(2):89-101.
102. McPhilemy G, Byrne F, Waldron M, Hibbeln JR, Davis J, McDonald C, et al. A 52-week prophylactic randomised control trial of omega-3 polyunsaturated fatty acids in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 19 déc 2020;
103. Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Ikeda M, Iwata N. Omega-3 fatty acids for treating residual depressive symptoms in adult patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 6 juill 2021;
104. Mehrpooya M, Yasrebifar F, Haghghi M, Mohammadi Y, Jahangard L. Evaluating the Effect of Coenzyme Q10 Augmentation on Treatment of Bipolar Depression: A Double-Blind Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2018;38(5):460-6.
105. Forester BP, Harper DG, Georgakas J, Ravichandran C, Madurai N, Cohen BM. Antidepressant effects of open label treatment with coenzyme Q10 in geriatric bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2015;35(3):338-40.

## Annexes

---

Annexe 1. Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) .....	92
Annexe 2. Echelle HDRS .....	95
Annexe 3. Echelle CGI-I .....	98
Annexe 4. Echelle IDS-C30 .....	99

## Annexe 1. Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

### Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

#### 1) Tristesse apparente

*Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.*

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.
- 3
- 4 Parait triste et malheureux la plupart du temps.
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

#### 2) Tristesse exprimée

*Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.*

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

#### 3) Tension intérieure

*Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.*

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

#### 4) Réduction du sommeil

*Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.*

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5) Réduction de l'appétit

*Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.*

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3.
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

6) Difficultés de concentration

*Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.*

- 0 Pas de difficulté de concentration.
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 5
- 6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

7) Lassitude

*Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.*

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8) Incapacité à ressentir

*Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.*

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9) Pensées pessimistes

*Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.*

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10) Idées de suicide

*Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.*

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

**Résultats :**

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).

Score maximal de 60.

Le seuil de dépression est fixé à 15.

Echelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

**Références :**

*Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie, M.Bouvard, J.Cottraux, Ed. Masson 2002.*  
*Consultation en gériatrie L.Hugonot-Diener, Ed. Masson, Consulter Prescrire 2001.*

## Annexe 2. Echelle HDRS (Hamilton Depression Rating Scale)

### Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

#### 1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

- 0 Absent
- 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
- 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

#### 2) Sentiments de culpabilité

- 0 Absent.
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

#### 3) Suicide

- 0 Absent
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

#### 4) Insomnie du début de nuit

- 0 Absent.
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

#### 5) Insomnie du milieu de nuit

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

#### 6) Insomnie du matin

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

#### 7) Travail et activités

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

**8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)**

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

**9) Agitation**

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

**10) Anxiété psychique**

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

**11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)**

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

**12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux**

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

**13) Symptômes somatiques généraux**

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Si n'importe quel symptôme est net.

**14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)**

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

**15) Hypochondrie**

- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.



**16) Perte de poids**

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

**17) Prise de conscience**

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

**Résultats :**

Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci.

Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

## Annexe 3. Echelle CGI-I

### CGI-index thérapeutique

Mesure combinée de l'effet clinique principal et des effets secondaires. A noter que ce système pondère plus fortement l'effet thérapeutique que l'effet secondaire.

Effets secondaires	Effet thérapeutique			
	Important	Modéré	Minime	Nul ou aggravé
Aucun	1	5	9	13
Sans interférence significative avec le fonctionnement	2	6	10	14
Interférence significative avec le fonctionnement	3	7	11	15
Effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique	4	8	12	16

## Annexe 4. Inventaire de symptomatologie dépressive – Evaluation par le clinicien : IDS-C30

Pour chaque item, entourez la réponse qui décrit le mieux le patient au cours des sept derniers jours.

### 1. Insomnie d'endormissement:

- 0 Ne met jamais plus de 30 minutes pour s'endormir.
- 1 Moins d'une fois sur deux, met au moins 30 minutes pour s'endormir.
- 2 Plus d'une fois sur deux, met au moins 30 minutes pour s'endormir.
- 3 Plus d'une fois sur deux, met plus de 60 minutes pour s'endormir.

### 2. Insomnie du milieu de la nuit:

- 0 Ne se réveille pas la nuit.
- 1 Agitation, sommeil léger avec peu de réveils.
- 2 Se réveille au moins une fois par nuit mais se rendort facilement.
- 3 Plus d'une fois sur deux, se réveille plus d'une fois par nuit et reste éveillé pendant 20 minutes ou plus.

### 3. Insomnie du petit matin:

- 0 Moins d'une fois sur deux, ne se réveille pas plus de 30 minutes avant de devoir se lever.
- 1 Plus d'une fois sur deux, se réveille plus de 30 minutes avant de devoir se lever.
- 2 Plus d'une fois sur deux, se réveille au moins 1 heure avant de devoir se lever.
- 3 Plus d'une fois sur deux, se réveille au moins 2 heures avant de devoir se lever.

### 4. Hypersomnie:

- 0 Ne dort pas plus de 7-8 heures par nuit et ne fait pas de sieste.
- 1 Ne dort pas plus de 10 heures par période de 24 heures (sieste comprise).
- 2 Ne dort pas plus de 12 heures par période de 24 heures (sieste comprise).
- 3 Dort plus de 12 heures par période de 24 heures (sieste comprise).

### 5. Humeur (tristesse):

- 0 Ne se sent pas triste.
- 1 Se sent triste moins de la moitié du temps.
- 2 Se sent triste plus de la moitié du temps.
- 3 Se sent extrêmement triste pratiquement tout le temps.

### 6. Humeur (irritabilité):

- 0 Ne se sent pas irritable.
- 1 Se sent irritable moins de la moitié du temps.
- 2 Se sent irritable plus de la moitié du temps.
- 3 Se sent extrêmement irritable pratiquement tout le temps.

7. Humeur (anxiété):

- 0 Ne se sent pas anxieux ou tendu.
- 1 Se sent anxieux/tendu moins de la moitié du temps.
- 2 Se sent anxieux/tendu plus de la moitié du temps.
- 3 Se sent extrêmement anxieux/tendu pratiquement tout le temps.

8. Réactivité de l'humeur:

- 0 Retrouve son humeur habituelle pendant plusieurs heures quand des événements agréables se produisent.
- 1 L'humeur s'améliore mais ne se sent pas dans son état normal quand des événements agréables se produisent.
- 2 L'humeur ne s'améliore que légèrement lorsque des événements précis très désirés se produisent.
- 3 L'humeur ne s'améliore jamais même quand des événements très agréables ou souhaités se produisent.

9. Variation de l'humeur:

- 0 Pas de rapport régulier entre l'humeur et le moment de la journée.
  - 1 L'humeur varie souvent selon le moment de la journée en fonction de circonstances extérieures.
  - 2 Durant la plus grande partie de la semaine, l'humeur semble plus liée au moment de la journée qu'aux événements.
  - 3 L'humeur est clairement et de manière prévisible, meilleure ou pire chaque jour à des moments précis.
- 9A. L'humeur est-elle nettement plus triste LE MATIN, L'APRÈS-MIDI ou LE SOIR ?  
(ENTOURER UNE SEULE RÉPONSE).
- 9B. Les variations d'humeur sont-elles attribuées à l'environnement par le patient ? QUI / NON  
(ENTOURER UNE SEULE RÉPONSE).

10. Qualité de l'humeur:

- 0 N'est pas triste ou la tristesse est pratiquement identique à celle qui est associée à la perte d'un proche.
- 1 L'humeur ressemble beaucoup à celle qui est associée à la perte d'un proche bien qu'il n'y ait pas d'explication à cela, qu'elle soit associée à plus d'anxiété ou que l'intensité des affects soit plus forte.
- 2 Moins de la moitié du temps, l'humeur se distingue qualitativement de celle qui est associée à la perte d'un proche et elle est donc difficile à expliquer aux autres.
- 3 L'humeur se distingue qualitativement de celle qui est associée à la perte d'un proche presque tout le temps.

COMPLÉTER SOIT LE 11 SOIT LE 12 (PAS LES DEUX)

11. Appétit (diminution):

- 0 Pas de changement par rapport à l'appétit habituel.
- 1 Mange plutôt moins souvent et/ou de plus petites quantités que d'habitude.
- 2 Mange beaucoup moins que d'habitude et seulement en se forçant.
- 3 Mange rarement dans une période de 24 heures et seulement au prix de gros efforts ou lorsqu'on l'en persuade.

12. Appétit (augmentation):

- 0 Pas de changement par rapport à l'appétit habituel.
- 1 Éprouve plus souvent que d'habitude le besoin de manger.
- 2 Mange régulièrement plus souvent et/ou en plus grandes quantités que d'habitude.
- 3 Se sent poussé à trop manger pendant et entre les repas.

COMPLÉTER SOIT LE 13 SOIT LE 14 (PAS LES DEUX)

13. Poids (perte) au cours des deux dernières semaines:

- 0 Ne pense pas avoir changé de poids.
- 1 A l'impression d'avoir perdu un peu de poids.
- 2 A perdu 1 kg ou plus.
- 3 A perdu 2,5 kg ou plus.

14. Poids (augmentation) au cours des deux dernières semaines:

- 0 Ne pense pas avoir changé de poids.
- 1 A l'impression d'avoir un peu grossi.
- 2 A pris 1 kg ou plus.
- 3 A pris 2,5 kg ou plus.

15. Concentration / prise de décision:

- 0 Pas de changement dans les capacités de concentration et de prise de décision.
- 1 Se sent parfois indécis ou trouve que son attention se disperse.
- 2 La plupart du temps, lutte pour fixer son attention ou pour prendre une décision.
- 3 Est incapable de se concentrer suffisamment pour lire ou est incapable de prendre une décision même peu importante.

16. Image de soi:

- 0 Considère qu'il/elle a autant de valeur et qu'il/elle est aussi estimable que les autres.
- 1 Se fait plus de reproches que d'habitude.
- 2 Croit très souvent qu'il/elle cause des problèmes aux autres.
- 3 Rumine à propos de ses gros et de ses petits défauts.

17. Perspective d'avenir:

- 0 Voit l'avenir avec optimisme.
- 1 A parfois une perspective pessimiste mais qui peut être dissipée par les autres ou par les événements.
- 2 Largement pessimiste à propos de son avenir proche.
- 3 Ne voit aucun espoir dans le futur en ce qui le concerne et en ce qui concerne sa situation.

18. Idéation suicidaire:

- 0 Ne pense pas au suicide ou à la mort.
- 1 Sentiment que la vie est vide ou qu'elle ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine pendant plusieurs minutes.
- 3 Pense sérieusement au suicide ou à la mort plusieurs fois par jour, ou a préparé son suicide ou a essayé de mettre fin à ses jours.

19. Implication dans les activités:

- 0 Pas de changement dans le niveau habituel d'intérêt pour les autres et pour les activités.
- 1 Remarque une diminution des intérêts/activités qu'il/elle avait auparavant.
- 2 Seuls un ou deux intérêts qu'il/elle avait auparavant subsistent.
- 3 N'a pratiquement plus aucun intérêt pour les activités pratiquées auparavant.

20. Énergie / fatigabilité:

- 0 Pas de changement par rapport au niveau d'énergie habituel.
- 1 Se fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Doit faire des efforts significatifs pour entreprendre ou poursuivre les activités quotidiennes habituelles.
- 3 Ne peut mener à bien la plupart des activités quotidiennes par manque d'énergie.

21. Plaisir (activité sexuelle exclue):

- 0 S'investit dans des activités agréables et est capable d'en tirer le plaisir habituel.
- 1 Ne tire pas le plaisir habituel des activités agréables.
- 2 Tire rarement du plaisir d'une activité quelle qu'elle soit.
- 3 Est incapable de retirer un quelconque plaisir de quelque chose/d'apprécier quoi que ce soit.

22. Intérêt pour la sexualité:

- 0 A le même intérêt sexuel ou tire le même plaisir des activités sexuelles que d'habitude.
- 1 L'intérêt sexuel et le plaisir tiré des activités sexuelles sont assez proches de ce qui est habituel.
- 2 A peu de désir sexuel ou tire rarement du plaisir des activités sexuelles.
- 3 N'a absolument aucun intérêt pour les activités sexuelles ou n'en tire aucun plaisir.

23. Ralentissement psychomoteur:

- 0 Vitesse normale de la pensée, des gestes et du discours.
- 1 Le patient remarque un ralentissement de la pensée et de sa façon de parler.
- 2 Prend plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions, fait état d'un ralentissement de la pensée.
- 3 Est incapable de répondre à la plupart des questions sans une forte incitation.

24. Agitation psychomotrice:

- 0 Pas d'augmentation de la vitesse ou de désorganisation de la pensée ou des gestes.
- 1 S'agite, se tord les mains et change souvent de position.
- 2 Décrit un besoin irrésistible de bouger et présente une agitation motrice.
- 3 Incapable de rester assis. Déambule avec ou sans permission.

25. Plaintes somatiques:

- 0 Ne rapporte aucune lourdeur ou douleur au niveau des membres.
- 1 Se plaint de maux de tête, de douleurs abdominales, de douleurs au niveau du dos ou des articulations, intermittentes mais pas invalidantes.
- 2 Se plaint des douleurs décrites ci-dessus et les ressent la plus grande partie du temps.
- 3 Altération fonctionnelle qui résulte des douleurs décrites ci-dessus.

26. Symptomatologie neurovégétative:

- 0 Ne rapporte pas de palpitations, de tremblements, de flou visuel, de tintement d'oreilles ou de transpiration excessive, d'essoufflement, de frissons ou de bouffées de chaleur, de douleurs dans la poitrine.
- 1 Les signes décrits ci-dessus sont légers et ne se manifestent que de manière intermittente.
- 2 Les signes décrits ci-dessus sont d'intensité moyenne et se manifestent plus de la moitié du temps.
- 3 Les signes décrits ci-dessus entraînent une altération fonctionnelle.

27. Symptômes phobiques ou de panique:

- 0 N'a ni épisodes de panique, ni symptômes phobiques.
- 1 A de légers épisodes de panique ou des phobies qui n'altèrent pas le comportement ou ne sont pas invalidants.
- 2 A des épisodes de panique ou des phobies qui modifient le comportement mais ne sont pas invalidants.
- 3 A des épisodes de panique invalidants au moins une fois par semaine ou des phobies sévères qui conduisent régulièrement à des comportements d'évitement total.

28. Troubles gastro-intestinaux:

- 0 Pas de modification du transit intestinal.
- 1 Présente une constipation intermittente et/ou une légère diarrhée.
- 2 Présente une diarrhée et/ou une constipation la plupart du temps mais cela n'altère pas le fonctionnement.
- 3 Présente une constipation intermittente et/ou une diarrhée qui nécessitent un traitement ou altèrent le fonctionnement.

29. Sensibilité dans les relations interpersonnelles:

- 0 Ne se sent pas facilement rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres.
- 1 Se sent occasionnellement rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres.
- 2 Se sent souvent rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres mais cela n'a que peu de répercussions sur le fonctionnement social/professionnel.
- 3 Se sent souvent rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres, ce qui induit une altération du fonctionnement social/professionnel.

30. Inertie / énergie physique:

- 0 N'a pas la sensation physique d'être lesté de plomb et d'être sans énergie physique.
- 1 A occasionnellement des périodes où il se sent lesté de plomb et dépourvu d'énergie mais sans effets négatifs sur le travail, l'école ou le niveau d'activité.
- 2 A la sensation physique d'être lesté de plomb (d'être sans énergie) plus de la moitié du temps.
- 3 A la sensation physique d'être lesté de plomb (d'être sans énergie) la plupart du temps, plusieurs heures par jour, plusieurs jours par semaine.

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.





## **Trouble bipolaire et inflammation : action des psychotropes et nouvelles pistes thérapeutiques**

---

L'implication de l'inflammation dans les maladies psychiatriques fait l'objet de nombreuses études depuis quelques années. Le terme d'immunopsychiatrie a été consacré à cette nouvelle discipline qui étudie et utilise le système immunitaire afin d'améliorer la prise en charge des maladies mentales. Nous nous sommes donc interrogées sur l'implication de l'inflammation dans le développement du trouble bipolaire et sur l'ouverture que cela impliquerait vers de nouvelles pistes thérapeutiques. La recherche bibliographique de cette revue narrative a permis d'identifier 93 articles publiés entre 1999 et 2021.

Le trouble bipolaire est associé de manière significative avec différentes maladies ayant un mécanisme inflammatoire comme les maladies auto-immunes, cardiovasculaires ou métaboliques. Biologiquement, une inflammation chronique a été montrée chez les patients, avec une élévation de la CRP et des cytokines inflammatoires pouvant varier en fonction des phases de la maladie. Concernant les psychotropes utilisés dans le trouble bipolaire, une immunomodulation a été associée à la prise de lithium, des antidépresseurs et des antipsychotiques. La recherche de nouvelles thérapeutiques anti-inflammatoires a permis d'identifier de nouvelles molécules prometteuses : la kétamine et ses dérivés, le celecoxib et l'infliximab. Les processus inflammatoires conduisant au développement de la pathologie restent encore à élucider. L'immunopsychiatrie pourrait représenter un nouveau paradigme et permettre la découverte de nouveaux traitements.

---

Mots-clés : Trouble bipolaire, Inflammation, Immunopsychiatrie, Traitement, Anti-inflammatoire

## **Bipolar disorder and inflammation: action of psychotropic drugs and new therapeutic approaches**

---

The involvement of inflammation in psychiatric conditions has been the subject of numerous studies in recent years. The term immunopsychiatry has been dedicated to this new discipline which studies and uses the immune system to improve the management of mental illnesses. We therefore wondered about the involvement of inflammation in the development of bipolar disorder and about the opening that this would imply towards new therapeutic avenues. The bibliographic research of this narrative review identified 93 articles published between 1999 and 2021. Bipolar disorder is significantly associated with different diseases with an inflammatory mechanism such as autoimmune, cardiovascular or metabolic diseases. Biologically, chronic inflammation has been shown in patients, with elevated CRP and inflammatory cytokines that may vary according to the phases of the disease. Regarding psychotropic drugs used in bipolar disorder, immunomodulation has been associated with lithium, antidepressants and antipsychotics. The search for new anti-inflammatory therapies has led to the identification of promising new molecules: ketamine and its derivatives, celecoxib and infliximab. The inflammatory processes leading to the development of the pathology remain to be elucidated. Immunopsychiatry could represent a new paradigm and allow the discovery of new treatments.

---

Keywords : Bipolar disorder, Inflammation, Immunopsychiatry, Treatment, Anti-inflammatory agent