

---

# **Le Trouble Bipolaire n'est pas un Trouble de l'Humeur !**

**Dr Taieb GHODHBANE**

**Tunis Tunisie**

**16<sup>ème</sup> Congrès de L'ARSPG 2018**

---

## **« Déclaration d'intérêts »**

**Absence de Financement en  
rapport avec cette présentation**

---

# **Le Trouble Bipolaire n'est pas un Trouble de l'Humeur**

**A. Approche Clinique**

**B. Approche Physiopathologique**

# Classiquement (1)

---

- **Dépression: ralentissement psychique, moteur et affectif**
- **Manie: Accélération psychique, motrice et affective**

Dans le DSM-5, la survenue d'une augmentation de l'énergie / activité et l'exaltation de l'humeur ou de l'irritabilité sont devenues des symptômes nécessaires pour le diagnostic d'un épisode de manie ou d'hypomanie

# Classiquement (2)

---

Mais parfois aussi

- **Dépression: Anhédonie sans dépression de l'humeur**
- **Manie: Dysphorie, irritabilité sans euphorie**

L'Humeur est un *épiphénomène* des  
Troubles de l'Humeur

---

**1. Les Preuves**

**2. Conséquences en cascade**



**3. Auto*PSY* de la Méprise**

---

# 1. Éléments de Preuves

To read this article in full, please review your options for gaining access at the bottom of the page.

## Increased energy/activity, not mood changes, is the core feature of mania

[Elie Cheniaux](#)  , [Alberto Filgueiras](#), [Rafael de Assis da Silva](#), [Luciana Angélica Silva Silveira](#), [Ana Letícia Santos Nunes](#), [J. Landeira-Fernandez](#)



---

N= 117 patients hospitalisés pour manie bipolaire  
Évaluer si les augmentations de l'énergie / de l'activité ou des changements d'humeur représentent la caractéristique principale du syndrome maniaque.

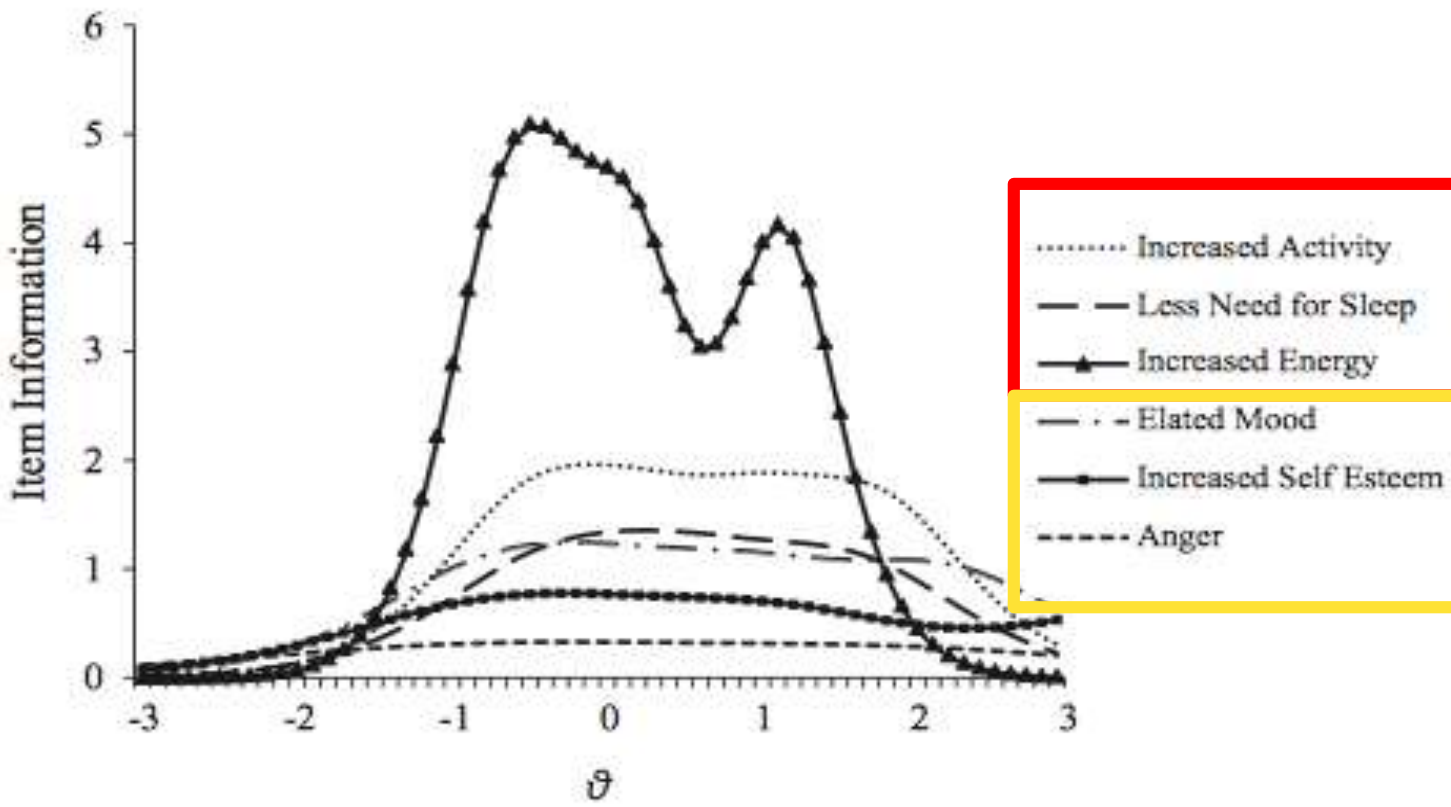
### **RÉSULTATS:**

Le symptôme «augmentation d'énergie» avait les charges factorielles les plus élevées.

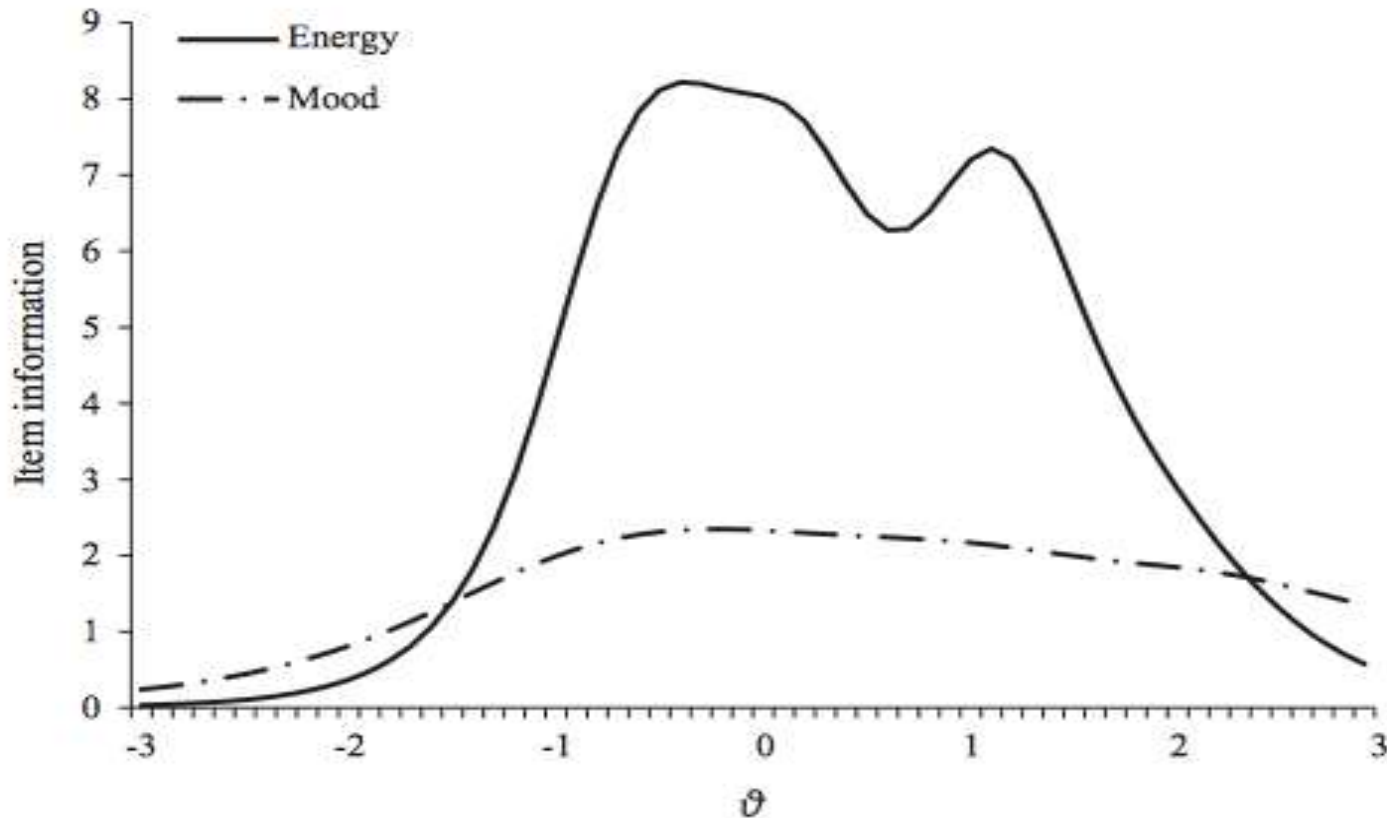
Le plus corrélé avec la sévérité totale des symptômes maniaques par rapport aux autres symptômes

### **CONCLUSIONS:**

L'augmentation de l'énergie / activité est un symptôme plus important pour le diagnostic de manie que les changements d'humeur et représente la caractéristique principale de ce syndrome.



Function of information of the item for each of the symptoms of the "mania" dimension of the SADS-C



Summation of the functions of information of the items for the two groups of three symptoms of the “mania” dimension of the SADS-C: symptoms of energy and symptoms associated with mood.



This Issue

Views **2,642**

Citations **7**

Altmetric **52**



Review



February 2017

More ▾

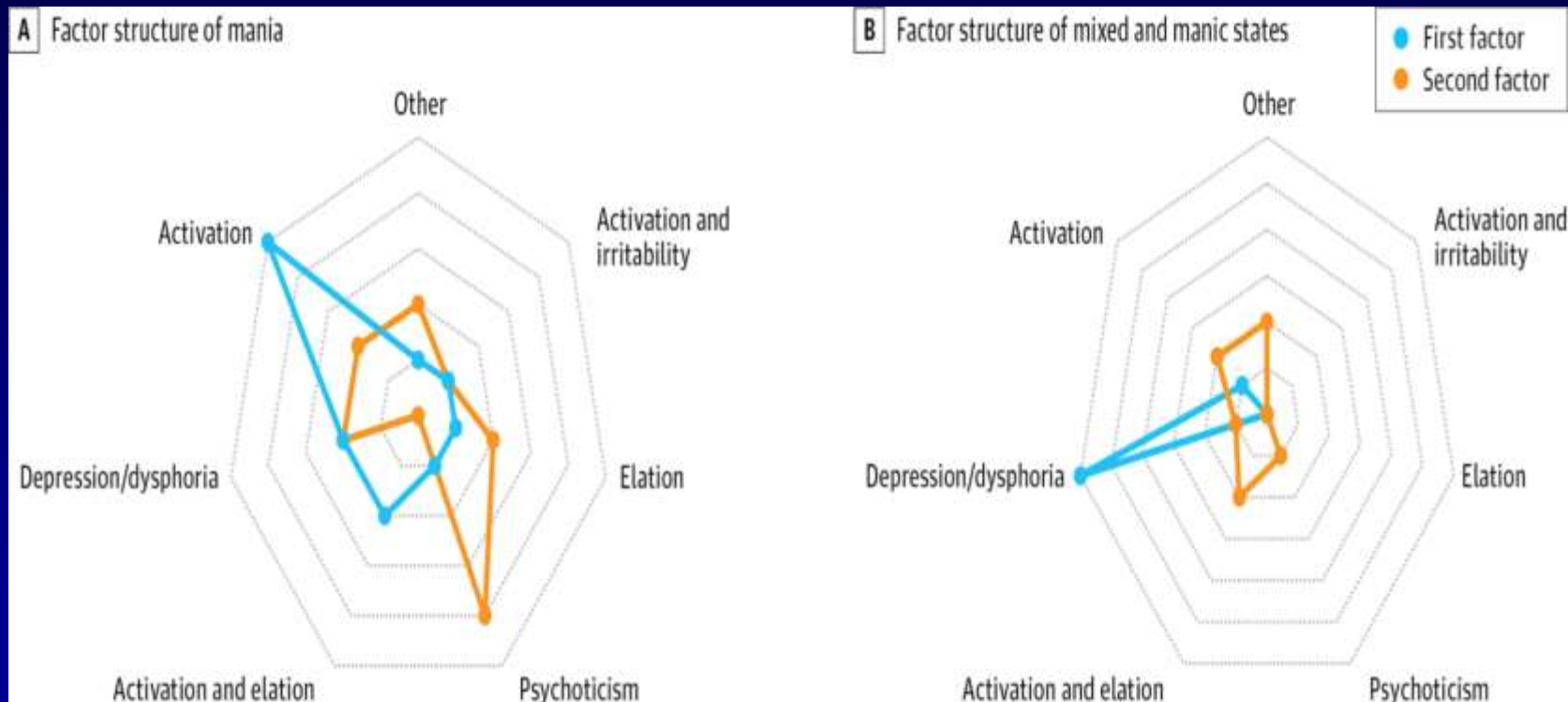
# Activation in Bipolar Disorders

## A Systematic Review

Jan Scott, PhD, FRCPsych<sup>1</sup>; Greg Murray, PhD, FAPS<sup>2</sup>; Chantal Henry, PhD<sup>3</sup>; [et al](#)

# Core of mania: Psychomotor excitation

56 studies



Spider Diagram of the Factor Structure of Mania Primary and secondary dimensions are reported in 13 studies of mania and 7 studies of mixed states and mania. The unit of measurement in the spider diagram is the number of studies.

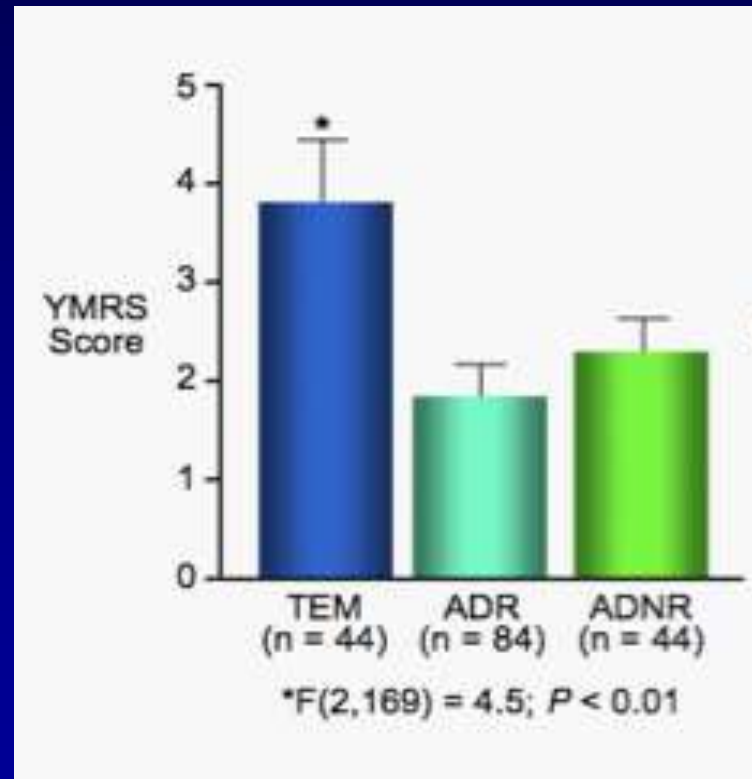
---

## **2. Conséquences en cascade**

- 
- Impact diagnostique
  - suicide
  - comorbidité AS
  - durée,
  - sx résiduels
  - pronostic
  - récurrence
  - résistance thérapeutique
  - aggravation sous ADs

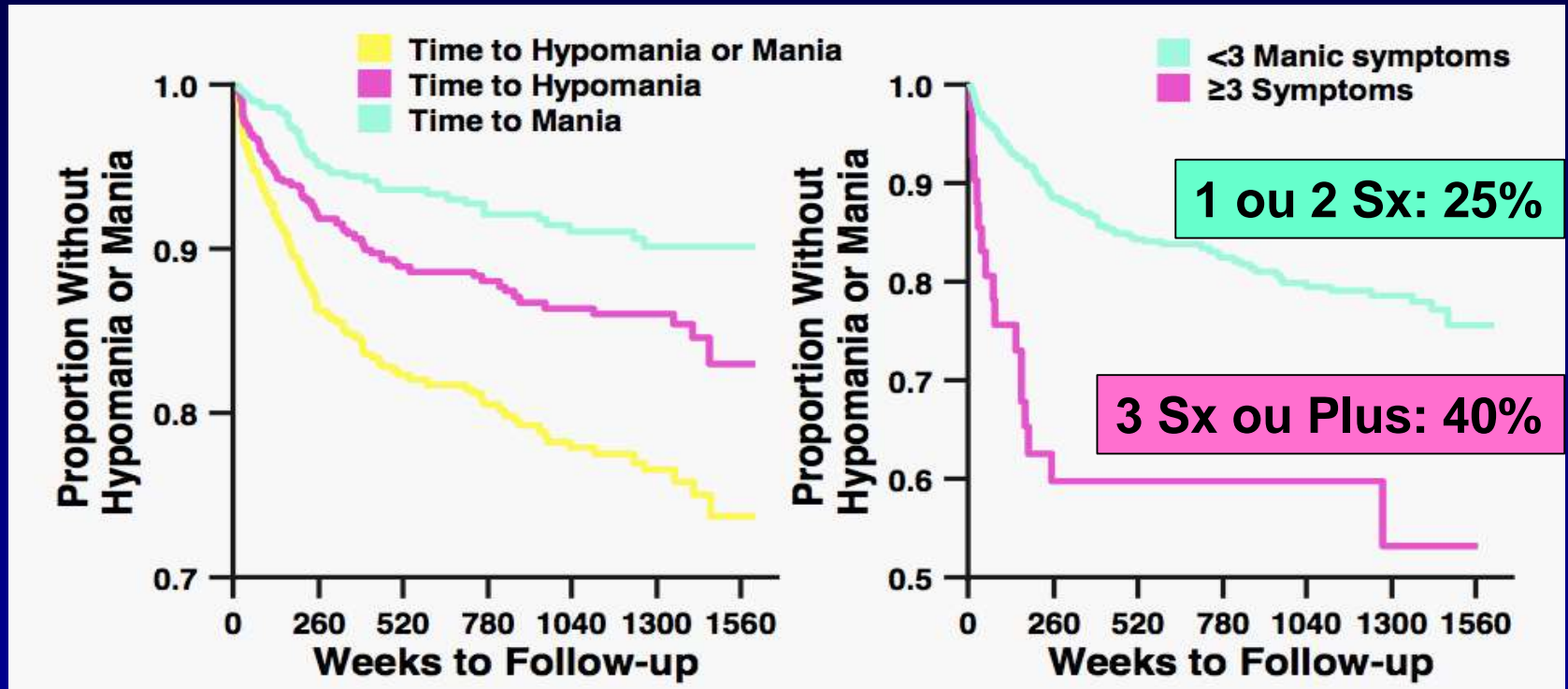
# Stanley foundation: Virages et Score de Symptômes Maniaques

- Avant les Antidépresseurs
- 3 critères YMRS significativement élevés
  1. Énergie motrice
  2. Débit verbal
  3. Cours de la pensée





# Evolution Bipolaire



N=550 sujets suivis > 1 an (suivi moyen: 17.5 ans)  
Après diagnostic de dépression majeure au départ.

**19.6% des patients se convertissent en bipolaires durant le suivi**

Fiedorowicz JG et al. Am J Psychiatry 2011;168:40-8.

# Dépression Mixte

## (critères de Koukopoulos)

---

- N = 219
- Critère DSM-IV: 12% BD I, 20,5% BD II, 46% MDD
- Age Moyen 45 ans, 11% Cycle Rapide
- Tempérament: 63% Hyperthymique, 16% Cyclo, 7% Dysthymique, 10% Normal
- 51% Dépression Mixte induite par les Ads: parmi les BP II > MDD, 45% TCAs, 38% SRIs
- Tentatives de Suicide: 2,5 x plus que dans les Dépression Mixtes non induites par les Ads

# Dépression Mixte (critères de Koukopoulos)

---

- Suivi 1,3 Ans
- 31,5% STs Humeur, 30% APA, 25% ECT
- Seuls 2,7% sont restés sous Ads
- Score Hamilton DRS 27.9 -> 8.0
- Episodes: 45% Aucun, 19% Dépression mineure, 17% Dépression Pure, 8% Hypomanie, 7% Dépression Mixte, 1% TS

---

### **3. Auto*PSY* de la Méprise**

# Aux racines de la Méprise

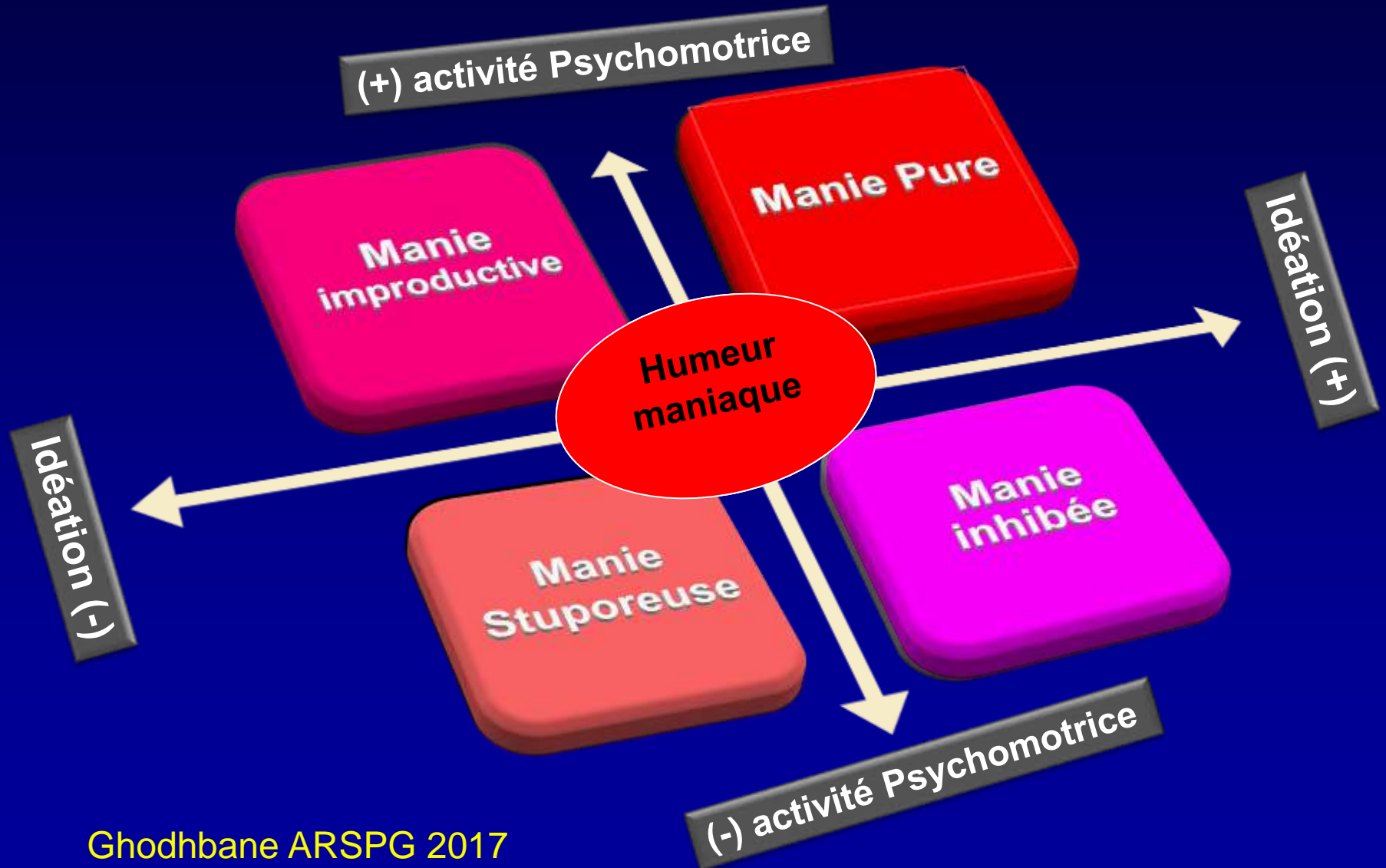
---



*Ceci n'est pas une pipe.*

- 
- **Notions bien établies depuis le XIXème siècle dans la psychiatrie française et allemande**
  - **Perdue dans la psychiatrie américaine depuis le DSM III en 1980 à ce jour**

# Etats Mixtes de Kraepelin



# Dérive Nosographique

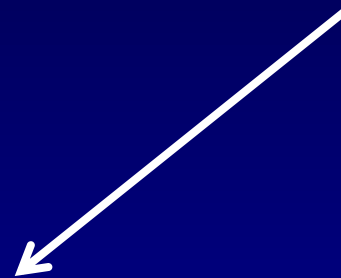
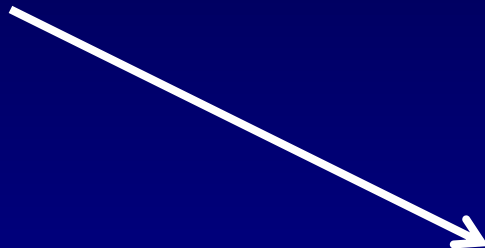
---

Maladie Maniaco-Dépressive

Mélancolie

Dépression Névrotique

DSM II



Trouble bipolaire

Trouble Dépressif Majeur

DSM-III-IV-5

**Epidémie de TDM**

E Shorter, Before Prozac; Oxford University Press 2009

N Ghaemi, S Dalley, Australian And New Zealand J Psy 2014



# Spectre du TDM

---



**Névrotique**    **Pure**    **Mixte**    **Mélancolique**

← **Plus Chroniques**  
Moins Sévères

**Plus Episodiques** **Plus Sévères** →

**Ghaemi, Vohringer, Vergne:**

The varieies of depressive experience: Diagnosing depression:  
Psychiatric Clinics of North America 2012

# Paradoxe et Ambiguïté du DSM-5

---

- **(Hypo)Manie: humeur expansive ou irritable! critère A**
- **Critère activité ou niveau d'énergie passe de la catégorie B à A**
- **EDM: sommeil et agitation les 2 opposés sont retenus**

- 
- **Littérature démontrant que l'excitation psychomotrice est l'expression essentielle de la manie**
  - **Intérêt pour le diagnostic de la maladie bipolaire, de la dépression unipolaire**
  - **concept d'états mixtes, en particulier la Dépression Mixte: définition et validation**

# 50 Nuances de Mixité

---



# BRIDGE STUDY

---

- N= 5635; EDM inclus (DSM-IV), TDM en majorité
- DSM-IV –TR: **16% BP**
- critères spécifiques de BP: **47% BP**
- 3 Sx Maniaques ou +
- **Pas de critère de durée** (7 Jours manie; 4 jours hypomanie)
- Fonctionnement perturbé

critères spécifiques de BP:

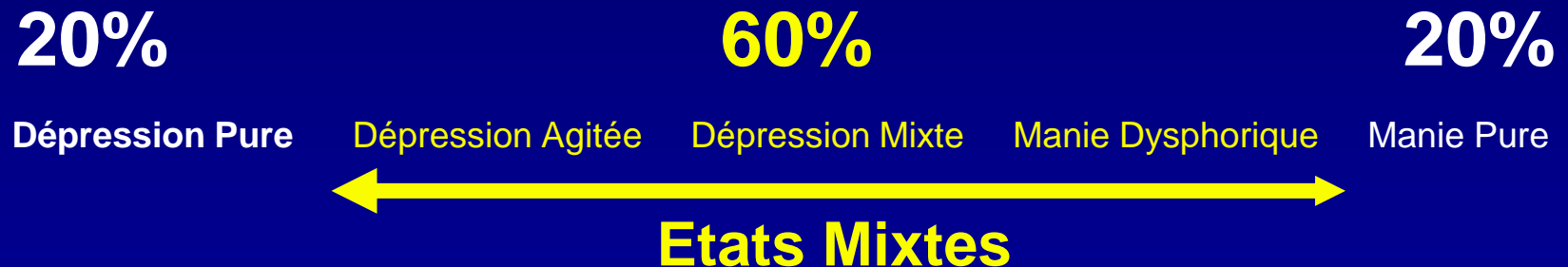
virage sous AD (OR=9.5), HF de TBP (OR= 3.8)

# Critères Larges: Dépression Mixte de Koukopoulos

---

## *Dépression Majeure + 6 / 9 critères:*

- |                         |                     |                         |
|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| 1. Labilité de l'humeur | 2. Irritabilité     | 3. Agitation PM         |
| 4. Fuite des idées      | 5. Libido augmentée | 6. TA élevée            |
| 7. Anxiété              | 8. Insomnie         | 9. Impulsivité sexuelle |



A Koukopoulos Psychiatric Clinics of North America 1999; Acta Psychiatr Scand 2007

N Ghaemi, Mood Disorders: A Practical Guide 2<sup>d</sup> Ed 2007.

F Cassidy et al Neuropsychopharm; 2001

# Tempéraments et Etats Mixtes

<i>Episodes</i> Tempéraments	<i>Dépression</i>	<i>Manie</i>
<i>Dépressif</i>	ralentissement <i>Double Depression</i> (BP-III)	<i>Mixte Dépressif</i>
<i>Hyperthymique</i>	<i>Mixte Agité</i> (BP-IV)	Euphorique Psychotique
<i>Cyclothymique</i>	<i>Mixte Anxieux</i> (BP-II 1/2)	<i>Irritable Dysphorique</i>

# conclusions

---

- Dégrader, s'il faut, les symptômes de l'humeur à la catégorie B
- Reconnaître les symptômes de mixité exclus dans le DSM-5
- Découpler le réflexe: Tristesse = ADs
- Identifier cliniquement les symptômes d'excitation →  $BD_2$ , TRs



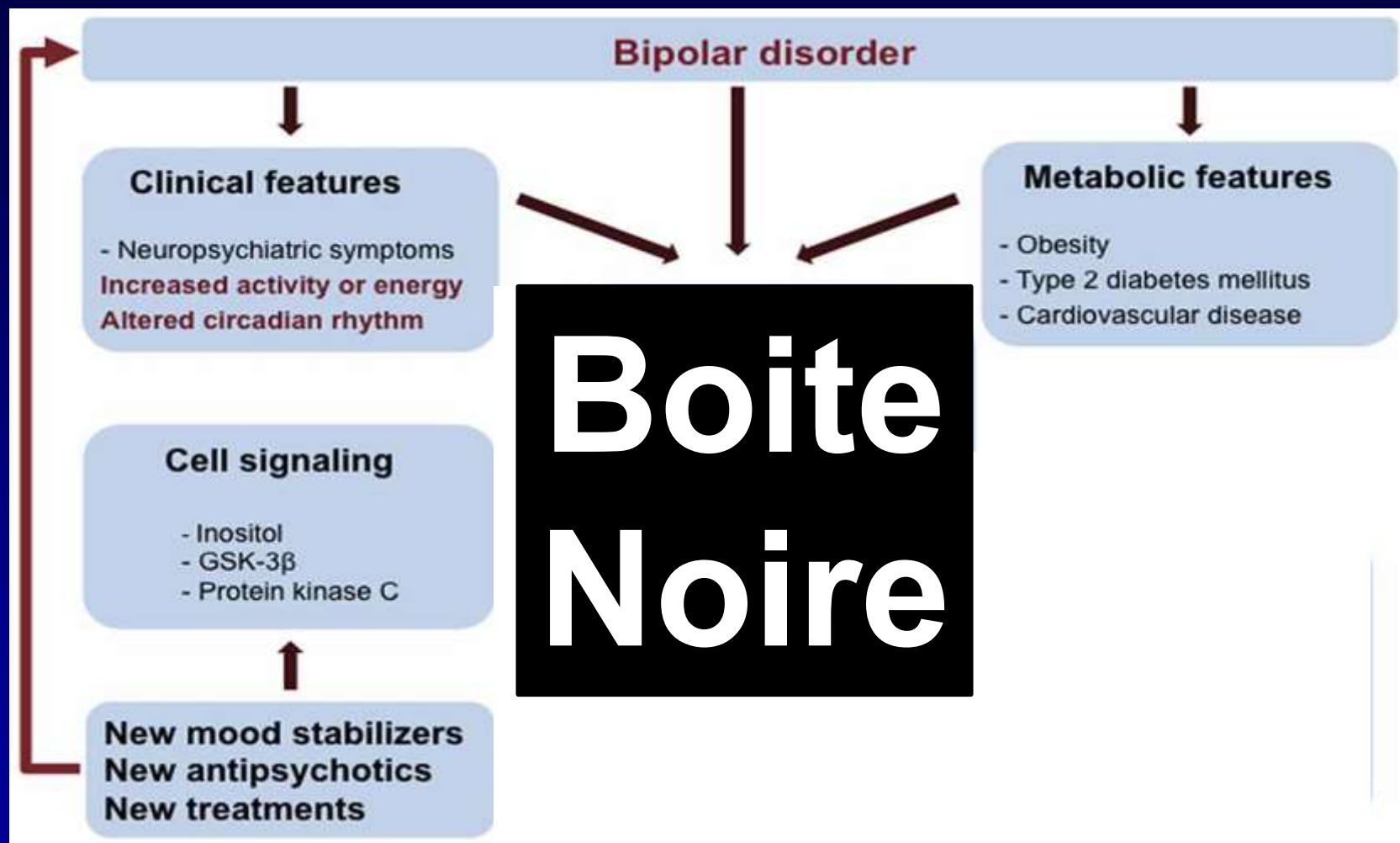
---

# **Le Trouble Bipolaire n'est pas un Trouble de l'Humeur**

**A. Approche Clinique**

**B. Approche Physiopathologique**

# « L'Hépatite n'est pas la Jaunisse ! »



Molecular Mechanisms of Bipolar Disorder: Progress Made and Future Challenges  
Yeni Kim et al. *Front. Cell. Neurosci.* feb.2017.

# maladies mitochondriales = Facteur de Risque du TBP

---

- Hypothèse du dysfonctionnement mitochondrial du TBP
- 3 études séparées :
- Prévalence 16–21% du TBP parmi les patients présentant des maladies mitochondriales, **soit 20 X >** population générale

# Sx de l'Energie Plus significatifs et plus fréquents que les Sx de l'Humeur

---

## ◆ Symptômes de l'Energie

- Augmentation de l'énergie
- Augmentation de l'activité
- Réduction du besoin de sommeil

## ◆ Symptômes de l'Humeur

- Euphorie
- Irritabilité / Colère
- Augmentation de l'estime de soi



# Journal of Psychiatry & Neuroscience

[Submit a Manuscript](#) | [Email Alerts](#) | [About JPN](#)

[J Psychiatry Neurosci. 2007 May; 32\(3\): 160-161.](#)

PMCID: PMC1863554

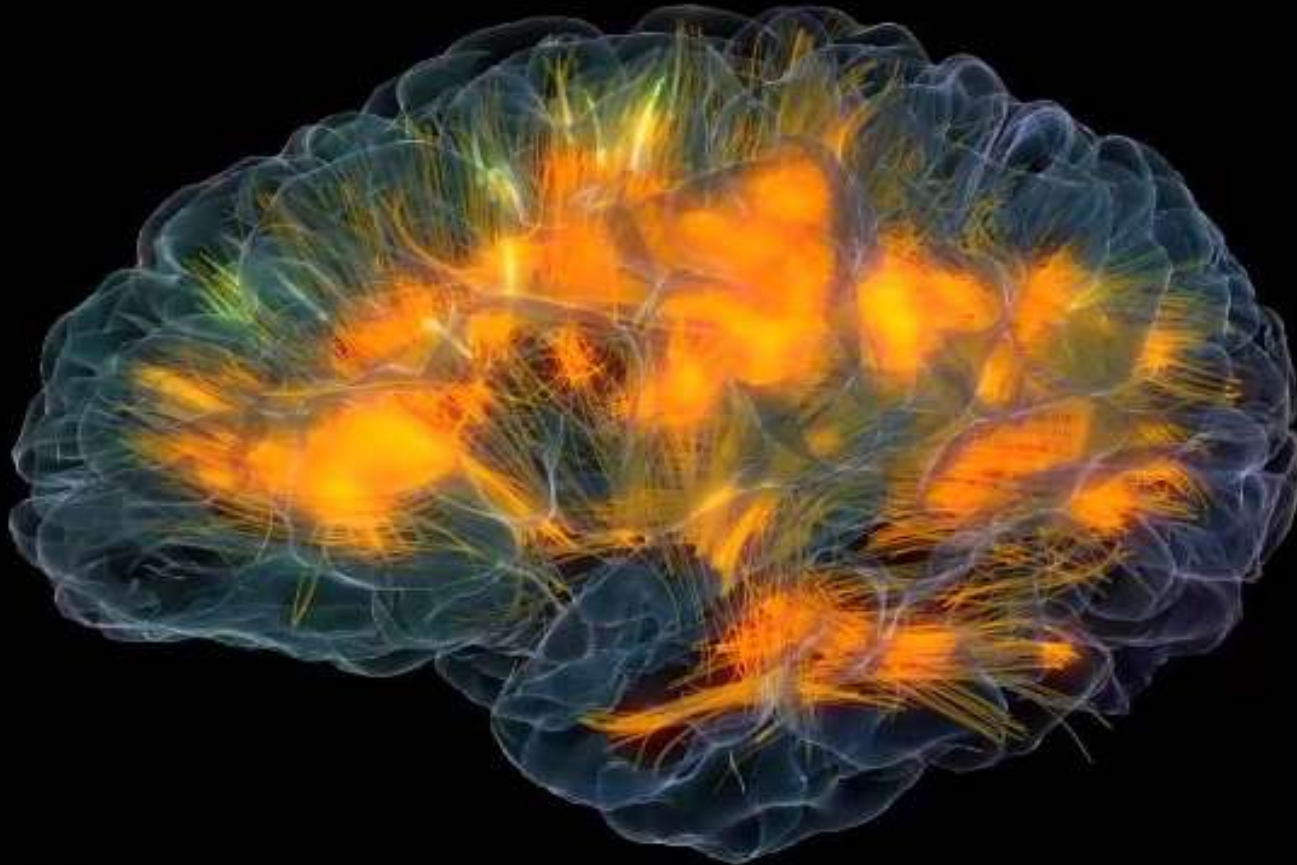
## **Is bipolar disorder a mitochondrial disease?**

[L. Trevor Young](#)

- 
- **Mitochondrie**
  - **PPARS et PGC-1 alpha**
  - **Nouveaux traitements**

# 25% d'énergie pour 1,5 Kg

---



EEG powered by BCILAB | SIFT

# Mitochondrie: produit et stocke l'énergie

---



**ATP**



# Mitochondrie: produit Protéines et membranes

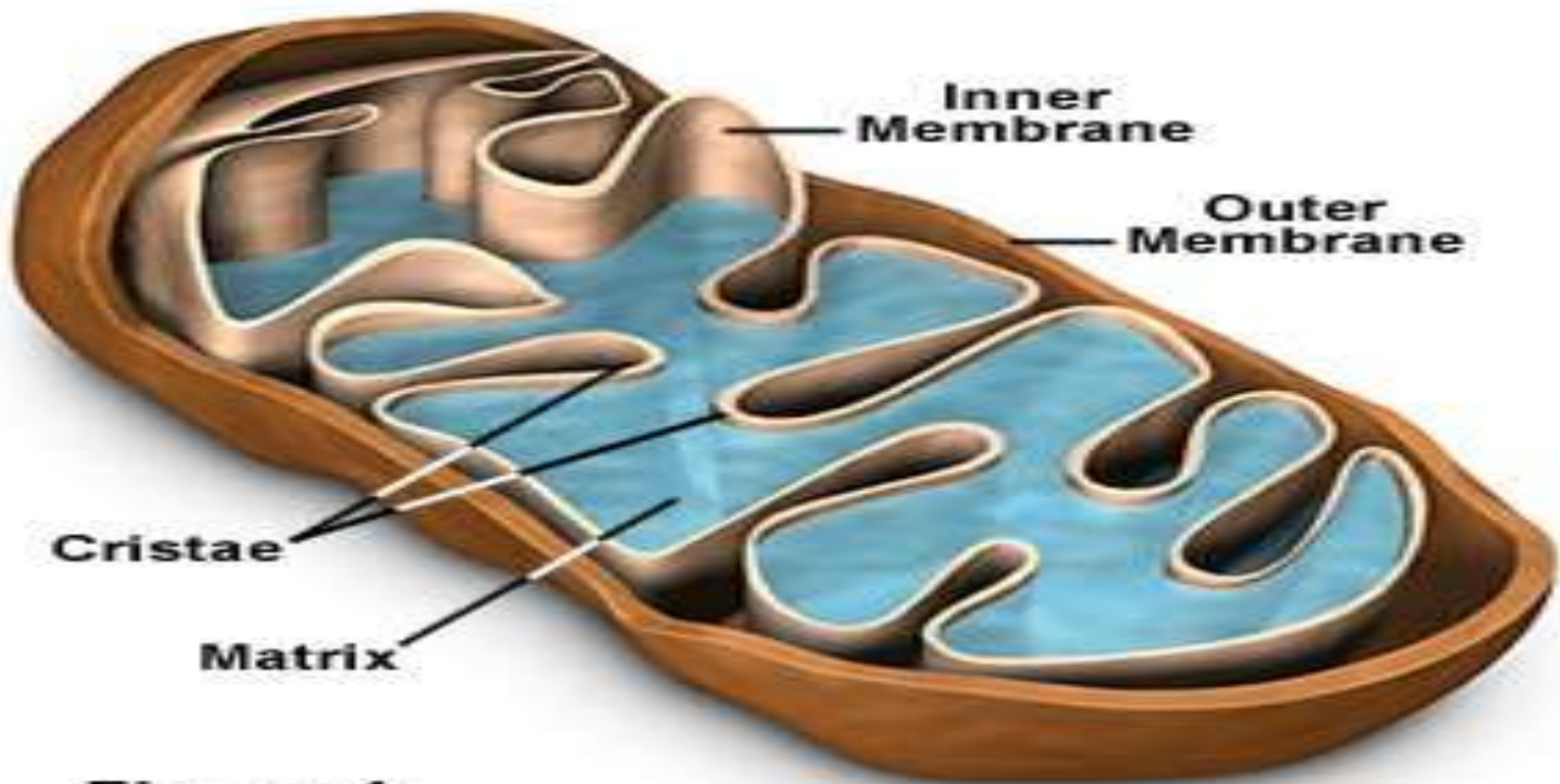
---

Permet aux neurones de changer, de fonctionner  
et de se développer:

- Nouveaux Neurones
- Nouvelles Dendrites
- Nouvelles Synapses
- Régule la survie et la mort des cellules: Apoptose

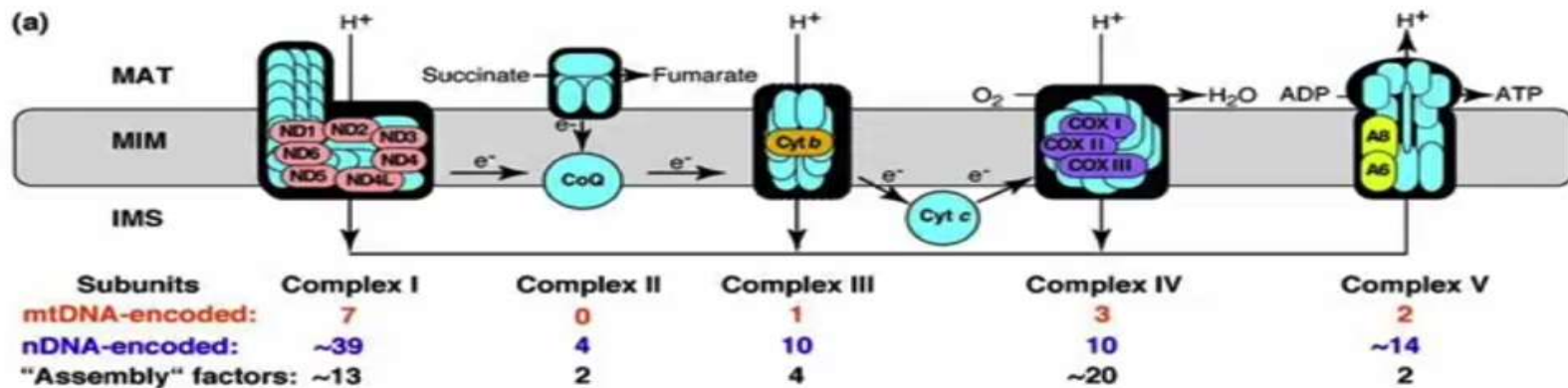
# Mitochondrie

## Mitochondria Structural Features



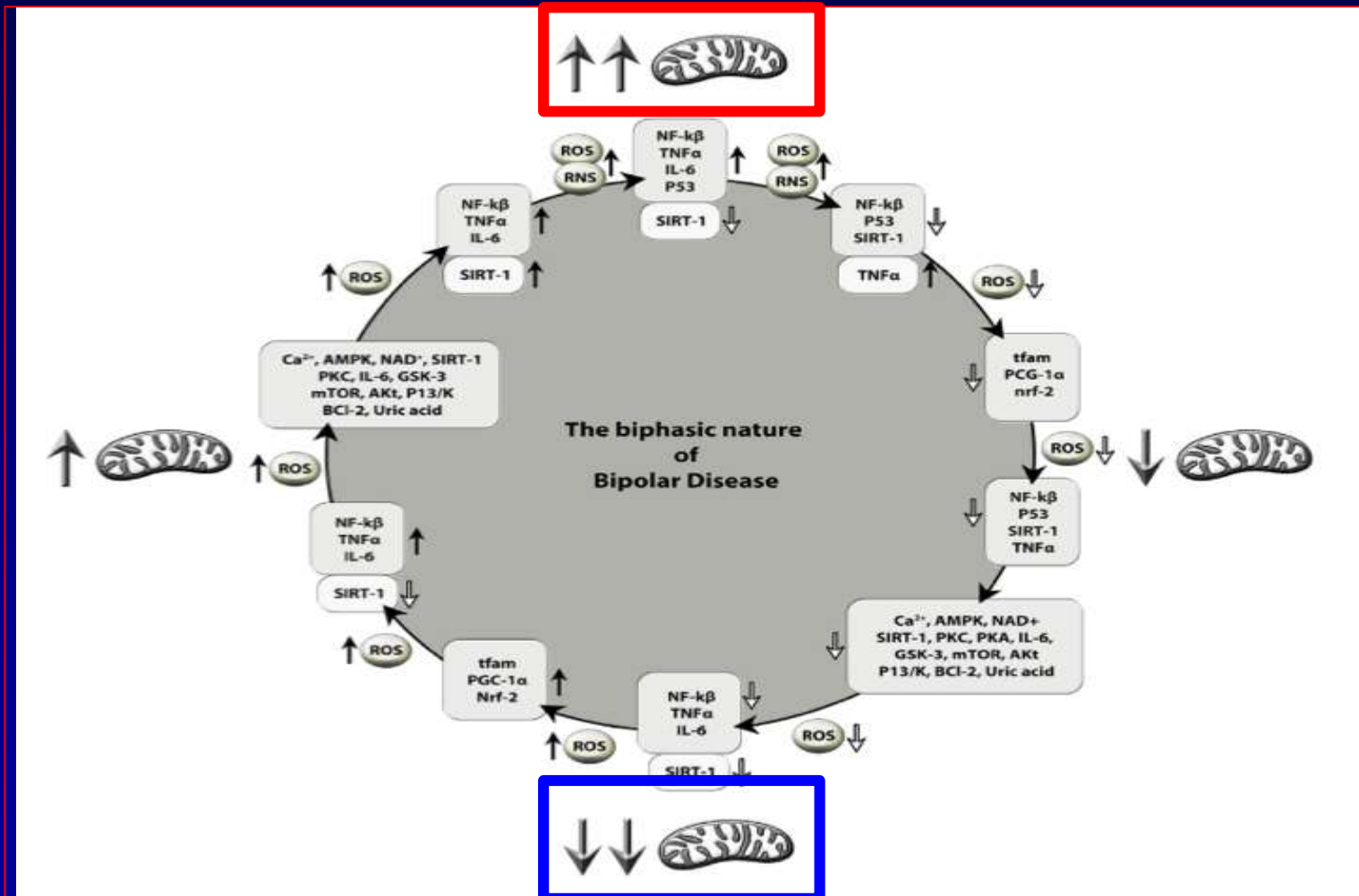
**Figure 1**

# Mitochondrial Electron Transport Chain Architecture



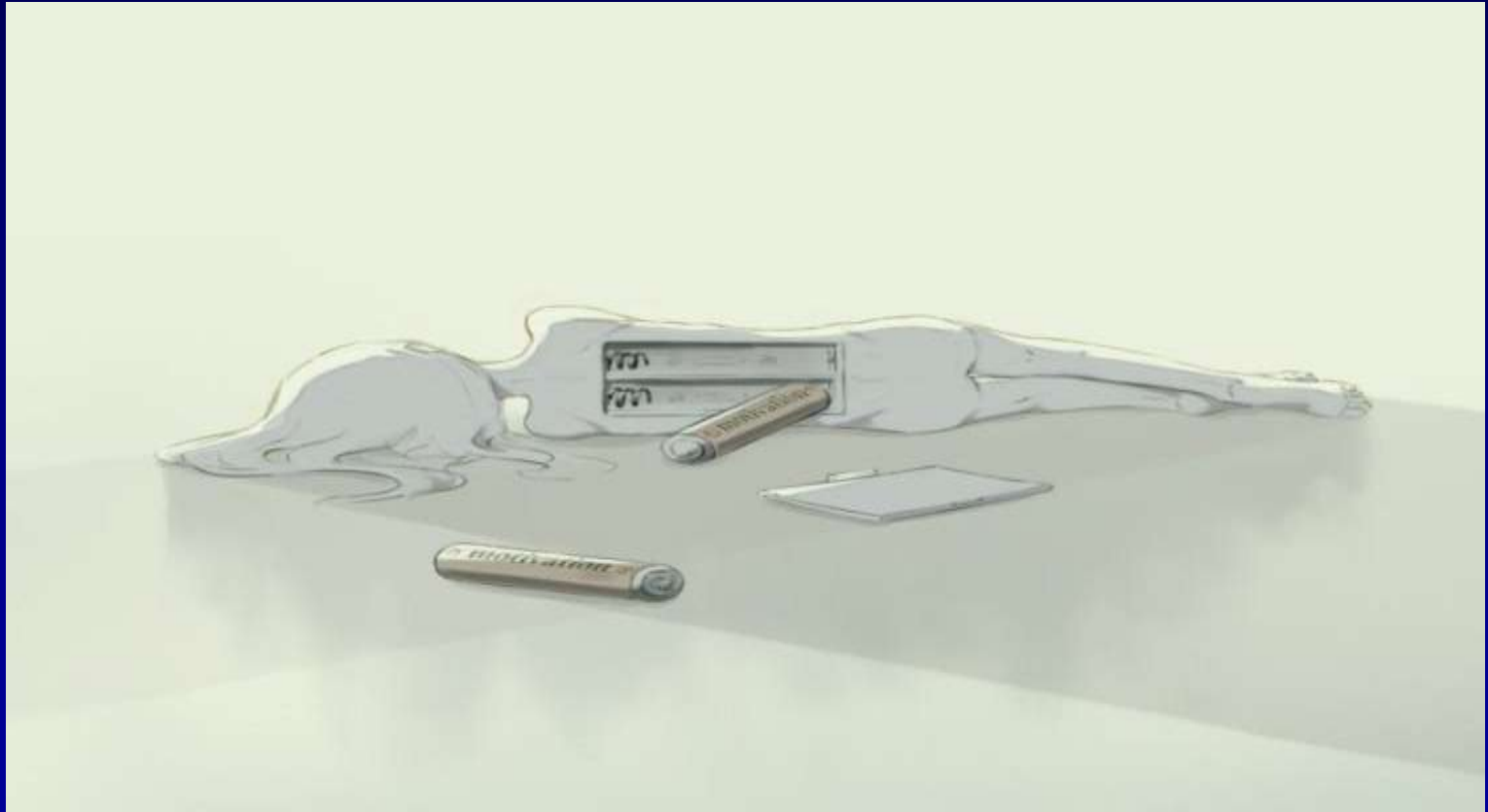
- 
- Glutamate et Glie
  - Adaptation de la mitochondrie
  - Stress Oxydatif
  - Inflammation et réaction immunitaire
  - Altération des structures de la MIT
  - Homéostasie calcique Apoptose et Neuroprogression

# Nature biphaseique du Trouble Bipolaire



# TBP = Trouble de l'Energie?

---



Avogadro6  
Illustrateur japonais

# Anomalies Mitochondriales dans le Trouble Bipolaire

---

- Gènes des Mitochondries bloqués
- Baisse du métabolisme énergétique du cerveau
- Baisse de l'utilisation du calcium (nécessaire pour la mitochondrie)
- Lithium et valproate diminuent le Stress Oxydatif

# Mitochondrie: Résumé

---

- ◆ Essentielle pour le fonctionnement du neurone
- ◆ Trouble Bipolaire:
  - Anomalie du métabolisme énergétique du cerveau
  - **Complexe I** de la chaîne de transport d'électrons ne fonctionne pas bien



# Regénérer les sous-unités de la CTE

---

## PPARs

Peroxisome Proliferator Activator Receptor

## PGC-1 alpha

PPAR Gamma Co-activator

# PPAR:

## Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

---

- ❑ Boutons « Marche/Arrêt » du Gène
- ❑ Situés sur l'ADN dans le noyau cellulaire
- ❑ Possèdent plusieurs fonctions
- Régulent l'utilisation des glucides et des graisses
- Anti-inflammatoires et Antioxydants
- Protègent les neurones

# PGC-1 alpha

---

## ◆ Co-facteur clé pour faire fonctionner les gènes

- PPARs
- Récepteurs en rapport avec l'œstrogène (ERR)
- Facteurs de régulation nucléaire (NRF)

## ◆ Grandes effets métaboliques

- Métabolisme des hydrates de carbone
- Métabolisme lipidique
- Mitochondrie

# Traitements qui ciblent les PPARs dans le trouble bipolaire

---

- **Antidiabétiques**
- **Anti-cholestérols**

---

# **Antidiabétiques: Thiazolidinediones**

**Glitazones**

**(Avandia\*, Actos\*)**

# Thiazolidinediones

---

- Stimulent les gènes pour produire les PPARs
- Met les gènes sur 'ON' pour métaboliser la graisse
- Pioglitazone (Actos\*)

Kawai, Rosen: J Nat Rev Endocrinol. 2010

# Pioglitazone Stimule les PPARs

---

- Diminue la résistance à l'insuline
- Diminue la HbA1c (marqueur de diabète)
- Diminue:
  - HDL (High Density Lipoprotéins)
  - Triglycérides
  - Inflammation

# Pioglitazone et Dépression BP avec Syndrome Métabolique



Kemp et al. CNS Drugs. 2014



# Bezafibrate (Béfizal\*)

---

- Stimule les PPARs et Protège les neurones :
  - Huntington
  - Parkinson
  - SLA
  - Traumatisme Cérébral

# Bezafibrate: Etude en cours

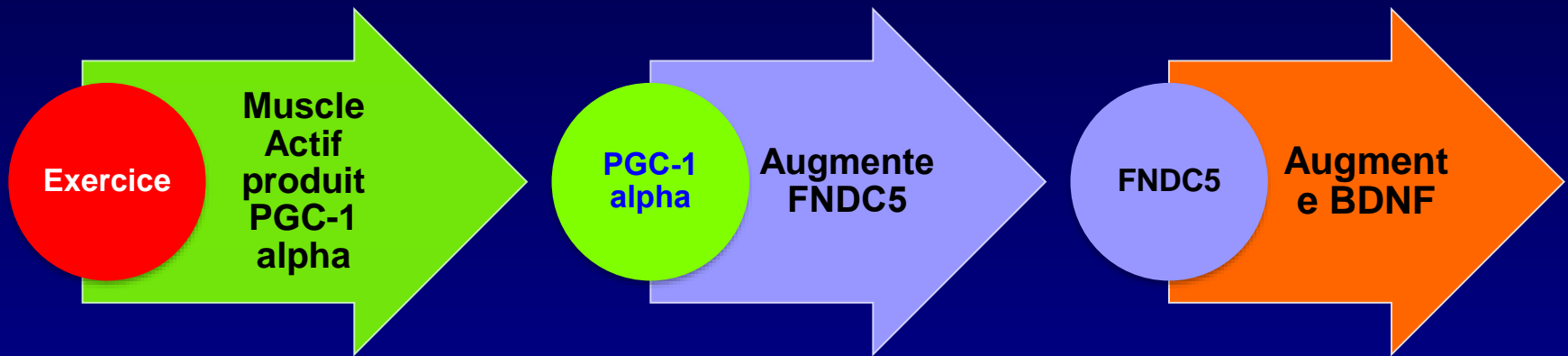
---

Ajouté au Lithium dans la dépression bipolaire:

- Evaluation
  - Expression du gène du PGC-1alpha
  - Fonctionnement mitochondrial
  - BDNF
  - IRMf des circuits cérébraux
  - Cognition

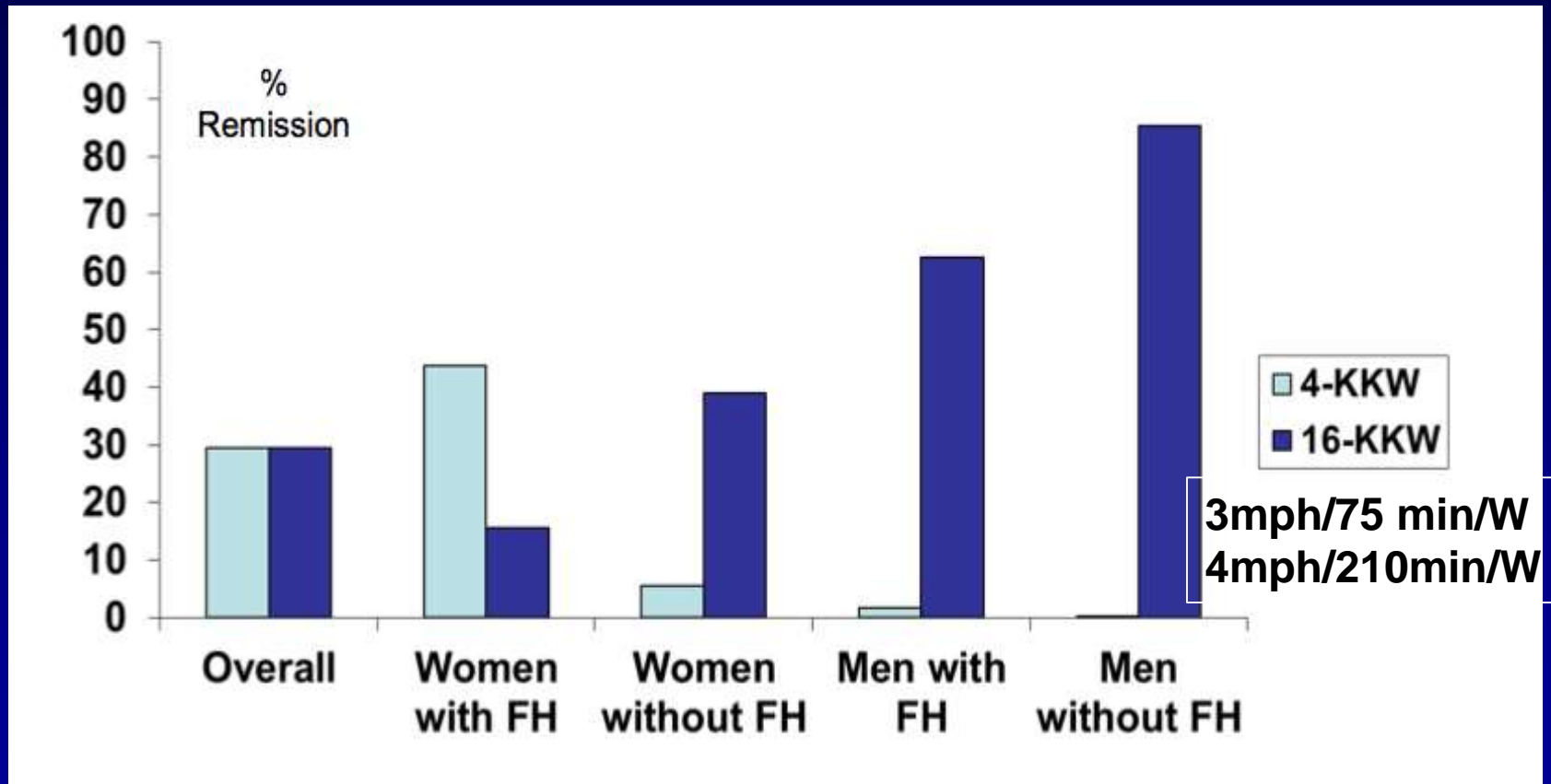
# Exercice

---



**BDNF: fertilisant du cerveau**  
**Aide les nouveaux et les vieux neurones**  
**Les Nouveaux neurones aident à réfléchir**

# Exercice dans le TDM: Sex et Histoire Familiale



FH= Family history of mental illness; KKW=kilocalories/kg/week  
Trivedi et al. J Clinical Psychiatry 2011;72(5):677-684

# **Autres Traitements Ciblant la Mitochondrie**

---

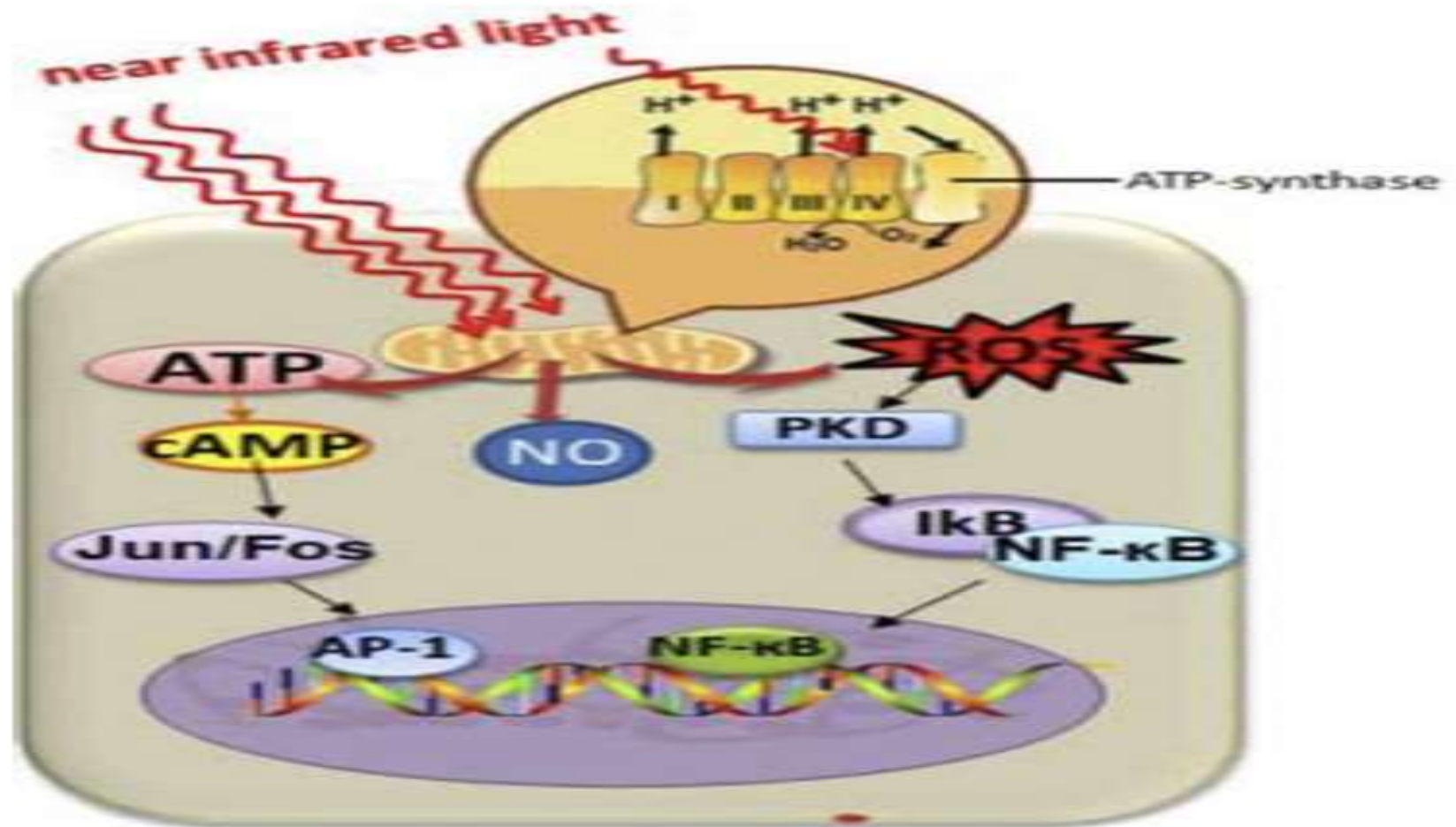
**Transcranial  
Near-Infrared Light**

# Transcranial Near-Infrared Light

---

- Traverse la boîte crânienne
- Stimule les mitochondries:
  - Amène les photons à la cytochrome oxidase
  - Protège les neurones
  - Anti-inflammatoire
- Données Préliminaires pour le TDM
- Pas d'études dans la dépression bipolaire

# Near Infrared Light for Depression





Schiffer *et al.* *Behavioral and Brain Functions* 2009



# Chaîne de Transport d'Electrons: Cible thérapeutique dans le TBP

---

- **N-Acétyl-Cystéine**
- **Acétyl-L-Carnétyl**
- **Alpha Lipoic Acide**
- **Coenzyme Q10**
- **Créatine**
- **Acides Gras Oméga-3**

# Conclusion

---

- Mitochondries comme cible du Trouble bipolaire
- PPARS et PGC-1 alpha
- Nouvelles Perspectives Thérapeutiques
  1. Médicaments Anti-diabétiques et Anti-cholestérols
  2. Exercice
  3. Radiation Transcrânienne de Lumière pré-Infra-rouge
  4. Autres: NAC,...