fondation
-fondamental.org
Innover pour vaincre les maladies mentales



Troubles Bipolaires : Les avancées de la recherche en 2026

Le réseau des Centres Experts Troubles Bipolaires FondaMental : rendre possible l'innovation en psychiatrie



Emilie Olié

Professeur de psychiatrie à l'Université de Montpellier et co-coordinatrice du réseau Centres Experts Troubles Bipolaires (Fondation FondaMental)

Le trouble bipolaire illustre parfaitement l'un des défis majeurs de la psychiatrie : c'est une pathologie complexe et hétérogène, où chaque parcours est unique. Si le siècle dernier a permis d'en identifier les caractéristiques cliniques, les progrès récents de la recherche ouvrent désormais la voie vers une transformation profonde du diagnostic et de la prise en charge. Un enjeu d'autant plus crucial que près d'un tiers des patients reste encore symptomatique malgré les traitements existants.

Aujourd'hui, la recherche explore simultanément de multiples dimensions (génétiques, immunitaires, métaboliques, neurodéveloppementales et cérébrales) afin de mieux caractériser les profils biologiques et cliniques qui sous-tendent la variabilité des troubles bipolaires. Ces avancées offrent la perspective d'une psychiatrie de précision, où la combinaison des données biologiques, cliniques et comportementales pourrait, demain, permettre de mieux prédire l'évolution de la maladie, d'adapter les traitements à chaque profil et de réduire le retard diagnostique encore observé.

Mais la psychiatrie de précision ne se limite pas à l'identification de marqueurs biologiques. Elle implique également de repenser les stratégies thérapeutiques pour mieux prendre en compte les comorbidités psychiatriques et somatiques, accompagner l'adhésion aux traitements, et tenir compte de l'environnement social ainsi que de la trajectoire personnelle de chacun, afin de proposer des parcours de soin réellement adaptés à chacun.

Ce livre numérique présente, de manière accessible, la richesse et la diversité de ces recherches, et met en lumière des innovations concrètes pour améliorer la qualité de vie des patients. Il illustre notamment le rôle central de la cohorte FACE-BD (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder), l'une des plus grandes cohortes mondiales de personnes vivant avec un trouble bipolaire. Grâce à la participation active des patients, cette cohorte permet de mieux comprendre la diversité des trajectoires, d'identifier des facteurs influençant l'évolution de la maladie et d'évaluer les comorbidités, tout en guidant le développement de stratégies thérapeutiques plus personnalisées et mieux ciblées. En rendant ces avancées accessibles à tous, ce livre offre un regard inédit sur la psychiatrie moderne et sur le potentiel concret de la recherche pour transformer la prise en charge et la qualité de vie des personnes concernées.

Le défi est désormais double : poursuivre l'innovation scientifique et veiller à ce que ces avancées bénéficient rapidement et équitablement à tous. Pour chaque patient, chaque famille et chaque soignant, c'est un espoir tangible : celui d'une prise en charge plus précise, plus efficace et plus humaine. La psychiatrie de demain se construit dès aujourd'hui, grâce à la convergence de la science, de l'innovation et de l'engagement des patients, avec l'ambition de transformer concrètement la vie de ceux qui vivent avec un trouble bipolaire.



Dominique Guillot

Président Argos 2001



Dr Eliane Melon

Vice-Présidente Argos 2001

Vivre avec un trouble bipolaire représente une trajectoire unique propre à chacun. Si nous n'en sommes plus au siècle dernier, qui a cependant enregistré quelques progrès dans les soins, aujourd'hui le retard de diagnostic est encore de huit à dix ans. Et quand le diagnostic est établi, la prise en charge adaptée dépend de nombreux facteurs, dont l'acceptation par le patient lui-même et ses proches, d'être atteint d'une « maladie mentale », tant la stigmatisation de ces pathologies est encore forte dans notre société. S'ajoute à ce fardeau, la peur de ce que l'on ne connait pas, la méconnaissance ou l'ignorance de la pathologie, mais aussi le contexte sociétal, la localisation géographique ...Autant de facteurs qui s'accumulent et sont pourvoyeurs de retard à une prise en charge correcte à la recherche d'une stabilité voire d'un rétablissement.

Encore faudrait-il que notre système de soins soit adapté et puisse répondre à la demande en cette période particulièrement difficile où une personne sur cinq souffrira au cours de sa vie d'une maladie psychique... Or, toute perte de temps équivaut à une perte de chances pour le patient et pour son entourage...nous en sommes conscients.

Ainsi, aujourd'hui, les patients qui sont soignés et vivent au mieux avec le trouble, suivent, comme leurs proches, avec attention les apports de la recherche en psychiatrie, qui a fait des progrès considérables ces dernières années. Ils utilisent déjà les outils numériques mis à leur disposition par les professionnels de santé qui leur permettent d'être suivis à distance, et ils fréquentent assidument les groupes de parole de notre association pour bénéficier du savoir expérientiel de leurs pairs. Tous, patients et proches, sont avides de connaitre les dernières avancées de la recherche dans le domaine de la psychiatrie et d'en retirer les bénéfices pour eux-mêmes, quand il existe déjà des solutions abouties comme pour le diagnostic de la dépression bipolaire ou la détermination de la réponse au lithium propre à chacun.

Depuis des années, les personnes concernées par un trouble bipolaire de notre association ont participé aux divers protocoles de recherche qu'on leur proposait, véritables acteurs de la recherche aux côtés de ceux à qui ils ont accordé leur confiance et leurs espoirs. Quand la psychiatrie de précision est à notre portée, et bientôt la psychiatrie personnalisée, c'est un formidable espoir pour ceux qui souffrent de cette pathologie et pour leurs descendants.

C'est aussi un avantage majeur pour la société qui n'aura plus à supporter le coût de ces maladies, mais pourra, au contraire, bénéficier du formidable potentiel des personnes concernées par un trouble bipolaire. Il suffit pour le croire de regarder en arrière et voir ce que d'autres personnes fameuses concernées par un trouble bipolaire dans le passé ont laissé comme traces dans l'Histoire.

ARGOS 2001

Contexte et état des connaissances

Enjeu majeur de santé publique du 21e siècle, les troubles bipolaires sont des pathologies qui se soignent et qui font partie des troubles de l'humeur. Ils se caractérisent par la survenue de très grandes modifications de l'humeur, de l'énergie et du comportement, pouvant durer quelques jours, semaines ou mois. Auparavant dénommée « maladie maniaco-dépressive » car définie par l'alternance d'épisodes d'excitation maniaque et de dépression, les manuels de classification diagnostic les appellent troubles bipolaires pour bien montrer leur grande hétérogénéité. Cette maladie débute le plus souvent chez les jeunes adultes (45 % des cas débutent avant l'âge de 17 ans). L'association des troubles bipolaires avec la créativité, les réalisations professionnelles, politiques et organisationnelles sont amplement documentés. Néanmoins, la plupart des personnes concernées ont une invalidité importante liée à la maladie, avec des difficultés de fonctionnement et d'importantes associations à des maladies somatiques qui grèvent le pronostic vital.

Outre l'impact sociétal de ces troubles, ils ont aussi un impact économique important, estimé à 202 Milliards $ en 2015 aux USA. En France, le coût direct par patient est estimé à 6910 € par an (Laidi et al, 2022). Malgré le fort impact personnel, sociétal et économique des troubles bipolaires, le soutien à la recherche et l'innovation qui pourrait améliorer la pronostic de ces troubles, reste très faible, non seulement par rapport aux financements des maladies neuro dégénératives ou des cancers, mais aussi par rapport aux financements de la recherche sur d'autres maladies mentales pourtant très peu soutenues puisque la recherche en psychiatrie en France ne bénéficie que de 2 à 4% des financements comparés à plus de 15% dans les pays anglo-saxons. Or, les progrès réalisés depuis ces dernières décennies dans la compréhension des causes des troubles bipolaires permettent d'espérer, si on nous en donne les moyens, de transformer les stratégies diagnostiques et thérapeutiques de ces troubles.

Challenges

En 2026, les grands enjeux auxquels doivent répondre la recherche sur les troubles bipolaires sont :

- La compréhension précise du rôle des facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement, la progression et la survenue des comorbidités somatiques et psychiatriques des troubles bipolaires pour pouvoir les enrayer plus efficacement.

- La découverte de biomarqueurs diagnostiques objectifs du trouble bipolaire qu'ils soient biologiques, imagerie ou digitaux permettront de réduire le retard au diagnostic des troubles bipolaires qui est en moyenne de 10 à 15 ans après un premier épisode thymique, mais aussi de prédire la réponse au traitement, et de suivre l'évolution de la maladie.

- Le démembrement de l'hétérogénéité clinique et biologique des troubles bipolaires qui empêche la précision du diagnostic et le développement de stratégies thérapeutiques ciblées sur les mécanismes de la maladie

- Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qu'elles soient médicamenteuses, psychothérapeutiques et/ d'hygiène de vie qui permettent d'améliorer l'efficacité des réponses thérapeutiques qui aujourd'hui ne soignent avec efficacité qu'un tiers des patients, alors qu'un tiers d'entre eux reste symptomatiques et un tiers ne réponde pas aux traitements.

Il est également essentiel que la connaissance des troubles bipolaires s'améliore au sein du grand public comme dans les populations concernées (patients, proches, soignants) pour que cette maladie soit reconnue par tous comme une maladie comme les autres, avec un terrain prédisposant, des facteurs modificateurs et des stratégies thérapeutiques qui seront d'autant plus efficaces que proposées tôt et de manière personnalisée.

Etat des connaissances

Les troubles bipolaires sont des pathologies hétérogènes sur le plan clinique et biologique, dues à l'interaction entre facteurs de vulnérabilité génétique et environnementaux.

Les recherches montrent que la génétique joue un rôle majeur. Hormis certains cas particuliers liés à un gène unique identifiable, les études les plus récentes ont montré que le terrain génétique des troubles bipolaires est polygénique, caractérisé par de très nombreux facteurs génétiques ayant chacun un effet mineur.

De fait, l'implication de plus de 60 marqueurs génétiques ont été associés aux troubles bipolaires: gènes touchant les canaux ioniques, la neuroplasticité, les systèmes de neurotransmission et neurodéveloppementaux et les réponses immunitaires.

L'environnement et les expériences de vie jouent également un rôle, et peuvent servir de levier de prévention (éviter les toxiques, adapter son rythme de vie, apprendre à se prémunir du stress...). Ces facteurs environnementaux surviennent tout au long de la vie des patients, comme les infections et la pollution dès la période périnatale, les traumatismes sévères pendant l'enfance, la consommation de cannabis à l'adolescence, certaines pathologies médicales comme les maladies auto-immunes ou endocriniennes et une mauvaise hygiène de vie. Les facteurs déclenchants environnementaux comme les changements de saison ou les modifications du rythme circadiens sont bien connus. Les études d'imagerie cérébrale ont clairement montré le rôle d'anomalies du système limbique qui joue un rôle clé dans le contrôle des émotions.

De nombreux facteurs dont l'inflammation chronique et les anomalies des cellules immunitaires ont été décrites au cours des différentes phases du trouble bipolaire, chez près de 40% des patients. Cette inflammation mesurable au niveau sanguine, digestive et au niveau du système nerveux central déclenche des anomalies des neurotransmetteurs comme la dopamine ou la sérotonine qui jouent un rôle clé pour la régulation des émotions, augmentent la perméabilité des barrières cérébrales et contribuent aux anomalies structurales et fonctionnelles observées dans le système nerveux central au cours du trouble bipolaire. Le stress et les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire augmentent également inflammation et stress oxydatif, majorant ainsi le risque de rechutes.

D'autres anomalies touchent les mitochondries qui sont des organelles intra cellulaires responsables de la fabrication de l'énergie cellulaire, vitale pour l'activité neuronale, la plasticité et la résilience. Une meilleure connaissance de l'ensemble de ces données, de ces mécanismes doit permettre de découvrir de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques.
Les nouveaux traitements peuvent être divisés en trois domaines que sont le style de vie, les approches psychologiques et biologiques. De nombreuses études ont montré l'impact d'une modification du style de vie pour améliorer le pronostic, par exemple, l'arrêt du tabac, l'activité physique régulière et une alimentation saine en particulier celle des régimes méditerranéens.

En termes de thérapies psychologiques, les efforts récents ont porté sur la digitalisation des stratégies thérapeutiques pour faciliter l'accès aux soins. Les outils utilisés peuvent être des applications, des outils d'auto-évaluation, des interventions psychosociales comme la psycho-éducation, la remédiation cognitive ou les thérapies cognitives. En ce qui concerne les médicaments, de nombreuses études ont confirmé que le Lithium demeure le traitement le plus efficace pour les troubles bipolaires.

De nombreuses nouvelles stratégies sont en cours d'étude comme les anti-inflammatoires, et les traitements ciblant le syndrome métabolique ou stimulant le fonctionnement des mitochondries. Toutes ces études sont réalisées en adjonction du traitement classique et il faut encore faire de la recherche pour conclure définitivement à leur efficacité et savoir quels patients pourront en bénéficier.

Les avancées françaises de la recherche sur les troubles bipolaires

Les équipes françaises ont contribué à une meilleure compréhension du trouble bipolaire avec de nombreuses découvertes majeures réalisées en particulier à partir des données réunies dans le cadre de la cohorte FACE-BD (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Patients) de patients bipolaires recrutés à l'issue des bilans en centres experts bipolaires (voir pour revue Leboyer et al, 2022) coordonnée par la fondation FondaMental. La cohorte FACE-BD, l'une des plus grandes cohortes de patients bipolaires au monde (plus de 5000 patients), est une source très importante d'information pour mieux comprendre le trouble bipolaire qui a permis pour partie de générer les résultats décrits ci-dessous. Nous résumons ci-dessous les principaux résultats obtenus par les équipes de la Fondation FondaMental.

Sommaire

1. Des clés pour mieux comprendre les origines des troubles bipolaires

GÉNÉTIQUE

- Troubles bipolaires : la plus grande étude génétique jamais menée 9
- Le Score de Risque Polygénique : une clé de compréhension ? 10
- Mieux comprendre le vieillissement cellulaire accéléré 11

IMAGERIE

- Variations de l'humeur : le rôle des réseaux cérébraux 12
- Un sous-type de trouble bipolaire associé à des particularités du plissement cortical 13

IMMUNOPSYCHIATRIE

- Trouble bipolaire : vers l'identification de marqueurs immunitaires ? 14
- Immunopsychiatrie : des premiers résultats encourageants pour l'interleukine-2 15

MÉTABOLISME

- Les mitochondries au cœur des dérégulations métaboliques et inflammatoires 16

2. Vers une prise en charge globale

- Mieux comprendre les troubles bipolaires par le prisme du neurodéveloppement 19
- Maltraitances infantiles et comorbidités somatiques dans le trouble bipolaire 20
- Migraine et troubles bipolaires : vers un phénotype clinique spécifique ? 21
- Une approche prometteuse pour lutter contre la perception d'exclusion sociale 22

3. Innovations organisationnelles

- FACE-BD : suivre et comprendre le trouble bipolaire à grande échelle 24
- Passport BP : un plan de soin personnalisé et des outils numérique pour améliorer le suivi 25

4. Références 26



1 DES CLÉS POUR MIEUX COMPRENDRE LES ORIGINES DES TROUBLES BIPOLAIRES

GÉNÉTIQUE



Troubles bipolaires : la plus grande étude génétique jamais menée

Une étude internationale d'envergure

Les facteurs génétiques sont connus pour jouer un rôle majeur dans le risque de développer un trouble bipolaire. On estime en effet que 60% à 80% du risque de développer la maladie pourrait provenir de différences génétiques entre les individus. Plusieurs études ont déjà été réalisées sur de très grandes cohortes, en comparant les personnes atteintes de troubles bipolaires à d'autres qui n'ont pas la maladie, et identifiant ainsi de nombreuses variations génétiques plus fréquentes chez les personnes malades. Cependant, la plupart des études ont jusqu'à présent été réalisées sur des populations d'origine européenne sans tenir compte de la diversité génétique des populations présentes sur d'autres continents. Or, la fréquence de ces variations génétiques varie entre les populations éloignées géographiquement.

Au sein du consortium international Psychiatric Genomics Consortium Bipolar Disorder Working Group, regroupant 79 cohortes, nous avons réalisé la plus grande étude génétique jamais réalisée dans les troubles bipolaires en comparant plusieurs millions de variations génétiques entre plus de 158 000 patients avec un trouble bipolaire (dont des patients aujourd'hui suivis en Centre Expert FondaMental) et presque 2,8 millions de personnes non malades d'origine européenne, est-asiatique, afro- et latino-américaines.

Identification de variations génétiques pouvant entraîner un risque sept fois supérieur de développer un trouble bipolaire

Nous avons ainsi identifié 298 régions du génome (autrement dit le « code génétique ») dans lesquelles les variations génétiques étaient plus fréquentes chez les personnes atteintes d'un trouble bipolaire, dont au moins une spécifique pour les populations d'origine asiatique.

L'étude des gènes identifiés dans ces régions met en lumière l'importance des synapses, les zones de communication entre les neurones, et de certains mécanismes biologiques, comme ceux impliquant la dopamine et le calcium, ou encore le développement des interneurones GABA (responsables de la régulation des « idées noires »).

L'analyse combinée de l'ensemble des variations génétiques associées au trouble bipolaire dans ces cohortes a révélé que les individus porteurs d'un nombre élevé de ces variations génétiques présentent un risque de développer la maladie sept fois supérieur à ceux qui ont le moins de variations. Bien que ces données ne soient pas encore assez précises pour être utilisables à des fins de diagnostic dans la population générale, elles ont permis d'établir une liste de 36 gènes crédibles pour expliquer les troubles bipolaires.

L'analyse de ces gènes a montré que 15 d'entre eux interagissent avec des traitements médicamenteux et pourraient servir de cible pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées. Ils pourraient également être utilisés comme biomarqueurs pour permettre de suivre l'évolution de la maladie et la réponse aux traitements de manière précise. Ces nouvelles données pourront améliorer la prise en charge des patients en nous permettant de mieux comprendre leur maladie et d'ainsi pouvoir adapter les traitements de chaque patient selon ses besoins.

Stéphane Jamain

Directeur de Recherche à l'Inserm et co-responsable de l'équipe de Neuropsychiatrie Translationnelle à l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) à Créteil.




Le Score de Risque Polygénique : une clé de compréhension ?

Mieux comprendre l'influence de la génétique dans les troubles bipolaires

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique complexe, avec une forte composante génétique : avoir un proche (parents, fratrie) atteint augmente fortement le risque d'être soi-même concerné. En revanche, il n'existe pas un seul « gène du trouble bipolaire ». En réalité, ce risque est lié à une multitude de petites variations génétiques qui, chacune, n'ont qu'un effet minime.

Pour mieux comprendre ce risque, on peut calculer ce qu'on appelle un score de risque polygénique (en anglais polygenic risk score, ou PRS) : c'est une estimation du risque génétique d'une personne à développer une maladie. En bref, ce score est calculé à partir de l'addition des nombreux petits effets des variants génétiques impliqués dans la maladie. Il ne s'agit pas d'un test prédictif absolu, mais plutôt d'un indicateur statistique : plus le score est élevé, plus la probabilité d'appartenir à un groupe « à risque » est grande.

Dans les troubles psychiatriques, et en particulier dans les troubles bipolaires, on remarque que les personnes malades ont non seulement un score de risque polygénique d'avoir un trouble bipolaire supérieur à celui de la population générale, mais ont également un score de risque polygénique d'avoir une schizophrénie ou un trouble dépressif caractérisé supérieur à celui de la population générale. En d'autres termes, on retrouve plus fréquemment les variations génétiques associées à d'autres troubles psychiatriques chez les personnes avec un trouble bipolaire que dans la population générale.

Nos chercheurs ont analysé les données de 852 patients issues de la base FACE-BD (FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders). Pour chacun des patients qui ont participé à l'étude, nous avons calculé le score de risque polygénique associé au trouble bipolaire, à la schizophrénie, aux troubles dépressifs et aux troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Puis nous avons étudié les associations entre les quatre scores de risque polygénique et l'expression clinique de la maladie, comme le type de trouble bipolaire, l'évolution (nombre d'épisodes au cours de la vie …), les comorbidités avec des addictions ou des troubles anxieux, ainsi que certaines caractéristiques à l'âge adulte comme la régulation émotionnelle ou l'impulsivité.

TDAH et trouble bipolaire : un terrain génétique commun

Les analyses réalisées avec des modèles statistiques complexes montrent plusieurs résultats nouveaux. Premièrement, le score de risque polygénique pour le TDAH augmente les symptômes d'impulsivité et d'inattention rapportés dans l'enfance par les participants, mais aussi le risque d'être exposé à des maltraitances dans l'enfance. Ces symptômes de TDAH rapportés dans l'enfance augmentent alors le risque de présenter une plus grande impulsivité et une dysrégulation émotionnelle plus marquée à l'âge adulte. Finalement, ces deux derniers aspects de fonctionnement augmentent la sévérité du trouble bipolaire en termes de présence de cycles rapides, de troubles anxieux associés ou de suicidalité.

Il faut insister sur une limite importante : même si la relation est réelle, le pouvoir prédictif du score de risque polygénique reste faible. En d'autres termes, on ne peut pas utiliser ce type de test pour prédire avec fiabilité si une personne va développer un trouble bipolaire ou quelles caractéristiques cliniques aura ce trouble. Pour progresser, il faudrait élargir considérablement les cohortes pour lesquelles nous pouvons combiner les données génétiques et d'autres informations comme l'exposition à certains

environnements, les expériences de vie ou les données biologiques afin d'obtenir des outils plus performants pour la prévention ou le diagnostic. C'est un des enjeux du programme de recherche en Psychiatrie de Précision **PEPR PROPSY**.

En résumé, cette étude permet de faire un pas de plus vers la compréhension de l'héritabilité du trouble bipolaire et de son lien avec d'autres troubles comme le TDAH. Elle permet également de montrer un lien entre ces facteurs génétiques et l'exposition à des facteurs de risque environnementaux comme la maltraitance dans l'enfance. Mais pour l'instant, il s'agit d'un outil de recherche, et non d'un outil clinique utilisable dans la vie courante. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir ces résultats, dans le but de favoriser une prise en charge précoce des personnes à risque de troubles bipolaires, et ainsi contribuer à améliorer leur qualité de vie.

Bruno Etain

Professeur de Psychiatrie à l'Université Paris Cité et coordinateur des Centres Experts Bipolaire de la Fondation FondaMental

Stéphane Jamain

Directeur de Recherche à l'Inserm et co-responsable de l'équipe de Neuropsychiatrie Translationnelle à l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) à Créteil.



Mieux comprendre le vieillissement cellulaire accéléré

Le vieillissement cellulaire accéléré dans les troubles bipolaires est un sujet de plus en plus étudié puisqu'il permettrait d'expliquer la diminution de 10 à 15 ans de l'espérance de vie observée dans ces troubles. Comprendre ce processus est un enjeu majeur de recherche qui permettrait ainsi d'améliorer l'espérance de vie de ces patients.

Dans une précédente étude conduite sur 130 patients atteints de troubles bipolaires, notre équipe avait identifié un sous-groupe d'individus d'âge jeune qui présentait une accélération du vieillissement cellulaire – comparativement à d'autres individus du même âge – grâce à la mesure d'un marqueur du vieillissement : la longueur des télomères. Les télomères sont des séquences répétées de l'ADN situées aux extrémités des chromosomes. Leur longueur diminue naturellement avec l'âge. Cependant, la diminution trop importante de cette longueur dans ce sous-groupe de jeunes individus représente un signe de vieillissement cellulaire prématuré.

Dans la présente étude, nous avons tout d'abord tenté de répliquer cette observation dans un échantillon plus important de 542 patients atteints de troubles bipolaires issus du réseau national des Centres Experts de la Fondation Fondamental. Nous avons de nouveau identifié un sous-groupe de jeunes individus avec une longueur des télomères plus faible, ce qui indique un vieillissement cellulaire prématuré par rapport à d'autres patients d'âge similaire. Ce résultat suggère l'existence de facteurs pouvant expliquer le vieillissement cellulaire observé chez certains jeunes patients.

Puis, afin de mieux comprendre la diminution de la longueur des télomères dans ce sous-groupe de patients, nous avons analysé différents gènes connus pour être liés soit à l'âge, soit à la longueur des télomères. Un gène, POT1, a été observé pour la première fois comme étant sous-exprimé spécifiquement dans ce sous-groupe de jeunes patients. Ce gène permet la synthèse d'une protéine appartenant à un complexe composé de 6 protéines et qui est appelé complexe Shelterin. Ce complexe a pour principal rôle de maintenir la longueur des télomères. L'hypothèse expliquant cette découverte est la suivante : la diminution de l'expression du gène POT1 déstabiliserait le complexe Shelterin et l'empêcherait de remplir correctement son rôle. Si ce complexe ne remplit pas son rôle efficacement, on observerait alors une diminution de la longueur des télomères.

Cette étude permet donc d'offrir une nouvelle hypothèse pouvant expliquer le vieillissement cellulaire prématuré observé chez une partie des patients souffrant de troubles bipolaires et permet ainsi d'étendre les pistes de recherche.

Luana Spano

Doctorante en Biologie Moléculaire, INSERM UMRS 1144

IMAGERIE



Variations de l'humeur : le rôle des réseaux cérébraux

Dans cette étude menée avec Sidney Krystal de la Fondation Rothschild et Josselin Houenou (INSERM, Neurospin, Fondation Fondamental, AP-HP), nous avons découvert des anomalies de la connectivité fonctionnelle entre différentes régions cérébrales chez les patients atteints de troubles bipolaires, en fonction de leur état d'humeur, dépressif ou maniaque.

La connectivité fonctionnelle se réfère à l'idée que les fonctions cérébrales ne dépendent pas simplement de régions spécifiques du cerveau, mais de l'échange et de la communication entre ces régions. Contrairement à l'ancien modèle « localisationniste » du début du XIXe siècle, qui attribuait chaque fonction cognitive à une région précise du cerveau (que l'on retrouve dans l'expression « la bosse des maths »), cette approche met l'accent sur les connexions entre les différentes parties du cerveau. Ces connexions jouent un rôle crucial en amplifiant ou réduisant les signaux cérébraux et en favorisant le « dialogue » entre les régions cérébrales à un moment donné. Cela permet l'émergence de fonctions complexes qui ne pourraient pas être réalisées par des régions isolées du cerveau. En d'autres termes, le cerveau est un ensemble extrêmement dynamique qui fonctionne de manière intégrée : comme l'écrivait Aristote, « le tout est supérieur à la somme des parties ».

Dans cette étude, nous avons utilisé l'IRM fonctionnelle au repos pour examiner la connectivité de l'amygdale, une région clé pour les émotions, dont une altération du fonctionnement a été mise en évidence chez les patients avec un trouble bipolaire. En revanche, à ce jour, aucune étude ne s'était intéressée à la connectivité des sous-noyaux de l'amygdale, qui selon les études précliniques seraient impliqués dans le codage des émotions positives et négatives, en fonction de l'état d'humeur des patients. En effet, les troubles bipolaires, qui concernent entre 1 et 2,5% de la population, se caractérisent par une alternance entre des phases d'excitation intense (manie) et de dépression. Mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ces changements d'humeur pourrait permettre de mieux les anticiper, et ainsi de réduire la fréquence et l'intensité des symptômes aigus.

Grâce à un échantillon de 127 patients provenant de trois centres (Neurospin/Créteil, Grenoble et Genève), nous avons pu distinguer des profils de connectivité fonctionnelle différents entre les patients présentant des symptômes dépressifs et ceux présentant des symptômes maniaques. Nous avons découvert que les patients dépressifs avaient une connectivité réduite entre le noyau latéral de l'amygdale droite et l'hippocampe (antérieur et postérieur), tandis que les patients (hypo)maniaques montraient une connectivité accrue entre le noyau médial de l'amygdale gauche et la partie ventrale du noyau accumbens.

Ces résultats nous permettent de mieux comprendre les variations de l'humeur dans le trouble bipolaire et ouvrent de nouvelles pistes pour le diagnostic et le traitement de cette maladie. En particulier, des techniques de neuromodulation non invasives, comme le neurofeedback, pourraient cibler ces circuits cérébraux afin de réduire les fluctuations de l'humeur chez les patients. Plusieurs recherches en ce sens sont en cours dans notre laboratoire (Laboratoire Neurospin/INSERM U955, équipe PsyBrain).

Pauline Favre

PhD, INSERM U955, équipe NeuroPsychiatrie Translationnelle, plateforme de neuroimagerie Neurospin, CEA - Paris Saclay, Fondation FondaMental



Un sous-type de trouble bipolaire associé à des particularités du plissement cortical

Les troubles bipolaires font partie des troubles de l'humeur et sont caractérisés par une alternance d'épisodes dépressifs et de phases d'excitation. Les troubles bipolaires touchent entre 1 et 2,5 % de la population, soit entre 650 000 et 1 650 000 personnes et débutent en général entre 15 et 25 ans. Les troubles bipolaires présentent des formes très variées, si bien qu'il est indispensable de proposer de nouvelles méthodes pour améliorer l'identification de sous-groupes homogènes de patients souffrant de cette pathologie afin d'améliorer notre capacité à proposer des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Dans cette perspective, l'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires semble particulièrement pertinente. Dans une étude menée à l'Institut de Neurosciences de La Timone à Marseille (CNRS/ Aix-Marseille Université) en collaboration des équipes du réseau de la Fondation FondaMental, du CEA de Neurospin, (Paris Saclay, France) et des universités Paris Descartes (Paris, France), San Diego (Californie- USA), Mainz (Allemagne), Galway (Irlande), Milan (Italie) et Vérone (Italie), cette hypothèse a été vérifiée à l'aide d'un marqueur indirect, mais robuste, des processus neurodéveloppementaux: les sulcal pits.

L'anatomie du cerveau se divise en plusieurs lobes cérébraux (frontal, occipital, pariétal…). Chaque lobe est lui-même composé de différentes circonvolutions, qui rassemblent un ensemble de plis délimités par des sillons. C'est cette architecture qui donne au cerveau son aspect plissé. Les sulcal pits sont définis comme les points les plus profonds de ces sillons, qui seraient les premiers à se développer embryologiquement. La forme, le nombre et la profondeur de ces sulcal pits permet de mesurer le repliement progressif du cortex cérébral et sont donc des marqueurs fiables pour distinguer des patterns des troubles neurodéveloppementaux.

Les données rétrospectives d'imagerie cérébrale provenant de 261 patients bipolaires et de 251 participants contrôles ont été analysées et ont révélé un pattern de sulcal pits, à la fois à l'échelle globale du cerveau, mais aussi à une échelle plus locale, qui distingue clairement le groupe de patients bipolaires présentant un phénotype neurodéveloppemental (début précoce et/ou caractéristiques psychotiques au cours des épisodes) de celui ne présentant pas ce phénotype et du groupe de contrôles sains.

Ces résultats suggèrent que des marqueurs de morphométrie cérébrale pourraient être précieux pour aider à mieux comprendre la physiopathologie des troubles bipolaires. Ce travail va permettre de proposer des classifications de la pathologie basées sur des hypothèses et des marqueurs biologiques.

Antoine Lefrere

Responsable du Centre Expert Bipolaire de l'APHM, chercheur à l'Institut de Neurosciences de La Timone (Aix-Marseille Université), membre de l'Alliance FondaMental



Trouble bipolaire : vers l'identification de marqueurs immunitaires ?

Chez de nombreux patients atteints de troubles bipolaires, on observe des perturbations du système immunitaire, notamment des altérations des lignées cellulaires immunes. Parmi celles-ci, les cellules tueuses natural killer (NK) jouent un rôle central dans la réponse immunitaire innée, la première ligne de défense de l'organisme contre toute agression potentielle. Les cellules NK sécrètent des médiateurs inflammatoires pour activer la réponse immunitaire. De plus, elles éliminent les cellules indésirables pour l'organisme, qu'elles soient infectées par un virus ou cancéreuses.

Les cellules NK assurent des fonctions physiologiques importantes comme la protection du fœtus pendant la grossesse, dans la tolérance au soi (qui prévient les attaques immunitaires contre son propre organisme), et la défense contre tout agent extérieur au placenta. Elles jouent donc un rôle crucial dans le déroulement normal des premières phases du neurodéveloppement. Ces propriétés en ont fait un candidat de premier plan pour mieux comprendre les processus immunitaires observés dans une pathologie psychiatrique comme le trouble bipolaire, où des dysfonctionnements des réponses immunitaires anti-infectieuses et les processus inflammatoires qui pourraient en découler ont été amplement rapportés.

Des chercheurs de la Fondation FondaMental et du centre d'immunologie et des maladies infectieuses de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris ont récemment publié dans la revue scientifique Neuroscience Applied un état des lieux des différents aspects des cellules NK dans le trouble bipolaire, et les ont comparés à d'autres pathologies psychiatriques comme les schizophrénies, la dépression et les troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Dans les troubles bipolaires et les TSA, les cellules NK montrent une activation permanente anormale, comme si elles étaient soumises à des stimulations constantes. Les auteurs ont aussi montré l'existence d'anomalies fonctionnelles tel qu'un état d'épuisement cellulaire et la surexpression d'un récepteur de ces cellules que l'on ne rencontre quasi exclusivement que lors d'une infection virale par le cytomégalovirus, un virus de la famille de l'herpès ou de la varicelle. Le plus intriguant était le fait que les patients étudiés n'avaient aucun stigmate d'infection par cet agent ou par d'autres agents infectieux connus pour être impliqués dans le développement des pathologies psychiatriques. Cette constatation, réalisée pour la première fois, pose la question d'une origine infectieuse qui reste à déterminer pour ces maladies psychiatriques, ou celle d'un possible processus neurodéveloppemental commun à différentes maladies comme les psychoses ou les troubles du spectre autistique.

D'autres études, menées par les chercheurs des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor (Créteil), ont également montré l'implication des molécules HLA non-classiques, dans le trouble bipolaire. Les molécules HLA classiques sont disposées à la surface des cellules et permettent au système immunitaire de différencier les cellules du soi et du non-soi. Toute cellule ayant des molécules HLA modifiées sera dont considérée comme un envahisseur potentiel et sera détruite par les cellules NK. Dans ces travaux, les chercheurs de Créteil ont souligné qu'une forte expression de HLA-DR, associée à un faible taux de cellules NKp30, semble être spécifique aux troubles bipolaires, ou du moins ne pas être observée avec de telles amplitudes chez les patients atteints de schizophrénie ou de TSA étudiés dans des conditions similaires.

Bien que les cellules NK soient encore insuffisamment étudiées dans les troubles psychiatriques, leur rôle semble crucial. Des approches d'immunothérapies basées sur leur utilisation et déjà éprouvées dans d'autres contextes cliniques comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques (les cellules qui sont à l'origine de toutes les cellules sanguines de notre corps), pourraient offrir de nouvelles perspectives de traitement.

Ryad Tamouza

Chercheur et immunologiste (UPEC, H.U. Henri Mondor, Fondation FondaMental)



Immunopsychiatrie : des premiers résultats encourageants pour l'interleukine-2

En 2025, nous avons publié une étude dans le cadre du projet européen H2020 MOODSTRATIFICATION, menée avec l'AP-HP. Elle explorait une piste innovante pour traiter la dépression bipolaire : stimuler le système immunitaire avec une faible dose d'interleukine-2 (IL-2). Cette molécule, naturellement produite par le corps, agit en augmentant le nombre de lymphocytes T régulateurs (Tregs), des cellules clés du système immunitaire qui protègent notre corps contre les réactions inflammatoires excessives et le développement de maladies auto-immunes.

En effet, de plus en plus de recherches montrent que toutes les maladies mentales (par exemple : dépressions, troubles bipolaires ou schizophrénies) mais pas tous les patients, peuvent être liés à une inflammation chronique et à des anomalies du système immunitaire.

Dans cette première étude clinique mené en double aveugle sur un petit nombre de patients, les participants ayant reçu cette faible dose d'IL-2 ont vu leurs symptômes dépressifs et anxieux s'améliorer progressivement, tout en présentant une très bonne tolérance au traitement. Ces résultats suggèrent que rééquilibrer le système immunitaire pourrait avoir un effet direct sur les symptômes psychiatriques, ouvrant la voie à des traitements totalement nouveaux pour les personnes qui ne répondent pas suffisamment aux thérapies actuelles.

L'étape suivante sera de reproduire ces résultats sur un plus grand nombre de patients, et d'étendre l'approche à d'autres troubles mentaux présentant une composante inflammatoire. À terme, l'objectif est de développer des traitements personnalisés, adaptés au profil immunitaire de chaque patient. C'est tout l'enjeu du Programme Français de psychiatrie de précision (PEPR PROPSY), qui a pour objectif d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées aux différents sous-groupes de patients.

Cette recherche s'inscrit dans un contexte scientifique plus large : les découvertes récentes sur les cellules Tregs récompensées par le Prix Nobel de Médecine 2025, montrent à quel point la modulation du système immunitaire peut transformer notre compréhension des maladies.

Marion Leboyer

Psychiatre à l'hôpital Henri Mondor à Créteil (Université Paris Est Créteil et AP-HP), directeur du laboratoire Neuro Psychiatrie Translationnel, (Inserm) et Directrice Générale de la Fondation FondaMental

MÉTABOLISME




Les mitochondries au cœur des dérégulations métaboliques et inflammatoires

Le rôle des mitochondries dans les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires touchent environ 1 à 2 % de la population générale. Leur apparition résulte en grande partie de facteurs génétiques interagissant continuellement avec l'environnement, tels que l'exposition à des traumatismes, à des substances comme le cannabis, à des infections ou encore à des polluants. Ces interactions altèrent le fonctionnement normal des cellules, provoquant des modifications énergétiques. Dans le cerveau, elles perturbent les neurones et leurs réseaux, entraînant ainsi des fluctuations de l'humeur.

Au cœur de nos cellules, les mitochondries sont des micro-organismes présents en milliers d'exemplaires. Elles permettent la production d'énergie, la régulation du métabolisme ainsi que la modulation du système immunitaire : trois fonctions altérées dans les troubles bipolaires.

Notre étude présente une revue de la littérature scientifique décrivant les anomalies mitochondriales observées chez les patients atteints de troubles bipolaires et propose une hypothèse selon laquelle les mitochondries joueraient un rôle central dans les troubles bipolaires. En complément, nous avons exploré les perspectives diagnostiques et thérapeutiques qui pourraient s'ouvrir à nous.

Le dérèglement du métabolisme dans les troubles bipolaires, une maladie de la production de l'énergie cellulaire

Dans un premier temps, nous avons souligné que les patients ayant des troubles bipolaires sont plus susceptibles de développer des maladies inflammatoires et auto-immunes. Environ la moitié des patients avec un trouble bipolaire présentent une hyperactivation des cellules immunitaires du cerveau, mises en évidence par l'imagerie cérébrale, ainsi des niveaux élevés de molécules pro-inflammatoires dans le sang ou le liquide cérébrospinal.

Par ailleurs, les patients atteints de troubles bipolaires ont un risque accru de maladies cardiovasculaires, de diabète de type 2 et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Ce lien s'expliquerait par des mécanismes communs entre ces maladies et les troubles psychiatriques, impliquant un métabolisme altéré et une inflammation accrue.

Par exemple, le métabolisme du glucose et des lipides varie selon les phases de la maladie : il est réduit en phase dépressive et augmenté en phase maniaque. Étant donné que la production d'énergie dépend du métabolisme, elle est également impactée et suit le même schéma.

Les anomalies mitochondriales dans les troubles bipolaires

Les anomalies mitochondriales ont été décrites pour la première fois dans les années 1930 dans la schizophrénie. Dans les troubles bipolaires, on observe une diminution du nombre de mitochondries ainsi que des différences de structure et de localisation par rapport aux patients sains.

Les mitochondries ont la particularité d'avoir leur propre ADN. Cet ADN communique avec l'ADN du noyau de la cellule et permet de produire des protéines essentielles aux fonctions mitochondriales. Avec les milliers de copies présentes dans chaque cellule, les mutations survenant dans l'ADN peuvent se trouver dans certaines copies mais pas dans d'autres. Ce phénomène est appelé hétéroplasmie et pourrait expliquer l'hétérogénéité des symptômes des patients bipolaires.

Pour mieux comprendre les variations des mécanismes altérés, et donc la diversité des symptômes, nous avons proposé un modèle théorique faisant le lien entre les anomalies mitochondriales, métaboliques et inflammatoires. Dans ce modèle, ces trois éléments peuvent être vus soit comme une cause, soit une conséquence du trouble bipolaire. Par exemple, les infections déclenchent une réponse immunitaire de défense, mais elles peuvent également entraîner une reprogrammation du métabolisme pour transformer la production d'énergie mitochondriale à leur avantage.

Identifier des sous-groupes de patients pour mieux traiter

Ce travail complexe ouvre des perspectives diagnostiques et thérapeutiques en proposant que certains marqueurs mitochondriaux sanguins comme la mesure du lactate pourraient servir pour identifier les patients atteints de troubles bipolaires ayant des anomalies mitochondriales. Cela nous permettrait de les traiter spécifiquement avec une molécule adaptée, comme la N-acétylcystéine qui améliore les fonctions mitochondriales et donc métaboliques et inflammatoires, et ainsi de réduire les symptômes du trouble bipolaire.

Jérémy Bernard

Doctorant dans le laboratoire Neuro Psychiatrie Translationnel (Inserm et Université Paris-Est Créteil) et à l'université de Toronto et membre de la fondation FondaMental

Marion Leboyer

Psychiatre à l'hôpital Henri Mondor à Créteil (Université Paris Est Créteil et AP-HP), directeur du laboratoire Neuro Psychiatrie Translationnel, (Inserm) et Directrice Générale de la Fondation FondaMental



2 VERS UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE




Mieux comprendre les troubles bipolaires par le prisme du neurodéveloppement

Bipolarités : une clé de compréhension

Les troubles bipolaires sont des troubles de l'humeur hétérogènes, marqués par une grande variété de symptômes et d'évolution d'un patient à l'autre. Grâce aux avancées de la recherche, la psychiatrie de précision identifie des sous-groupes homogènes de patients afin de proposer à chacun un traitement sur-mesure. Pour atteindre cet objectif, il est essentiel de développer de nouvelles méthodologies permettant de mieux identifier et catégoriser les patients en fonction des dérèglements que cause leur trouble sur leur organisme. Nous nous sommes donc concentrés dans cette étude sur les indicateurs du développement cérébral (neurodéveloppement) dans les troubles bipolaires, une piste particulièrement prometteuse.

Nous avons analysé les données de 4 421 patients issues de la base FACE-BD (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorders) pour définir un phénotype neurodéveloppemental, c'est-à-dire un ensemble de caractéristiques comportementales, associé à des particularités du neurodéveloppement chez certains patients atteints de troubles bipolaires.

En utilisant une approche combinant analyse factorielle et clustering (deux méthodes utilisant des algorithmes pour identifier et regrouper des données similaires) sur 14 critères neurodéveloppementales, 9 se sont révélés caractéristiques.

Ces critères incluent des facteurs de risques précoce comme un âge parental avancé à la naissance, des traumatismes de l'enfance, ou des comorbidités psychiatriques précoces comme des troubles spécifiques des apprentissages, l'hyperactivité avec trouble déficitaire de l'attention (TDAH), l'addiction à l'usage de substances, les troubles anxieux, les troubles du comportement alimentaire (TCA), et un âge de début précoce du trouble bipolaire.

Vers une stratégie trans-diagnostique dans les maladies psychiatriques ?

Ainsi, nous avons démontré qu'une prévalence élevée de ces critères chez un patient était associée à :

- Des facteurs de mauvais pronostiques, comme une plus grande sévérité du trouble bipolaire,
- Une augmentation de signes neurologiques mineurs comme des troubles légers de la coordination ou de motricité fine,
- Une vulnérabilité génétique commune avec le TDAH,
- Une réponse moins favorable au lithium, traitement de référence pour le trouble bipolaire.

Ces résultats permettent de mieux identifier ce sous-groupe de patients et de leur proposer une prise en charge adaptée. En définissant le phénotype neurodéveloppemental dans le trouble bipolaire, cette étude offre un outil de catégorisation solide, facilement utilisable par les médecins en clinique et par les chercheurs en psychiatrie.

À l'avenir, cette approche pourrait être étendue à d'autres pathologies, pour identifier ces caractéristiques neurodéveloppementales dans d'autres troubles psychiatriques. Le programme PEPR ProPSY (programme projet en psychiatrie de précision) pourrait répondre à cet enjeu en étudiant les liens entre le neurodéveloppement et différentes maladies mentales dans une vaste cohorte de patients. Ce projet permettra d'approfondir notre compréhension du développement du cerveau, de confirmer l'hypothèse d'une variable neurodéveloppementale dans les maladies mentales et de développer de nouveaux traitements thérapeutiques plus personnalisés et adaptés à chaque patient.

Raoul Belzeaux

Professeur de psychiatrie CHU et Faculté de Médecine de Montpellier, membre de l'alliance FondaMental

Antoine Lefrere

Responsable du Centre Expert Bipolaire de l'APHM, chercheur à l'Institut de Neurosciences de La Timone (Aix-Marseille Université), membre de l'Alliance FondaMental



Maltraitances infantiles et comorbidités somatiques dans le trouble bipolaire

Les personnes souffrant de troubles bipolaires présentent un risque augmenté de présenter des maladies somatiques ou physiques. Cela concerne principalement les maladies cardio-vasculaires, le diabète, et certaines pathologies cancéreuses. Ce risque est lié à de multiples facteurs de risque, dont les antécédents familiaux, les consommations de tabac ou d'autres produits toxiques, l'hygiène de vie, ou l'exposition à certains médicaments psychotropes parmi d'autres. De plus, il existe des données en population générale suggérant que les antécédents de maltraitances dans l'enfance sont associés à une moins bonne santé physique à l'âge adulte. Or, ces antécédents sont très fréquemment rapportés par les personnes souffrant de troubles bipolaires. Nous nous sommes donc interrogés pour savoir si les antécédents de maltraitances dans l'enfance étaient associés à une moins bonne santé physique chez les personnes souffrant de troubles bipolaires.

Pour cette étude, nous avons étudié les données médicales et les questionnaires de maltraitances dans l'enfance chez 2891 personnes évalués dans le Réseau National des Centres Experts Troubles Bipolaires de la Fondation Fondamental. Les personnes sont évaluées sur le plan médical grâce à une liste de 29 maladies somatiques qu'ils ont pu présenter au cours de leur vie et dont ils peuvent encore souffrir à l'âge adulte. Cette liste concerne les troubles neurologiques, cardio-vasculaires, endocriniens et métaboliques, urinaires, dermatologiques, hépatiques et digestifs, les allergies, maladies auto-immunes, pathologies cancéreuses et maladies infectieuses chroniques. Nous avons construit un score très simple de «fardeau médical » qui correspond à la somme de toutes les pathologies qu'une personne a présentées - ou présente encore actuellement - au cours de sa vie.

Dans cette population, 45% des personnes présentent au moins deux maladies somatiques (en plus du trouble bipolaire). Les pathologies somatiques les plus fréquentes sont : l'eczéma, les allergies, les céphalées/migraines, les troubles thyroïdiens et les troubles lipidiques. Lorsque l'on étudie les facteurs qui augmentent ce fardeau médical, plusieurs associations sont observées. Le fardeau médical est plus important chez les hommes et augmente avec l'âge. Le fardeau médical est plus important en cas de surpoids, s'il existe des troubles anxieux, s'il existe des troubles du sommeil persistants et si les épisodes de la maladie bipolaire sont plus fréquents. De manière importante, les antécédents de traumatismes dans l'enfance sont également fortement associés à une augmentation de ce fardeau médical. Il s'agit tout particulièrement des abus émotionnels, physiques et sexuels que les patients rapportent dans leur histoire de vie.

Cette étude permet donc de montrer qu'il existe une association entre les maltraitances/abus dans l'enfance et une moins bonne santé à l'âge adulte. Mieux comprendre les facteurs qui influencent la santé physique à l'âge adulte est un enjeu majeur de la prise en charge. Ces études permettent d'envisager des pistes pour améliorer la santé physique de patients qui sont plus vulnérables aux maladies somatiques.

Ophélia Godin

Épidémiologiste, chercheuse à la Fondation FondaMental, Institut Mondor de Recherches Biomédicales



Migraine et troubles bipolaires : vers un phénotype clinique spécifique ?

Au moins 20% des patients atteints de troubles bipolaires souffrent également de migraines
Les troubles bipolaires touchent entre 1 % et 2,5 % de la population française. Ils apparaissent le plus souvent entre 15 et 25 ans et persistent tout au long de la vie. Ils s'accompagnent fréquemment d'autres pathologies (on parle alors de comorbidités) : troubles métaboliques (syndrome métabolique, hypertension, diabète), pathologies auto-immunes et inflammatoires…

La migraine est une comorbidité particulièrement fréquente : elle touche un patient sur 5 en moyenne. Pourtant, elle reste souvent ignorée dans la prise en charge globale des patients vivant avec un trouble bipolaire.
Nous avons analysé les données de 4348 patients issues de la base FACE-BD (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorders) afin d'identifier les caractéristiques cliniques et les comorbidités associées à la migraine, dans une perspective de psychiatrie de précision.

Profil type d'un patient vivant avec un trouble bipolaire présentant une migraine comorbide
L'analyse a mis en évidence plusieurs facteurs associés chez les patients souffrant à la fois de trouble bipolaire et de migraine. Il s'agit plus fréquemment de femmes jeunes, souffrant de troubles du sommeil, ayant vécu un traumatisme dans l'enfance. De plus, une association a été identifiée entre la migraine comorbide et certaines pathologies telles que l'hypertension, le psoriasis et l'asthme.

Cette étude confirme les résultats d'études antérieures mais ne retrouvait aucune association avec les troubles bipolaires de type 2, les épisodes dépressifs, les conduites suicidaires, les cycles rapides ou le chronotype du soir ou encore certaines comorbidités psychiatriques ou addictives comme les troubles du comportement alimentaire ou la consommation de substances.

Vers une stratégie thérapeutique personnalisée
Ces travaux rappellent l'importance de dépister la migraine et les autres comorbidités telles que l'asthme et l'hypertension chez les patients bipolaires, afin d'améliorer leur qualité de vie. Ils renforcent également l'intérêt d'une approche personnalisée : adapter les soins à chaque patient, en tenant compte non seulement de son trouble bipolaire, mais aussi de ses comorbidités et de son histoire de vie.

Sur le plan thérapeutique, il n'existe actuellement aucune stratégie optimale validée pour la prise en charge co-occurrente de ces deux troubles. Dans la pratique, les médecins peuvent prescrire des stabilisateurs de l'humeur (comme le lithium ou le valproate) en association avec d'autres médicaments, car certains d'entre eux peuvent aussi avoir un effet préventif sur les crises de migraine. Toutefois, l'efficacité de ces combinaisons reste insuffisamment documentée et leur usage repose davantage sur l'expérience clinique que sur des preuves scientifiques solides. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes qui relient migraine et trouble bipolaire, d'identifier des facteurs de risque précis et de développer des stratégies thérapeutiques personnalisées pour chaque patient.

Ludovic Samalin

Psychiatre et responsable des Centres Experts Dépression Résistante et Troubles Bipolaires au CHU de Clermont-Ferrand



Une approche prometteuse pour lutter contre la perception d'exclusion sociale

Une nouvelle piste pour réduire la douleur liée à l'exclusion sociale

De nombreuses personnes souffrant de troubles psychiatriques font face à des difficultés relationnelles et ont parfois le sentiment d'être exclues ou ignorées. Cela favorise chez certains l'apparition d'idées suicidaires. La thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) consiste à apprendre aux patients à faire face à ce que la vie nous amène et à accepter les difficultés sans surréagir. Cette thérapie vise à aider les patients à retrouver une variété de comportements, même en présence de pensées, émotions, souvenirs et perceptions douloureuses. Elle les aide à porter une attention intentionnelle, ouverte et sans jugement à l'instant présent, ce qui permet de réduire la réactivité face aux pensées négatives, en les reconnaissant sans s'y accrocher.

Dans cette étude, nous avons évalué l'impact de la thérapie d'acceptation et d'engagement, dont l'efficacité sur la dépression et les idées suicidaires a été démontrée, sur la perception de l'exclusion sociale chez des patients ayant tenté de se suicider.

L'étude s'est intéressée à un phénomène souvent sous-estimé : la douleur sociale liée à l'ostracisme – c'est-à-dire la détresse émotionnelle liée au fait de se sentir rejeté ou mis à l'écart par les autres. Cette douleur, partageant des bases communes avec la douleur physique, peut accentuer le risque de dépression et d'idées suicidaires. Deux approches thérapeutiques ont été comparées : la thérapie d'acceptation et d'engagement, qui se base sur la pleine conscience et la flexibilité psychologique, et la relaxation visant à réduire le stress.

Une piste d'amélioration durable sur la qualité de vie des patients

Nous avons recruté 32 patients, principalement des femmes, qui avaient fait une tentative de suicide dans l'année écoulée. Les participants ont été répartis au hasard en deux groupes. L'un a suivi sept séances hebdomadaires de thérapie d'acceptation et d'engagement, tandis que l'autre a bénéficié de séances de relaxation. Pour mesurer l'impact des thérapies sur la perception d'exclusion sociale, les patients ont participé, avant et après intervention, à un jeu expérimental appelé « Cyberball game ». Dans ce jeu, les participants interagissent avec d'autres joueurs virtuels et à un moment donné ils sont progressivement exclus. Après le jeu, les participants remplissent un questionnaire permettant d'évaluer la détresse liée à l'exclusion ou la douleur sociale ressentie.

Après l'intervention, les patients ayant suivi la thérapie d'acceptation et d'engagement ressentaient significativement moins de douleur liée à l'exclusion sociale que ceux ayant suivi la relaxation. Cette diminution de la douleur sociale n'était pas uniquement liée à une amélioration de l'humeur ou de la dépression, mais reflétait un véritable changement dans la manière de percevoir et de réagir aux situations d'isolement. En outre, des améliorations ont été observées dans des processus clés tels que la capacité à accepter ses pensées et émotions, à se détacher des idées négatives et à développer une pleine conscience, autant d'éléments essentiels pour mieux gérer le stress social.

Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles perspectives pour la prise en charge des patients à risque suicidaire. La thérapie d'acceptation et d'engagement pourrait non seulement diminuer les idées suicidaires, mais aussi réduire la douleur ressentie lors d'expériences d'exclusion, favorisant ainsi un meilleur rétablissement en améliorant les relations sociales. Autrement dit, en aidant ces patients à mieux gérer le sentiment de rejet, cette thérapie innovante pourrait contribuer à une amélioration durable de leur qualité de vie et renforcer leur résilience face aux difficultés quotidiennes.

Emilie Olié

Professeur de psychiatrie à l'Université de Montpellier et co-coordinatrice du réseau Centres Experts Troubles Bipolaires (Fondation FondaMental)



3 INNOVATIONS ORGANISATIONNELLES



FACE-BD : suivre et comprendre le trouble bipolaire à grande échelle

Maladie mentale chronique, les troubles bipolaires touchent entre 1 et 2,5 % de la population, soit entre 650 000 et 1 650 000 personnes en France. Cette maladie est la 6e cause d'invalidité dans le monde, et est associée à une réduction d'environ 10 ans de l'espérance de vie par rapport à la population générale. Les troubles bipolaires sont donc un enjeu de santé publique majeur.

La Fondation FondaMental a été un acteur clé dans la création et la coordination du réseau de Centres Experts Troubles Bipolaires depuis 2010. Ce réseau regroupe des équipes de soins et de recherche qui travaillent ensemble pour améliorer la prise en charge des personnes souffrant de troubles bipolaires. Grâce à cette collaboration, la plus grande cohorte mondiale de patients bipolaires, FACE-BD, a été constituée. Elle regroupe plus de 4 800 patients, évalués et suivis dans 14 Centres Experts Troubles Bipolaires.

FACE-BD est la première cohorte mise en place sur le territoire national permettant un bilan approfondi et un suivi à long terme des personnes atteintes de troubles bipolaires. Son objectif est de décrire l'évolution de la maladie, ses comorbidités psychiatriques et somatiques, d'identifier des marqueurs cliniques et biologiques pour prédire son évolution (hospitalisations, rechute, tentative de suicide…) et proposer des thérapies ciblées : c'est ce qu'on appelle la psychiatrie de précision.

L'un des points forts de la cohorte FACE-BD est la réalisation d'une évaluation cognitive complète et systématique au début de l'étude et au cours du suivi à 2 ans. Cela permet de détecter d'éventuels troubles et/ou déficits cognitifs, qui touchent une large proportion de personnes atteintes de troubles bipolaires, et de proposer des thérapies adaptées comme la remédiation cognitive et fonctionnelle dans le cadre du parcours de soins des patients.

Elle a également permis d'identifier des facteurs prédictifs du risque suicidaire, de l'adhérence au traitement et de rechutes de l'humeur, afin de proposer des thérapies adaptées aux patients. Cette approche prédictive des troubles bipolaires permet de réduire de moitié le nombre de journées d'hospitalisation au cours du suivi en Centre Expert Troubles Bipolaires. Cette diminution peut s'expliquer par une meilleure adhésion au traitement, des stratégies thérapeutiques mieux adaptées au profil de chaque patient, mais aussi par la participation (au moins pour certains individus) à des groupes de psychoéducation organisés dans chaque Centre.

Les Centres Experts Troubles Bipolaires permettent également une meilleure compréhension des différentes pathologies associées aux troubles bipolaires : on parle de comorbidités. Il peut s'agir de comorbidités psychiatriques telles que des troubles anxieux (51% des individus de la cohorte FACE-BD), des troubles du sommeil (60%), l'abus de substances (32%) ou des tentatives de suicide (38%), mais aussi de comorbidités physiques, en particulier le syndrome métabolique (MetS), qui concerne 20% des individus de cette cohorte, contre 10 % dans la population française. Des recommandations thérapeutiques fondées sur les dernières découvertes scientifiques sont envoyées aux psychiatres et aux médecins généralistes après chaque visite, pour accompagner le patient dans un projet de soin personnalisé qui prend en compte l'ensemble de ses besoins.

La dynamique de mise en commun des données, d'alliance de cliniciens et de chercheurs et de renforcement du lien entre académiques et associations de patients au sein des Centres Experts Troubles Bipolaires a considérablement stimulé la recherche sur ces troubles et a permis l'émergence d'une présence française forte à l'international. C'est ainsi que deux chercheurs français font aujourd'hui partie des 10 premiers chercheurs au monde dans le domaine des publications de résultats scientifiques sur les troubles bipolaires.

Ophélia Godin

Épidémiologiste, chercheuse à la Fondation FondaMental, Institut Mondor de Recherches Biomédicales

FondaMental Talk #27



Passport BP : un plan de soin personnalisé et des outils numérique pour améliorer le suivi

Emmanuelle Mariani

Infirmière case manager, Le Vinatier - Psychiatrie Universitaire Lyon Métropole

Dans cet épisode du « ***FondaMental Talk*** », le podcast de la Fondation FondaMental dédiée à la psychiatrie de précision, Emmanuelle Mariani vous présente son métier d'infirmier case manager à l'hôpitale Le Vinatier (Psychiatrie Universitaire, Lyon Métropole) ainsi que le projet **Passport BP**.

Le projet Passport BP

Créé à l'initiative de la Fondation FondaMental, Passport BP permet, en complément des soins classiques, un suivi régulier de l'évolution des symptômes bipolaires et l'accès pour le patient à des ressources utiles au sujet de sa maladie. Ce dispositif offre la possibilité d'établir, à distance et en présentiel, un plan de soin personnalisé et adapté en lien avec des infirmiers spécialisés.

ÉCOUTEZ LE PODCAST

SCANNEZ-MOI !



4 RÉFÉRENCES

1. Des clés pour mieux comprendre les origines des troubles bipolaires

GÉNÉTIQUE

Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder 09

KEVIN S. O'CONNELL, MARIA KOROMINA, TRACEY VAN DER VEEN, TONI BOLTZ, FRIEDERIKE S. DAVID, JESSICA MEI KAY YANG, KENG-HAN LIN, XIN WANG, JONATHAN R. I. COLEMAN, BRITTANY L. MITCHELL, CAROLINE C. MCGROUTHER, AADITYA V. RANGAN, PENELOPE A. LIND, ELISE KOCH, ARVID HARDER, NADINE PARKER, JAROSLAV BENDL, KRISTINA ADORJAN, ESBEN AGERBO, DIEGO ALBANI, SILVIA ALEMANY, NEY ALLIEY-RODRIGUEZ, THOMAS D. ALS, TILL F. M. ANDLAUER, 23ANDME RESEARCH TEAM, BIPOLAR DISORDER WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM

Polygenic risk scores for severe psychiatric disorders in bipolar disorders: associations with the clinical and dimensional expression, interactions with childhood maltreatment and mediation models 10

BRUNO ETAIN, MOHAMED LAJNEF, OPHÉLIA GODIN, CYNTHIA MARIE-CLAIRE, FRANK BELLIVIER, ELISA COURTOIS, VIOLAINE LATAPIE, SÉBASTIEN GARD, RAOUL BELZEAUX, PHILIPPE COURTET, CAROLINE DUBERTRET, EMMANUEL HAFFEN, ANTOINE LEFRERE, EMILIE OLIE, MIRCEA POLOSAN, PAUL ROUX, LUDOVIC SAMALIN, RAYMUND SCHWAN, MARION LEBOYER, STÉPHANE JAMAIN; ON BEHALF OF FONDAMENTAL ADVANCED CENTERS OF EXPERTISE IN BIPOLAR DISORDERS (FACE-BD) COLLABORATORS

Decreased telomere length in a subgroup of young individuals with bipolar disorders: replication in the FACE-BD cohort and association with the shelterin component POT1 11

BRUNO ETAIN, MOHAMED LAJNEF, OPHÉLIA GODIN, CYNTHIA MARIE-CLAIRE, FRANK BELLIVIER, ELISA COURTOIS, VIOLAINE LATAPIE, SÉBASTIEN GARD, RAOUL BELZEAUX, PHILIPPE COURTET, CAROLINE DUBERTRET, EMMANUEL HAFFEN, ANTOINE LEFRERE, EMILIE OLIE, MIRCEA POLOSAN, PAUL ROUX, LUDOVIC SAMALIN, RAYMUND SCHWAN, MARION LEBOYER, STÉPHANE JAMAIN; ON BEHALF OF FONDAMENTAL ADVANCED CENTERS OF EXPERTISE IN BIPOLAR DISORDERS (FACE-BD) COLLABORATORS

Ce travail a été financé et soutenu grâce au Prix FACE-BD - Fondation Fondamental attribué à Luana Spano et au Prix Marcel Dassault - Fondation Fondamental 2021 attribué à Bruno Etain.

IMAGERIE

Functional connectivity of the amygdala subnuclei in various mood states of bipolar disorder 12

SIDNEY KRYSTAL, LAURE GRACIA, CAMILLE PIGUET, CHANTAL HENRY, MARIANA ALONSO, MIRCEA POLOSAN, JULIEN SAVATOVSKY, JOSSELIN HOUENOU, PAULINE FAVRE

Global and local cortical folding alterations are associated with neurodevelopmental subtype in bipolar disorders: a sulcal pits analysis 13

ANTOINE LEFRERE, GUILLAUME AUZIAS, PAULINE FAVRE, IRÈNE KALTENMARK, JOSSELIN HOUENOU, CAMILLE PIGUET, MIRCEA POLOSAN, LISA T EYLER, MARY L PHILLIPS, AMELIA VERSACE, MICHÈLE WESSA, COLM MCDONALD, DARA M CANNON, PAOLO BRAMBILLA, MARCELLA BELLANI, CHRISTINE DERUELLE, RAOUL BELZEAUX

IMMUNOPSYCHIATRIE

Natural killer (NK) cells in bipolar disorders 14
RYAD TAMOUZA, MARION LEBOYER, VINCENT VIEILLARD

Low-dose interleukin-2 in patients with bipolar depression: A phase 2 randomised double-blind placebo-controlled trial 15
MARION LEBOYER, MARIANNE FOISELLE, NICOLAS TCHITCHEK, RYAD TAMOUZA, ROBERTA LORENZON, JEAN-ROMAIN RICHARD, RAPHAELE ARROUASSE, PHILIPPE LE CORVOISIER, KATIA LE DUDAL, ERIC VICAUT, PIERRE ELLUL, MICHELLE ROSENZWAJG, DAVID KLATZMANN

MÉTABOLISME

Mitochondria at the crossroad of dysregulated inflammatory and metabolic processes in bipolar disorders 16
JÉRÉMY BERNARD, RYAD TAMOUZA, OPHÉLIA GODIN, MICHAEL BERK, ANA C ANDREAZZA, MARION LEBOYER

2. Vers une prise en charge globale

Refining Criteria for a Neurodevelopmental Subphenotype of Bipolar Disorders: A FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorders Study 19
ANTOINE LEFRERE, OPHÉLIA GODIN, STÉPHANE JAMAIN, YECODJI DANSOU, LUDOVIC SAMALIN, MARTIN ALDA, BRUNO AOUIZERATE, VALÉRIE AUBIN, ROMAIN REY, MARTINA CONTU, PHILIPPE COURTET, CAROLINE DUBERTRET, EMMANUEL HAFFEN, DOMINIQUE JANUEL, MARION LEBOYER, PIERRE-MICHEL LLORCA, EMELINE MARLINGE, MIRKO MANCHIA, SAMANTHA NEILSON, EMILIE OLIÉ, PASQUALE PARIBELLO, MARCO PINNA, MIRCEA POLOSAN, PAUL ROUX, RAYMUND SCHWAN, LEONARDO TONDO, MICHEL WALTER, ELENI TZAVARA, GUILLAUME AUZIAS, CHRISTINE DERUELLE, BRUNO ETAIN, RAOUL BELZEAUX

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Prix FACE 2021 de la Fondation FondaMental, soutenu par Boehringer Ingelheim.

Childhood maltreatment contributes to the medical morbidity of individuals with bipolar disorders 20
OPHÉLIA GODIN, MARION LEBOYER, DIANE GRILLAULT LAROCHE, VALÉRIE AUBIN, RAOUL BELZEAUX, PHILIPPE COURTET, CAROLINE DUBERTRET, SÉBASTIEN GARD, EMMANUEL HAFFEN, EMILIE OLIE, MIRCEA POLOSAN, PAUL ROUX, LUDOVIC SAMALIN, RAYMUND SCHWAN, FRANK BELLIVIER, BRUNO ETAIN OPEN THE ORCID RECORD FOR BRUNO ETAIN AND FONDAMENTAL ADVANCED CENTERS OF EXPERTISE IN BIPOLAR DISORDERS (FACE-BD) COLLABORATORS

Clinical features and comorbidities associated with migraine in bipolar disorder: Results from the FACE-BD cohort 21
LUDOVIC SAMALIN, OPHELIA GODIN, XAVIER MOISSET, AMBRE CHALAYER, AGNES PELLETIER, ANTOINE LEFRERE, PAUL ROUX, MIRCEA POLOSAN, ANAMARIA BOGDAN, RAYMUND SCHWAN, CAROLINE DUBERTRET, BRUNO AOUIZERATE, RAOUL BELZEAUX, ROMAIN REY, DOMINIQUE JANUEL, MICHEL WALTER, ANTOINE YRONDI, EMMANUEL HAFFEN, PHILIPPE COURTET, FRANK BELLIVIER, PIERRE-MICHEL LLORCA

Acceptance and commitment therapy reduces perceived ostracism in suicidal patients 22
EMILIE OLIÉ, MANON MALESTROIT, VÉRONIQUE BRAND-ARPON, PHILIPPE COURTET, DEBORAH DUCASSE

3. Innovations organisationnelles

Key findings on bipolar disorders from the longitudinal FondaMental Advanced Center of Expertise-Bipolar Disorder (FACE-BD) cohort 24
M LEBOYER, O GODIN, P M LLORCA, V AUBIN, F BELLIVIER, R BELZEAUX, P COURTET, D COSTAGLIOLA, C DUBERTRET, K M'BAILARA, E HAFFEN, C HENRY, H LAOUAMRI, C PASSERIEUX, A PELLETIER, M POLOSAN, P ROUX , R SCHWAN, L SAMALIN; FONDAMENTAL ADVANCED CENTER OF EXPERTISE FOR BIPOLAR DISORDERS (FACE-BD) COLLABORATORS; E OLIÉ, BRUNO ETAIN

Podcast FondaMental : Passport BP : un plan de soin personnalisé et des outils numérique pour améliorer le suivi 25
https://podcast.ausha.co/fondamentaltalk/le-passport-bp-une-prise-en-charge-personnalisee-et-une-plateforme-d-e-sante-pour-mieux-comprendre-et-gerer-son

MERCI

de partager notre ambition pour la recherche en psychiatrie, les patients et leurs proches !

Restez informés des dernières actualités

Rendez-vous sur www.fondation-fondamental.org et abonnez-vous à notre Newsletter mensuelle

Suivez-nous sur nos réseaux sociaux, pour ne rien manquer des innovations, actualités et évènements de la Fondation FondaMental !

@FondationFondaMental

Je m'abonne !

Hôpital Albert Chenevier - Pôle de psychiatrie
Fondation FondaMental
40, rue de Mesly 94010 Créteil Cedex

Titre du document : Livre numérique - Troubles bipolaires : les avancées de la recherche en 2026

Éditeur : Fondation FondaMental

Directeur de la publication : Pr Marion Leboyer, Directrice générale

Coordination éditoriale : Agence Constance

Conception graphique : Karine Le Duigou, Communication Manager

Crédits photos : STUDIO TITO / Freepik / Adobe Stock

Date de publication : mars 2026

Contact : communication@fondation-fondamental.org

Site web : www.fondation-fondamental.org


fondation
fondamental.org
Ensemble
soutenons
la recherche et
l'innovation en
psychiatrie
Les maladies mentales sont des maladies comme les autres.
Soutenir la recherche est un enjeu vital pour les combattre, améliorer la prise en charge des patients, alléger leur souffrance et celle de leurs proches.
Aidez-nous. Faites un don à la Fondation FondaMental sur :
www.fondation-fondamental.org
Je fais un don en ligne !
Particuliers, 66 % de votre don est déductible de votre impôt sur le revenu dans la limite de 20 % de votre revenu net imposable.