



# Étude de la connectivité fonctionnelle dans les troubles bipolaires

Dr Sidney KRYSTAL

Dr Laure GRACIA, Dr Noémie ROGE, Pr Jean-Pierre PRUVO, Dr Pauline FAVRE, Pr Josselin HOUENOU

ÉCOLE DOCTORALE — PARIS-EST  
Sciences de la Vie et de la Santé



20/03/2024



HÔPITAL FONDATION  
Adolphe de ROTHSCHILD  
LA RÉFÉRENCE TÊTE ET COU

# Connectivité fonctionnelle et trouble bipolaire

I. Enjeux de la recherche sur les troubles bipolaires

II. IRM fonctionnelle de repos et troubles bipolaires

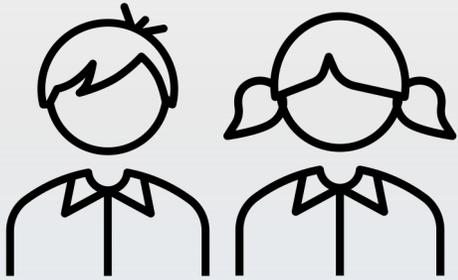
III. Travaux expérimentaux :

- Travail 1 : Connectivité fonctionnelle des sous-noyaux de l'amygdale
- Travail 2 : Connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique

IV. Discussion générale

V. Perspectives

# TROUBLE BIPOLAIRE



Début: 15-25 ans<sup>1</sup>



Fréquent : 1-2,5%  
de la population<sup>2,3</sup>  
(1,6 M en France)



Espérance de vie  
réduite de 10 ans  
15% décès par  
suicide<sup>1,4</sup>

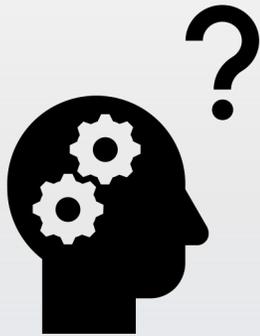
1. Grande et al, *The Lancet*, 2016

2. Merikangas et al, *Arch Gen Psychiatry*, 2007

3. Angst et al, *J Affect Disord* 2002

4. Haute Autorité de Santé, 2015

# TROUBLE BIPOLAIRE



## Diagnostic difficile :

Alternance d'épisodes maniaques +/- dépressifs ;  
Confusion possible / dépression unipolaire,  
schizophrénie, ...



## Traitement spécifique :

Sels de lithium

- effets indésirables
- 30% répondeurs<sup>2</sup>

Retard diagnostique  
10 ans<sup>1</sup>

1. Vieta et al, *Nat Rev Dis Primer* 2018

2. Stern et al, *Molecular Psychiatry* 2017

# ENJEUX DE LA RECHERCHE



Comprendre la physiopathologie



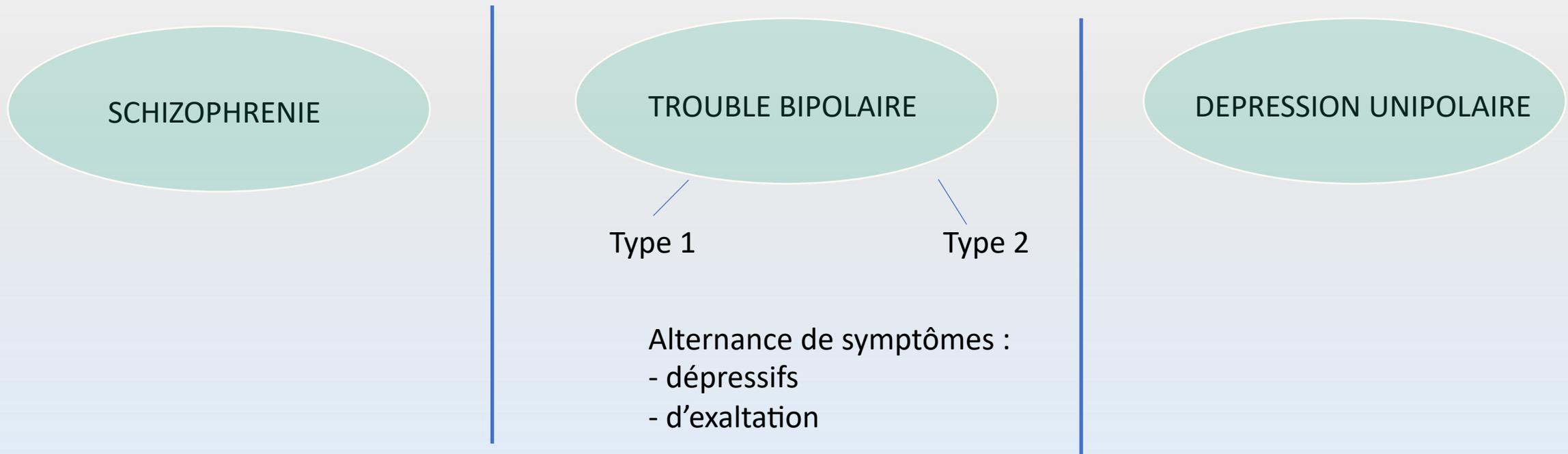
Identifier des biomarqueurs spécifiques



Détecter de nouvelles **cibles thérapeutiques**

# Du modèle catégoriel

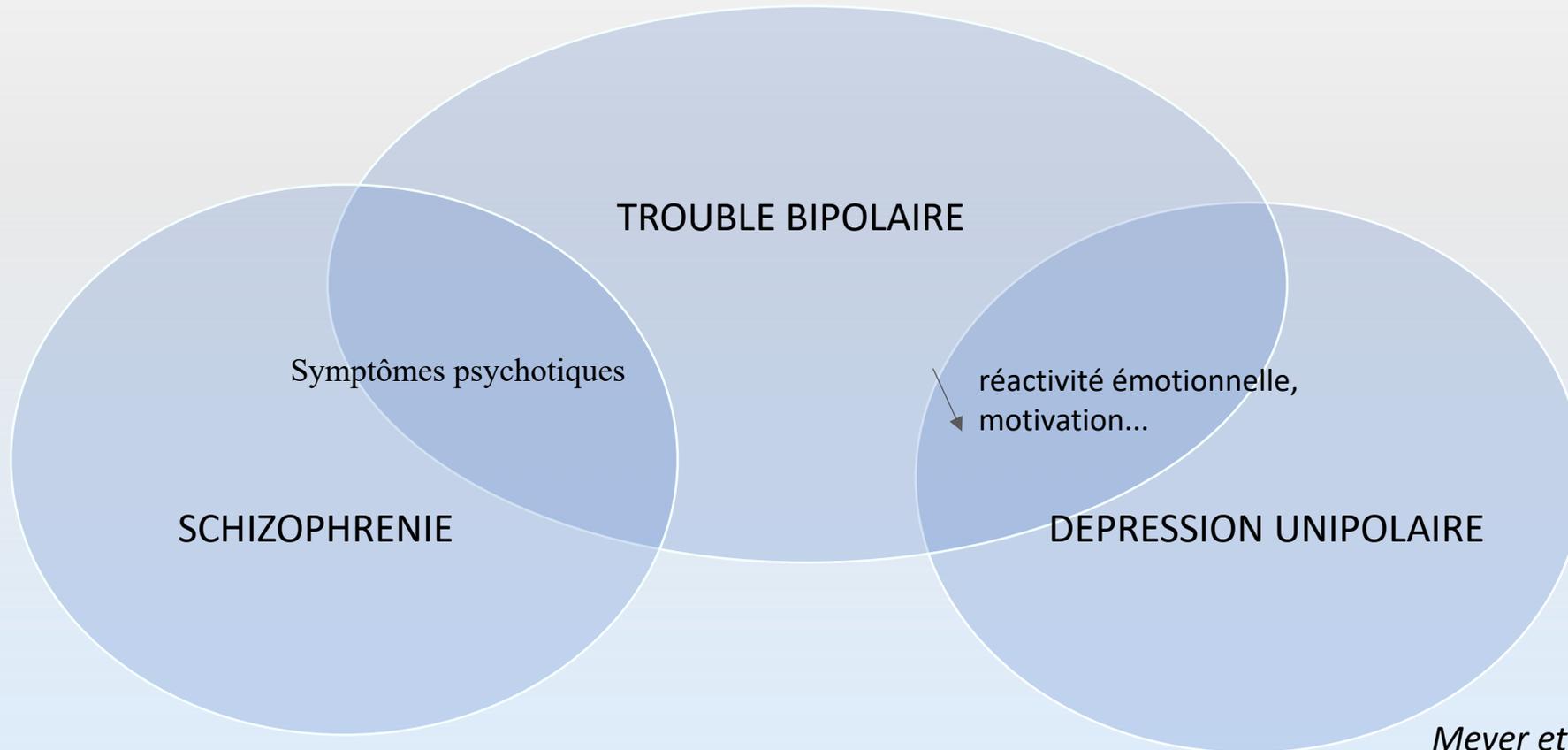
Regroupement de symptômes en syndromes : définir catégories



**Limites diagnostiques et thérapeutiques**

# ... à une approche dimensionnelle

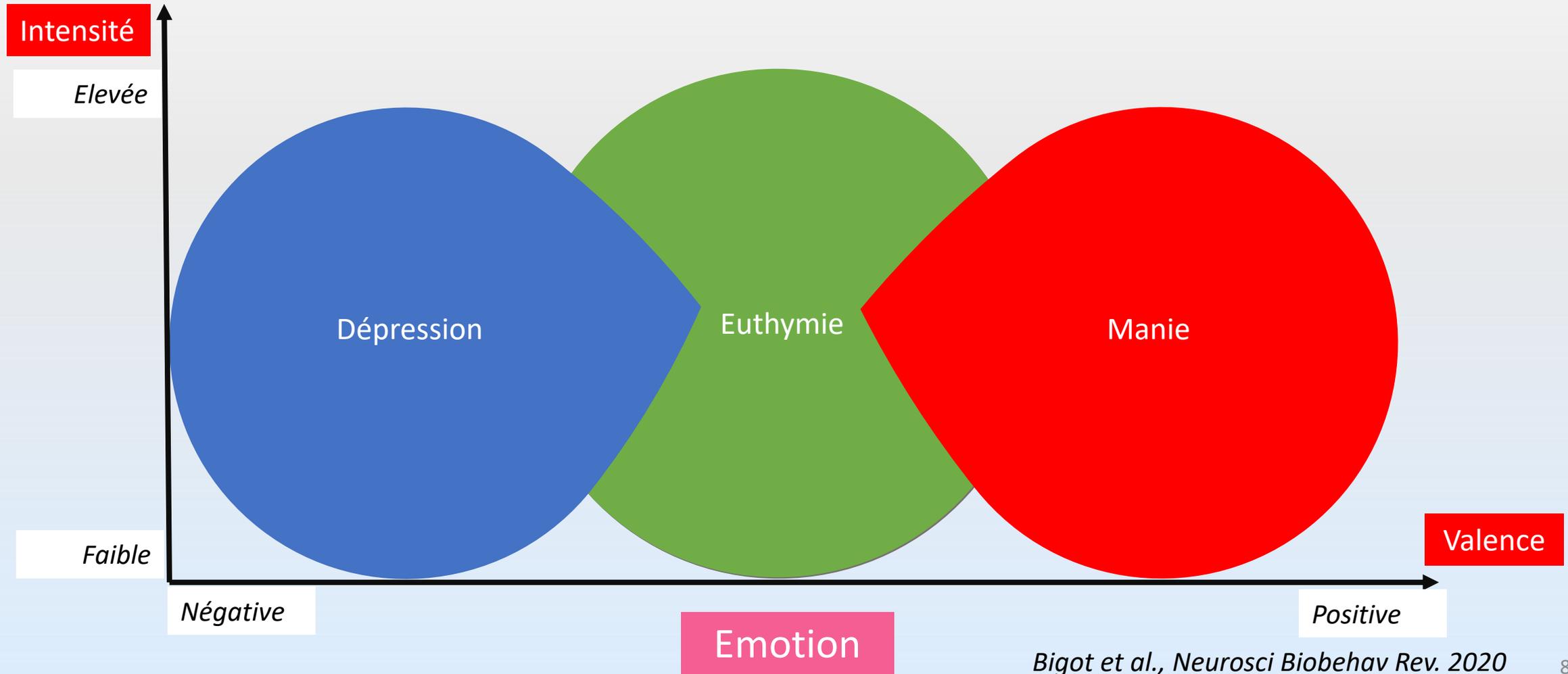
Spectre s'étendant de la Dépression à la Schizophrénie



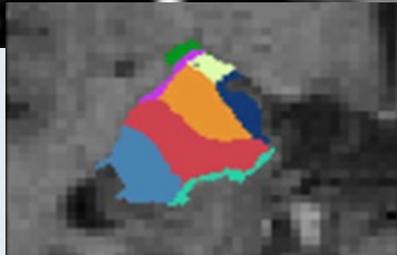
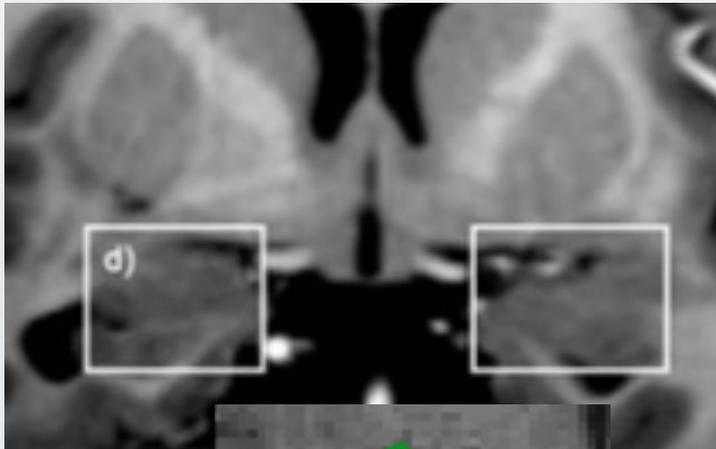
*Meyer et al, J Affect Disord 2009*

- Patients davantage caractérisés par un **état spécifique** que par l'entité nosologique à laquelle il appartient
- S'intéresser aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ces différentes **dimensions**

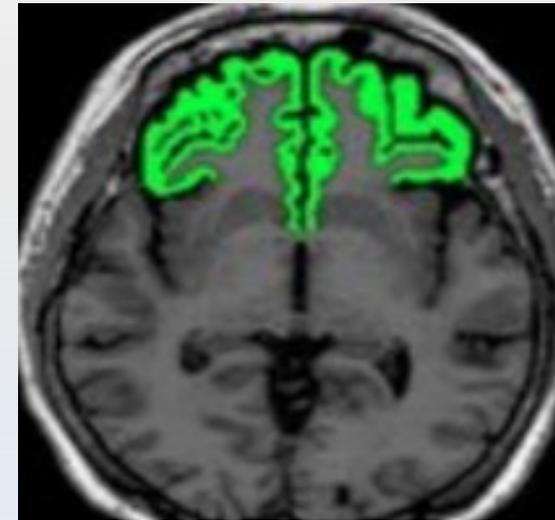
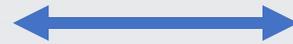
# Analyse dimensionnelle et trouble bipolaire



# Enjeux : Etude des circuits des réponses émotionnelles au cours des différents états d'humeur



**AMYGDALE**



**CORTEX PREFRONTAL**



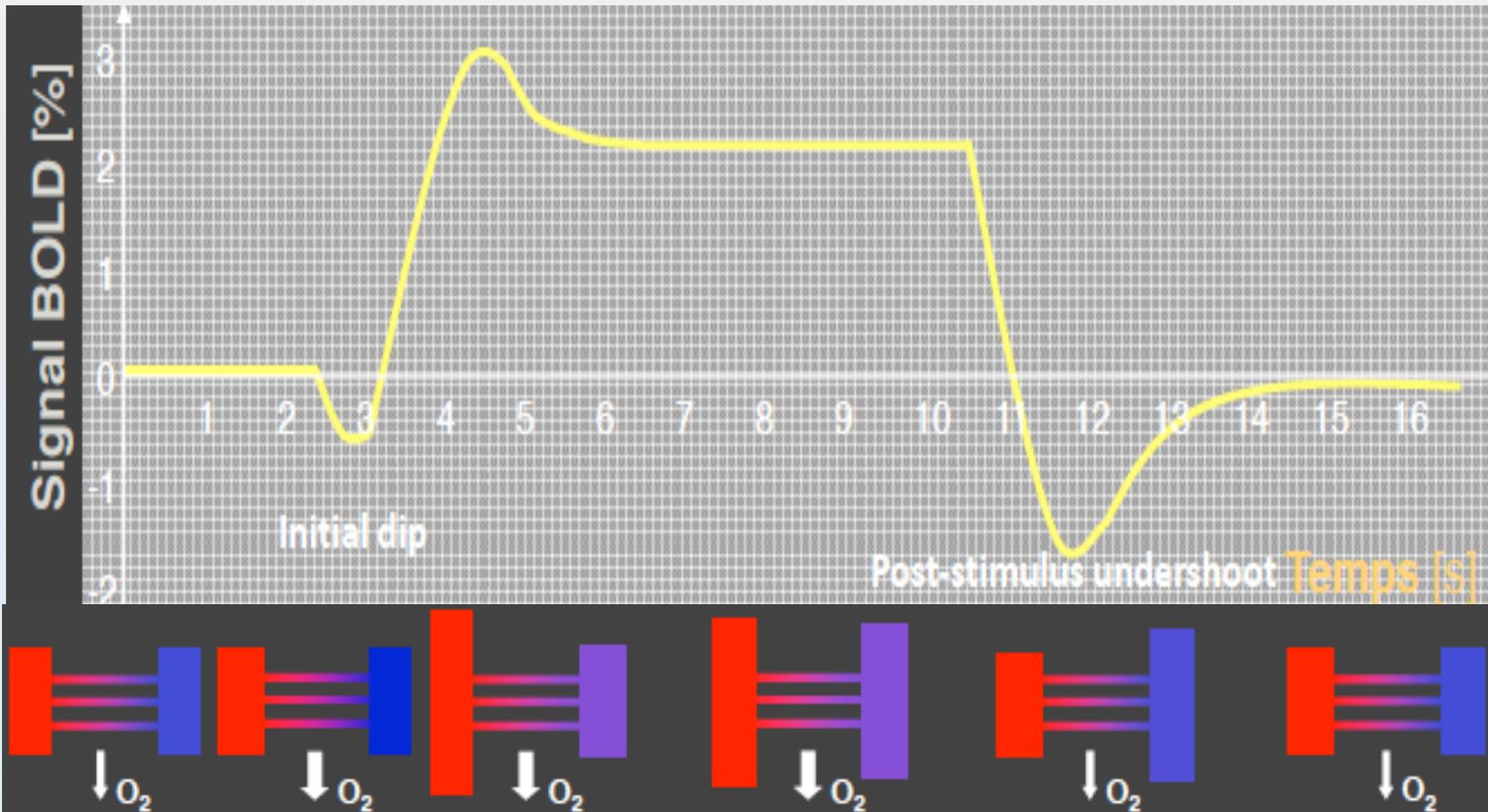
IRM FONCTIONNELLE DE REPOS

Ochsner et al, *Psychol Sci* 2009

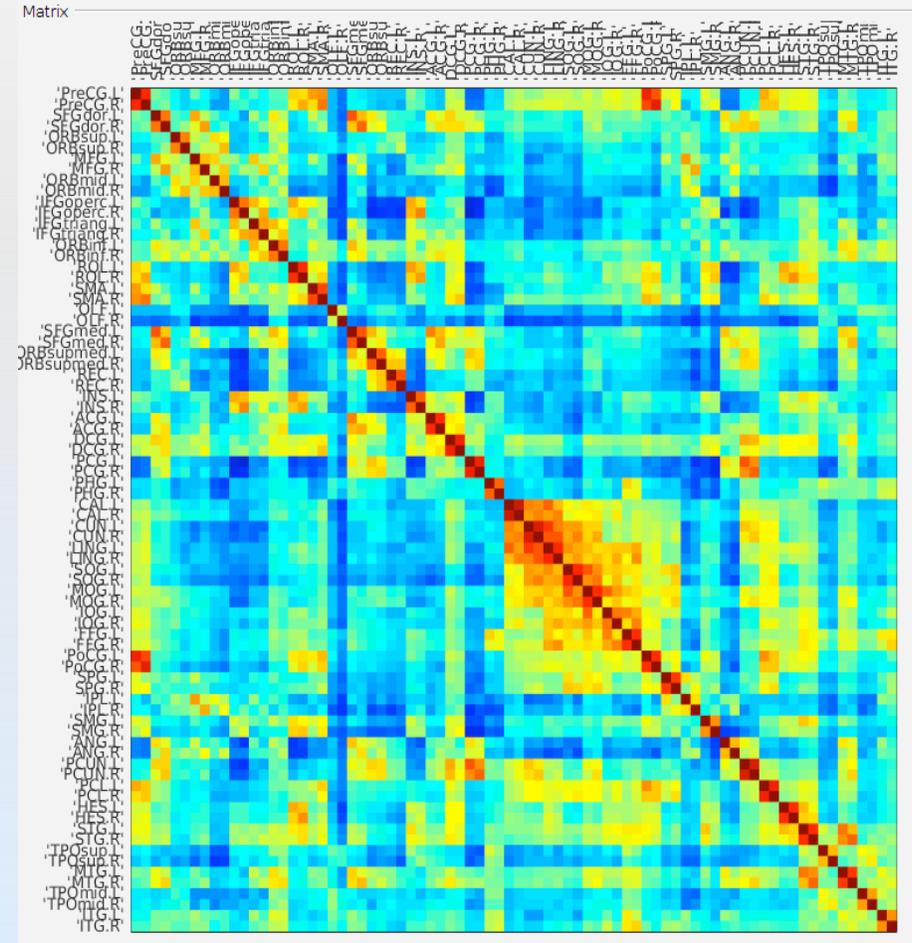
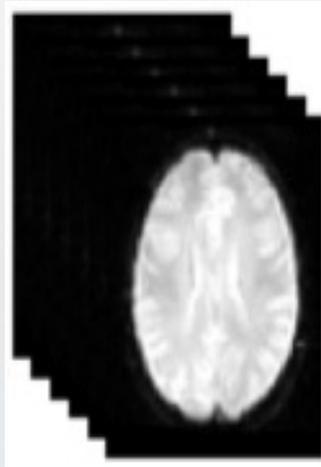
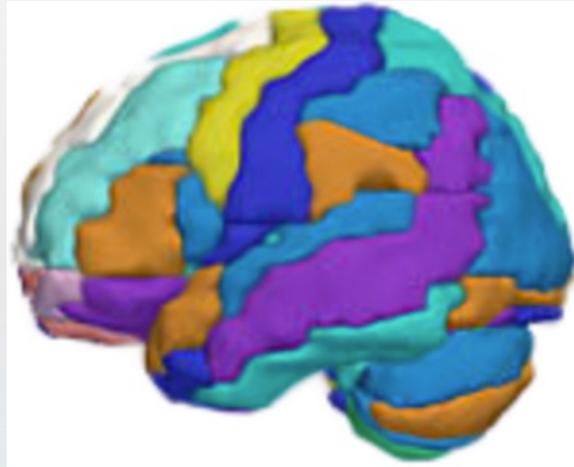
Philips et al, *Molecular Psychiatry* 2008

# IRM FONCTIONNELLE: Bases techniques

Mesure du signal BOLD sur l'ensemble du cerveau



# IRM FONCTIONNELLE DE REPOS



# Connectivité fonctionnelle et trouble bipolaire

I. Enjeux de la recherche sur les troubles bipolaires

II. IRM fonctionnelle de repos et troubles bipolaires

**III. Travaux expérimentaux :**

- **Travail 1 : Connectivité fonctionnelle des sous-noyaux de l'amygdale**
- Travail 2 : Connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique

IV. Discussion générale

V. Perspectives

## L'amygdale : une structure clé de la réponse émotionnelle

- Anomalies de connectivité fonctionnelle (CF) avec les régions régulant les émotions <sup>1</sup>
- Hyperactivation en réponse à un stimulus émotionnel <sup>2,3,4</sup>

### Limites :

- Faibles effectifs
- Populations hétérogènes
- Amygdale : structure homogène

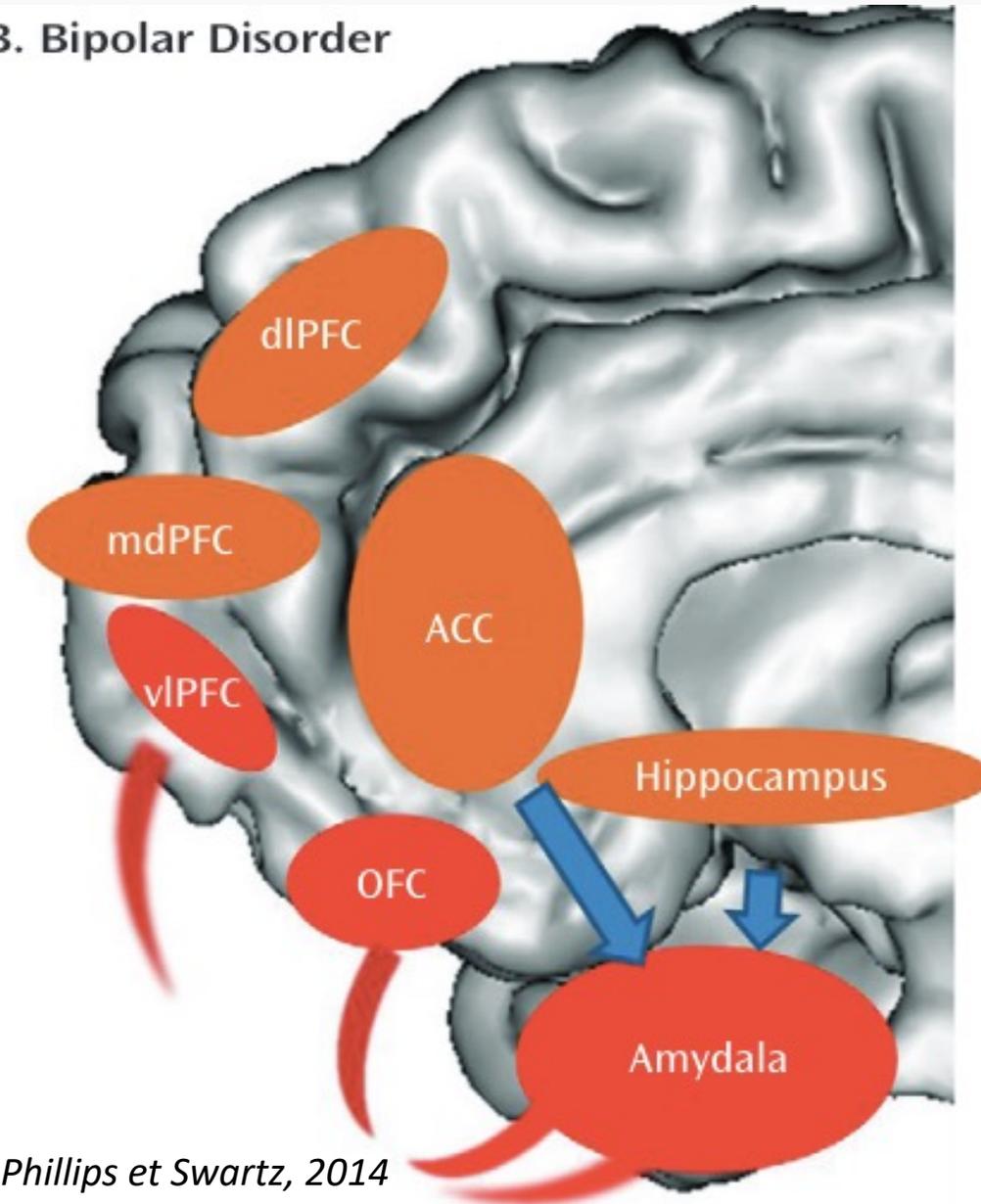
1. Favre et al, 2014

2. Lawrence et al, 2004

3. Blumberg et al, 2005

4. Strakowski et al, 2012

### B. Bipolar Disorder



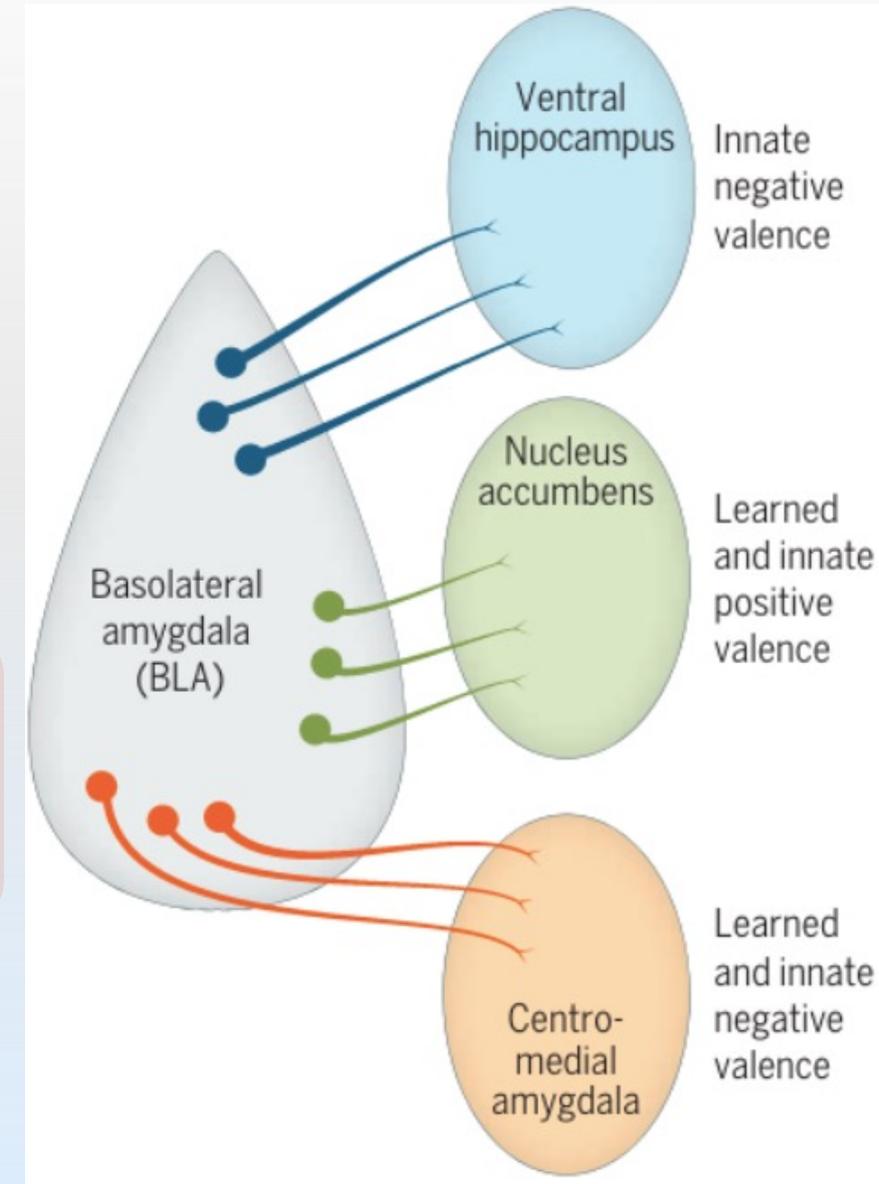
Phillips et Swartz, 2014

## L'amygdale : une structure hétérogène

- Ségrégation anatomique et fonctionnelle
- Réseaux de CF spécifiques des valences émotionnelles

### Nouveautés :

- ➔ Etude spécifique des circuits de la valence émotionnelle
- ➔ Subdivision de l'amygdale



## Objectifs de l'étude

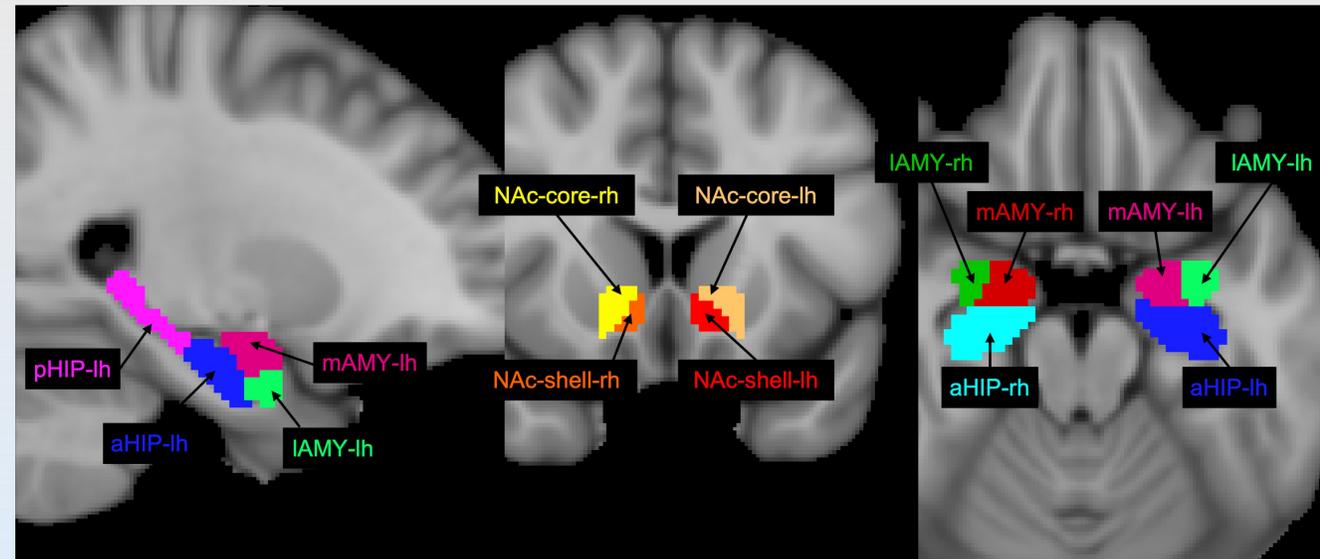
Différence de CF entre les patients bipolaires (BD) et les sujets sains (HC) ?

Corrélation à l'état d'humeur ?

Différence de CF entre les patients BD en phase maniaque et en phase dépressive ?

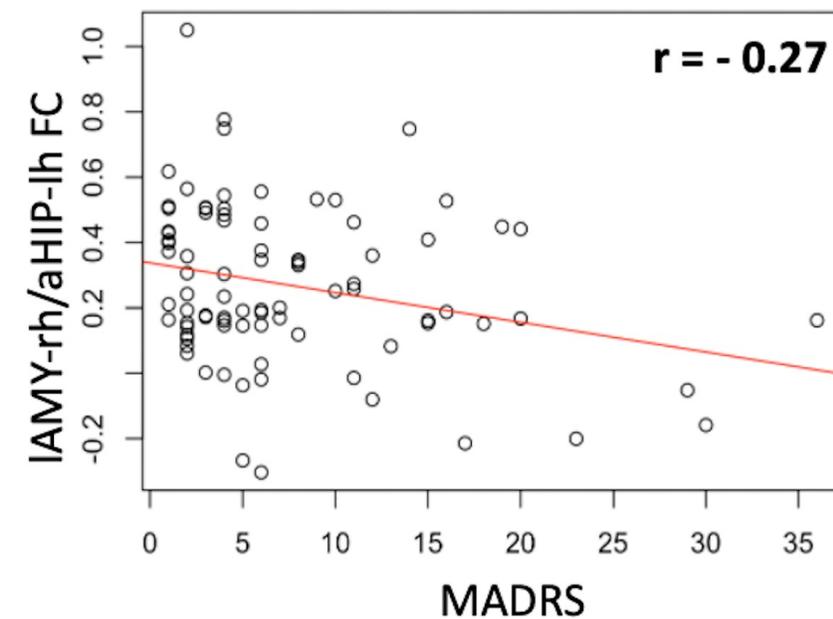
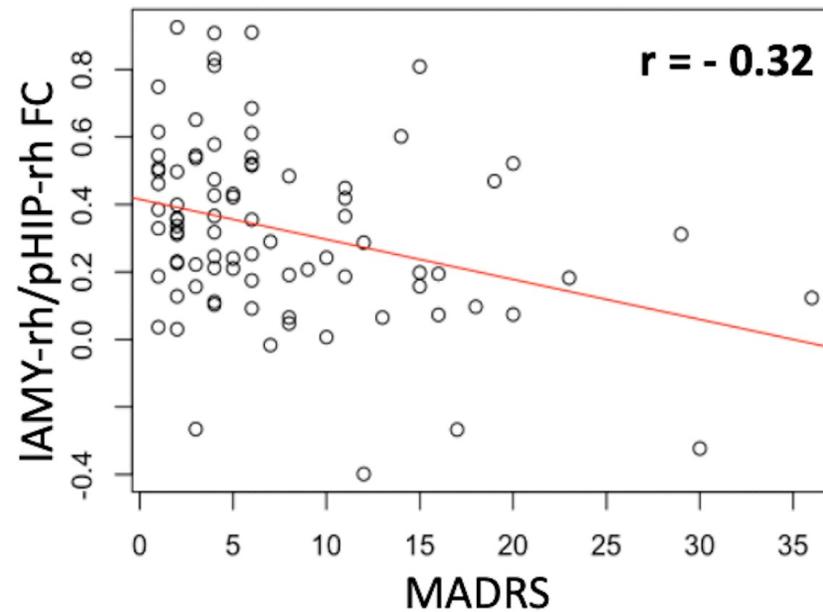
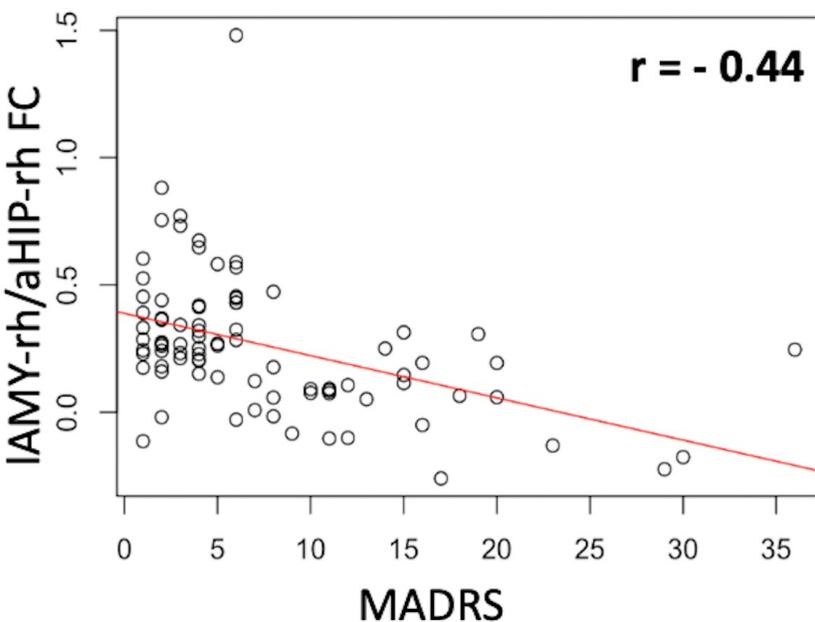
## Méthodes

- Etude multicentrique, 127 BD vs 131 HC
- Atlas de Tian :
  - Noyaux latéral (**IAMY**) et médial (**mAMY**) de l'amygdale
  - Hippocampe antérieur (**aHIP**) et postérieur (**pHIP**)
  - Partie centrale (**NAc-core**) et périphérique (**NAc-shell**) du noyau accumbens
- Matrices de CF (ROI-to-ROI) :
  - comparaison
  - corrélation / MADRS - YMRS



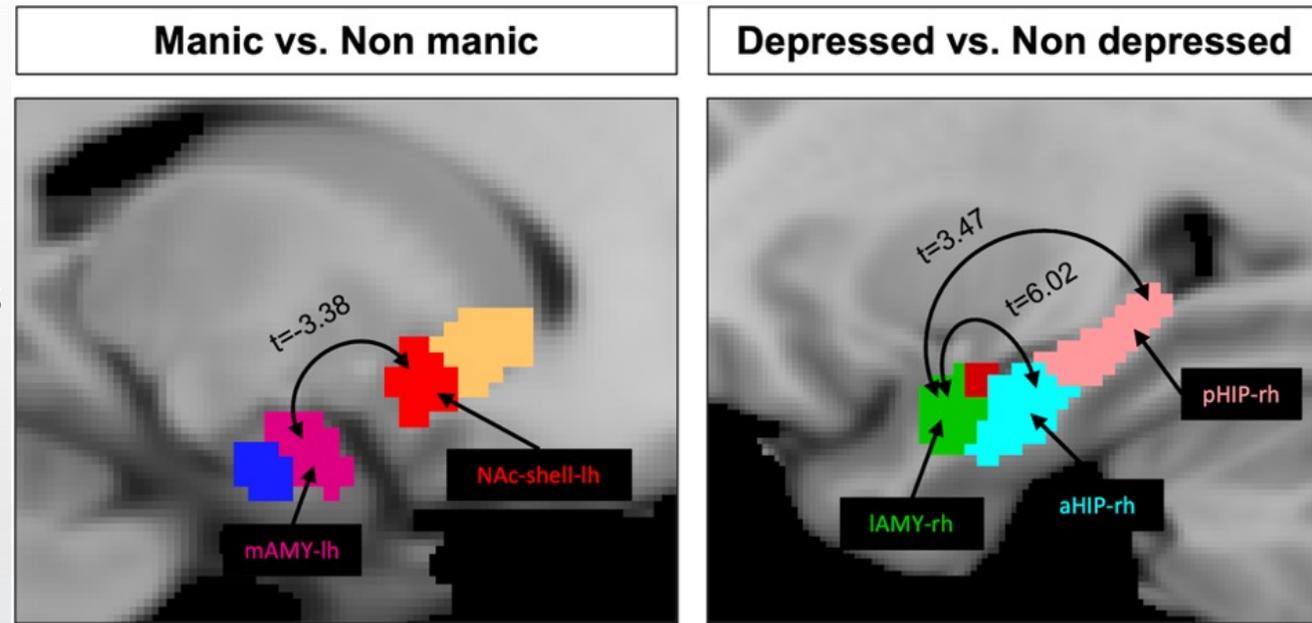
## Résultats

- Pas de différence significative de CF entre BD et HC
- Corrélation négative significative entre le score **MADRS** et la **CF HIP/IAMY**



## Résultats – sous-groupes

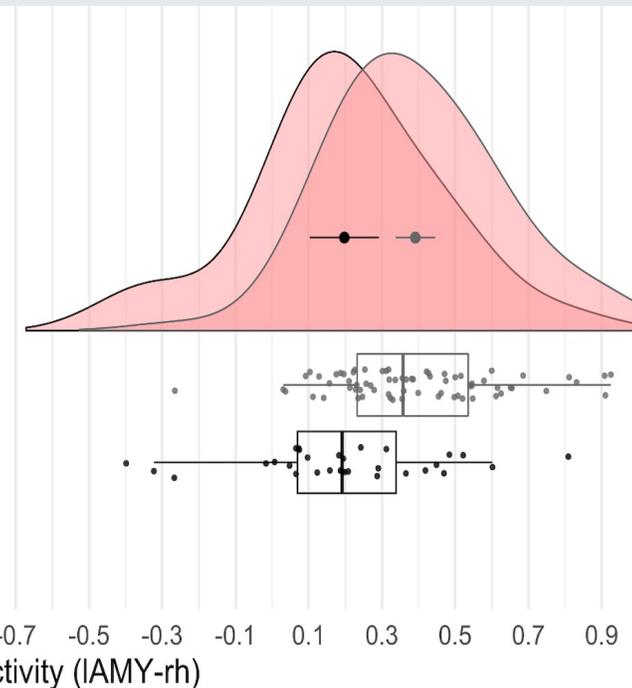
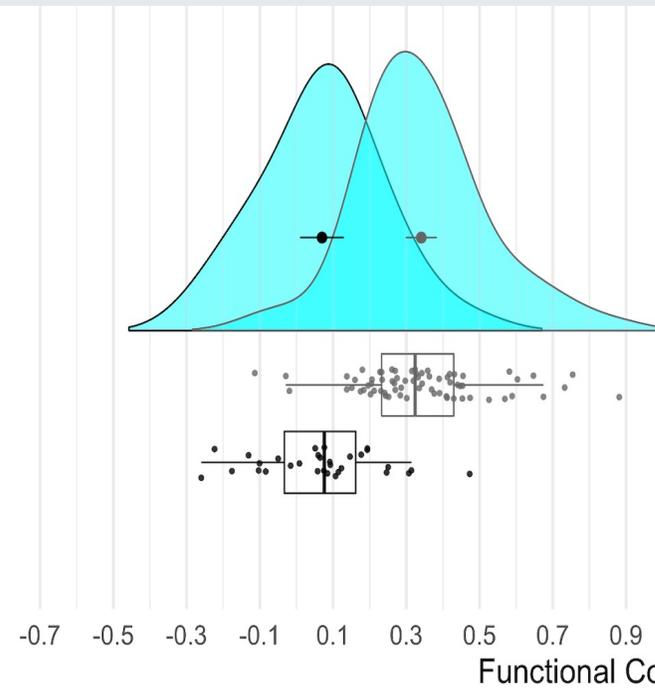
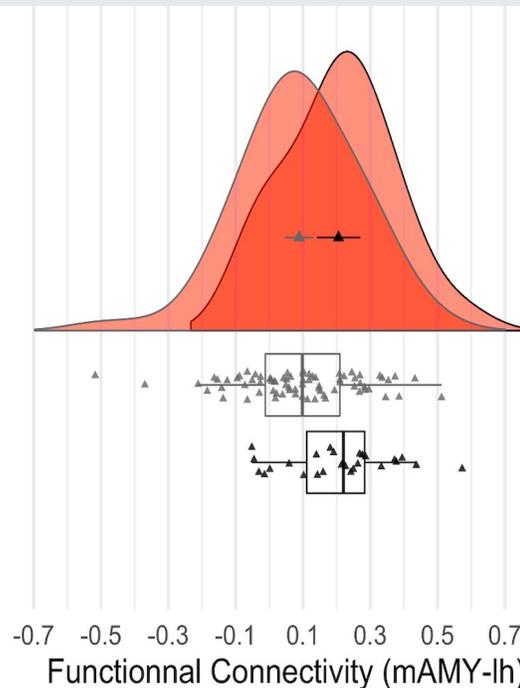
- **Augmentation de la CF mAMY/NAc** chez les **BD maniaques** vs non maniaques
- **Diminution de la CF IAMY/HIP** chez les **BD dépressifs** vs non dépressifs



ROI

NAc-shell-lh

Subgroup

 Manic  
 Non-manic


ROI

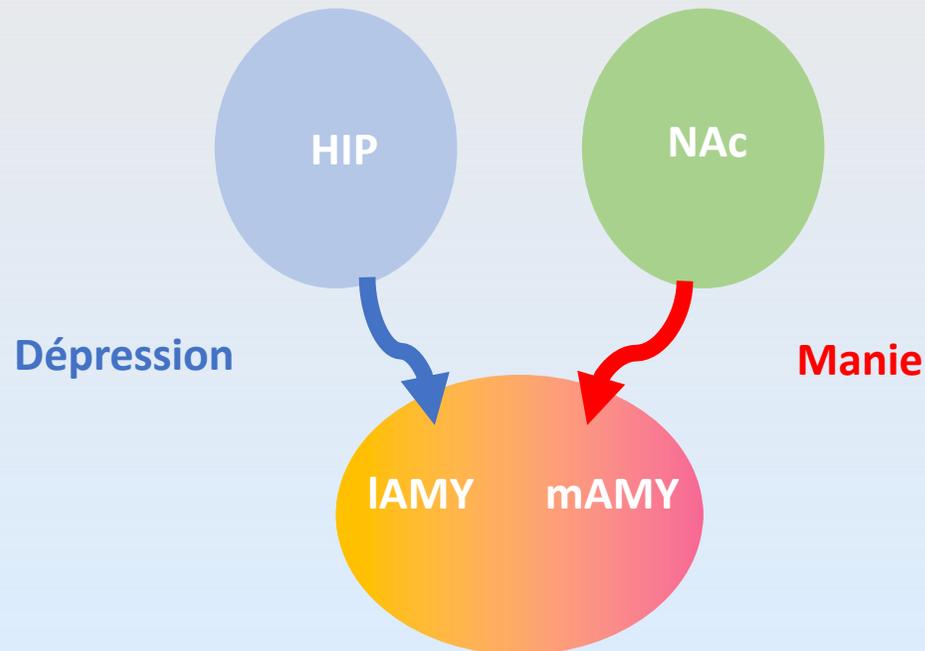
 aHIPI-rh  
 pHIPI-rh

Subgroup

 Depressed  
 Non-depressed

## Discussion

- Confirme les résultats des études pré-cliniques :
  - Amygdale composée de sous-noyaux distincts
  - Avec des patterns de connectivité corrélés aux différents états d'humeur



Pour les études futures :  
Considérer les différents sous-noyaux de l'AMY

## CF IAMY-HIP :

- Diminuée :

- Dépression TB
- Trouble dépressif majeur<sup>1,2</sup>

➔ Marqueur des symptômes dépressifs ?

- Augmentée :

- Trouble dépressif majeur lors d'IRMf de tâche <sup>3</sup>
- Corrélée aux émotions négatives chez la souris <sup>4</sup>

➔ Mécanisme compensatoire ?

### Nécessité d'études supplémentaires :

- Dépression unipolaire vs bipolaire
- IRMf de tâche vs repos chez patients avec TB en phase dépressive

1. Zeng et al, 2012

2. Cullen et al, 2014

3. Hamilton et al, 2008

4. Beyeler et al, 2016

# Connectivité fonctionnelle et trouble bipolaire

I. Enjeux de la recherche sur les troubles bipolaires

II. IRM fonctionnelle de repos et troubles bipolaires

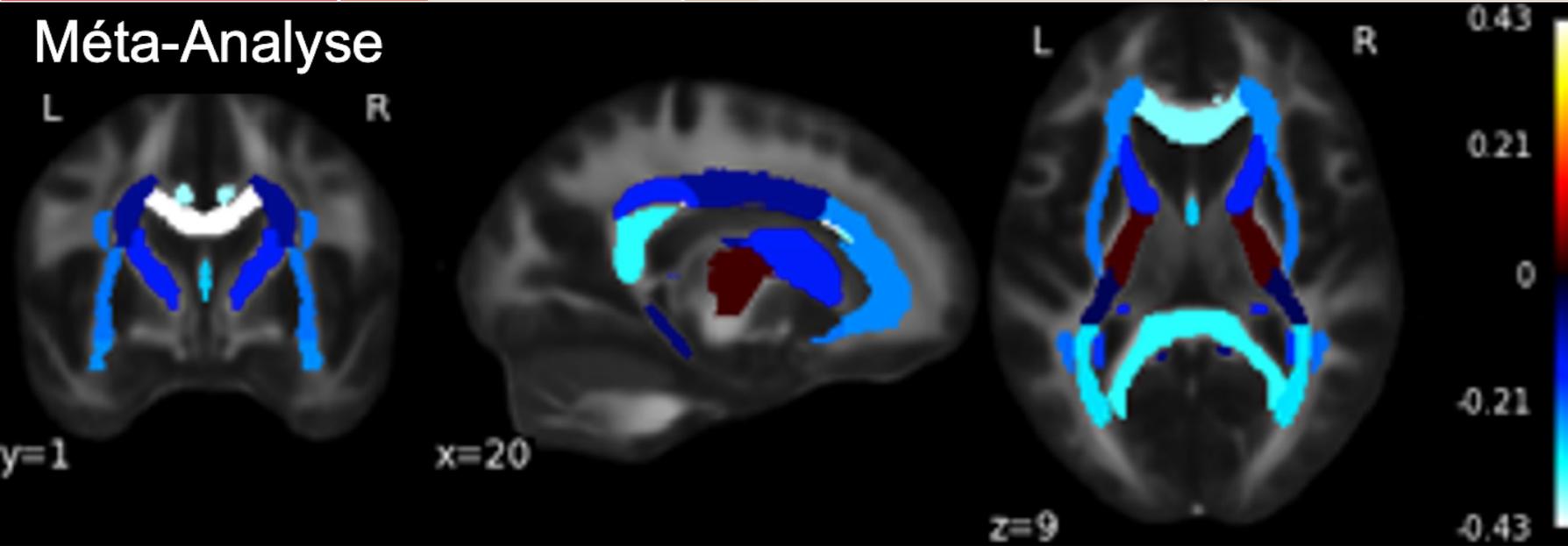
### III. Travaux expérimentaux :

- Travail 1 : Connectivité fonctionnelle des sous-noyaux de l'amygdale
- **Travail 2 : Connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique**

IV. Discussion générale

V. Perspectives

# Méta-Analyse



Altérations prédominant CC,  
influencées par :

- Type de bipolarité
- ATCD psychotiques

*Sarrazin et al, JAMA Psychiatry. 2014*  
*Favre et al, Neuropsychopharmacology. 2019*

## CF interhémisphérique?

- intégration des informations émotionnelles, cognitives, sensorielles..
- altérations dans schizophrénie et dépression unipolaire

# Objectifs de l'étude

Différence de CF inter-hémisphérique entre les patients bipolaires (BD) et les sujets sains (HC) ?

Corrélation à l'état d'humeur ?

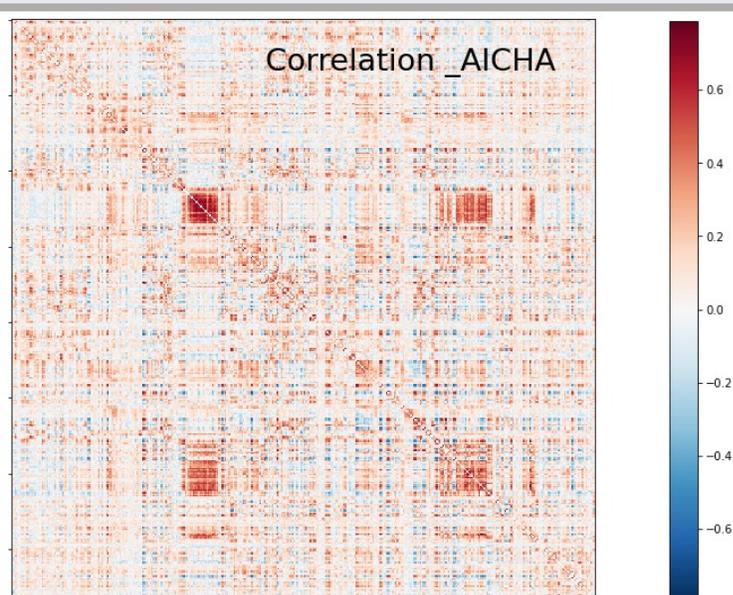
Différence de CF entre les patients BD :

- phase maniaque vs. phase dépressive
- trouble bipolaire type 1 vs. type 2
- patients avec vs. sans antécédent psychotique

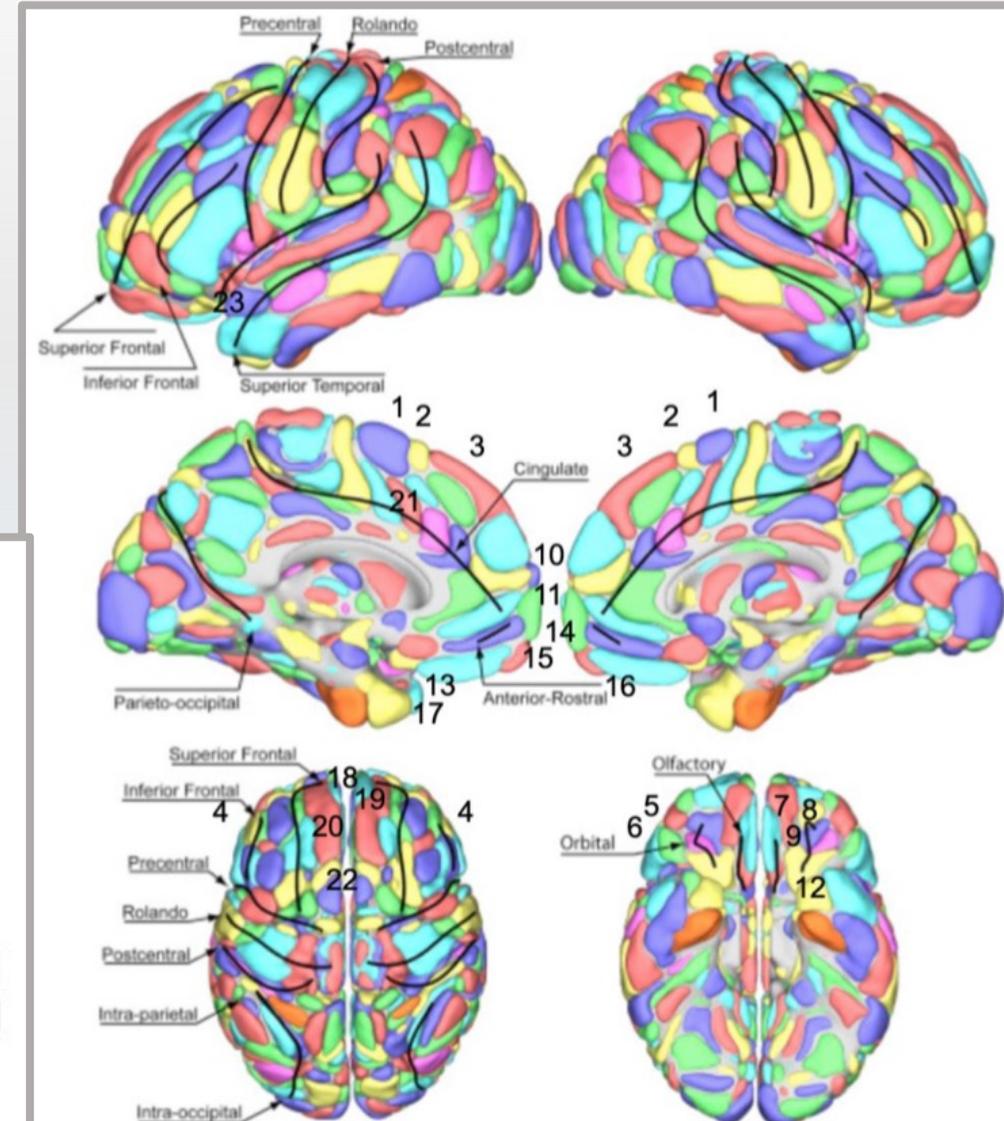
## CF inter-hémisphérique

## IRMf de repos – post-traitement

- Atlas AICHA
- Sélection de 23 ROIs (fronto-limbiques + DMN)
- Matrices de CF inter-hémisphériques

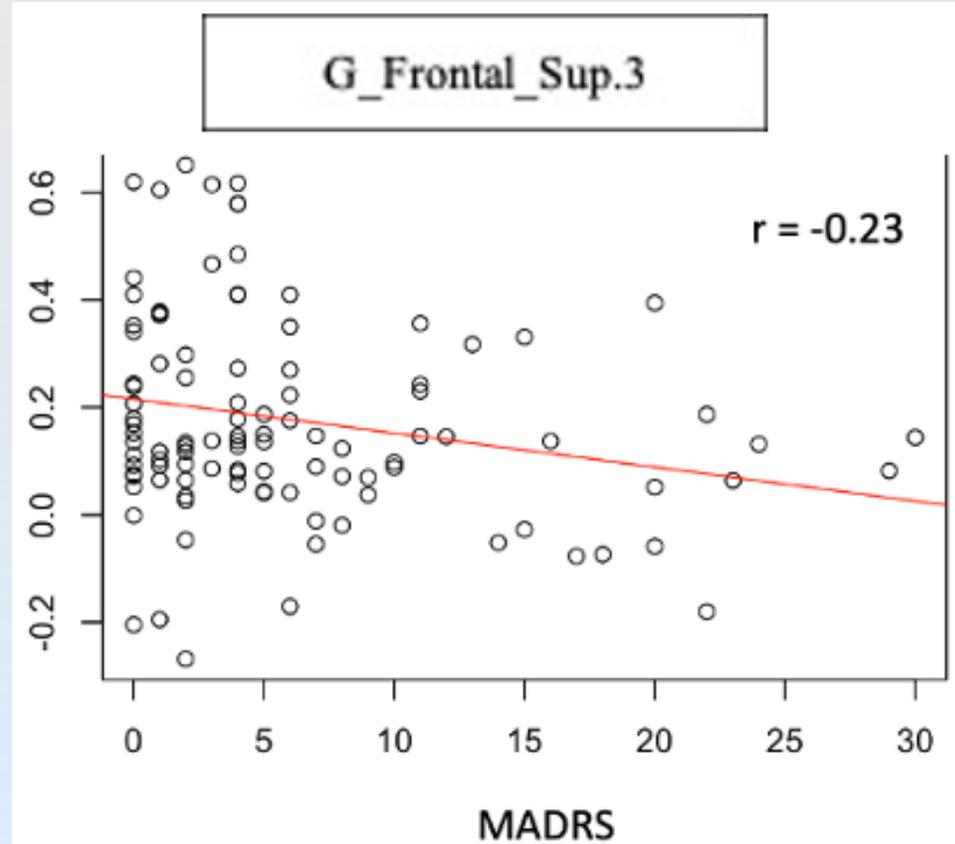
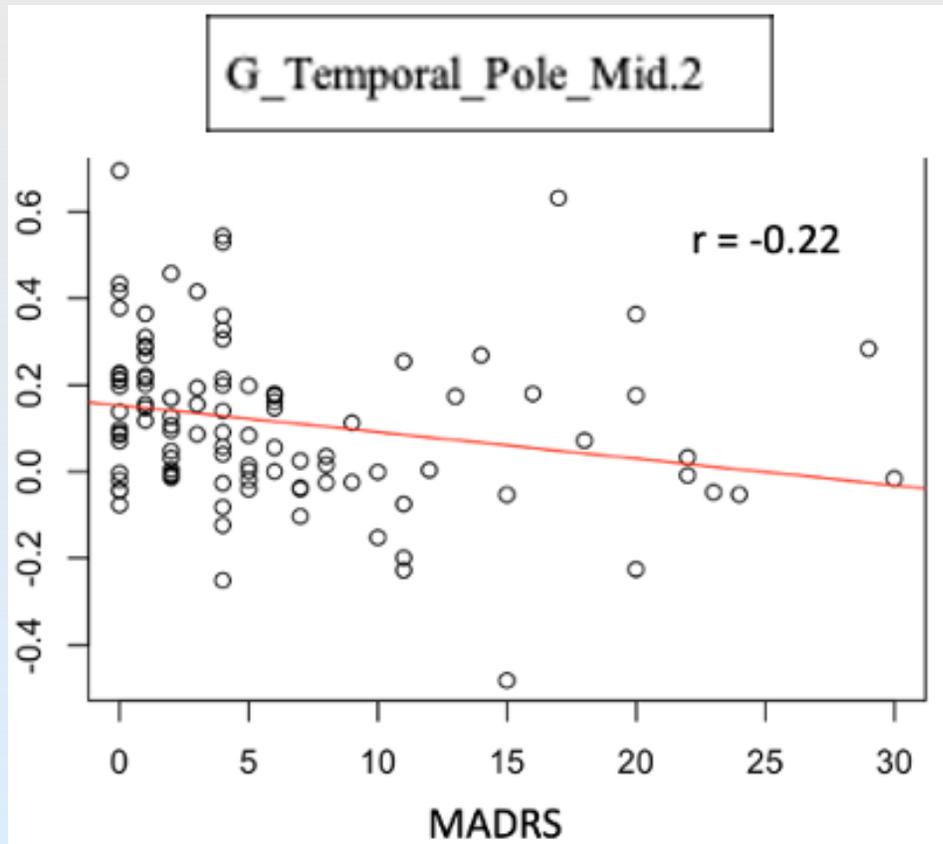


- 1, 2, 3: G\_Frontal\_Sup  
 4: G\_Frontal\_Inf\_Tri  
 5: G\_Frontal\_Sup\_Orb  
 6, 7: G\_Frontal\_Mid\_Orb  
 8, 9: G\_Frontal\_Inf\_Orb  
 10, 11: S\_Orbital  
 12: G\_Insula.anterior  
 13, 14: G\_Temporal\_Pole\_Sup  
 15, 16, 17: G\_Temporal\_Pole\_Mid  
 18, 19, 20: G\_Frontal\_Sup\_Medial  
 21, 22: G\_Cingulum\_Ant  
 23: N\_amygdala



## Résultats

- Pas de différence significative de CF entre BD et HC
- Corrélation négative significative entre le score **MADRS** et la **CF inter-hémisphérique**



## Résultats – sous-groupes

- Dépressifs vs non-dépressifs

CF inter-hémisphérique :

- Gyrus frontal supérieur D/G  
 $t = 3.33$  ;  $p\text{-FDR} < 0.05$
- Pôle temporal moyen D/G  
 $t = 3.26$  ;  $p\text{-FDR} < 0.05$

- Avec vs sans caractéristiques psychotiques

CF inter-hémisphérique :

- Pôle temporal supérieur D/G  
 $t = 4.41$  ;  $p\text{-FDR} < 0.001$

## Discussion – CF inter-hémisphérique

---

- Rôle dans maintien de l'attention sur de longues périodes + répartition des ressources attentionnelles
- Atteinte de la fonction cognitive (mémoire, attention, inhibition psychomotrice)
- Pas de différence significative de CF sur l'ensemble des sujets
  - sous-groupes hétérogènes (dépressifs) : reflète état d'humeur?
  - Mais atteinte du CC : perturbation du couplage CS / CF chez patients TB

**Intérêt d'une analyse concomitante CF / CS au cours de différents états d'humeur**

# Diminution de la CF inter-hémisphérique chez BD dépressifs

**Gyrus frontal supérieur** = mémoire de travail (MT), attention, prise de décision

- Trouble dépressif unipolaire<sup>2</sup>
- Trouble bipolaire : amincissement cortical<sup>3,4</sup>
- Anhédonie

**Pôle temporal moyen** = circuit paralimbique, évaluation subjective de l'affect

- Trouble bipolaire : altérations de la diffusivité moyenne (DTI)<sup>5</sup>
- Trouble bipolaire à cycle rapide suite à une lésion temporelle traumatique

# Augmentation de la CF inter-hémisphérique chez BD avec caractéristiques psychotiques

---

## Pôle temporal supérieur

- Détection du sarcasme, traitement du langage et de l'audition
- Schizophrénie <sup>1,2,3</sup>
- Trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques

# Connectivité fonctionnelle et trouble bipolaire

I. Enjeux de la recherche sur les troubles bipolaires

II. IRM fonctionnelle de repos et troubles bipolaires

III. Travaux expérimentaux :

- Travail 1 : Connectivité fonctionnelle des sous-noyaux de l'amygdale
- Travail 2 : Connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique

IV. Discussion générale

V. Perspectives

# Approche dimensionnelle

- Pas de différence entre BD et HC => anomalies liées à état émotionnel / caractéristiques psychotiques davantage qu'à la bipolarité

Nécessité d'inclure des populations homogènes ou corrélérer aux scores cliniques dans futures études

- Similarités :
  - BD dépressifs / dépression unipolaire (AMY/HIP ; Gyrus frontal supérieur)
  - BD + caractéristiques psychotiques / schizophrénie (pôle temporal supérieur)

Interconnexion entre ces troubles

Approche dimensionnelle, soutenue par

- corrélation FC / scores
- différence AMY/NAc malgré faibles scores YMRS

# Approche dimensionnelle

- Développer des prises en charge thérapeutiques adaptées aux symptômes sans se limiter à l'entité nosologique

# Connectivité fonctionnelle et trouble bipolaire

I. Enjeux de la recherche sur les troubles bipolaires

II. IRM fonctionnelle de repos et troubles bipolaires

III. Travaux expérimentaux :

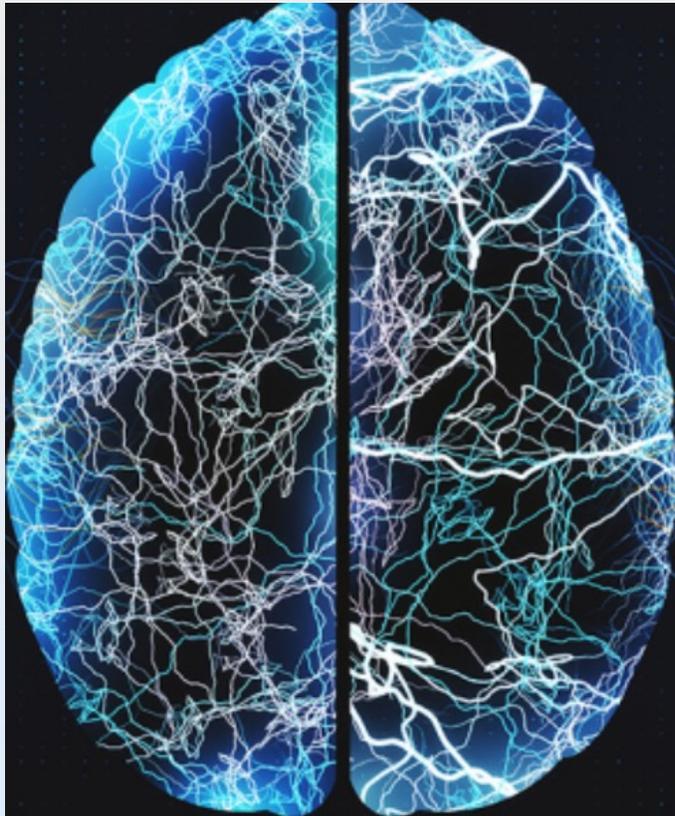
- Travail 1 : Connectivité fonctionnelle des sous-noyaux de l'amygdale
- Travail 2 : Connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique

IV. Discussion générale

**V. Perspectives**

# Etudes sur grandes cohortes

- PEPR PROPSY



- ARIANES



- Médecine de précision
- Etudes translationnelles

# Optimisation des techniques d'imagerie

- Simplification et homogénéisation du pré et post-traitement d'IRM fonctionnelle de repos
- IRM 7 T :
  - segmentation plus fine (ex : amygdale)
  - augmentation SNR : IRM fonctionnelle
- Utilisation de l'Intelligence Artificielle

# IRM en pratique clinique

- Interaction neuroradiologues / psychiatres
- Harmoniser les bons de radiologie
- Standardiser les protocoles d'imagerie
- Déterminer des cibles thérapeutiques...

# Cibles thérapeutiques

- Efficacité incomplète et retardée du lithium ; effets indésirables
- Développer des traitements plus courts, plus personnalisés et de plus grande innocuité

- Stimulation cérébrale profonde : sous-noyaux de l'AMY?
- Neurofeedback à partir d'IRMf : sous-noyaux / GFS – PTM - PTS
- Stimulation magnétique transcrânienne répétée :
  - protocole SAINT (80% efficacité chez dépression résistante) reposant sur IRMf repos
  - stimulation des voxels du CPFdl les plus fortement connectés au CCA subgénéral (hyperactivé) pour favoriser le contrôle
  - protocole condensé et intensifié (50 séances sur 5 jours contigus)
  - voxels connectés à mAMY (BD maniaques), lAMY (BD dépressifs)

# Merci

Dr Sidney KRYSTAL

[krystal.neuroimaging@gmail.com](mailto:krystal.neuroimaging@gmail.com)



# Real time fMRI Neurofeedback of the amygdala in bipolar disorder

