Avis de Soutenance

Monsieur Antoine LEFRERE

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Phénotype neurodéveloppemental des trouble bipolaire

dirigés par Monsieur Raoul BELZEAUX et Madame Guillaume AUZIAS

Thèse soutenue le ***lundi 20 novembre 2023*** à 14h30
Lieu : Faculté de médecine de la Timone Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille
Salle : Amphitéatre CERMIED

Composition du jury proposé

M. Raoul BELZEAUX	Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
M. Renaud JARDRI	Faculté de médecine de lille	Rapporteur
M. Edouard DUCHESNAY	CEA	Rapporteur
M. Guillaume AUZIAS	institut de Neurosciences de la Timone	Co-directeur de thèse
Mme Delphine CAPDEVIELLE	Université de Montpellier	Examinatrice
M. Nicolas ANDRÉ	Université Aix Marseille	Président
M. Michel CERMOLACCE	Université Aix Marseille	Invité
Mme Kathia CHAUMOITRE	Université Aix Marseille	Invitée

Mots-clés : Trouble bipolaire,Neurodéveloppement,sulcation,stratification,

Résumé :

Les classifications nosographiques actuelles sont limitées pour appréhender la grande diversité des présentations clinique du trouble bipolaire. Cette hétérogénéité phénotypique pourrait être la conséquence d'une hétérogénéité physiopathologique. Elle pourrait expliquer les résultats contradictoires de certaines études qui visent à développer des biomarqueurs du trouble bipolaire. Dans une volonté de changement de paradigme vers une psychiatrie de précision, il semble indispensable de proposer de nouvelles approches permettant d'identifier des sous-groupes de patients plus homogènes. La stratification des phénotypes cliniques pourrait permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu, et de proposer une prise en charge plus spécifique et personnalisée, et donc plus efficace. L'objectif de général de cette thèse est de démontrer que le modèle neurodéveloppemental des troubles bipolaires est une perspective pertinente de stratification dans le trouble bipolaire. Notre premier travail a été d'exposer les arguments physiopathologiques et phénotypiques du trouble bipolaire dans une perspective neurodéveloppementale. Notre premier axe de recherche avait pour objectif d'étudier des associations entre des marqueurs indirects du neurodéveloppement (sulcation cérébrale et cognition) et des caractéristiques phénotypiques neurodéveloppemental du trouble bipolaire (âge de

début précoce du trouble bipolaire et caractéristiques psychotiques au cours des épisodes). Notre première étude permet d'objectiver qu'un sous-groupe de patient bipolaire présentant ces caractéristiques neurodéveloppementales présente des différences de sulcation comparativement au sous-groupe de patient bipolaire ne présentant pas ces caractéristiques et au groupe contrôle. Dans notre seconde étude, le test des fluences verbales ne permet pas de distinguer un sous-groupe de patients bipolaires présentant des caractéristiques phénotypiques neurodéveloppementales d'un sous-groupe de patients bipolaires ne présentant pas ces caractéristiques. Néanmoins, elle permet de montrer une hétérogénéité des performances au test des fluences verbales chez des patients bipolaires euthymique avec la mise en évidence d'un sous-groupe ayant des performances préservées et un sous-groupe présentant des performances altérées. Le sous-groupe de patient présentant des performances altérées présentait significativement plus de caractéristiques psychotiques ce qui renforce l'hypothèse d'un endophénotype cognitif de la dimension psychotique. Notre second axe de recherche a été d'identifier les critères robustes du phénotype neurodéveloppemental des troubles bipolaires. Dans notre troisième étude nous avons défini qu'un seuil d'âge <= 17 ans était le plus robuste pour définir un âge de début précoce tu trouble bipolaire dans une perspective neurodéveloppementale. Dans notre quatrième étude nous avons défini les critères les plus robustes du phénotype neurodéveloppemental et montré que la charge neurodéveloppementale chez les patients bipolaires était corrélée avec des facteurs de mauvais pronostic, une prévalence plus importante de signes neurologiques mineurs et une moins bonne réponse au lithium. L'ensemble de ces travaux offre une nouvelle perspective de stratification à travers l'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires. Ce travail de recherche devra être poursuivi pour répliquer les résultats obtenus dans des cohortes prospectives, identifier des biomarqueurs valides de ce phénotype et envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques. C'est dans ce que contexte que nous avons débuté le projet NEMO, avec pour objectif d'identifier une signature biologique du phénotype neurodéveloppemental des troubles bipolaires à partir d'une cohorte prospective de 120 patients bipolaires dans laquelle nous recueillons, les critères du phénotype neurodéveloppemental, des données d'imagerie, génétique et épigénétique.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

Les classifications nosographiques actuelles sont limitées pour appréhender la grande diversité des présentations clinique du trouble bipolaire. Cette hétérogénéité phénotypique pourrait être la conséquence d'une hétérogénéité physiopathologique. Elle pourrait expliquer les résultats contradictoires de certaines études qui visent à développer des biomarqueurs du trouble bipolaire. Dans une volonté de changement de paradigme vers une psychiatrie de précision, il semble indispensable de proposer de nouvelles approches permettant d'identifier des sous-groupes de patients plus homogènes. La stratification des phénotypes cliniques pourrait permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu, et de proposer une prise en charge plus spécifique et personnalisée, et donc plus efficace.

L'objectif de général de cette thèse est de démontrer que le modèle neurodéveloppemental des troubles bipolaires est une perspective pertinente de stratification dans le trouble bipolaire.

Notre premier travail a été d'exposer les arguments physiopathologiques et phénotypiques du trouble bipolaire dans une perspective neurodéveloppementale.

Notre premier axe de recherche avait pour objectif d'étudier des associations entre des marqueurs indirects du neurodéveloppement (sulcation cérébrale et cognition) et des caractéristiques phénotypiques neurodéveloppemental du trouble bipolaire (âge de début précoce du trouble bipolaire et caractéristiques psychotiques au cours des épisodes). Notre première étude permet d'objectiver qu'un sous-groupe de patient bipolaire présentant ces caractéristiques neurodéveloppementales présente des différences de sulcation comparativement au sous-groupe de patient bipolaire ne présentant pas ces caractéristiques et au groupe contrôle. Dans notre seconde étude, le test des fluences verbales ne permet pas de distinguer un sous-groupe de patients bipolaires présentant des caractéristiques phénotypiques neurodéveloppementales d'un sous-groupe de patients bipolaires ne présentant pas ces caractéristiques. Néanmoins, elle permet de montrer une hétérogénéité des performances au test des fluences verbales chez des patients bipolaires euthymique avec la mise en évidence d'un sous-groupe ayant des performances préservées et un sous-groupe présentant des performances altérées. Le sous-groupe de patient présentant des performances altérées présentait significativement plus de caractéristiques psychotiques ce qui renforce l'hypothèse d'un endophénotype cognitif de la dimension psychotique.

Notre second axe de recherche a été d'identifier les critères robustes du phénotype neurodéveloppemental des troubles bipolaires. Dans notre troisième étude nous avons défini qu'un seuil d'âge <= 17 ans était le plus robuste pour définir un âge de début précoce tu trouble

Liste de publications, participation aux conférences et financements obtenus dans le cadre de la thèse

1) **Liste des publications réalisées ou des articles soumis :**
   - Lefrere A, Auzias G, Favre P, Kaltenmark I, Houenou J, Piguet C, et al. Global and local cortical folding alterations are associated with neurodevelopmental subtype in bipolar disorders: a sulcal pits analysis. J Affect Disord. 15 mars 2023;325:224-30.
   - Corponi F, Lefrere A, Leboyer M, Bellivier F, Godin O, Loftus J, et al. Definition of early age at onset in bipolar disorder according to distinctive neurodevelopmental pathways: insights from the FACE-BD study. Psychol Med. 28 févr 2023;1-9.
   - Lefrere A, Samalin L, Leboyer M, Pergeline H, Godin O, et al Clustering analysis of verbal fluency performance in euthymic individuals with Bipolar Disorder: a neurodevelopmental approach (version soumise à la revue International journal of Bipolar Disorder)
   - Lefrere A, Godin O, Dansou Y, Aouizerate B, Aubin V, D'Amato T at al. Refining criteria for neurodevelopmental phenotype of bipolar disorders: insight, from the FACE-BD cohort (version enc ours de soumission à l'American Journal of Psychiatry)

2) **Participation aux conférences et écoles d'été au cours de la période de thèse** :
   - 2021 Congrès Français de Psychiatrie : Communication orale, E-thema Neurosciences
   - 2021 École d'Automne des Centres Experts 2021 : Communication orale
   - 2021 Journées scientifiques de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neurosciences : Communication orale
   - 2022 Society of Biological Psychiatry 2022: presentation d'un poster
   - 2022 Congrès Français de Psychiatrie : Communication orale E-thema Neurosciences
   - 2022 Journées scientifiques de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neurosciences : Communication
   - 2023 Congrès des Journées Neurosciences Psychiatrie Neurologie : Communication orale (symposium)

3) **Financements obtenus**
   - Obtention d'une AORC jeune chercheur en 2021 par l'APHM.
   - Prix Face 2021 de la Fondation Fondamental

Abstract

Current classifications of bipolar disorder have limitations in capturing the diversity of clinical presentations. This phenotypic heterogeneity might result from underlying pathophysiological diversity and could potentially account for the conflicting findings in studies aiming to develop bipolar disorder biomarkers. In the move towards precision psychiatry, it's crucial to innovate methods for identifying homogeneous subgroups. Stratifying these clinical phenotypes can enhance our grasp of underlying pathophysiological mechanisms and enable more tailored and effective personalized interventions.

The principal objective of this thesis is to establish the relevance of the neurodevelopmental model for bipolar disorders as a valuable approach for stratification within the context of bipolar disorder.

The initial phase of this thesis involved a comprehensive review of the neurodevelopmental pathophysiological and phenotypic considerations of bipolar disorder.

The primary focus of our research was to explore the correlations between a neurodevelopmental subgroup of bipolar disorder characterized by the combination of an early age of onset and psychotic features, and indirect neurodevelopmental markers such as sulcation and cognition. Our first study confirms that this neurodevelopmental subtype of bipolar disorder, is associated with distinct brain morphology revealed by the analysis of sulcal pits.

In our second study, the verbal fluency test failed to distinguish bipolar patients with neurodevelopmental phenotypic characteristics from those without. However, it confirmed heterogeneity in verbal fluency performance among euthymic bipolar patients, identifying a subgroup with preserved performance and another with impaired performance. The subgroup with impaired performance exhibited significantly more psychotic characteristics, reinforcing the hypothesis of a cognitive endophenotype of the psychotic dimension.

Our second study revealed that the verbal fluency test was unable to differentiate between a subgroup of bipolar patients exhibiting this neurodevelopmental subtype and another subgroup without these traits. However, the study did confirm the existence of heterogeneous performances in the verbal fluency test among euthymic bipolar patients. It highlighted the presence of one subgroup with well-preserved performance and another subgroup with impaired performance. Notably, the subgroup with impaired performance demonstrated a significantly higher prevalence of psychotic characteristics, thereby reinforcing the hypothesis of a cognitive endophenotype within the psychotic dimension.

bipolaire dans une perspective neurodéveloppementale. Dans notre quatrième étude nous avons défini les critères les plus robustes du phénotype neurodéveloppemental et montré que la charge neurodéveloppementale chez les patients bipolaires était corrélée avec des facteurs de mauvais pronostic, une prévalence plus importante de signes neurologiques mineurs et une moins bonne réponse au lithium.

L'ensemble de ces travaux offre une nouvelle perspective de stratification à travers l'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires. Ce travail de recherche devra être poursuivi pour répliquer les résultats obtenus dans des cohortes prospectives, identifier des biomarqueurs valides de ce phénotype et envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques. C'est dans ce que contexte que nous avons débuté le projet NEMO, avec pour objectif d'identifier une signature biologique du phénotype neurodéveloppemental des troubles bipolaires à partir d'une cohorte prospective de 120 patients bipolaires dans laquelle nous recueillons, les critères du phénotype neurodéveloppemental, des données d'imagerie, génétique et épigénétique.