Dysfonctionnement fronto-limbique dans le trouble bipolaire et apports des interventions thérapeutiques psychosociales : approche par l'IRM multimodale

Pauline Favre

▶ **To cite this version:**

Pauline Favre. Dysfonctionnement fronto-limbique dans le trouble bipolaire et apports des interventions thérapeutiques psychosociales : approche par l'IRM multimodale. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENS027 . tel-01558171

HAL Id: tel-01558171
https://theses.hal.science/tel-01558171

Submitted on 7 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Sciences cognitives, Psychologie et NeuroCognition**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Pauline FAVRE

Thèse dirigée par **Monica BACIU** et co-dirigée par **Mircea POLOSAN**

Préparée au sein du **Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition – CNRS UMR 5105,**

dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

DYSFONCTIONNEMENT FRONTO-LIMBIQUE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE ET APPORTS DES INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES PSYCHOSOCIALES : APPROCHE EN IRM MULTIMODALE

Thèse soutenue publiquement le **4 décembre 2014**,
devant le jury composé de :

Pr Philippe FOSSATI, Hopital de La Salpêtrière - Centre Emotion, CNRS USR 3246, Paris, France ; Rapporteur

Pr Patrik VUILLEUMIER, Université de Genève, Département des Neurosciences fondamentales, Genève, Suisse ; Rapporteur

Dr Chantal DELON-MARTIN, Institut des neurosciences de Grenoble, INSERM U836, Grenoble, France ; Examinateur / Président du jury

Dr Josselin HOUENOU, Neurospin, CEA Saclay - Hôpital Henri Mondor-Albert Chenevier, INSERM U955, Paris, France ; Examinateur

Pr Monica BACIU, Université Pierre Mendès France, LPNC UMR CNRS 5105, Grenoble, France ; Directeur de Thèse

Pr Mircea POLOSAN, CHU de Grenoble – Institut des Neurosciences de Grenoble, INSERM U836, France ; co-Directeur de thèse

Université Joseph Fourier / Université Pierre Mendès France / Université Stendhal / Université de Savoie / Grenoble INP

Résumé

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie chronique de l'humeur, caractérisée par des perturbations du fonctionnement émotionnel et cognitif lors des périodes dépressives, maniaques, et intercritiques (euthymiques). L'essor récent des interventions psychosociales spécifiques, telles que la psychoéducation, dans la prise en charge du TB est dû à une efficacité considérable démontrée dans l'optimisation de la réponse et la stabilisation clinique des patients bipolaires (BP). L'objectif de cette thèse a été d'identifier le substrat cérébral, anatomique et fonctionnel, qui sous-tend (*i*) les troubles cognitifs et émotionnels persistants lors des périodes euthymiques, afin de dégager des marqueurs *traits* de la maladie ; (*ii*) l'amélioration symptomatique suite à l'application d'un programme de psychoéducation chez les patients BP. Nos résultats ont montré que le TB se caractérise par une dérégulation de l'activité et de la connectivité des régions préfrontales et limbiques, respectivement impliquées dans le contrôle cognitif et la génération/perception des émotions. Nous avons également mis en évidence, à la fois au repos et lors d'une tâche cognitivo-émotionnelle, une connectivité anormale chez les patients BP entre le « *default mode network* », qui sous-tend des processus mentaux égocentrés, et le « *task positive network* », qui est impliqué dans des processus cognitifs exocentrés. Suite à trois mois de psychoéducation, les anomalies d'activation fronto-limbique chez les patients BP étaient atténuées. De plus, la diffusivité au sein du faisceau unciné, qui relie ces régions, était améliorée. En outre, l'atteinte de la structure anatomique des régions fronto-limbiques ainsi que de leurs connexions, constituait un facteur prédictif de la réponse à la psychoéducation. L'ensemble de nos résultats suggèrent que les déficits de régulation émotionnelle et de contrôle attentionnel caractérisant le TB pourraient être modulés par l'amélioration du contrôle cognitif « top-down », induit par la participation à un programme de psychoéducation.

Mots-clés : Trouble bipolaire, psychoéducation, contrôle cognitif, émotions, IRMf, connectivité fonctionnelle, DTI, morphométrie, cortex préfrontal, système limbique.

Abstract

Bipolar disorder (BD) is a chronic mood disorder characterized by disturbances in emotional and cognitive processing during periods of depression, mania, and intercritical (euthymic) periods. Recently, the management of BD has been expanded by specific psychosocial interventions, such as psychoeducation, which showed high efficacy in improving BD symptoms. The aim of this thesis was to identify the anatomical and functional cerebral substrate related to (*i*) enduring cognitive and emotional impairments during euthymic periods, in order to identify *trait* markers of the disease; (*ii*) symptomatic improvement due to the participation in a psychoeducation program in BP patients. Our results showed that BD is characterized by dysregulation of the activity and the connectivity of prefrontal and limbic regions, responsible for the cognitive control and the generation/perception of emotions respectively. We also highlighted, both at rest and during a cognitive task, an abnormal cerebral connectivity between the "default mode network", which is involved in egocentric thought processes, and the "task positive network", which is involved in exocentric cognitive processes. After three months of psychoeducation, BD patients showed significant reduction of fronto-limbic abnormalities and better diffusivity along the uncinate fasciculus, which connects these regions. Furthermore, abnormalities of the anatomical structure of fronto-limbic regions, as well as of their connections, may be a predictor of psychoeducation outcome. We thus suggest that impairment of emotional regulation and attentional control that characterized BD could be modulated by the improvement of the "top-down" cognitive control induced by the participation in a psychoeducational program.

Keywords: Bipolar disorder, psychoeducation, cognitive control, emotions, fMRI, functional connectivity, DTI, morphometry, prefrontal cortex, limbic system.

Remerciements

Je remercie tout d'abord Mr Fossati, Mr Vuilleumier, Mme Delon-Martin et Mr Houenou d'avoir accepté d'évaluer ce travail, c'est un honneur.

Merci à mes directeurs de thèse, Monica Baciu et Mircea Polosan, pour leur confiance, leur soutien et leur présence sans faille. Merci à Monica, pour m'avoir inclue dans son équipe dès le master, pour m'avoir accompagné et aidé à parvenir jusqu'ici et pour m'avoir transmis son goût du travail et de la recherche. Merci à Mircea, pour m'avoir confié ce projet, pour m'avoir toujours épaulé et répondu... même très tard le soir ou très tôt le matin ! Un grand merci à vous deux pour avoir cru en moi et pour avoir largement contribué à mon épanouissement dans ce métier.

Un immense merci à Cédric Pichat, sans qui je n'aurais pas pu réaliser la moitié de ce travail, pour ses grandes qualités humaines et professionnelles, et pour avoir passé près de 250 h à l'IRM avec moi !!

J'exprime toute ma gratitude aux participants de nos études, pour leur patience, leur courage, leur curiosité et leur volonté de contribuer à la recherche scientifique. Un grand merci à tous mes proches qui se sont également prêtés à l'expérience.

Merci à la « team » du centre expert, à Maud, Benjamin, Marie-Atéa, Sabrina et Alexandre, pour votre efficacité, votre réactivité, et votre bonne humeur ! A Maud en particulier, pour son exceptionnel sens de l'organisation !

Merci à Manon et à Marcela pour votre investissement, votre sourire, ce fût un vrai plaisir de travailler avec vous ! Merci à Alexandre et Lidwine d'avoir contribuer à cette thèse, sur des projets parfois difficiles... Merci à Dennis, pour m'avoir fait gagner de précieuses heures d'analyse... A Emilie, Sylvain et Éric pour m'avoir aidé quand j'en avais besoin.

Je remercie l'ensemble des membres du LPNC, pour nous offrir une ambiance de travail toujours conviviale, chaleureuse et scientifiquement épanouissante. Une pensée particulière pour mes enseignants de Licence et Master qui m'ont transmis leur intérêt pour la recherche, leur curiosité scientifique et leur rigueur méthodologique.

Merci à tous les « doc » que j'ai pu croiser dans le 222bis ou ailleurs, pour votre amitié, votre écoute, et vos réponses à mes « questions stats de 12h » ! A Mel, Fab, Louise, Sab, Marcé, Lysiane, Laurie, Brice, Fanny, Yanica, Ben(s), Nico(s), Thierry, Naïla, etc. Merci à Laurie, Lysiane, Fanny et Brice pour leur relecture attentive et une dédicace à l'équipe du Martin's du vendredi soir pour leur grande assiduité... !

A special thanks to my Cambridge colleagues and friends; to Valerie for accepting me in her team, for generously sharing her knowledge with me and for her availability; to every people I met in the lab and in the town for moments shared together and their great contribution to my progress in English!

Merci à mes amis, à Marie & Reno, pour votre générosité, à Julie, Momo, Clo, Alice, Lucie pour être toujours là pour moi ; à Thommy, Fanneuh, Rico et Brice pour me changer les idées dès que j'en ai besoin !

A Damien, pour m'avoir (sup)portée tout au long de ce travail...

A ma famille pour leurs encouragements, leur présence, leur amour.

Avant-Propos

Cette thèse a été financée (bourse MENRT – Ministère de l'Education National, de la Recherche et de la Technologie) et réalisée dans le cadre de la Structure Fédérative de Recherche, SFR « Santé et Société » portée par l'Université Pierre Mendès France de Grenoble, structure transversale de recherche qui mène des projets pluridisciplinaires autour de la thématique Santé. Ce projet s'est inscrit dans l'axe scientifique « Comportement et émotions » de cette SFR.

Il a été mené en collaboration entre le Laboratoire de Psychologie et de NeuroCognition (LPNC) ; le Pôle Psychiatrie et Neurologie et le Centre Expert en Troubles Bipolaires (CEBP) du CHU de Grenoble ; la SFR « RMN biomédicale et Neurosciences » et l'Institut des Neurosciences de Grenoble. Le centre expert en troubles bipolaires du CHU de Grenoble fait partie de l'un des dix centres experts du réseau national de la Fondation FondaMental, qui s'intègre dans un réseau collaboratif en cours de consolidation au niveau européen (ENBREC, European Network of Bipolar Research Expert Centres).

L'objectif général de cette thèse est d'identifier des marqueurs comportementaux, cognitifs, neuroanatomiques et neurofonctionnels sous-jacents au trouble bipolaire et d'évaluer par ces mêmes approches l'efficacité d'une prise en charge psychothérapeutique en plein essor : la psychoéducation. Ce projet possède ainsi une forte orientation sociétale de par l'enjeu de santé publique que représente la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires. Il a de plus demandé une approche multidisciplinaire puisque des nombreuses disciplines telles que la psychiatrie, la psychologie cognitive et clinique, les neurosciences, et la neuroimagerie, ont été nécessaires pour aborder cette problématique et ces objectifs.

L'ensemble de la thèse a été réalisée au sein du LPNC et du CEBP ainsi que dans l'Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement (EDISCE). Les études réalisées ont été financées par le CHU de Grenoble, le Pôle Cognition de Grenoble ainsi que par la SFR « Santé et Société » de l'Université Pierre Mendès France.

Liste des Abréviations

AIM	Affective Intensity Scale
ALS	Affective Lability Scale
Altman	Altman Self-Rating Mania Scale
ANOVA	Analyse de variance
BOLD	Blood Oxygen Level-Dependent
BP	Bipolaires
BR	Bonnes réponses
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur
CCP	Cortex Cingulaire Postérieur
COF	Cortex Orbitofrontal
CPF	Cortex Préfrontal
CPFDL	Cortex Préfrontal Dorsolatéral
CPFDM	Cortex Préfrontal Dorsomédial
CPFM	Cortex Préfrontal Médial
CPFVL	Cortex Préfrontal Ventrolatéral
CPFVM	Cortex Préfrontal Ventromédial
CPT	Continuous Performance Task
CSM	Composite Scale of Morningness
CTL	Groupe Contrôle
DTI	Diffusion Tensor Imaging
GAF	Global Functioning Assessment
EPI	Echo-Planner Imaging
fNART	French National Adult Reading Test
GDP	Groupe de Parole
GFI	Gyrus Frontal Inférieur
HR	High conflict resolution
HS	Healthy subjects
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
LR	Low conflict resolution
MADRS	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MARS	Medication Adherence Rating Scale
MAthyS	Multidimensional Assessment of Thymic State
PED	Groupe de Psychoéducation
QIDS-SR	Quick Inventory of Depressive Symptomatology Seft-Report
QFS	Quotient de Fonctionnement Social
SB	Substance Blanche
SE	Stroop Emotionnel
SG	Substance Grise
sgCCA	Cortex Cingulaire Antérieur subgénual
STAI	State Trait Anxiety Inventory
TB	Trouble Bipolaire
TMT	Trail Making Test
TR	Temps de réponse
VBM	Voxel Based Morphometry
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WCC	Way of Coping Checklist
YMRS	Young Mania Rating Scale

Table des Matières

Resume I
Abstract I
Remerciements III
Avant-Propos V
Liste des Abréviations VII
Table des Matieres IX
Introduction generale XIII

– PARTIE I – INTRODUCTION THEORIQUE 1

Chapitre 1 : Aspects Diagnostiques, Cliniques et Cognitifs du Trouble Bipolaire 3
1. Symptomatologie 3
1.1. Classification 3
1.2. L'épisode dépressif 4
1.3. L'épisode maniaque et hypomanie 4
1.4. Les états mixtes 5
1.5. L'euthymie 6
2. Troubles émotionnels et cognitifs en période euthymique 7
2.1. Troubles émotionnels 7
2.1.1. Réactivité émotionnelle 7
2.1.2. Reconnaissance des émotions 8
2.2. Troubles cognitifs 8
2.2.1. Fonctionnement intellectuel global 8
2.2.2. Fonctions exécutives 9
2.2.3. Performances psychomotrices, vitesse de traitement et attention soutenue 9
2.2.4. Mémoire et apprentissage verbal 10
2.3. Influence des variables cliniques et démographiques 10
2.3.1. Durée et sévérité du trouble 10
2.3.2. Comorbidités 11
2.3.3. Antécédents de symptômes psychotiques 12
2.3.4. Traitements 12
Chapitre 2 : Neuroimagerie du Trouble Bipolaire 15
1. Corrélats neurofonctionnels du TB 15
1.1. Activité cérébrale fonctionnelle 15
1.1.1. Traitement et régulation des émotions 16
1.1.2. Fonctions exécutives 18
1.1.3. Conclusions études IRMf « d'activation » 23
1.2. Connectivité cérébrale effective et fonctionnelle 26
1.2.1. Connectivité effective 26
1.2.2. Connectivité fonctionnelle 27
2. Corrélats neuroanatomiques du TB 33
2.1. Anomalies de la substance grise : Morphométrie 33
2.2. Anomalies de la substance blanche : Imagerie du tenseur de diffusion (DTI) 37
3. Conclusions 41
Chapitre 3 : Modeles Neurocognitifs du Trouble Bipolaire 43
1. Régions cérébrales impliquées dans la régulation des émotions 43
1.1. Le complexe amygdalien 43

1.2. Le cortex préfrontal 45
2. Modèles de régulation émotionnelle chez le sujet sain 47
3. Modèles de dérégulation émotionnelle dans le TB 49
3.1. Modèle de Phillips et al. (2008) 49
3.2. Modèle de Strakowski et al.(2012) 51
4. Conclusions 53
CHAPITRE 4 : ROLE DE LA PSYCHOEDUCATION DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE ... 55
1. Prises en charges du trouble bipolaire 55
1.1. Traitements pharmacologiques 55
1.2. Interventions psychologiques 55
1.2.1. Thérapies interpersonnelles et d'aménagement des rythmes sociaux 56
1.2.2. Thérapies cognitivo-comportementales 56
1.2.3. Psychoéducation 57
2. Présentation et objectifs de la psychoéducation 57
2.1. Intérêts de l'éducation thérapeutique 57
2.2. Objectifs de la psychoéducation 58
2.3. Mécanismes d'action 60
3. Fonctionnement pratique 60
3.1. Contenu des programmes 60
3.2. Aspects formels 62
4. Evaluation de l'efficacité thérapeutique 63
4.1. Amélioration de l'observance / compliance 63
4.2. Prévention des rechutes 63
4.3. Qualité de vie et amélioration fonctionnelle 64
5. Conclusions 65
PROBLEMATIQUE GENERALE, OBJECTIFS ET HYPOTHESES 67

– PARTIE II – TRAVAUX EXPERIMENTAUX 69

PREAMBULE : PRESENTATION GENERALE DE L'ETUDE 71
1. Population 71
1.1. Patients 71
1.2. Sujets Sains 72
2. Déroulement du protocole 72
2.1. Evaluation clinique et neuropsychologique 73
2.1.1. Caractérisation du profil de TB : 73
2.1.2. Evaluation de l'état thymique et émotionnel : 74
2.1.3. Evaluation des caractéristiques spécifiques du TB : 74
2.1.4. Evaluation neuropsychologique : 75
2.2. Evaluations IRM et IRMf 75
CHAPITRE 5 : ETUDES IRMF DU TRAITEMENT DE L'INTERFERENCE EMOTIONNELLE 77
1. Conflit cognitivo-émotionnel : Etude 1 (Article 1) 77
1.1. Présentation de l'étude 1 77
1.2. Synthèse de l'étude 1 95
2. Conflit cognitivo-émotionnel : Etude 2 (Article 2) 96
2.1. Présentation de l'étude 2 96
2.2. Synthèse de l'étude 2 115
CHAPITRE 6 : ETUDE DE LA CONNECTIVITE CEREBRALE FONCTIONNELLE AU REPOS 117
1. Etude 3 : Connectivité cérébrale fonctionnelle au repos dans le TB (Article 3) 117
1.1. Présentation de l'étude 3 117
1.2. Synthèse de l'étude 3 129

CHAPITRE 7 : ETUDE DE LA REORGANISATION CEREBRALE STRUCTURELLE APRES PSYCHOEDUCATION 131
1. Etude 4 : Effet de la psychoéducation sur la microstructure de la substance blanche (DTI) - Article 4 131
1.1. Présentation de l'étude 4 131
1.2. Synthèse de l'étude 4 143
CHAPITRE 8 : ETUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE A LA PSYCHOEDUCATION 145
1. Etude 5 : Identification de biomarqueurs neuroanatomiques de la réponse à la psychoéducation (VBM et DTI) - Article 5 145
1.1. Présentation de l'étude 5 145
1.2. Synthèse de l'étude 5 161

– PARTIE III – DISCUSSION GENERALE, PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS 163

DISCUSSION GENERALE 165
1. Objectif 1 : Identification de marqueurs-traits du TB 165
1.1. Discussion 166
1.1.1. Activation cérébrale fonctionnelle 166
1.1.2. Connectivité cérébrale fonctionnelle 168
1.1.3. Structure et connectivité cérébrale anatomique 171
1.2. Synthèse, apports théoriques et perspectives 174
2. Objectif 2 : Evaluation des modifications cérébrales fonctionnelles et anatomiques suite à la psychoéducation 176
2.1. Discussion 176
2.2. Perspectives 177
3. Objectif 3 : Détermination des facteurs neuroanatomiques prédictifs de la réponse à la psychoéducation 178
3.1. Discussion 178
3.2. Perspectives 180
LIMITES ET PERSPECTIVES GENERALES 181
1. Analyses multimodales 181
1.1. Approche corrélationnelle 181
1.2. Analyse de réseaux et théorie des graphes 182
1.3. Reconnaissance de pattern (« *machine learning* ») 183
2. Ouverture à d'autres thématiques 184
2.1. Troubles de l'impulsivité et *reward processing* 184
2.2. Communication inter-hémisphérique 185
3. Optimisation de la psychoéducation 185
CONCLUSIONS 187
REFERENCES 189

– ANNEXES – 213

ANNEXE I : L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE 215
1. Principes de l'IRMf 215
1.1. Le signal BOLD 215
1.2. Paradigmes IRMf 217
1.2.1. Le « Bloc design » 217
1.2.2. Le design « événementiel » 217
2. Analyse des données IRMf 218
2.1. Prétraitements spatiaux 218
2.1.1. Correction du décalage entre les coupes (« Slice Timing ») 218

2.1.2. Réalignement (« Realign ») 219
2.1.3. Recalage (« Coregister ») 220
2.1.4. Normalisation spatiale (« Normalize ») 221
2.1.5. Lissage spatial (« Smoothing ») 222
2.2. Traitement statistique 222
2.2.1. Le modèle linéaire général sous SPM 222
2.2.2. Analyses de premier niveau (« First-level ») 223
2.2.3. Analyses de second niveau (« Second-Level ») 225
ANNEXE II : RESTING-STATE ET CONNECTIVITE FONCTIONNELLE 227
1. Connectivité « Seed-to-voxels » 227
1.1. Prétraitements 228
1.2. Calcul des cartes de connectivité 228
1.3. Analyses de groupe 229
2. Interaction Psychophysiologiques (PPI) 230
2.1. Principes 230
2.2. Analyses des données PPI 231
ANNEXE III : VOXEL-BASED MORPHOMETRY 233
1. Principe de la méthode 233
2. Traitement des données VBM 234
2.1. Prétraitements 234
2.2. Analyses statistiques 235
ANNEXE IV : IMAGERIE DU TENSEUR DE DIFFUSION 237
1. Notions théoriques 237
1.1. Le tenseur de diffusion 238
1.2. Définition des mesures d'intérêt 239
2. Analyses des données DTI 240
2.1. Prétraitements 240
2.2. Analyses statistiques 241
2.2.1. Prétraitement 241
2.2.2. Tests statistiques 242
ANNEXE V : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PARTICIPANTS INCLUS DANS L'ETUDE 243
ANNEXE VI : EXEMPLE DE BILAN CLINIQUE 245
ANNEXE VII : CV PAULINE FAVRE 269

Introduction générale

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie chronique de l'humeur caractérisée par la succession d'épisodes dépressifs et maniaques, ainsi que par des périodes de stabilisation affective, nommées périodes euthymiques. Il s'agit d'une maladie fréquente, puisque environ 3 % de la population générale est atteinte d'un trouble du spectre bipolaire (Merikangas et al., 2007), la classant ainsi au sixième rang mondiale parmi les maladies les plus handicapantes selon l'OMS. En France, on estime à environ 500 000 le nombre patients bipolaires et à 5000 à 15 000 le nombre de nouveaux cas par an. Toutefois, malgré l'importance de cette maladie en termes de santé publique et de coûts médico-sociaux, son diagnostic et sa prise en charge restent souvent difficiles. Le retentissement péjoratif du TB sur le plan socio-professionnel et fonctionnel est significatif et se manifeste au-delà des phases aigues (i.e., rechutes maniaques ou dépressives) de la maladie (Judd et al., 2003). La récupération fonctionnelle deux ans après une première hospitalisation pour épisode aigu (maniaque) est atteinte par 37,6% des patients, alors que la récupération syndromique est obtenue par 97,5% des patients (Tohen et al., 2000). Ces récurrences sont associées au handicap socio-professionnel, à l'aggravation de l'évolution du TB, à l'altération de la qualité de la rémission fonctionnelle, et à l'apparition de comorbidités addictives, anxieuses et suicidaires.

Le TB représente donc un vrai problème de santé publique. Bien que la prise en charge pharmacologique soit efficace dans le traitement des symptômes chez la plupart des patients, son effet est souvent insuffisant, notamment sur un plan fonctionnel. Ainsi, parallèlement aux progrès pharmacologiques, des interventions psychothérapeutiques structurées et spécifiques, qui ciblent les processus adaptatifs des patients, connaissent ces derniers temps un développement remarquable. Parmi ces stratégies thérapeutiques, la psychoéducation a montré récemment un intérêt particulier dans l'amélioration de la symptomatologie ainsi que dans la prévention des rechutes thymiques (Stafford & Colom, 2013), ce qui la positionne comme essentielle dans la prise en charge du TB, sans que l'on ait encore identifié avec précision son mode d'action, question pourtant nécessaire pour optimiser l'application de cette thérapeutique.

L'importance de l'approche thérapeutique psychoéducative a été prise en compte et reconnue par les autorités de santé qui ont incité son développement et la généralisation de ces pratiques dans la prise en charge des patients (recommandation par la Haute Autorité de Santé : Guide médecin - ALD 23 « Troubles bipolaires » et loi du 4 mars 2002 : décret 2/08/2010 relatif au cahier des charges et aux procédures d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient).

Cette thèse a pour but d'étudier les corrélats cérébraux du TB et de la réponse clinique à la psychoéducation.

La première partie abordera des aspects théoriques relatifs au TB. Précisément, dans les Chapitres 1 et 2, nous proposerons une revue des études neuropsychologiques et d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et anatomique s'étant intéressées au TB, avec un accent particulier sur les troubles émotionnels et cognitifs observés dans ce trouble. Une synthèse de ces études sera proposée dans le Chapitre 3, avec la description des modèles neurocognitifs les plus récents du TB. Le Chapitre 4 sera consacré aux prises en charge psychothérapeutiques proposées dans le TB. Nous nous attacherons en particulier à montrer l'efficacité de la psychoéducation dans l'amélioration de l'évolution du TB.

Dans une seconde partie, nous présenterons les travaux expérimentaux réalisés au cours de cette thèse. Après la présentation générale de notre protocole de recherche, nous exposerons les résultats des études IRM, IRMf et d'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) entreprises. D'une manière générale, nous avons cherché à étudier les modifications neurophysiologiques (IRMf d'activation et de repos) et les spécificités morphologiques (volumétrie par IRM et connectivité neuroanatomique par DTI) liées au TB et à une intervention thérapeutique spécifique. Précisément, dans les Chapitres 5 et 6 (études 1, 2 et 3), nous nous sommes intéressés aux corrélats neurofonctionnels du TB ainsi qu'aux modifications neurophysiologiques engendrées par la psychoéducation par le biais de paradigmes IRMf d'activation et de repos. Les études 1 et 2 ont été axées sur le traitement de l'interférence émotionnelle lors d'une tâche de Stroop émotionnel « mot-visage », un processus impliqué dans la régulation des émotions et supposé déficitaire chez les patients BP. L'étude 3 a été dédiée à l'étude des particularités de connectivité cérébrale fonctionnelle chez les patients bipolaires euthymiques en l'absence de tâche cognitive (i.e., paradigme du « *resting-state* »). Le Chapitre 7 (étude 4) a été consacré à l'étude des modifications

structurelles de la substance blanche pouvant survenir après la participation au programme de psychoéducation. Enfin, dans le Chapitre 8 (étude 5), nous avons cherché à identifier des prédicteurs neuroanatomiques de la réponse à la psychoéducation.

Dans une troisième et dernière partie, nous discuterons les principaux résultats et proposerons des perspectives à cette recherche. Pour conclure, nous exposerons nos apports aux modèles physiopathologiques du TB.

En partie *Annexes* nous mentionnons une brève description des méthodes utilisées dans ce travail : principes de l'IRM, de l'IRMf et de la DTI ainsi que les méthodes d'analyses se rapportant à ces techniques (analyses des images IRMf, de la connectivité fonctionnelle, *Voxel-Based-Morphometry* et analyses des données DTI). Un exemple de bilan clinique (construit dans le cadre d'une concertation des CEBP de la fondation FondaMental) effectué avant et après psychoéducation, ainsi que les informations cliniques et démographiques de la population étudiée seront mentionnés en Annexe V.

Observation :

Pour une meilleure lisibilité, les encarts grisés en début de chapitre mentionnent les principaux objectifs de ceux-ci.

Les encarts orangés en fin de section mentionnent des courts résumés ou les notions principales exposées.

– PARTIE I –

INTRODUCTION THEORIQUE

« L'humeur est cette disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives qui donnent à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur »

Delay et Pichot (1977)

Chapitre 1 : Aspects Diagnostiques, Cliniques et Cognitifs du Trouble Bipolaire

Dans ce chapitre, nous introduirons quelques définitions relatives au trouble bipolaires et à la symptomatologie de ce trouble. Nous exposerons ensuite les résultats de différents travaux s'étant intéressés aux troubles cognitifs et émotionnels rapportés dans cette maladie.

1. Symptomatologie

Le trouble bipolaire (TB) est défini comme une maladie chronique de l'humeur, caractérisée par la succession d'épisodes dépressifs, maniaques, hypomanes ou mixtes répétés et généralement séparés par des périodes intercritiques. Ces périodes intercritiques, de stabilisation clinique, potentiellement euthymiques, sont des périodes au cours desquelles les patients sont a priori indemnes de dysfonctionnement psychique majeur.

1.1. Classification

Anciennement définie comme « folie maniaco-dépressive » par Emil Kraepelin, le terme de « trouble bipolaire » est apparu pour la première fois dans la troisième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des maladies mentales (DSM-III) (A.P.A., 1980). Sa définition a largement évolué dans les éditions suivantes.

Communément, il existe plusieurs formes de TB, dont nous évoquerons les formes principales. Le TB de type I est caractérisé par une alternance d'épisodes dépressifs et au moins un épisode maniaque. Des symptômes psychotiques peuvent être présents dans la période dépressive comme dans la période maniaque. Le TB de type II se définit par une alternance d'épisodes dépressifs et d'au moins un épisode hypomaniaque. Le TB de type III regroupe les formes avec des épisodes (hypo)maniaques induits par un traitement pharmacologique (virage pharmaco-induit de l'humeur) et les TB de type IV avec un tableau dépressif prédominant et des antécédents familiaux de TB. La cyclothymie est caractérisée par des fluctuations subsyndromiques hyperthymiques et dépressives.

1.2. L'épisode dépressif

D'après le DSM-IV-TR (A.P.A., 2000), l'épisode dépressif est caractérisé par une période durant laquelle « une humeur dépressive est présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours ». L'humeur est triste et assortie de ruminations, d'un sentiment d'incapacité, d'inutilité, de culpabilité et d'incurabilité. Le sujet se désintéresse du monde environnant et est incapable d'éprouver du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités de la vie quotidienne (i.e., anhédonie).

L'altération des processus cognitifs peut être très marquée. Elle se caractérise par un ralentissement des processus psychiques, une pauvreté des idées et des difficultés de concentration. Le sujet peut également présenter des déficits attentionnels, de compréhension, de raisonnement et des difficultés mnésiques. L'aspect asthénique des patients se caractérise par des gestes et des mimiques pauvres ainsi qu'une démarche lente et laborieuse. Les patients se plaignent d'une grande fatigabilité ou encore d'une difficulté à initier des activités dans la vie quotidienne. La motivation pour s'engager dans telle ou telle activité étant liée à la composante émotionnelle, par conséquent, la perte de plaisir entrave la capacité des sujets à élaborer et concrétiser des projets. Des perturbations somatiques peuvent se joindre à ces symptômes, telle qu'une perte de poids significative, des troubles du sommeil avec difficulté d'endormissement et typiquement une insomnie en fin de nuit. A l'inverse, il peut exister des dépressions « atypiques » avec une hyperphagie et une hypersomnie. Enfin, les idées suicidaires récurrentes et le passage à l'acte constituent un risque redouté de l'épisode dépressif.

1.3. L'épisode maniaque et hypomanie

La symptomatologie de l'épisode maniaque est souvent décrite comme l'inverse de celle de l'épisode dépressif et concerne également l'humeur, les facultés cognitives, ainsi que les comportements moteurs et motivationnels. L'épisode maniaque est défini par le DSM-IV-TR (A.P.A., 2000) comme « une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire) ». Le patient, lors des épisodes maniaques, peut paraître heureux, expansif, optimiste et avec des ambitions débordantes. L'humeur maniaque s'accompagne également d'une hyperréactivité émotionnelle, c'est à dire une augmentation de

l'amplitude des émotions ou encore une capacité exagérée à ressentir les affects, ce qui conduit les patients à osciller entre euphorie, irritabilité, angoisse et tristesse.

Les processus cognitifs sont caractérisés par une accélération des processus idéiques (i.e., tachypsychie), donnant au sujet une impression de défilement des pensées ou d'une fuite des idées. Les patients sont distraits et leur attention est facilement attirée par des stimuli environnants. La communication s'exprime avec une aisance inhabituelle associée à un flot de paroles ininterrompu (i.e., logorrhée). De plus, cette accélération des idées peut donner au patient une impression de grandes capacités intellectuelles, augmentant de façon illusoire son estime de lui. Du point de vue moteur et motivationnel, le patient se meut dans une agitation le plus souvent stérile. L'augmentation de la motivation entraîne parfois les patients à se fourvoyer dans des projets hasardeux ou inadaptés. Ils s'engagent excessivement dans des activités agréables, qui peuvent être indirectement nuisibles (e.g., achats inconsidérés, alcoolisation massive, conduites sexuelles inconséquentes, investissements commerciaux déraisonnables, etc.). Sur le versant somatique, la réduction du besoin de sommeil constitue le symptôme majeur de l'épisode maniaque, le sujet peut dormir deux à trois heures par nuit sans ressentir de la fatigue. Réciproquement, une réduction momentanée du temps de sommeil, peut être le déclencheur d'un épisode maniaque.

L'hypomanie correspond à une forme atténuée de la manie, dont les symptômes n'impliquent pas de détérioration de la vie socioprofessionnelle et ne sont pas suffisamment graves pour entraîner une hospitalisation. Les symptômes se limitent le plus souvent à une hyperactivité physique et intellectuelle et à des troubles du sommeil.

1.4. Les états mixtes

Les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et un épisode dépressif majeur selon différentes combinaisons. Les symptômes maniaques et dépressifs sont intriqués, ainsi l'humeur est hautement variable (e.g., tristesse avec excitation psychique et motrice, euphorie avec ralentissement, etc.). Une forme commune, la manie dépressive, est caractérisée par de l'agitation psychomotrice, une insomnie globale, de la tachypsychie, combinées à des pensées dépressives, une labilité émotionnelle et des idées délirantes. L'état mixte en tant qu'entité distincte, compris dans le cadre du sous-type I de TB selon la classification utilisée dans ce travail (DSM IV), a été supprimé de la nouvelle classification

(DSM V) et remplacé par les « caractéristiques mixtes » qui peuvent être rattachées aux épisodes thymiques de tout type de TB.

1.5. L'euthymie

Les études sur le TB se sont majoritairement portées sur les épisodes thymiques caractérisés (i.e., maniaques, hypomaniaques, dépressifs ou mixtes). Cependant, un intérêt croissant pour la symptomatologie résiduelle lors des périodes « intercritiques », « normothymiques » ou « euthymiques » a été observé ces dernières années. En effet, l'identification des symptômes persistants lors des périodes euthymiques (i.e. déficits « *traits* »), permet une meilleure compréhension des fondements du TB, de l'essence de la maladie, indépendamment des épisodes aigus, dépressifs ou maniaques (i.e. déficits « *états* »). D'un point de vue symptomatique, on considère que les critères de la rémission sont atteints lorsque les patients présentent un score de manie, mesuré par la Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978), inférieur à cinq et un score de dépression entre 4 et 9 (Zimmerman et al., 2004a) pour la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979) ou inférieur à 7 pour (Zimmerman et al., 2004b) la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (M. Hamilton, 1960). Cependant, il arrive parfois que certains patients ne remplissent pas les critères d'un épisode thymique décrits dans le DSM-IV-TR mais continuent à présenter des symptômes résiduels. On parle alors d'une symptomatologie « subsyndromique » ou « résiduelle », typiquement caractérisée par des scores entre 8 et 14 sur les échelles YMRS, MADRS et HDRS (Tohen et al., 2009) ainsi que par la persistance de troubles cognitifs et émotionnels que nous détaillerons dans la section suivante.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons particulièrement à la phase euthymique du TB avec pour objectif de mieux comprendre et caractériser les déficits « traits » de la maladie, reflétant potentiellement le processus psycho/physiopathologique primaire de la maladie.

2. Troubles émotionnels et cognitifs en période euthymique

Au-delà du trouble de l'humeur, il est maintenant démontré que les patients bipolaires (BP) présentent d'importants déficits émotionnels et cognitifs[1] aussi bien durant les phases aiguës de la maladie (i.e., dépressives ou maniaques) que lors des phases de stabilisation (i.e., euthymiques) ou de rémissions. Durant les épisodes thymiques aigus ils présentent des déficits cognitifs dans de nombreux domaines, comme l'attention (chez les patients maniaques en particulier), l'apprentissage et la mémoire verbale, les fluences verbales (chez les patients dépressifs en particulier) et les fonctions exécutives (Kurtz & Gerraty, 2009). Durant les périodes de rémission, on estime actuellement que 30 à 50% des patients BP sont incapables d'atteindre le niveau prémorbide du fonctionnement psychosocial (i.e., avant la survenue de la maladie), en raison principalement d'un déficit cognitif (Zarate et al., 2000; Martínez-Arán et al., 2004; Sánchez-Morla et al., 2009).

2.1. Troubles émotionnels

2.1.1. Réactivité émotionnelle

D'après Davidson (1998), chaque individu différerait quant au seuil de réponse face à un stimulus émotionnel. Certains individus pourraient être hyper-réactifs et répondre à un stimulus émotionnel d'intensité très faible, alors que d'autres individus seraient hypo-réactifs et présenteraient un seuil de réponse beaucoup plus bas. Henry et al. (2008) se sont intéressés à la réactivité émotionnelle des patients BP euthymiques. Ils ont ainsi administré deux auto-questionnaires : l'Affective Intensity Measure (AIM) et la Affective Lability Scale (ALS) (Henry et al., 2008) à 179 patients BP euthymiques. Leurs résultats ont montré d'une part une plus grande réactivité émotionnelle chez les patients BP que chez les participants contrôles (n = 86) mais également une plus forte labilité émotionnelle au cours de la journée. De plus, l'intensité émotionnelle corrélait avec le nombre d'épisodes thymiques antérieurs et les patients avec le plus haut score aux deux échelles étaient ceux ayant déclaré la maladie le plus tôt. Cette dernière observation a permis aux auteurs de conclure qu'une plus grande réactivité émotionnelle engendrait un nombre d'épisodes plus élevé, et non l'inverse. Cette équipe a également montré via une tâche d'induction émotionnelle que les patients BP

[1] Nous faisons ici une distinction entre « émotion » et « cognition » car ces processus font communément l'objet d'évaluations distinctes dans la pratique clinique. Les dimensions « cognitives » décrites feront plutôt partie du bilan neuropsychologique « classique » alors que les dimensions « émotionnelles » seront plutôt évaluées dans un bilan clinique plus général.

euthymiques jugeaient de même valence et de même intensité émotionnelle des visages positifs et négatifs que les participants contrôles. En revanche, les visages neutres étaient jugés plus positivement et d'une intensité émotionnelle plus forte par les patients BP que les sujets contrôles (M'Bailara et al., 2009). Le biais de positivité pourrait ainsi constituer une caractéristique « trait » du TB.

2.1.2. Reconnaissance des émotions

D'autres travaux se sont intéressés aux capacités de reconnaissance des émotions chez les patients BP, à la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles en particulier. Cette capacité est particulièrement intéressante dans le TB car elle fait appel à la « Théorie de l'esprit », c'est-à-dire à la capacité à se représenter l'état mental d'autrui et pouvoir éventuellement réguler son propre comportement ou état affectif en résonance (Phillips et al., 2003b). Une théorie de l'esprit déficitaire chez les patients BP maniaques, dépressifs et euthymiques a été montrée par différentes études (Kerr et al., 2003; Bora et al., 2005; Montag et al., 2010). D'autres études ont mis en évidence une difficulté chez les patients BP euthymiques à reconnaître et identifier correctement des émotions (Bozikas et al., 2006; Kohler et al., 2011; Mercer & Becerra, 2013). Bozikas et al. (2006) ont par exemple montré que les patients BP euthymiques avaient des scores significativement plus faibles que les sujets contrôles pour apparier des visages en se basant sur l'émotion qu'ils exprimaient, alors qu'ils ne présentaient aucun déficit pour l'appariement de visages en se basant sur leur identité. D'après une récente méta-analyse, le déficit de perception des émotions chez les patients BP est modéré et ne dépend pas du type de tâche, du diagnostic, de l'âge de début ou durée du trouble, ou du sexe. Cependant, l'ampleur des déficits observés semble être modulée par le score de dépression auto-rapporté, l'âge au moment du test et le nombre d'années d'études (Kohler et al., 2011).

2.2. Troubles cognitifs

2.2.1. Fonctionnement intellectuel global

D'après une méta-analyse de 26 études (L. J. Robinson et al., 2006), le fonctionnement intellectuel global (mesuré par le QI global) des patients BP euthymiques ne diffère pas des sujets sains. Le test national de lecture pour adulte (*National Adult Reading Test* ou NART) (Nelson, 1982) permet d'avoir une idée du fonctionnement intellectuel prémorbide. L'utilisation du NART chez les patients BP euthymiques n'a pas permis de mettre en évidence

une différence de niveau intellectuel en comparaison avec des sujets sains (Ferrier et al., 1999; Rubinsztein et al., 2000). Le niveau intellectuel global semble donc être préservé chez les patients atteints de TB.

2.2.2. Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives constituent un vaste domaine de la cognition sous-tendu par de multiples processus incluant, les capacités de planification, d'initiation, de flexibilité, d'inhibition, etc. De nombreuses études ont montré une atteinte de ces fonctions chez les patients BP euthymiques (Jones et al., 1994; Van Gorp et al., 1998; Ferrier et al., 1999; Martínez-Arán et al., 2004; J. M. Thompson et al., 2005; L. J. Robinson et al., 2006; Sánchez-Morla et al., 2009). Robinson et al. (2006) ont révélé des performances exécutives significativement déficitaires chez les patients BP euthymiques par rapport aux sujets contrôles dans de nombreuses tâches évaluant la flexibilité mentale réactive, mesurée par le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ou le Trail Making Test B (TMT-B) (Spreen & Strauss, 1998); la flexibilité mentale spontanée, évaluée par les tests des fluences verbales alphabétiques et sémantiques (Spreen & Strauss, 1998) et les capacités d'inhibition mesurées par exemple par le test de Stroop (Stroop, 1935). L'analyse des tailles d'effets pour chaque épreuve a montré un déficit plus important chez les patients BP euthymiques pour les fluences catégorielles et la manipulation mentale (empan inverse) ; ($d \geq 0.8$), un déficit moindre pour les processus d'inhibition (Stroop) et de flexibilité réactive (TMT-B, WCST) ; ($0.5 \leq d \leq 0.8$) et un déficit encore plus faible, bien que significatif, pour les fluences sémantiques ($0.2 \leq d \leq 0.5$). Une autre étude a montré que ces déficits seraient présents dès le début de la maladie, ce qui suggère qu'ils pourraient constituer une caractéristique « trait » de la maladie (Manove & Levy, 2010).

2.2.3. Performances psychomotrices, vitesse de traitement et attention soutenue

Thompson et al. (2005), ont utilisé la partie A du Trail Making Test (TMT-A) (Spreen & Strauss, 1998) et le sous-test « Codes » de la WAIS-R (Wechsler, 1997) afin d'évaluer les performances psychomotrices des patients BP euthymiques. Ces auteurs ont montré que les patients sont significativement plus lents pour terminer le TMT-A et produisent moins de bonnes réponses au test Codes. Martínez-Arán et al., (2004), via le TMT et l'empan de chiffre, ont également mis en évidence des déficits psychomoteurs chez les patients BP stabilisés.

L'utilisation des sous-tests Codes et Symboles de la WAIS-R (Wechsler, 1997) ont également permis de montrer un ralentissement de la vitesse de traitement chez les patients BP en période euthymique, et ce, indépendamment de leur traitement pharmacologique (Wingo et al., 2009). De plus, ces déficits sont également observés chez les apparentés de premier degré des patients BP, sans qu'ils soient liés aux symptômes résiduels, au QI prémorbide ou au niveau d'éducation (Daban et al., 2012). Il existerait ainsi une corrélation importante entre déficits de vitesse de traitement et TB.

Le Continuous Performance Test (CPT) permet d'évaluer les capacités d'attention soutenue et ses sous-composantes (i.e., la vigilance, le temps de réaction et l'impulsivité). Il a clairement été établi que les patients BP euthymiques présentent des facultés affaiblies dans ce test (Clark et al., 2002; L. J. Robinson et al., 2006; Sánchez-Morla et al., 2009), témoignant des difficultés attentionnelles qu'ils éprouvent. Une méta-analyse récente a également montré des performances amoindries chez les apparentés des patients bipolaires, ce qui permet de suggérer que les déficits attentionnels pourraient constituer un endophénotype du TB (Bora et al., 2009).

2.2.4. Mémoire et apprentissage verbal

Des déficits spécifiques de mémoire affectant le rappel et l'apprentissage verbal ont fréquemment été rapportés chez les patients BP euthymiques (Van Gorp et al., 1998; Ferrier et al., 1999; Cavanagh et al., 2002; Martínez-Arán et al., 2004; J. M. Thompson et al., 2005; Bearden et al., 2006b; Bearden et al., 2006a; Sánchez-Morla et al., 2009). Robinson et al. (2006) ont montré que les capacités d'apprentissage des patients BP sont en-dessous de la norme définie dans la population générale. De plus, selon ces auteurs, l'ampleur du déficit mnésique est plus faible pour le rappel différé (après un délai court ou long) que pour le rappel immédiat (i.e., apprentissage), et encore plus faible pour la mémoire à court terme (mesurée par l'empan de chiffre).

2.3. Influence des variables cliniques et démographiques

2.3.1. Durée et sévérité du trouble

Les liens entre les anomalies cognitives et la sévérité du trouble BP (illustré par le nombre d'hospitalisations et d'épisodes aigus) ou sa chronicité sont difficiles à élucider. L'analyse des relations entre les variables démographiques et neuropsychologiques indique

que les patients ayant connu une longue maladie, de nombreux épisodes maniaques et des hospitalisations récurrentes montrent une altération plus importante de la mémoire verbale (Martínez-Arán et al., 2004). Ainsi, la durée et la chronicité du trouble BP peuvent avoir un rôle négatif sur le fonctionnement cognitif (Van Gorp et al., 1998; Cavanagh et al., 2002; Savitz et al., 2005). D'après Sánchez-Morla et al. (2009) la durée de la maladie corrèle négativement avec les performances dans différents domaines cognitifs (fonctions exécutives, mémoire verbale et mémoire visuelle) mais cet effet disparaît lorsque les effets de l'âge et du genre sont contrôlés. De plus, certaines études ont souligné l'impact de la récurrence des épisodes maniaques sur le fonctionnement cognitif (Van Gorp et al., 1998; Zubieta et al., 2001; Cavanagh et al., 2002; Martinez-Arán et al., 2004), alors que d'autres (Sánchez-Morla et al., 2009) n'ont pas observé de corrélation entre les performances cognitives des patients et le nombre d'épisodes maniaques et dépressifs ou le nombre d'hospitalisations.

Une autre étude a suggéré que les déficits cognitifs observés chez les patients BP pouvaient être associés à un nombre d'épisodes plus important et davantage d'hospitalisations (Kessing & Andersen, 2004). Ainsi les déficits cognitifs pourraient avoir un effet délétère sur l'évolution de la maladie. De même il a été montré que la présence de symptômes résiduels lors des périodes euthymiques pourrait avoir un effet délétère sur le fonctionnement cognitif des patients (Ferrier et al., 1999; Clark et al., 2002). Le dépistage précoce des symptômes résiduels, tout comme l'identification des déficits cognitifs est donc essentiel pour pouvoir proposer une prise en charge adaptée à chaque patient, et préserver ainsi le fonctionnement global.

2.3.2. Comorbidités

Il a été montré que la présence de comorbidités telles que l'abus de substances pouvait favoriser le dysfonctionnement cognitif chez les patients BP. En particulier, la dépendance à l'alcool, présente chez 30 à 50 % des patients BP (Sbrana et al., 2005) semble largement accentuer les déficits observés (Savitz et al., 2005). La première étude adressant cette question a montré que la durée de la maladie prédisait davantage l'altération du fonctionnement cognitif chez les patients BP dépendant à l'alcool que chez ceux qui ne l'étaient pas, notamment pour les performances exécutives (Van Gorp et al., 1998). Cependant, d'autres études ont exclu l'effet de l'alcool sur les performances cognitives (Van Gorp et al., 1999; Krabbendam et al., 2000). Toutefois, une étude récente a suggéré que les effets délétères de l'alcool sur les performances cognitives étaient plus importants chez les

patients BP de type I que chez les patients BP de type II (Chang et al., 2012). Les abus à d'autres substances, bien que moins étudiés, pourraient également contribuer aux symptômes cognitifs rapportés dans le TB.

2.3.3. Antécédents de symptômes psychotiques

Certaines études ont montré que la présence de symptômes psychotiques dans l'histoire du patient est significativement corrélée au déficit de mémoire verbale (Albus et al., 1996; Martínez-Arán et al., 2004; Martinez-Arán et al., 2004). Ces premiers résultats ont été corroborés par une méta-analyse récente qui a mis en évidence des performances plus faibles dans différents domaines cognitifs, tels que la planification et le raisonnement, la mémoire de travail, la mémoire verbale et la vitesse de traitement chez les patients BP ayant connu au moins un épisode avec des symptômes psychotiques (Bora et al., 2010a). Cependant, pour certains auteurs, les déficits cognitifs observés pourraient être davantage attribuables aux traitements antipsychotiques qu'aux symptômes psychotiques *per se* (Donaldson et al., 2003; Savitz et al., 2005). Par exemple, Zubieta et al. (2001) ont montré que les performances au WCST étaient inversement corrélées au nombre d'années de traitement antipsychotique.

2.3.4. Traitements

L'impact des traitements psychotropes sur les dysfonctionnements cognitifs observés chez les patients BP est sujet à débats dans la littérature. Certaines études ont suggéré un effet iatrogène du lithium, en particulier sur les performances mnésiques et sur le fonctionnement psychomoteur (Honig et al., 1999; Donaldson et al., 2003). Cependant, d'autres études ont suggéré que certains éléments du traitement pharmacologique pouvaient entraver le fonctionnement cognitif des patients BP. Par exemple, une méta-analyse récente a montré des effets mineurs du Lithium sur la cognition chez les patients BP (Wingo et al., 2009). Chez les sujets sains, aucun effet du lithium sur les capacités attentionnelles et mnésique n'a été retrouvé (Stip et al., 2000). Bien que les antipsychotiques atypiques semblent améliorer les déficits cognitifs chez les patients schizophrènes, ceci qui est moins clair pour les patients BP (MacQueen & Young, 2003). En effet, il a été montré que l'administration d'antipsychotiques pouvait prédire un niveau de QI et de mémoire diminués chez les patients BP de type I (Donaldson et al., 2003). Enfin, les effets à long terme des autres formes de traitement restent mal connus.

Le trouble bipolaire est caractérisé par une constellation de symptômes, affectant les sphères cognitive, affective et sociale. L'atteinte des fonctions cognitives et émotionnelles sous-jacentes à la régulation des émotions et de l'humeur constitue la phénoménologie principale du TB et persiste au-delà des épisodes de manie et de dépression.

L'étude des mécanismes physiopathologiques sous-jacents au TB constitue aujourd'hui un enjeu fondamental, tant pour la compréhension du trouble que pour l'élaboration de traitements adaptés. Ainsi, les interactions cognitivo-émotionnelles pouvant rendre-compte des symptômes du TB ont été intégrées aux modèles physiopathologiques du trouble BP. Ces modèles ont souligné le rôle des régions préfrontales-cognitives et des régions limbiques-émotionnelles et de leurs connexions, qui, en cas de dérégulation, pourraient être à l'origine du TB (Strakowski et al., 2005a; Phillips et al., 2008; Strakowski et al., 2012; Phillips & Swartz, 2014).

Chapitre 2 : Neuroimagerie du Trouble Bipolaire

Depuis son avènement dans les années 1990, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale n'a cessé de progresser. Les techniques se sont multipliées et la précision des mesures s'est nettement améliorée. L'apparition de nouvelles méthodes, comme l'IRM fonctionnelle (IRMf), les analyses de connectivité fonctionnelle, l'imagerie structurelle ainsi que l'imagerie par tenseur de diffusion a permis des avancées considérables dans la compréhension des mécanismes neurophysiopathologiques en jeu dans les différents troubles psychiatriques, dans l'espoir de pouvoir l'utiliser un jour dans la pratique clinique de routine, comme aide dans la démarche diagnostique et thérapeutique.

Dans ce chapitre, nous allons aborder dans un premier temps les différentes études d'imagerie cérébrale fonctionnelle (IRMf) qui, avec une approche plutôt « localisationiste », se sont intéressées au corrélat cérébral des troubles émotionnels et cognitifs dans le TB exposés dans le Chapitre 1. Nous verrons ensuite les résultats de récentes études ayant abordé cette problématique avec une approche « connectiviste », avec l'utilisation de techniques permettant de mesurer la connectivité cérébrale fonctionnelle et effective chez les patients BP. Puis nous nous intéresserons aux corrélats neuroanatomiques du TB, aux anomalies structurelles de la substance grise et de connectivité de la substance blanche. Nous nous focaliserons particulièrement sur les anomalies cérébrales rapportées lors de la phase euthymique, avec pour objectif de dégager des marqueurs « traits » du TB.

1. Corrélats neurofonctionnels du TB

1.1. Activité cérébrale fonctionnelle

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet de mesurer l'activité cérébrale relative à un processus psychologique (e.g., fonctions cognitives et émotionnelles) ou un processus physiopathologiques (e.g., troubles psychiatriques ou neurologiques) en se basant sur la comparaison de deux conditions expérimentales ou de deux populations (voir Annexe I pour le détail de la méthode). De nombreuses études ont utilisé l'IRMf afin d'identifier le corrélat cérébral des troubles cognitifs et émotionnels

observés dans le TB (voir Chapitre 1). En particulier, l'activité cérébrale lors du traitement des émotions, de la régulation émotionnelle mais aussi lors d'autres tâches cognitives impliquant les fonctions exécutives, l'attention, l'inhibition ou encore la mémoire de travail a été évaluée (Altschuler & Townsend, 2012). Ainsi, pour l'heure, la majorité des études utilisant l'IRMf chez les patients BP ont utilisé des tâches émotionnelles, cognitives ou « cognitivo-émotionnelles » (C. H. Chen et al., 2011), ces dernières permettant d'étudier certains aspects de la régulation émotionnelle (Phillips et al., 2008).

1.1.1. Traitement et régulation des émotions

Sur un plan neurofonctionnel, l'identification, la production et la régulation des états émotionnels sont sous-tendus par un large réseau fronto-limbique. Ce réseau inclue l'amygdale et les régions préfrontales latérales et médiales. L'amygdale joue un rôle essentiel dans le traitement des émotions, la perception du danger et la perception de la saillance émotionnelle (Sander et al., 2003). Les régions préfrontales latérales et médiales sont quant à elles impliquées dans les fonctions exécutives, le raisonnement, la prise de la prise de décision et la régulation des émotions (Davidson et al., 2000) (se référer au Chapitre 3 pour une description détaillée de ces structures). Les structures occipito-temporales interviennent quant à elles dans la perception visuelle précoce des stimuli émotionnels extéroceptifs. Elles modulent également cette perception par des connexions réciproques avec les régions fronto-limbiques (Adolphs et al., 1996; Haxby et al., 2000; Vuilleumier et al., 2001; Adolphs, 2002; Vuilleumier & Pourtois, 2007).

Les études IRMf ayant utilisé des paradigmes émotionnels chez les patients BP ont rapporté des résultats hétérogènes et variables selon l'état thymique des patients (voir Townsend & Altshuler, 2012 pour revue). La majorité des études a utilisé des tâches émotionnelles connues pour activer l'amygdale, telles que la présentation de visages ou de scènes émotionnels. Chez les patients BP maniaques, l'augmentation anormale de l'activité de l'amygdale en réponse à des visages émotionnels semble être le résultat le plus robuste (Yurgelun-Todd et al., 2000; Altshuler et al., 2005; C. H. Chen et al., 2006). De plus, il a été montré que l'hyperactivité de l'amygdale chez les patients BP maniaques en réponse à une émotion positive corrélait positivement avec leur score de manie (mesuré par la YMRS) (Bermpohl et al., 2009). Une diminution de l'activité du cortex préfrontal ventrolatéral (CPFVL) lors de la phase maniaque a été retrouvée par de nombreuses études (Elliott et al., 2004; Altshuler et al., 2005; Foland et al., 2008a; Van der Schot et al., 2010; Strakowski et al.,

2011), bien que certaines n'aient pas trouvé de différence (Lennox et al., 2004; C. H. Chen et al., 2006) ou alors, au contraire, une hyperactivation du CPFVL par rapport aux sujets sains (C. H. Chen et al., 2010).

Concernant la dépression bipolaire, les études sont moins nombreuses et les résultats plus hétérogènes. Une hyperactivité des structures sous-corticales (amygdale gauche, noyau caudé, putamen, thalamus, globus pallidus droit) en réponse à des expressions faciales émotionnelles positives et négatives (Lawrence et al., 2004) ainsi qu'une hyperactivité de l'amygdale gauche en réponse à des visages tristes (Almeida et al., 2010) ont été montrées chez les patients BP dépressifs par rapport aux sujets contrôles sains. Cependant, une autre étude n'a pas trouvé de déficit quant à l'activité de l'amygdale lors d'une tâche d'appariement de visages émotionnels chez les patients BP dépressifs (Altshuler et al., 2008). Dans cette même étude, une hypoactivation du CPFVL bilatéral et cortex préfrontal dorsolatéral droit (CPFDL) a été observé chez les patients BP déprimés en réponse à des stimuli émotionnels négatifs. De même, Van der Schot et al. (2010) n'ont pas trouvé de différence au niveau de l'activité de l'amygdale chez les BP dépressifs mais une diminution de l'activité du CPFVL.

Lors de la période euthymique, une hyperactivation des régions limbiques a été également mise en évidence par différentes études utilisant des visages émotionnels d'intensité variable. Spécifiquement, une augmentation de l'activité de l'amygdale et de l'hippocampe gauche pour les visages émotionnels vs. neutres (C. H. Chen et al., 2010), du striatum gauche pour les visages moyennement joyeux (Hassel et al., 2008) et du putamen gauche pour les visages moyennement apeurés (Surguladze et al., 2010) a été montré. Cependant, d'autres études ont trouvé une diminution de l'activité des régions limbiques chez les patients BP euthymiques lors de tâches émotionnelles. En particulier, une diminution de l'activité de l'amygdale et du pôle temporal a été mise en évidence avec un paradigme de masquage (Van der Schot et al., 2010), d'une part, ainsi qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur (CCA) ventral, du cortex orbito-frontal (COF) et du striatum en réponse à des visages joyeux et neutres (J. Liu et al., 2012b), d'autre part. En revanche, l'utilisation d'une tâche d'appariement de visages émotionnels n'a pas permis de mettre en évidence une différence d'activation de l'amygdale entre patients BP euthymiques et sujets sains (J. L. Robinson et al., 2008). Ainsi, la majorité des études ayant étudié le traitement émotionnel chez les patients BP euthymiques n'a pas montré une activation anormale de l'amygdale (Hassel et al., 2008; J. L. Robinson et al., 2008; Almeida et al., 2009a; Almeida et al., 2009b).

Cependant, la plupart d'entre elles ont montré un dysfonctionnement significatif des régions frontales. En effet, une augmentation de l'activité des régions frontales inférieures et orbitales a été montrée chez les patients BP euthymiques lors d'une tâche d'appariement de visages et de jugement d'intensité émotionnelle (J. L. Robinson et al., 2008; C. H. Chen et al., 2010, respectivement). Parallèlement, d'autres études ont mis en évidence une diminution de l'activité du gyrus frontal inférieur (GFI) droit (Foland-Ross et al., 2012) gauche (Malhi et al., 2007), ainsi que du CPFDL (Hassel et al., 2008) lors d'une tâche d'appariement de visages, en réponse à l'expression de dégout ainsi que de la joie, de la peur et neutre. L'utilisation du Stroop émotionnel a révélé aussi bien une augmentation (Lagopoulos & Malhi, 2007) qu'une diminution (Malhi et al., 2005) de l'activité du système limbique chez les patients BP euthymiques par rapport aux sujets sains. Avec une tâche de go/nogo émotionnel, Wessa et al. (2007) ont montré une hyperactivité globale du réseau fronto-striatal chez les patients BP euthymiques par rapport aux sujets sains.

En résumé, les études IRMf s'étant intéressées aux traitements des émotions dans le TB ont montré : (i) une augmentation anormale de l'activité de l'amygdale chez les patients BP par rapport aux sujets sains lors des épisodes thymiques aigus, maniaques en particulier, qui se normaliserait lors des périodes euthymiques; (ii) une diminution de l'activité préfrontale, ventrolatérale en particulier, dans les trois états thymiques. Toutefois les paradigmes employés et les résultats rapportés demeurent très hétérogènes.

1.1.2. Fonctions exécutives

Chez les patients présentant un TB, l'altération des processus exécutifs est prédominante et peut persister au-delà des phases maniaques ou dépressives de la maladie (voir Chapitre 1). Les anomalies neurocognitives observées lors des périodes euthymiques, de même que celles observées lors des épisodes aigus de la maladie pourraient fournir des indices spécifiques sur les régions cérébrales sous-tendant la pathophysiologie du trouble. Les déficits exécutifs observés dans le TB sont communs à de nombreux troubles psychiatriques. Cependant des domaines particuliers pourraient être atteints de façon différentielle et ainsi refléter les fondements neuronaux sous-jacents aux différentes formes du TB. Les études IRMf ayant utilisé des tâches purement cognitives chez les patients BP se sont focalisées sur cinq

domaines des fonctions exécutives : l'attention soutenue, l'inhibition, l'interférence, la mémoire de travail et la flexibilité mentale.

1.1.2.1. L'attention

Une des tâches les plus utilisées pour évaluer les processus attentionnels est le *Continuous Performance Task* (CPT). Chez les patients BP maniaques, une diminution de l'activité du striatum gauche, du thalamus gauche et du GFI bilatéral ainsi qu'une augmentation de l'activité de l'amygdale gauche par rapport à des sujets sains a été montrée lors de la version « paires-identiques » de la tâche (« CPT-IP ») (Strakowski et al., 2010). Une autre étude, utilisant le CPT avec des distracteurs émotionnels et neutres a montré une atténuation de l'activité du CPFVL et du CPFDL en réponse aux deux types de distracteurs (version « CPT-END ») ainsi que du CCA en réponse aux images neutres uniquement (Strakowski et al., 2011). Les études ayant recruté exclusivement des patients BP lors d'une période euthymique ont mis en évidence une diminution de l'activité du CPF médial (CPFM) gauche et une augmentation de l'activité du GFI et de l'insula droite ainsi que du parahippocampe et de l'amygdale gauche (Strakowski et al., 2004). En résumé, ces études ont principalement montré une diminution de l'activité des régions préfrontales ventrolatérales chez les patients BP maniaques et euthymiques lors de tâches évaluant l'attention soutenue. Pour l'heure, aucune étude n'a été réalisée chez les patients BP en phase dépressive.

1.1.2.2. L'inhibition

L'inhibition constitue une dimension principale des fonctions exécutives. Les études neuropsychologiques ont observé un déficit d'inhibition chez les patients BP lors des différents états de la maladie (voir chapitre 1). Ce déficit pourrait être étroitement lié au trouble de l'impulsivité observée dans le TB (Strakowski et al., 2010). L'inhibition motrice est sous-tendue par un réseau fronto-striatal impliquant le GFI, l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le noyau sous-thalamique (NST) (Aron, 2007; Simmonds et al., 2008). Pour l'étudier, deux tâches sont communément utilisées : le « Go/No Go » et le « Stop Signal », le Go/No Go impliquant l'inhibition d'une réponse motrice lors de sa programmation alors que le Stop Signal implique l'inhibition d'une réponse motrice déjà planifiée.

L'utilisation de la tâche de Go/No Go a permis de montrer une diminution de l'activité du GFI chez les patients BP maniaques comparés aux sujets contrôles sains (Elliott et al., 2004; Altshuler et al., 2005; Mazzola-Pomietto et al., 2009). Une autre étude a montré une réduction de l'activité du putamen lors de cette tâche chez les patients BP maniaques, mais

pas chez les euthymiques (Kaladjian et al., 2009b). Avec une tâche similaire, ces mêmes auteurs ont mis en évidence une réduction de l'activation du COF gauche dans une étude incluant un plus large échantillon de patients BP euthymiques (Kaladjian et al., 2009a). Cependant, Wessa et al. (2007) ont montré une hyperactivation du COF ainsi que du CCA, de l'insula gauche et du noyau caudé chez les patients BP euthymiques lors d'une condition de Go/No Go émotionnel.

L'utilisation du Stop Signal chez les patients BP maniaques a mis en évidence une diminution de l'activité du CCA et du thalamus chez les patients connaissant leur premier épisode (Strakowski et al., 2008). Les études réalisées chez les patients BP dépressifs lors de tâches motrices similaires ont montré, contrairement aux études chez les BP maniaques, une augmentation de l'activité du striatum et du CCA (Marchand et al., 2007) ainsi que des cortex moteur et sensoriel (Caligiuri et al., 2003; Marchand et al., 2007). Aucune étude n'a utilisé le Stop Signal chez les patients BP euthymiques.

En somme, les études IRMf ayant exploré l'inhibition motrice chez les patients BP ont mis en évidence une diminution de l'activité du CPF ventrolatéral lors des épisodes maniaques et une diminution de l'activation du COF lors des périodes euthymiques. Concernant le striatum, les études sont contradictoires. L'activité du CCA est dépendante de l'état thymique, diminuée lors des périodes maniaques et augmentée lors des périodes dépressives.

1.1.2.3. L'interférence

La tâche de Stroop (Stroop, 1935) permet d'explorer la sensibilité à l'interférence en situation de conflit cognitif. Elle a été largement utilisée pour évaluer les processus exécutifs car elle met en jeu à la fois les capacités attentionnelles et l'inhibition de réponse automatique (en l'occurence la lecture). Les études IRMf chez les sujets sains ont montré de façon très concluante l'implication du CCA dans le traitement de l'interférence (Bush et al., 1998; Bush et al., 2000; Cabeza & Nyberg, 2000; Carter & Van Veen, 2007). Chez les patients BP, de nombreuses études IRMf ont utilisé cette tâche pour explorer le corrélat neurofonctionnel des déficits attentionnels et d'inhibition observés par les études neuropsychologiques. L'utilisation de la tâche classique de Stroop « Mots – Couleurs » a permis de mettre en évidence un déficit d'activation du CPFVL chez les patients BP en phase maniaque, dépressive et euthymique (Blumberg et al., 2003b). Les patients BP dépressifs montrent une augmentation de l'activité du COF en comparaison des patients BP maniaques et euthymiques

(Blumberg et al., 2003b) ainsi qu'une hypoactivation du cortex cingulaire postérieur et du lobe occipital par rapport aux sujets sains (Marchand et al., 2007).

Chez les patients BP euthymiques, une diminution robuste de l'activité du CPFVL gauche (Blumberg et al., 2003b; Kronhaus et al., 2006; Lagopoulos & Malhi, 2007) et droit (Strakowski et al., 2005b) a été observée lors du Stroop classique, émotionnel ou « *Counting* » Stroop. De plus, une diminution (Kronhaus et al., 2006; Lagopoulos & Malhi, 2007) comme une augmentation (S. A. Gruber et al., 2004) de l'activité du CPFDL ont été mis en évidence. Concernant le CCA, Gruber et al. (2004) ont trouvé une activité réduite dans la partie cognitive-dorsale du CCA alors que Kronhaus et al. (2006) ont trouvé une augmentation de l'activité de la partie affective-ventrale du CCA chez les patients BP euthymiques. Enfin, deux études ont montré une augmentation anormale de l'activité du putamen chez les patients BP euthymiques (Malhi et al., 2005; Strakowski et al., 2005b) ainsi que du noyau caudé et du thalamus droit (Strakowski et al., 2005b). Une étude longitudinale récente a évalué des patients BP en phase maniaque, dépressive et euthymique lors de la réalisation d'un Stroop émotionnel mot-visage (Rey et al., 2014). Ces auteurs ont mis en évidence une diminution globale de l'activité du réseau cérébral impliqué dans le traitement de l'interférence (i.e., CPFVL, CPFDL), ceci indépendamment de l'état thymique des patients. De plus, la suppression de l'activité de différentes composantes du réseau par défaut lors de la tâche serait dépendante de l'état thymique des patients. Précisément, une « désactivation » anormale du CCA rostral lors de la phase euthymique, de l'hippocampe lors de la phase dépressive et du cortex cingulaire postérieur (CCP) en période hypomane a été observée.

En conclusion, le déficit d'activation du CPFVL dans les différentes tâches de Stroop et lors des différentes périodes de la maladie est le résultat le plus robuste. Cette anomalie neurofonctionnelle pourrait représenter un déficit « trait » du TB.

1.1.2.4. La mémoire de travail (administrateur central)

De nombreuses études neuropsychologiques ont souligné les difficultés de mémoire de travail chez les patients BP. Le fonctionnement de la mémoire de travail implique majoritairement le CPFDL chez les sujets sains (Collette et al., 2007). L'une des tâches les plus utilisées pour l'étudier est la « *n-back task* ». Les auteurs l'ayant utilisée chez les patients BP ont montré une diminution de l'activité du CPFDL droit dans les trois états d'humeur (Townsend et al., 2010) et dans la phase euthymique de manière prédominante (Monks et al., 2004; Lagopoulos et al., 2007; L. S. Hamilton et al., 2009; Townsend et al., 2010). Les études

réalisées chez les patients BP euthymiques ont également montré une augmentation à gauche (Monks et al., 2004) et une diminution à droite (Townsend et al., 2010) de l'activité du cortex pariétal inférieur ; une diminution de l'activité du CCA (Lagopoulos et al., 2007) et du CCP (Adler et al., 2004a); une diminution de l'activité de l'hippocampe et du parahippocampe (Lagopoulos et al., 2007; Glahn et al., 2010) et également une augmentation de l'activation de certaines structures du lobe temporal (Adler et al., 2004a; Lagopoulos et al., 2007; Townsend et al., 2010).

L'ensemble de ces résultats suggère que l'hypoactivité du CPFDL lors de tâche impliquant la mémoire de travail serait une caractéristique « trait » du TB. L'augmentation de l'activité des régions temporales et limbiques en phase euthymique pourrait refléter une compensation au déficit d'activation préfrontal.

1.1.2.5. La flexibilité mentale spontanée

Les tâches de fluences sémantique et phonétique permettent d'évaluer la flexibilité mentale spontanée, c'est-à-dire, la capacité à générer un flux de parole ou de pensées. Chez les sujets sains, ce type de tâche implique préférentiellement les régions frontales inférieures, l'AMS, ainsi que le CPF médial (Costafreda et al., 2006, pour revue). Le déficit de fluence verbale chez les patients BP a clairement été révélé par les études neuropsychologiques (L. J. Robinson et al., 2006). L'analyse du corrélat cérébral sous-jacent à ces déficits via l'IRMf a révélé une hyperactivation du CPFDL (Curtis et al., 2001; McIntosh et al., 2008a), du GFI gauche (McIntosh et al., 2008a) et du gyrus lingual (Curtis et al., 2001) chez les patients BP euthymiques par rapport aux sujets sains. Cependant, une diminution de l'activité du GFI gauche a également été montrée lors d'une tâche de génération de mots (Allin et al., 2010). Malgré les anomalies de fluences verbales observées chez les patients BP lors des phases maniaque et dépressive (augmentation vs. diminution du flux de paroles, discours logorrhéique vs. pauvreté du discours) aucune étude n'a été réalisée chez les patients BP lors des épisodes aigus de la maladie.

Les études IRMf qui ont examiné l'activité cérébrale des patients BP lors de tâches impliquant les fonctions exécutives suggèrent que les déficits comportementaux observés chez ces patients pourraient être liés à une dysfonction du lobe frontal.

En particulier, ces études ont rapporté : (i) une diminution de l'activité des régions préfrontales ventrolatérales lors de tâches impliquant l'attention et l'inhibition lors des périodes maniaques, dépressives et euthymiques ; (ii) une hypoactivité des régions préfrontales dorsolatérales lors des différents états du TB, en particulier lors des tâches impliquant l'attention et la mémoire de travail ; (iii) le fonctionnement du CCA semble quant à lui dépendre de l'état thymique des patients, avec une augmentation de l'activation lors des périodes dépressives et euthymiques et une diminution lors des périodes maniaques.

Fait intéressant, ces études ont également montré une activité anormale des régions appartenant au circuit ventral-émotionnel via des paradigmes non émotionnels. En effet, une activation anormalement élevée de l'amygdale, du COF et des structures paralimbiques a été montrée chez des patients BP maniaques, dépressifs, euthymiques lors de tâches purement cognitives (i.e., attention, mémoire de travail, inhibition) (Strakowski et al., 2004; Kaladjian et al., 2009b; O. Gruber et al., 2010; Fleck et al., 2011; Fleck et al., 2012; Cremaschi et al., 2013). Ces résultats suggèrent une élévation de la perception de la saillance émotionnelle dans un contexte neutre, non émotionnel chez les patients BP, ce qui pourrait être lié à une interférence affective sur le fonctionnement cognitif, exécutif (Phillips & Swartz, 2014).

1.1.3. Conclusions études IRMf « d'activation »

Chen et al. (2011) ont effectué une méta-analyse des études IRMf du TB. Leurs résultats ont révélé une hypoactivation du gyrus frontal inférieur (GFI) et du putamen chez les patients BP par rapport aux sujets sains ainsi qu'une hyperactivation des régions limbiques temporales médiales (amygdale, hippocampe, parahippocampe) et du striatum, ceci indépendamment du type de tâche et de l'état thymique des patients. Ils ont ensuite divisé les études employant des paradigmes cognitifs et émotionnels et ont montré que le déficit d'activation du GFI persistait pour les deux types de tâches alors que l'hyperactivation limbique ne se maintenait que pour les tâches émotionnelles. Enfin, lors de l'analyse des résultats en fonction du statut thymique, seuls les patients BP maniaques montraient une

hypoactivation frontale inférieure alors que l'hyperactivation des structures limbiques n'était pas dépendante de l'humeur, mis à part celle de l'amygdale, exagérément activée chez les patients BP euthymiques (Figure 1). L'hypoactivation du CPFVL pourrait ainsi constituer un marqueur « trait » du TB, d'autant plus que cette anomalie d'activation cérébrale semble également le distinguer de la dépression unipolaire (Delvecchio et al., 2012b)

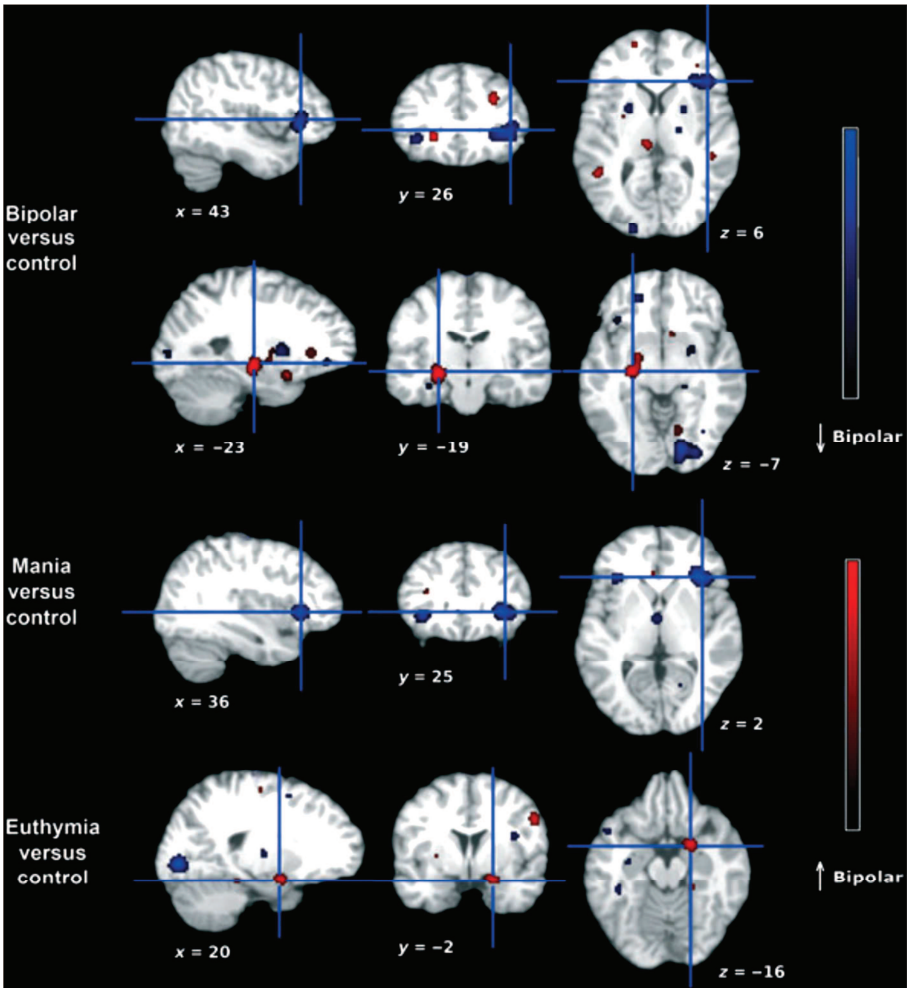


Figure 1. Anomalies d'activations fronto-limbique chez les patients bipolaires maniaques, dépressifs et euthymiques par rapport aux sujets contrôles sains. Les zones en bleu représentent les régions significativement moins actives chez les patients bipolaires. Les zones en rouge représentent les régions significativement plus actives chez les patients bipolaires. Extrait de Chen et al. (2011).

Malgré l'évidence d'un dysfonctionnement des réseaux préfronto-limbique, les études en IRMf réalisées chez les patients BP ont rapporté des résultats hétérogènes, parfois contradictoires. Cette hétérogénéité dans les résultats pourrait être due à deux types de biais : des biais inhérents à la méthode, et d'autres inhérents à la population. Premièrement, la grande variabilité des paradigmes employés limite fortement la comparabilité des études. De plus, la plupart des études ont inclu des échantillons de patients de taille relativement faible, limitant ainsi la puissance statistique des effets observés (Button et al., 2013).

Deuxièmement, la diversité des résultats rapportés pourrait également être induite par l'inclusion de patients présentant différents sous type de TB (i.e., type I, II, cycle rapide, etc.) dans certaines études. D'autre part, la présence d'épisodes avec des symptômes psychotiques, les différences d'âge de début du trouble ou encore les différents types de traitements pharmacologiques pourraient s'avérer être d'importants facteurs confondants dans les études IRMf. Certaines études ont tenté d'éliminer ce biais en incluant uniquement des patients BP non médicamentés (e.g., Strakowski et al., 2004), cependant la généralisation des résultats de ce type d'étude est difficile étant donné le nombre très restreint de patients BP sans traitement pharmacologique. Une autre source de bruit dans les résultats est la forte présence de comorbidités chez les patients BP : l'anxiété, la dépendance à une substance psychoactive ou encore les troubles de l'attention avec hyperactivité pourraient grandement influencer les résultats rapportés.

Une meilleure définition des populations étudiées (e.g. patients BP de type I vs type II) devrait permettre de mieux préciser la pathophysiologie du TB. De même, l'étude de sujets à haut risque de TB ainsi que des parents des patients BP permettrait une meilleure définition des facteurs de vulnérabilité au TB (Strakowski et al., 2012; Phillips & Swartz, 2014). De plus, les études longitudinales, évaluant les patients lors des différentes phases de la maladie pourraient aider à mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques de la maladie et la dynamique des modifications neurofonctionnelles observées lors des virages maniaques et dépressifs.

En outre, une définition plus précise des hypothèses inhérentes à chaque étude est nécessaire pour identifier les anomalies neurofonctionnelles propres au TB. En effet, les anomalies rapportées concernent les grands domaines de la cognition, atteints de façon indifférenciée dans divers troubles psychiatriques et neurologiques. Ainsi, Strakowski et al. (2012) suggèrent d'examiner des réseaux cérébraux spécifiques, impliqués dans une fonction cognitive particulière finement définie dans la population générale (saine) et supposée déficitaire dans le TB. Ils suggèrent ensuite que l'analyse de la connectivité fonctionnelle et effective de ces réseaux, de même que les approches par « apprentissage automatique/reconnaissance de motifs », devraient permettre de préciser les dysfonctions neuronales observées et faire des inférences au niveau individuel. Enfin, l'intégration de différentes modalités d'imagerie (e.g., l'IRMf, l'imagerie structurelle et l'imagerie par tenseur de diffusion) au sein de paradigmes originaux et longitudinaux, offrirait une approche

prometteuse pour avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu dans le TB (Strakowski et al., 2012; Phillips & Swartz, 2014).

1.2. Connectivité cérébrale effective et fonctionnelle

L'avènement des techniques permettant d'étudier la connectivité cérébrale lors de tâches cognitives ou au repos a permis de préciser la nature des déficits neurofonctionnels observés par les premières études IRMf. Les résultats des études IRMf présentées précédemment ont permis d'identifier les régions cérébrales potentiellement impliquées dans la pathophysiologie du TB.

Les études que nous présenterons dans la suite de ce chapitre ont analysé le couplage fonctionnel de ces régions par le biais de deux méthodes : la connectivité effective (basée sur des modèles *a priori*, permet d'évaluer si l'activité d'une région A a une influence causale sur l'activité d'une région B) et la connectivité fonctionnelle (basée sur les corrélations temporelles de l'activité des différentes régions, permet d'identifier les interactions entre différentes régions cérébrales). Ces deux types de mesures procurent une information sur la qualité de transmission de l'information entre différentes régions cérébrales (Friston, 2011).

1.2.1. Connectivité effective

La méthode DCM (*Dynamic Causal Modeling*) (Friston et al., 2003) est une méthode permettant d'estimer le « sens » de la connectivité entre deux ou plusieurs régions cérébrales, selon un modèle défini *a priori*. Cette méthode a montré chez les patients BP en phase dépressive une connectivité anormale de l'amygdale droite vers le COF médial droit (sens « *bottom-up* ») ainsi que du COF médial gauche vers l'amygdale gauche (sens « *top-down* ») (Almeida et al., 2009b). Chez les patients BP euthymiques de type I, une augmentation de la connectivité du cortex parahippocampique droit et de la région cingulaire subgénual (sgCCA) a été observée en réponse à des visages avec une expression joyeuse intense, reflétant une dysfonction du système neuronal ventromédial en réponse aux stimuli émotionnels (Almeida et al., 2009a). Cette même équipe a utilisé la méthode GCM (*Granger Causality Modeling*), qui permet d'évaluer la causalité de la connectivité entre deux régions sans modèle *a priori*, pour différencier les patterns de connectivité effective entre patients BP dépressif vs. en rémission (Perlman et al., 2012). Ils ont montré, via une tâche d'induction émotionnelle implicite, que la

connectivité effective de l'amygdale et du CPF dorsomédial et ventrolatéral pouvait être dépendante de l'état thymique des patients BP.

Pour l'heure, très peu d'études ont utlisé la connectivité effective chez les patients BP malgré son intérêt pour la compréhension de la relation causale des connexions entre différentes régions cérébrales.

L'analyse des « interactions psychophysiologiques » (méthode PPI, voir Annexe II) permet d'étudier les particularités de connectivité fonctionnelle d'une région cérébrale donnée avec le reste du cerveau lors d'une tâche cognitive en IRMf. Cette méthode se situe donc à la charnière entre connectivité effective et connectivité fonctionnelle (Friston et al., 1997). Lors d'une tâche de Stroop classique, une diminution de la connectivité du CPFVL et du CCA a été montrée chez les patients BP et leurs apparentés sains ou avec un trouble dépressif majeur par rapport aux sujets sains (Pompei et al., 2011). Cette étude a également mis en évidence une connectivité anormale du CPFVL et de l'insula ainsi que du CPFVL et du striatum chez les patients BP et leurs apparentés avec un trouble dépressif majeur (Pompei et al., 2011). Plus récemment, la méthode « PPI » a été utilisée chez les patients BP euthymiques de type I lors d'une tâche de régulation émotionnelle (Townsend et al., 2013). Dans cette étude, il était demandé aux participants soit de réagir normalement aux scènes émotionnelles qui leur étaient présentées, soit de diminuer volontairement leurs émotions (condition « régulation »). L'analyse de la connectivité cérébrale lors de cette tâche a révélé que la connectivité (négative) de l'amygdale gauche et du CPFVL bilatéral était significativement plus élevée chez les sujets contrôles (sains) que chez les patients BP en condition « régulation ».

1.2.2. Connectivité fonctionnelle

1.2.2.1. Tâches cognitives

La connectivité cérébrale fonctionnelle permet de mesurer la corrélation temporelle entre l'activité (basse fréquence) de régions cérébrales spatialement distantes. Le postulat est que deux régions dont l'activité est significativement corrélée sont connectées. Si cette corrélation est positive, on en déduit qu'elles fonctionnent ensemble ; si cette corrélation est négative, on en déduit qu'elles fonctionnent de manière antagoniste, i.e., lorsque l'une s'active, l'autre se désactive (Fox et al., 2005). Cette technique a été utilisée lors de tâches cognitives et émotionnelles chez les sujets sains afin d'identifier les réseaux cérébraux impliqués dans

différents processus cognitifs. Par exemple, une connectivité fonctionnelle négative entre l'amygdale et les régions préfrontales a été mise en évidence chez les sujets sains en réponse à des stimuli émotionnels (Hariri et al., 2000).

Chez les patients BP une diminution de la connectivité du CPFVL et de l'amygdale (Foland et al., 2008a; Cerullo et al., 2012) ainsi que de l'amygdale et du CCA (Wang et al., 2009) ont été mises en évidence lors des périodes maniaques. En revanche, chez les patients BP dépressifs par rapport aux sujets contrôles, une augmentation bilatérale de la connectivité du CPFVL et de l'amygdale lors de la présentation de visages tristes et une diminution de la connectivité de l'amygdale et du COF en réponse à des visages exprimant la joie a montré (Versace et al., 2010). Une étude longitudinale a également mis en évidence une modulation de la connectivité fonctionnelle de l'amygdale entre les périodes maniaques et dépressive lors d'une tâche émotionnelle. En particulier, l'amygdale droite est davantage connectée au GFI gauche en période maniaque, alors qu'elle est davantage connectée à l'insula droite en période dépressive (Cerullo et al., 2012). Une autre étude a examiné les patients BP dans les trois états thymiques et a montré une diminution globale de la connectivité fronto-limbique lors de la visualisation de visages exprimant la peur ou la joie (Wang et al., 2009).

1.2.2.2. Resting-state

Le paradigme du *resting-state* permet d'évaluer l'activité cérébrale au repos, en l'absence de tâche cognitive. Cette technique est particulièrement intéressante car les résultats observés ne dépendent pas du design expérimental employé et ne sont donc pas soumis à d'éventuels biais expérimentaux. La connectivité fonctionnelle au repos a été largement étudiée chez les sujets sains et a permis d'identifier les principaux réseaux cérébraux impliqués dans la cognition humaine : le réseau moteur primaire, le réseau visuel extra-strié, le réseau somato-moteur, les réseaux auditifs et sensoriels associatifs, le réseau par défaut (*default mode network* ou DMN), les réseaux fronto-pariétaux droit et gauche, ainsi que d'autres réseaux fronto-limbiques (Cole et al., 2010; Van den Heuvel & Sporns, 2011) (Figure 2). De nombreuses techniques permettent d'étudier ces réseaux, deux d'entre elles sont particulièrement utilisées : la « *seed-analysis* », qui repose sur la sélection *a priori* de régions d'intérêt (ROI), et l'analyse en composantes indépendantes (ICA) qui n'implique aucune hypothèse *a priori* (voir Annexe II). L'étude de la connectivité fonctionnelle au repos dans le TB pourrait être très pertinente étant donné l'étendue des déficits observés par les études IRMf employant diverses tâches cognitives et l'hétérogénéité de leurs résultats.

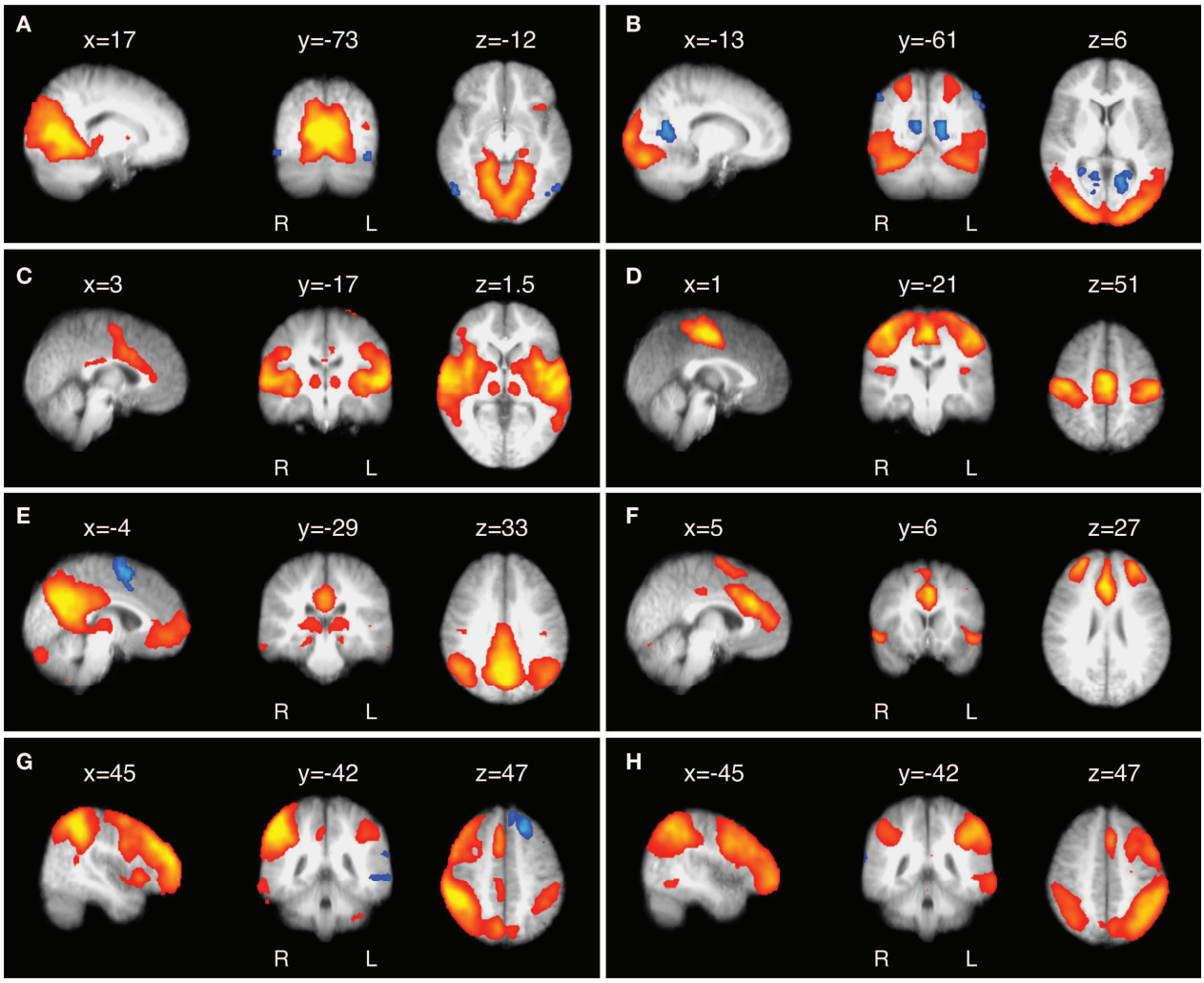


Figure 2. Illustration des huits réseaux cérébraux les plus communément identifiés au repos. (A) réseau visuel primaire; (B) réseau visuel extra-strié; (C) réseaux auditifs et sensoriels associatifs; (D) réseau somato-moteur; (E) le "*default mode network*" (DMN), désactivé pendant les tâches cognitives de haut niveau et impliqué dans les processus de mémoire épisodique et représentations mentales auto-référentielles; (F) un réseau impliqué dans le contrôle exécutif et le traitement de la saillance; et (G,H) deux réseaux fronto-pariétaux, latéralisés à droite et à gauche, spatialement similaires au réseau de l'attention (dorsal bilatéral) et impliqués dans la mémoire de travail et les processus attentionnels (Beckmann et al., 2005). Extrait de Cole et al. 2010.

Toutefois, contrairement aux études chez les populations saines, la connectivité fonctionnelle au repos a été relativement peu étudiée chez les patients BP (voir Vargas et al., 2013 pour revue). En se basant sur les résultats des précédentes études IRMf, les premières études « resting-state » chez les patients BP se sont intéressées à la connectivité des régions fronto-limbiques et ont inclus à la fois des patients BP en période maniaque, dépressive ou euthymique (Anand et al., 2009; Chepenik et al., 2010). En accord avec les précédentes études IRMf, elles ont montré une connectivité fonctionnelle cortico-limbique perturbée chez les patients BP. En particulier, les patients sans traitement médicamenteux présentaient une connectivité diminuée par rapport aux sujets sains de la région prégénuale du CCA avec le

thalamus dorsomédial, l'amygdale et certaines régions sous-corticales (striato-pallidale gauche) (Anand et al., 2009). De même, une diminution de la connectivité du cortex préfrontal ventromédial gauche et de l'amygdale gauche a été observée par Chepenik et al. (2010). De plus, une étude récente utilisant la méthode « *seed-based analysis* » a révélé une diminution de la connectivité du CPFVL et de l'amygdale chez les patients BP euthymiques par rapport aux sujets sains (Torrisi et al., 2013). Ensuite, une augmentation de la connectivité meso-paralimbique et des régions fronto-temporales/paralimbiques chez les patients BP de différents états thymiques a également été rapportée avec la méthode ICA (Meda et al., 2012). Chez les patients BP euthymiques de type I, Anticevic et al. (2012) ont montré une diminution de la connectivité globale (approche « rGBC », *restricted global brain connectivity*) du CPFM, une augmentation de la connectivité du CPFM et de l'amygdale, ainsi qu'une diminution de la connectivité du CPFDL et de l'amygdale chez les patients présentant des antécédents d'épisodes psychotiques.

Dans le même temps, d'autres études se sont intéressées au fonctionnement du DMN chez les patients BP. Ce réseau cérébral, préférentiellement activé au repos et désactivé lors de tâches cognitives (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003), semble particulièrement impliqué dans la génération de pensées internes, dans la réflexion centrée sur soi et dans la mémoire épisodique (Buckner et al., 2008; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012). Il comprend quatre régions principales : le CPFM, le cortex cingulaire postérieur, ainsi que les gyri angulaires droit et gauche ; auxquelles se rajoutent trois régions secondaires : l'hippocampe et le cortex parahippocampique, les gyri temporaux inférieurs et frontaux supérieurs (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003; Buckner et al., 2008). De façon intéressante, il a été montré que l'activité spontanée des régions composant le DMN est négativement corrélée (ou « anticorrélée ») aux régions impliquées dans les processus cognitif de haut niveau (i.e., attention soutenue, mémoire de travail, etc.), telles que le CPFDL, ou le cortex pariétal supérieur (Greicius et al., 2003; Fox et al., 2005). Précisément, les régions dont l'activité augmente communément lors de tâches cognitives avec une forte demande attentionnelle sont anticorrélées aux régions dont l'activité diminue (Figure 3). Ce phénomène, qui s'étend à d'autres réseaux cérébraux, suggère que les relations complexes entre les régions cérébrales, révélées par les paradigmes expérimentaux en IRMf, sont également reflétées par des patterns d'activité spontanée (Fox & Raichle, 2007).

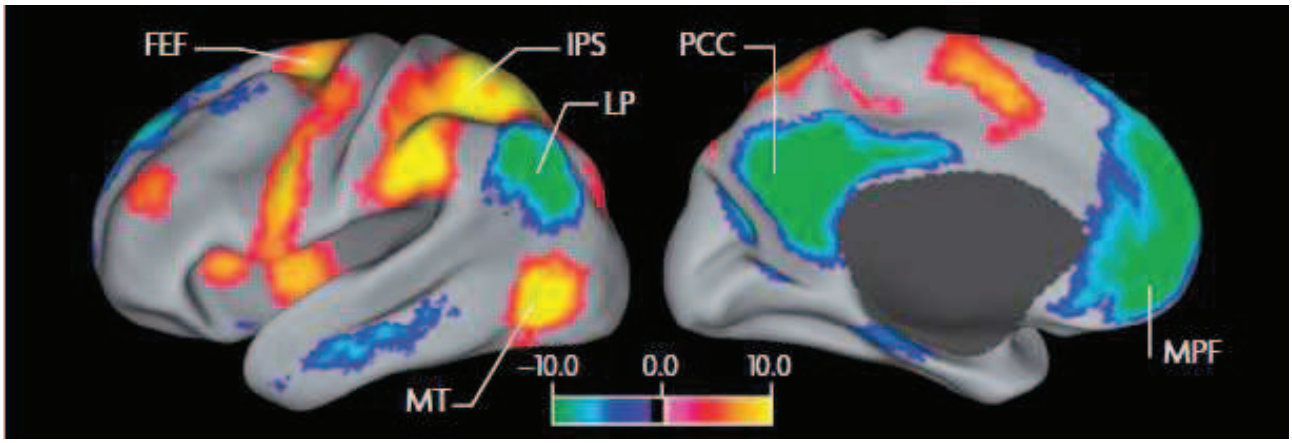


Figure 3. Illustration du phénomène d'anticorrélations entre le « *default mode network* » et le « *task positive network* ». Les régions en jaune sont positivement corrélées aux régions impliquées dans l'attention soutenue ou la mémoire de travail (« task-positive seeds ») et anticorrélées aux régions en bleu habituellement désactivées lors de tâches cognitives (« task-negative seeds »). Le « task-positive network » comprend le sillon intra-pariétal (IPS), le gyrus oculomoteur (FEF) et le l'aire temporale moyenne (MT). Le « default mode network » comprend le cortex cingulaire postérieur (PCC)/précuneus, le cortex pariétal latéral (LP) and le cortex préfrontal médial (MPF). Extrait de Fox et Raichle (2007).

Le DMN s'est révélé anormalement activé/connecté chez les patients présentant une dépression uni- ou bipolaire (Greicius et al., 2007; C.-H. Liu et al., 2012a; Nejad et al., 2013), chez les patients schizophrènes (Whitfield-Gabrieli et al., 2009) et chez les patients BP maniaques (Calhoun et al., 2008; Öngür et al., 2010; Chai et al., 2011). En particulier, Öngür et al. (2010) ont montré avec une approche ICA que les patients BP en phase maniaque présentaient une diminution de la connectivité du CPF ventromédial (CPFVM) et un recrutement anormal du cortex pariétal (corrélé à la sévérité de la phase maniaque) au sein du DMN. Khadka et al. (2013) ont révélé une diminution de la connectivité du cortex cingulaire postérieur chez les patients BP présentant des symptômes psychotiques. Enfin, concernant la dépression bipolaire, Liu et al. (2012a) ont montré une augmentation de la synchronie locale du CPFM et gauche et du gyrus angulaire gauche (corrélée avec le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs) avec une approche consistant à mesurer l'homogénéité régionale de l'activité neuronale spontanée (méthode « ReHo »). Bien que la connectivité du DMN puisse également être anormale chez les patients BP euthymiques, peu d'études utilisant le *resting-state* ont été entreprises chez ces patients.

L'hétérogénéité des méthodes utilisées pour analyser la connectivité cérébrale au repos limite sensiblement les conclusions que l'on peut tirer de ces études. De plus, un certain nombre d'entre elles ont inclus des patients dans les différentes phases de la maladie et très peu ont recruté exclusivement des patients BP euthymiques. L'identification des marqueurs «

traits » de la maladie (non dépendants de l'état aigu, maniaque ou dépressif) en termes de connectivité cérébrale reste donc encore à définir.

L'ensemble des résultats des études de la connectivité cérébrale fonctionnelle dans le TB met en évidence une perturbation de la communication des régions fronto-limbiques. La diminution de la connectivité fronto-limbique chez les patients BP, même en l'absence d'une demande cognitive ou d'un traitement émotionnel explicite pourrait être à l'origine de la dérégulation émotionnelle observée dans ce trouble. Néanmoins, l'étude de la connectivité cérébrale au repos dans les différents stades et épisodes de la maladie a été peu étudiée et est nécessaire pour identifier les marqueurs « traits » du trouble.

De plus, la nature exacte de ces anomalies reste encore à préciser, notamment le corrélat anatomique sous-jacent.

2. Corrélats neuroanatomiques du TB

Nous avons vu dans la section précédente qu'une grande majorité des études IRMf a montré des perturbations dans les circuits cérébraux fronto-limbiques sous-tendant les processus cognitifs et émotionnels, potentiellement à l'origine des symptômes observés dans le TB. De nombreuses études se sont également intéressées aux corrélats structuraux/morphologiques des anomalies neurofonctionnelles observées.

Dans la suite de ce chapitre nous nous intéresserons dans un premier temps aux études morphométriques ayant montré des modifications de volume de la substance grise chez les patients BP. Dans un second temps, nous examinerons les résultats d'études ayant porté sur les modifications microstructurelles de la substance blanche chez les patients BP via l'imagerie par tenseur de diffusion.

2.1. Anomalies de la substance grise : Morphométrie

Les première études ayant utilisé l'IRM se sont intéressées aux particularités cérébrales anatomiques/structurelles des patients psychiatriques. L'IRM structurelle (images de type T1 et T2) est particulièrement intéressante car sa haute résolution spatiale (de l'ordre du millimètre) permet une distinction fine de la substance grise (SG) et de la substance blanche (SB) et une identification précise du volume des différentes structures cérébrales. Au niveau macroscopique, les premières études en IRM ont montré un élargissement des ventricules latéraux chez les patients BP par rapport aux sujets sains, un résultat largement confirmé par les études ultérieures (Kempton et al., 2008). L'évolution des techniques a ensuite permis de mettre en évidence des différences plus précises, tout d'abord avec une approche par « régions d'intérêt – ROI » notamment avec des techniques permettant le traçage manuel ou semi-automatique de ces régions. Puis, ces méthodes ont été automatisées pour permettre des analyses du « cerveau entier » (i.e., « *Whole-Brain analyses* »). En particulier, la méthode VBM (« *Voxel-Based Morphometry* ») implémentée sous Statistical Parametric Mapping - SPM) est l'une des plus utilisée (voir Annexe III).

De nombreuses études morphométriques réalisées chez les patients BP se sont concentrées sur l'amygdale étant donné son rôle dans le traitement et la régulation des émotions. L'utilisation de la méthode ROI a donné des résultats contradictoires. Selon les études, le volume de l'amygdale des patients BP est : augmenté (Strakowski et al., 1999;

Altshuler et al., 2000; Brambilla et al., 2003), diminué (Pearlson et al., 1997; Blumberg et al., 2003a; Rosso et al., 2007) ou encore identique à celui des sujets contrôles (Swayze et al., 1992; Frazier et al., 2008). Une méta-analyse de ces études a montré une diminution significative du volume de l'amygdale gauche chez les enfants et adolescents BP, alors qu'elle est tendanciellement plus large chez les adultes BP (Hajek et al., 2009). La méthode « *whole-brain analysis* » n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative du volume de l'amygdale. Toutefois, la méta-analyse de Bora et al. (2010b) a révélé que la durée de la maladie était associée à un élargissement d'une région comprenant une partie de l'amygdale. Concernant les régions hippocampiques et parahippocampiques, les résultats sont également contradictoires. Ainsi, une augmentation (X. Chen et al., 2007) tout comme une réduction (Almeida et al., 2009c) du volume de ces régions a été montrée.

Les premières études ayant utilisé la méthode VBM ont rapporté une réduction significative de la SG au niveau des aires préfrontales latérales et dorsales (Lyoo et al., 2004; McIntosh et al., 2004; Nugent et al., 2006), de l'insula (Ha et al., 2009) ainsi qu'au niveau du CCA (Lochhead et al., 2004; Lyoo et al., 2004) chez les patients BP par rapport aux sujets sains. Ces résultats ont ensuite été confirmés par de récentes méta-analyses (Bora et al., 2010b; Ellison-Wright & Bullmore, 2010; Houenou et al., 2011; Selvaraj et al., 2012). Le déficit de SG au niveau du CCA semble être la principale anomalie différenciant les patients BP des sujets sains, aux stades précoces de la maladie (Bora et al., 2010b). En effet, le CCA joue un rôle important dans l'intégration des processus cognitifs et émotionnels (Etkin et al., 2011) et son dysfonctionnement pourrait représenter un biomarqueur majeur des troubles cognitifs et émotionnels rapportés dans le TB (Yücel et al., 2003). D'après la méta-analyse de Ellison-Wright et Bullmore (2010) cette atrophie du CCA, au niveau de la région prégénuale en particulier, semble également différencier les patients BP des patients schizophrènes. De plus, l'atrophie de la SG au niveau du cortex fronto-insulaire droit, une région fondamentale pour la conscience intéroceptive et les processus inhibiteurs (Phan et al., 2002), pourrait refléter la sévérité de la maladie (Bora et al., 2010b). En effet, les patients examinés lors du premier épisode de TB ne présentent pas de réduction de la SG au niveau fronto-insulaire, alors que les patients BP connaissant une longue maladie présentent un volume plus faible de cette région (Bora et al., 2010b).

La méta-analyse la plus récente (Selvaraj et al., 2012) a révélé, par une technique très robuste permettant la comparaison directe les cartes statistiques (i.e., *t-maps* ou *z-maps*), une

atrophie du cortex fronto-insulaire droit chez les patients BP par rapport aux sujets sains. En effet, l'analyse a mis en évidence un unique cluster dont le « pic » était localisé dans l'insula et qui comprenait également une partie du gyrus temporal moyen, du gyrus temporo-polaire et du claustrum ainsi que les parties operculaire et triangulaire du GFI (Figure 4).

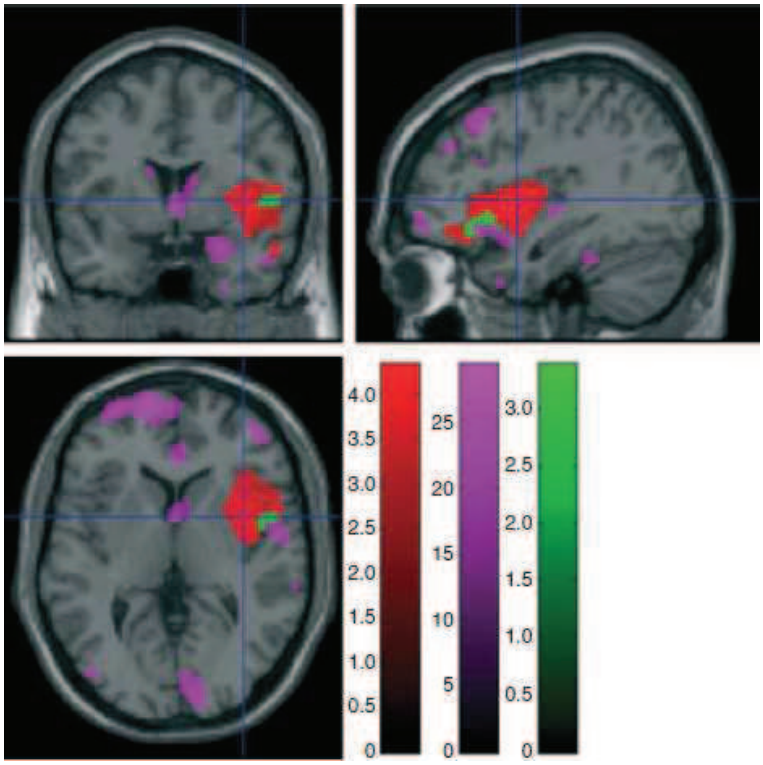


Figure 4. Diminution de la substance grise du cortex fronto-insulaire dans le trouble bipolaire. Les zones rouges représentent les régions atrophiées chez les patients bipolaires par rapport aux sujets sains. La barre rouge correspond aux scores Z associés. Les zones vertes représentent la région se situant principalement dans le gyrus frontal inférieur. La barre verte correspond aux scores Z associés. Les zones roses représentent les régions avec une hétérogénéité significative entre les différentes études. La barre rose correspond aux scores Q associés. Extrait de Selvaraj et al. (2012).

Toutefois, une étude récente impliquant de jeunes patients BP, en début de maladie, des patients BP connaissant une longue maladie, exposés ou non à un traitement par lithium, ainsi que des apparentés sains a montré une hypertrophie du GFI droit chez les patients BP par rapport aux sujets contrôles (Hajek et al., 2013). En particulier, ces auteurs ont mis en évidence une corrélation négative entre la durée de la maladie et le volume du GFI droit. De plus, le volume du GFI était significativement plus faible chez les patients avec une durée de maladie plus longue et peu exposés au lithium, alors que les patients traités avec du lithium ne différaient pas des sujets contrôles. Ces résultats suggèrent un effet neurodégénératif impliqué dans l'évolution du TB, qui pourrait potentiellement être compensé avec un traitement par lithium. L'hypertrophie du GFI présente chez les apparentés de patients BP suggère que cette anomalie morphologique pourrait constituer un marqueur « trait » du TB.

Les études IRM morphologiques du TB comportent toutefois certaines limitations. Tout d'abord, et comme discuté précédemment, les anomalies observées semblent considérablement évoluer au cours de la maladie (Bora et al., 2010b; Hajek et al., 2013). Il est donc nécessaire de contrôler ce facteur. Les études s'étant intéressé aux patients BP lors de leurs premiers épisodes ont montré une diminution du volume intracrânial total par rapport aux sujets sains (Vita et al., 2009; Hallahan et al., 2011), ainsi qu'une diminution du volume de l'amygdale (Rosso et al., 2007) et une augmentation de l'épaisseur du CCA sous-calleux (Fornito et al., 2009). D'autres études ont montré que le volume de l'hippocampe (Javadapour et al., 2010) et du GFI (C. J. Ekman et al., 2010) était négativement corrélé au nombre d'épisodes maniaques au cours de la maladie. Enfin, les effets des traitements médicamenteux adressés aux patients BP, ont été évalués dans différentes études. Un effet neurotrophique et neuroprotecteur du traitement par lithium a été suggéré (Manji et al., 2001; Chuang & Manji, 2007). La prise de lithium semble être liée à l'augmentation du volume de SG, voire à une normalisation par rapport aux sujets contrôles, particulièrement au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale, du CCA et du cortex cingulaire subgenual. De plus, cette augmentation de volume est corrélée positivement avec la réponse au traitement (Bearden et al., 2007; Yucel et al., 2007; Foland et al., 2008b; Bora et al., 2010b; Germana et al., 2010; Hallahan et al., 2011; Hafeman et al., 2012). L'augmentation du volume de SG apparaît suite à une période de 4 à 12 semaines de traitement par lithium et peut se maintenir jusqu'à 16 semaines après l'arrêt de la prise médicamenteuse (Moore et al., 2009; Lyoo et al., 2010). Les effets des autres types de traitement les plus fréquemment prescrits dans le TB (i.e., anticonvulsivants et antipsychotiques atypiques), semblent moins importants (Atmaca et al., 2007; Arnone et al., 2009).

Les études de la morphologie de la substance grise chez les patients BP ont majoritairement rapporté une atrophie des régions préfrontales ventrolatérales et de l'insula. Toutefois, les résultats sont souvent contradictoires, notamment concernant le volume des régions limbiques, telles que l'amygdale, pour lesquelles une hypertrophie et une atrophie ont été montrées.

2.2. Anomalies de la substance blanche : Imagerie du tenseur de diffusion (DTI)

A un niveau macrostructurel, les premières études IRM (pondération T2) ont tout d'abord mis en évidence des hypersignaux au sein de la substance blanche (SB) chez les patients BP, en particulier dans les régions frontales et temporales ainsi que dans les régions périventriculaires (Kempton et al., 2008; Beyer et al., 2009). Cette hyperintensité de la SB n'est cependant pas spécifique du TB et s'observe communément chez les personnes âgées.

Le développement récent de l'imagerie du tenseur de diffusion (ou DTI pour *Diffusion Tensor Imaging*) a permis d'étudier l'organisation de la SB à différents niveaux (Le Bihan et al., 2001). Au niveau macrostructurel, elle permet d'explorer l'inter-connectivité des différents faisceaux cérébraux, ainsi que de mesurer leur taille et leur volume (i.e., tractographie). Au niveau microstructurel, cette technique permet de mesurer le taux et la direction de la diffusion des molécules d'eau du cerveau, qui est contrainte par la présence des axones (voir Annexe IV). En particulier, la mesure d'anisotropie fractionnelle (FA pour *fractional anisotropy*), donne une indication sur l'intégrité de la SB pour chaque voxel. Des valeurs de FA élevées sont observées au sein des faisceaux hautement myélinisés alors que des valeurs de FA faibles indiquent une perte neuronale ou une démyélinisation.

Les premières études effectuées ont utilisé une approche par régions d'intérêts et ont révélé une diminution de la FA chez les patients BP par rapport aux sujets sains au niveau de la commissure antérieure (Adler et al., 2004b), du cingulum antérieur et postérieur (Wang et al., 2008a), des régions préfrontales, thalamiques et sous-corticales (Haznedar et al., 2005) ainsi que des différentes parties du corps calleux (Yurgelun-Todd et al., 2007; Wang et al., 2008b). Par la suite, l'évolution des techniques a permis d'effectuer des analyses plus larges, en prenant en compte le « cerveau entier » (i.e*., « whole-brain voxelwise analyses »*), sans hypothèses *a priori*. Ce type d'analyse, a également permis de mettre en évidence des anomalies de diffusivité de la SB dans différentes régions préfrontales et sous-corticales chez les adultes BP (Bruno et al., 2008; Versace et al., 2008; Mahon et al., 2009; Sussmann et al., 2009; Wessa et al., 2009; Zanetti et al., 2009) ainsi que chez leurs apparentés sains (Chaddock et al., 2009). De plus, une diminution de la FA a été montrée au niveau de la corona radiata postérieure gauche chez les patients BP maniaques et schizophrènes (Cui et al., 2011).

Actuellement, la technique « *Tract-Based Spatial Statistics* - TBSS » (S. M. Smith et al., 2006) permet une analyse plus précise de la structure de la SB, notamment par la création d'un « squelette » de la SB commun à tous les sujets (voir Annexe IV). L'utilisation de cette

technique a permis de montrer une augmentation de la FA dans le CPF orbito-médial et le faisceau unciné gauche (Versace et al., 2008) ainsi que dans le CPF médial, précentral, inférieur pariétal et occipital (Wessa et al., 2009). Les études les plus récentes ayant utilisé cette technique ont majoritairement trouvé une diminution de la FA dans des régions étendues incluant le corps calleux, les fibres associatives corticales et thalamiques ainsi qu'une augmentation de la diffusivité moyenne dans ces mêmes régions chez les patients BP par rapport aux sujets sains (Benedetti et al., 2011; Barysheva et al., 2013; Emsell et al., 2013; Linke et al., 2013)

Une première méta-analyse des études DTI dans le TB a révélé une diminution de la FA chez les patients BP par rapport aux sujets contrôles à proximité du gyrus parahippocampique droit (faisceau long associatif) et du CCA subgénual droit (faisceaux fronto-occipital inférieur et unciné) (Vederine et al., 2011). Cependant, cette méta-analyse ne prenait pas en compte les études montrant une diminution de la FA chez les patients BP par rapport aux sujets contrôles. Nortje et al. (2013) ont alors effectué une revue des études DTI ayant utilisé la méthode « TBSS » afin d'identifier les principaux faisceaux impliqués dans la physiopathologie du TB. Ils ont montré que les trois grands types de fibres (i.e., d'association, de projection et commissurales) étaient affectés dans le TB. Ensuite, les auteurs ont effectué une méta-analyse « *Voxel-Based* » afin de compléter la méta-analyse de Vederine et al. (2011). Trois clusters montrant une FA inférieure chez les patients BP par rapport aux sujets sains ont été identifiés : un premier au niveau temporo-pariétal droit (région postérieure sub-gyral, faisceaux longitudinal inférieur et fronto-occipital), un second au niveau du gyrus cingulaire postérieur-moyen gauche (cingulum) et un troisième au niveau du cingulaire antérieur gauche (Figure 5).

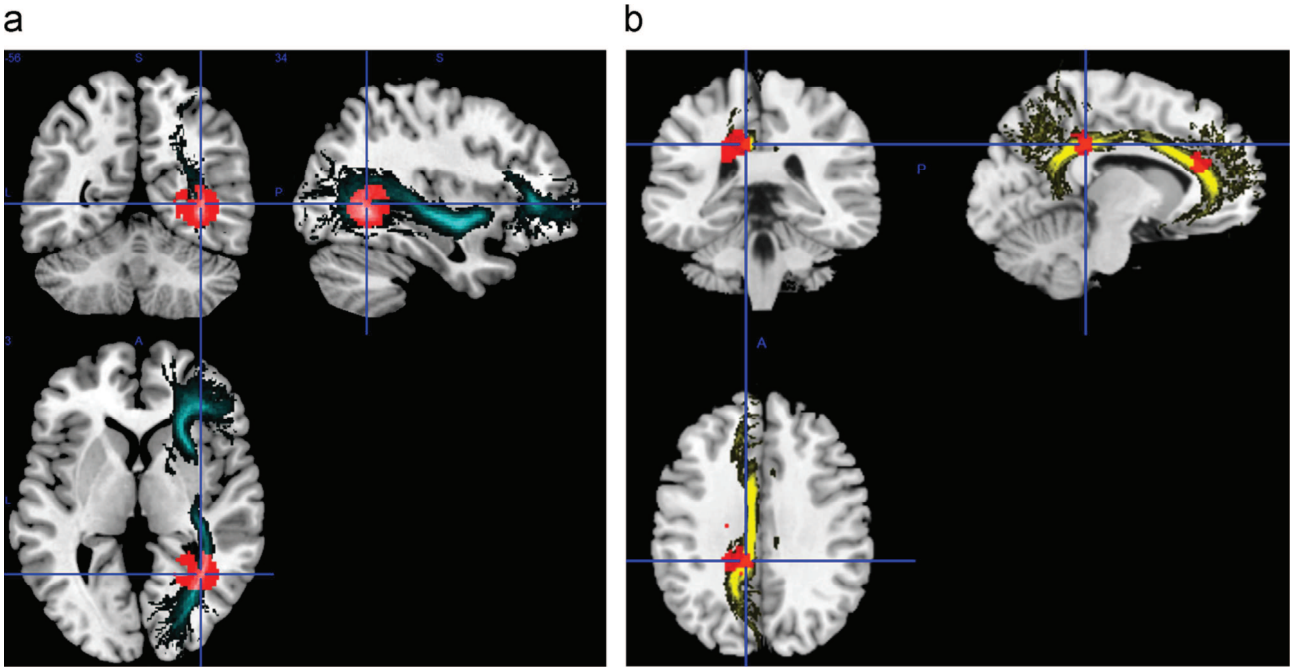


Figure 5. Diminution de l'anisotropie fractionnelle de la substance blanche chez les patients bipolaires par rapport aux sujets sains. a) Cluster le plus robuste, localisé dans la région temporo-pariétale droite (en rouge) et superposé sur le faisceau fronto-occipital (en bleu). b) Clusters secondaire, localisés dans le gyrus cingulaire postérieur-moyen et antérieur gauche, superposés sur le cingulum gauche (en jaune). Extrait de Nortje et al., 2013.

L'utilisation de la tractographie a permis de montrer une perte de cohérence de la SB chez les patients BP au niveau des faisceaux de SB connectant les régions préfrontales avec les régions temporales, pariétales et sous-corticales (Houenou et al., 2007; Brambilla et al., 2009; Lin et al., 2011). En particulier, Houenou et al. (2007), par l'utilisation d'une technique permettant de reconstruire les faisceaux de SB, ont montré que le nombre de fibres du faisceau unciné gauche, qui relie les régions cingulaire sub-génuale et orbito-frontale au complexe amygdalo-hippocampique, était plus important chez les patients BP que chez les sujets sains. De façon intéressante, Versace et al. (2008) ont montré une augmentation de la FA du faisceau unciné gauche chez les patients BP par rapport aux sujets contrôles, alors qu'elle était significativement plus faible dans le faisceau unciné droit. L'utilisation de la tractographie a également permis de mettre en évidence une diminution bilatérale de la FA au niveau des faisceaux uncinés et des radiations thalamiques antérieures chez les patients BP et schizophrènes (McIntosh et al., 2008b).

A nouveau, certaines limitations doivent être prises en compte concernant l'interprétation des études en DTI. Tout d'abord, l'âge des patients est négativement corrélé aux valeurs de FA mesurées dans le faisceau unciné, ce qui n'est pas le cas chez les sujets sains (Versace et al., 2008). La durée et l'âge de début précoce de la maladie semblent être liés à une

FA plus faible au niveau de la commissure antérieure, du cingulum gauche et des faisceaux longitudinaux inférieurs et supérieurs (au niveau temporo-occipital droit) ainsi qu'à une diffusivité moyenne plus élevée dans les régions frontales supérieures gauches et fronto-temporo-pariétales, la capsule interne gauche et le cingulum droit (Zanetti et al., 2009). Ainsi, un processus neurodégénératif pourrait être impliqué dans les perturbations de SB chez les patients BP (Matsuo et al., 2012).

De plus, une augmentation de la FA dans le CPF ventromédial (Zanetti et al., 2009) et une diminution au niveau des radiations optiques gauches (Versace et al., 2008) ont été observées chez les patients BP dépressifs par rapport aux patients BP en rémission. La comparaison de patients BP de type I et II a révélé une FA diminuée au niveau temporal droit chez les patients BP de type I par rapport aux patients de type II (Ha et al., 2011). Ces résultats suggèrent que les particularités microstructureles de la SB pourraient être modulées par l'état thymique ainsi que par le type de TB. L'effet des traitements pharmacologiques sur les mesures DTI n'est pas encore clairement défini. Toutefois, une diminution de la FA au niveau des radiations optiques gauches et antéro-thalamique droites a été observé chez les patients prenant des thymorégulateurs par rapport à ceux qui n'en prenaient pas (Versace et al., 2008). Enfin, d'après l'étude de Versace et al. (2008), les patients BP abusant de l'alcool ou d'autres substances présentent une diminution de FA au niveau du faisceau unciné gauche. Zanetti et al. (2009) n'ont pas trouvé de lien entre le traitement médicamenteux et les valeurs de FA mesurées. Enfin, une récente étude multicentrique a montré une diminution de la FA du corps calleux chez les patients BP de type I avec des antécédents de symptômes psychotiques par rapport aux patients sans symptômes psychotiques (Sarrazin et al., 2014).

Les anomalies de la substance blanche reliant les régions préfrontales et les structures sous-corticales et limbiques suggèrent une dysconnectivité fronto-striato-limbique dans le TB (Figure 6) (Mahon et al., 2010). Les états thymiques observés dans le TB, caractérisés entre autre par une exacerbation de la réponse émotionnelle et des affects, pourraient ainsi être sous-tendus par des perturbations le long des réseaux connectant les régions impliquées dans la génération et la régulation des émotions, tel que le faisceau unciné.

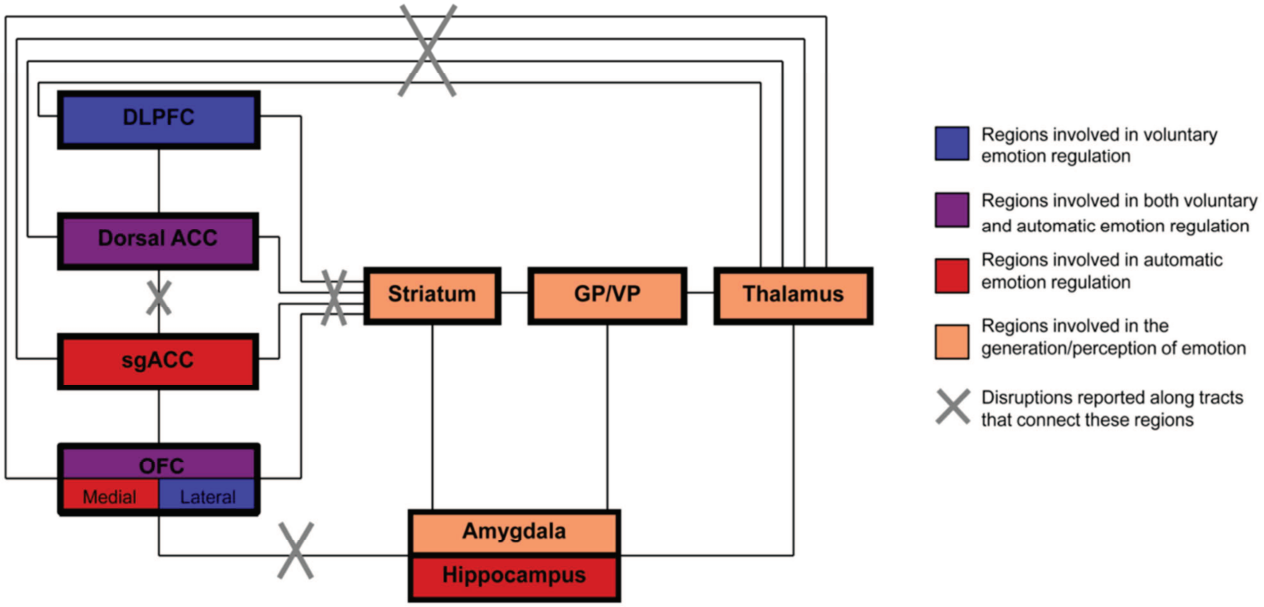


Figure 6. Troubles de la connectivité fronto-striato-thalamo-frontale, favorisant le traitement anormal de l'information émotionnelle et le déficit de la régulation émotionnelle dans le trouble bipolaire. Extrait de Mahon et al., 2010.

3. Conclusions

La diversité des méthodes et paradigmes expérimentaux utilisés ainsi que des populations étudiées limitent grandement les conclusions pouvant être apportées, et contribuent largement à l'hétérogénéité des résultats observés. L'effet des différents traitements pharmacologiques et psychologiques sur les anomalies de régulation émotionnel chez les patients BP restent à l'heure actuelle très peu explorés. L'identification de biomarqueurs reproductibles du TB reflétant les mécanismes cérébraux sous-jacent paraît essentielle tant pour l'aide au diagnostic que pour le choix du traitement. L'utilisation de l'imagerie multimodale, examinant les relations entre la nature/structure et la fonction des circuits cérébraux impliqués dans le TB pourrait faciliter une compréhension plus approfondie des mécanismes physiopathologiques du TB.

Chapitre 3 : Modèles Neurocognitifs du Trouble Bipolaire

Dans le chapitre 2 nous avons pu identifier, d'après les nombreuses études IRM et IRMf du TB, que les troubles cognitifs et émotionnels rapportés chez les patients BP pouvaient être sous-tendus par des anomalies du fonctionnement, de la connectivité et de la morphologie des régions fronto-limbiques. Ce constat a amené certains auteurs à proposer des modèles physiopathologiques du TB reposant principalement sur la dérégulation émotionnelle chez les patients BP.

Dans ce chapitre, nous décrirons tout d'abord les régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle. Puis, nous exposerons les modèles neurocognitifs actuels de régulation émotionnelle chez le sujet sain. Enfin, nous évoquerons les différents modèles de dérégulation émotionnelle proposés dans TB[2].

1. Régions cérébrales impliquées dans la régulation des émotions

Les régions du cortex préfrontal (CPF) les plus souvent impliquées dans le processus de contrôle cognitif, la prise de décision et la régulation des émotions, comprennent le COF, le CCA, le CPF dorsomédial (CPFDM), le CPFDL et le CPFVL (Davidson et al., 2000; Krawczyk, 2002). L'amygdale est responsable de la génération et l'identification des émotions (Adolphs et al., 1996; Sander et al., 2003). D'autres structures limbiques (hippocampe et noyaux gris centraux limbiques) et paralimbiques (gyrus parahippocampique, insula, pôle temporal, noyaux septaux) sont également fortement impliquées dans les circuits émotionnels (Adolphs, 2002).

1.1. Le complexe amygdalien

L'amygdale est située dans la région antéro-médiale des lobes temporaux. Elle est constituée de 13 noyaux fonctionnellement distincts qui comprennent leurs propres afférences et efférences (Whalen & Phelps, 2009). Ces noyaux peuvent être regroupés en trois catégories en fonction de leurs connexions (Figure 7) :

[2] Nous n'aborderons pas dans ce chapitre le récent modèle de Philips et Swartz (2014), il sera cependant abordé en dernière partie de cette thèse.

- les noyaux cortico-médians sont connectés au bulbe olfactif et au cortex olfactif ;
- les noyaux basolatéraux sont connectés avec les cortex et thalamus sensoriels, l'hippocampe et le cortex entorhinal, les aires associatives polymodales ;
- les noyaux centraux sont connectés avec le tronc cérébral, l'hypothalamus et certaines régions viscéro-sensorielles.

L'amygdale reçoit les informations sensorielles en provenance des cortex sensoriels associatifs et primaires (visuel, auditif, somato-sensoriel, gustatif, olfactif) au niveau du noyau latéral principalement. Un encodage multimodal est ensuite effectué dans les autres noyaux puis renvoyé vers les autres structures limbiques. Elle a ainsi un rôle prépondérant dans l'intégration et l'évaluation de stimuli sensoriels multimodaux, permettant d'associer une connotation émotionnelle à un événement vécu. Les projections de l'amygdale sont dirigées vers de nombreuses structures corticales et sous-corticales. Les efférences vers l'hypothalamus et vers le tronc cérébral (centres végétatifs, septum) proviennent majoritairement du noyau central et sont impliquées dans les réponses somatiques. Les efférences vers le CPF (le CCA et le COF principalement) et vers le striatum proviennent des noyaux basolatéraux et sous-tendent respectivement l'expérience émotionnelle consciente et de la réponse motrice/motivationnelle. Les connections étroites entre l'amygdale et l'hippocampe permettent la consolidation mnésique de l'expérience émotionnelle.

L'amygdale est donc fortement impliquée dans la génération de l'expérience émotionnelle, en particulier dans le traitement de la peur et des affects négatifs. D'autres régions, comme le striatum ventral, le noyau accumbens en particulier, sont impliquées dans la génération des affects positifs (LeDoux, 2000). Toutefois, l'amygdale semble également jouer un rôle prépondérant dans les réactions d'éveil face à un stimulus émotionnel (i.e., arousal). Elle s'active plus généralement lorsqu'une situation émotionnelle requière la mobilisation des ressources attentionnelles de l'individu (Sander et al., 2003). Les interactions avec les régions préfrontales permettent ensuite de réguler la réaction d'éveil émotionnel (i.e., « arousal »).

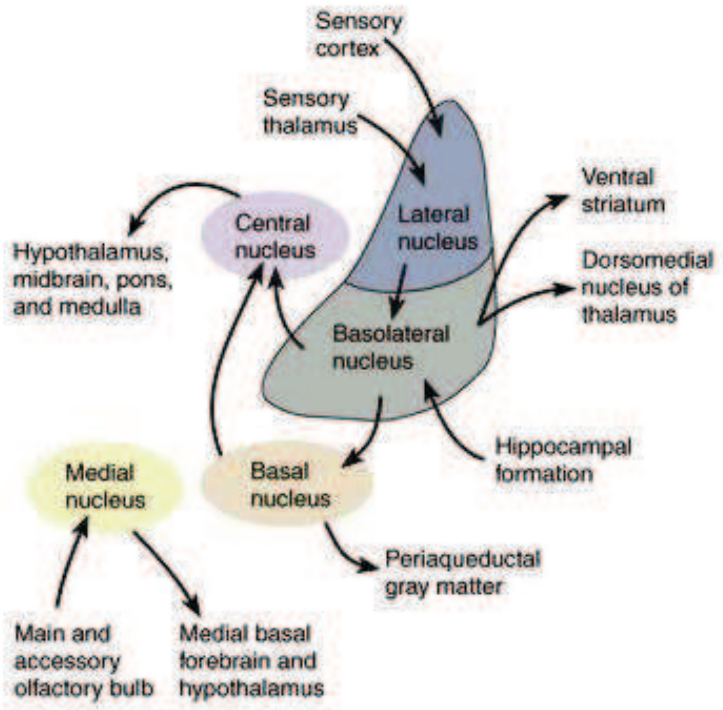


Figure 7. Illustration schématique des principales divisions connections afférentes et efférentes de l'amygdale. Source inconnue.

1.2. Le cortex préfrontal

Les aires médiales du CPF (i.e., COF, CPFDM et CCA) sont les régions du CPF les plus densément connectées avec l'amygdale et les régions sous-corticales limbiques et paralimbiques (Öngür & Price, 2000). Ainsi, elles sont spécifiquement impliquées dans le contrôle des réactions émotionnelles (Fuster, 2001). Le CPF latéral peut être divisé en deux parties, le CPFDL et le CPFVL. Ces régions sous-tendent certaines fonctions cognitives telles que le raisonnement déductif et la perception du langage (Reverberi et al., 2007), mais sont également impliquées dans les fonctions exécutives (Fuster, 2001). Le CPFDL est connecté au COF, à certaines régions sous-corticales (telles que le thalamus et le noyau caudé dorsal), à l'hippocampe, et enfin aux aires temporales postérieures, pariétales et occipitales (Procyk & Goldman-Rakic, 2006). Il reçoit ainsi les afférences des régions sensorielles primaires. Le COF reçoit les informations sensorielles olfactives et gustatives. Il existe aussi de nombreuses connections entre le COF, le CPFDM et le CCA avec le CPFDL et le CPFVL (Öngür & Price, 2000), ce qui implique des connections indirectes entre les régions sous-corticales et

limbiques impliquées dans le traitement de l'information émotionnelle et les régions préfrontales latérales impliquées dans le contrôle cognitif et exécutif.

L'étude des connections afférentes et efférentes de l'amygdale et du CPF chez les primates non humains ont permis de confirmer l'existence de connections étroites entre le COF, le CCA et l'amygdale (Ghashghaei et al., 2007). Ces auteurs ont mis en évidence des connections de l'amygdale vers les couches corticales I et II de ces régions préfrontales impliquées dans le maintien de l'attention vers les stimuli pertinents. Par ailleurs, ils ont montré l'existence de projections ascendantes (i.e., « *feed forward* ») de l'amygdale vers les couches moyennes du COF caudal et du CCA. Ces connections permettraient de transmettre la saillance ou la signification émotionnelle de stimuli extéroceptifs et contribueraient au rôle du COF dans la perception rapide de récompenses éventuelles (Rolls, 2004). Les connections de la couche III du COF et du CCA vers l'amygdale seraient impliquées dans la perception des émotions internes, sociales, telles que la jalousie, l'embarras et la honte. Finalement, Ghashghaei et al. (2007) ont mis en évidence des connections descendantes (i.e., « *feedback* ») entre le COF et le CPF latéral. Ces connexions seraient responsables du processus volontaire indirect de la régulation émotionnelle, étant donné que, chez les primates, les régions latérales du CPF n'ont que peu de connexions vers l'amygdale.

Il existe ainsi un système de boucles ascendantes « feedforward » et descendantes « feedback » entre les différentes régions de CPF et les structures limbiques et paralimbiques. Les projections des régions limbiques-émotionnelles, sur les régions préfrontales-cognitives, donnent la tonalité émotionnelle à nos états mentaux et influencent certains mécanismes cognitifs comme la prise de décision (Damasio, 1994). Réciproquement, l'influence des régions corticales préfrontales lors du traitement émotionnel va permettre la régulation des émotions (Ochsner & Gross, 2005; Banks et al., 2007).

2. Modèles de régulation émotionnelle chez le sujet sain

Phillips et al. (2003b) ont proposé un modèle du fonctionnement cérébral sous-tendant les processus de perception et de régulation des émotions selon trois niveaux : (1) l'identification de la saillance émotionnelle d'un stimulus ; (2) la production de l'état émotionnel en réponse à ce stimulus ; (3) la régulation de la réponse émotionnelle associée. Dans ce modèle, les auteurs suggèrent une implication du système ventral (i.e., amygdale, insula, striatum ventral, CCA ventral, CPFVM et COF ventral) dans l'identification de stimuli émotionnellement saillants et dans la régulation de la réponse du système autonome associé à la génération d'un état émotionnel. En revanche, le système dorsal (i.e., CCA dorsal, régions dorsales du CPF et hippocampes) serait davantage impliqué dans les processus cognitifs tels que l'attention sélective, la planification et la régulation des états émotionnels.

Plus récemment, Ochsner & Gross (2007) ont proposé un modèle cérébral de la régulation des émotions focalisé sur l'interaction entre les processus « *bottom-up* » de génération et de perception des émotions, et les processus « *top-down* » de contrôle cognitif, centrés respectivement sur le système sous-cortical (i.e., amygdale, ganglions de la base) et les systèmes cingulaires et préfrontaux. Selon ce modèle, les émotions peuvent être générées à la fois de manière *bottom-up* et *top-down* (Figure 8).

- Le système d'évaluation affective *bottom-up* implique la perception d'un stimulus émotionnel extéroceptif (e.g., la vue d'un serpent) et un traitement automatique et rapide par les régions limbiques, comme l'amygdale, le striatum et l'insula. Ces régions relaient ensuite l'information vers l'hypothalamus et le tronc cérébral, qui seront responsables de la réponse émotionnelle végétative et comportementale. Un troisième relais est effectué en direction des régions préfrontales afin de permettre une perception consciente de la réponse émotionnelle. La génération d'une émotion peut également s'opérer sans stimulus extéroceptif (e.g., évocation d'un souvenir avec une connotation émotionnelle). Le modèle stipule alors une intervention des connexions top-down à partir des régions préfrontales permettant la formation d'une représentation mentale de l'émotion.
- Leur modèle inclut également deux types de systèmes basés sur des processus *top-down*. (i) un système permettant une évaluation cognitive axée sur la description et sous-tendu par les régions préfrontales dorsomédiales, dorsolatérales et cingulaires dorsales. Il permet de générer une représentation mentale et d'effectuer une évaluation subjective des états affectifs et de l'intégrer avec d'autres informations associatives (cognitives). Ce

système est particulièrement sollicité en cas de génération contrôlée d'une émotion ou de régulation basée sur la réévaluation cognitive (i.e., « *reappraisal* ») ; (ii) un système permettant une évaluation axée sur le résultat et l'apprentissage des associations entre le résultat obtenu et les choix ou événements le précédant. Son fonctionnement est sous-tendu par les régions préfrontales et cingulaire ventrales ainsi que par le COF, impliquées dans les associations de type « stimulus-réponse » dans les conditionnements classique ou opérant. Ce système opère dans les formes de régulation émotionnelle les plus basiques, telles que l'extinction d'une réponse préalable apprise ou renforcée.

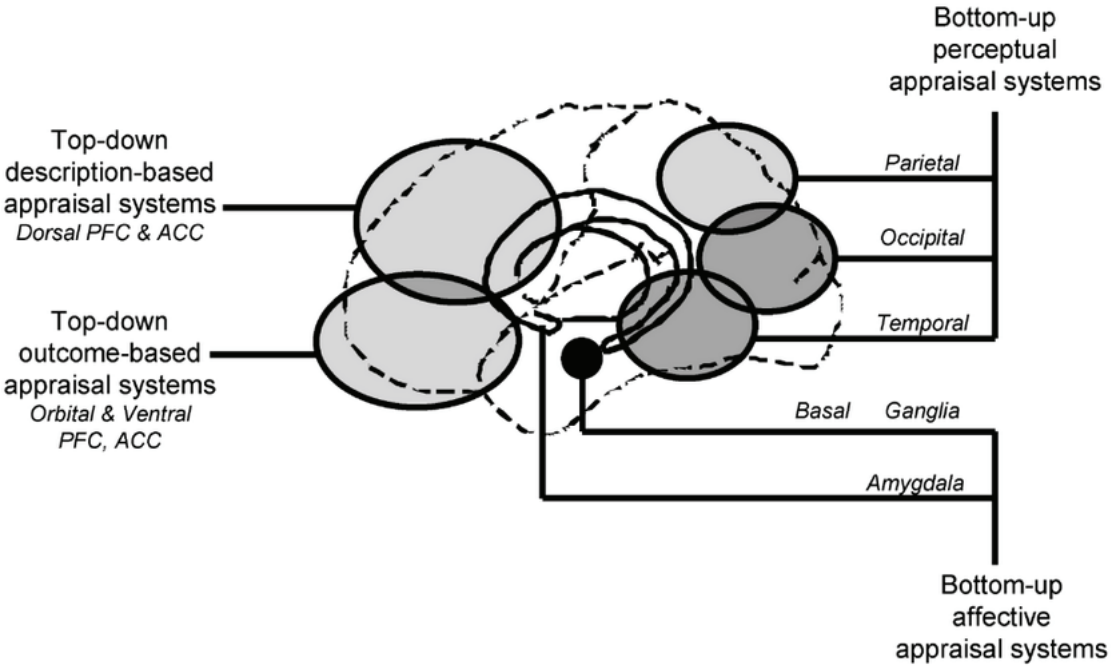


Figure 8. Modèle de régulation des émotions de Ochsner & Gross (2007). La figure indique les localisations relatives du système d'évaluation « *top-down* » basé sur la description dans le cortex préfrontal dorsal médial et latéral, du système d'évaluation reposant sur le résultat dans le cortex préfrontal ventral et orbital, et des systèmes « *bottom-up* » de traitements perceptifs et affectifs dans les régions corticales postérieures et sous-corticales. ACC : cortex cingulaire antérieur ; PFC : cortex préfrontal. Extrait de Ochsner & Gross (2007).

Une question importante concerne la subdivision du processus de régulation émotionnelle en sous-processus automatiques et volontaires (Phillips et al., 2008). Certains auteurs soutiennent que ces sous-processus opèrent en parallèle et probablement simultanément dans l'évaluation et la génération des émotions (R. A. Thompson, 1994; Phillips et al., 2003b). Cependant, pour comprendre les mécanismes de régulation des émotions, il apparaît nécessaire d'en identifier ses différents sous-processus et les systèmes neuronaux correspondants. Les études en neuroimagerie employant des paradigmes conçus

pour engager des processus volontaires de contrôle émotionnel (e.g., tâche de réévaluation cognitive de l'affect ressenti) ont montré l'importance des régions préfrontales dorsales (i.e., CPFDL, CPFDM et CCA dorsal) (Phan et al., 2005; Kalisch, 2009). Le processus de régulation volontaire des émotions inclut plusieurs composantes telles que le contrôle comportemental volontaire, la redirection de l'attention et le changement cognitif (Beauregard et al., 2001; Phan et al., 2005). D'après les résultats de ces études, le CPFDL droit, en particulier, semble être responsable des changements cognitifs volontaires et de la réévaluation des émotions. De plus, pour Phillips et al. (2008), l'activité de ces régions pourrait être modulée par les CPFVM bilatéraux et le COF, ces derniers entretenant des connections directes avec les régions sous-corticales, responsables de l'identification et du traitement initial de l'information émotionnelle (Ochsner & Gross, 2007). En revanche, concernant la régulation automatique des émotions, les travaux en neuroimagerie ont mis en évidence les contributions des régions cingulaires antérieures subgénuales, ventrales et rostrales droites ; des COF bilatéraux ; des CPFDM bilatéraux ; et des cortex hippocampique et parahippocampique (Whalen et al., 1998; Vuilleumier et al., 2001; Etkin et al., 2006; Blair et al., 2007). Néanmoins, les processus de régulation automatique des émotions et leurs corrélats cérébraux restent peu explorés, bien qu'ils soient particulièrement intéressants pour l'étude des individus souffrants de TB, chez qui l'incapacité à réguler les émotions et les perturbations comportementales qui en résultent se produisent, dans certains états thymiques, avec une conscience subjective partielle (Phillips et al., 2008).

3. Modèles de dérégulation émotionnelle dans le TB

3.1. Modèle de Phillips et al. (2008)

Le premier modèle proposé par Phillips et al. (2003a) supposait que les structures sous-corticales (striatum ventral, thalamus), limbiques (amygdale, hippocampe, gyrus parahippocampique) et ventrales préfrontales, seraient anormalement suractivées chez les patients BP par rapport aux sujets sains, engendrant ainsi l'hyperréactivité émotionnelle observée dans le TB. Dans le même temps, les régions responsables de la régulation cognitive des réponses aux stimuli émotionnels, telles que le CPFDL, le CPFDM et le CCA dorsal, présenteraient une hypoactivation, diminuant ainsi le contrôle qu'elles exercent sur les régions limbiques. Ce profil contrastant entre l'activité des régions impliquées dans la

production des états émotionnels et celle des régions impliquées dans le contrôle émotionnel pourrait donc rendre compte de l'instabilité affective des troubles BP.

Récemment, Phillips et al. (2008) ont développé leur modèle de régulation des émotions avec l'intégration d'un contrôle cognitif et comportemental comprenant des composantes volontaires et automatiques (Figure 9). Ce modèle de régulation des émotions inclut également trois sous-processus de régulation automatique et volontaire : le contrôle comportemental, le contrôle émotionnel et le changement cognitif (voir section précédente). Les études IRM du TB ont très fréquemment rapporté des anomalies fonctionnelles et structurelles des régions ventro-limbiques. Phillips et al. (2008) soulignent en particulier l'hyperactivité des régions sous-cortico-limbiques (amygdale, hippocampe, striatum ventral) observée chez les patients BP maniaques, dépressifs et euthymiques (voir également Chapitre 2). Ce fonctionnement anormal des régions sous-cortico-limbiques serait responsable de la sensibilité émotionnelle accrue chez les patients BP. Parallèlement, l'utilisation de paradigmes de régulation émotionnelle automatique a permis de mettre en évidence une diminution de l'activité du CPFVM gauche chez les patients BP maniaques, dépressifs et euthymiques par rapport aux sujets sains (Blumberg et al., 2003b; Malhi et al., 2005; Kronhaus et al., 2006; Lagopoulos et al., 2007). De plus, l'étude des particularités neuroanatomiques dans le TB a montré des anomalies volumiques de la SG dans les régions préfrontales orbitales (Bruno et al., 2004; Haznedar et al., 2005) et des anomalies de connectivité de la SB reliant le COF gauche et les structures limbiques (Beyer et al., 2005; Houenou et al., 2007).

Phillips et al. (2008) concluent ainsi que l'atteinte des structures ventrales, impliquées dans la régulation automatique des émotions pourrait refléter le mécanisme physiopathologique du TB. Les résultats concernant la régulation émotionnelle volontaire chez les patients BP sont moins clairs. Certaines études ont montré une diminution de l'activité des régions préfrontales latérales et dorsales (Monks et al., 2004; Lagopoulos et al., 2007) alors que d'autres ont trouvé une augmentation de l'activité de ces régions (S. A. Gruber et al., 2004; Strakowski et al., 2004). Cette hétérogénéité pourrait être due aux paradigmes employés ou encore à l'état thymique des patients. Enfin, l'activité du CPFVM pourrait moduler le contrôle exercé par les régions préfrontales latérales et dorsales sur les régions sous-cortico-limbique lors de la régulation volontaire des émotions (Phillips et al., 2008).

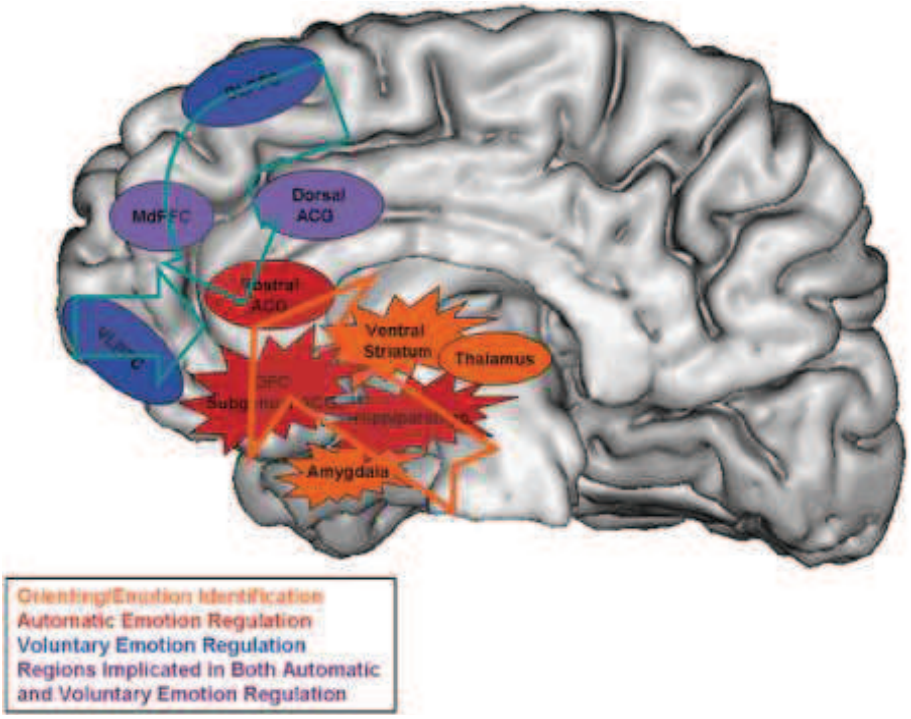


Figure 9. Modèle neuronal schématique illustrant les possibles anomalies cérébrales fonctionnelles au sein des systèmes neuronaux impliqués dans les processus volontaires et automatiques de régulation des émotions dans la maladie bipolaire. ACG : Cortex cingulaire antérieur ; DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral ; OFC : cortex orbito-frontal ; MdPFC : cortex préfrontal médio-dorsal ; VLPFC : cortex préfrontal ventrolatéral. Extrait de Phillips et al. (2008).

3.2. Modèle de Strakowski et al.(2012)

S. Strakwoski et ses collaborateurs ont proposé un modèle neurophysiopathologique basé sur les résultats des récentes études IRM et IRMf chez les patients BP de type I (Strakowski, 2012; Strakowski et al., 2012). Ce modèle présuppose un rôle central de l'amygdale dans les perturbations émotionnelles observées dans le TB. En effet, des anomalies d'activation de l'amygdale sont très fréquemment observées chez les patients BP lors des phases maniaques, dépressives et euthymiques (voir Chapitre 2). Leur modèle propose ensuite une régulation de l'activité de l'amygdale par le CPF ventral. En particulier, il distingue un circuit ventromédial et un circuit ventral-latéral, impliqués respectivement dans le contrôle émotionnel interne et externe (Figure 10) :

- Le premier circuit implique les connexions entre l'amygdale et le CPFVM, la partie rostrale de l'insula et le CCA subgénual. De plus, le CPFVM est connecté avec le striatum ventral (noyau accumbens), le pallidum et le thalamus, qui lui-même est en retour connecté au CPFVM, formant ainsi une boucle de rétrocontrôle (i.e., *feedback*) itérative. Cette boucle CPFVM-striato-pallido-thalamique, fréquemment active lors de tâche d'induction émotionnelle, serait responsable des réponses émotionnelles internes.

- Le second circuit implique les connections entre l'amygdale et les régions inféro-temporales avec le CPFVL et le CCA rostral. De même, ces régions préfrontales sont connectées aux régions striatales, pallidales et thalamiques pour former une boucle de rétrocontrôle itérative. Contrairement à la voie médiale, cette voie ventrolatérale semble être communément impliquée dans le traitement de stimuli extéroceptifs tels que les visages émotionnels, et serait donc responsable du contrôle émotionnel externe.

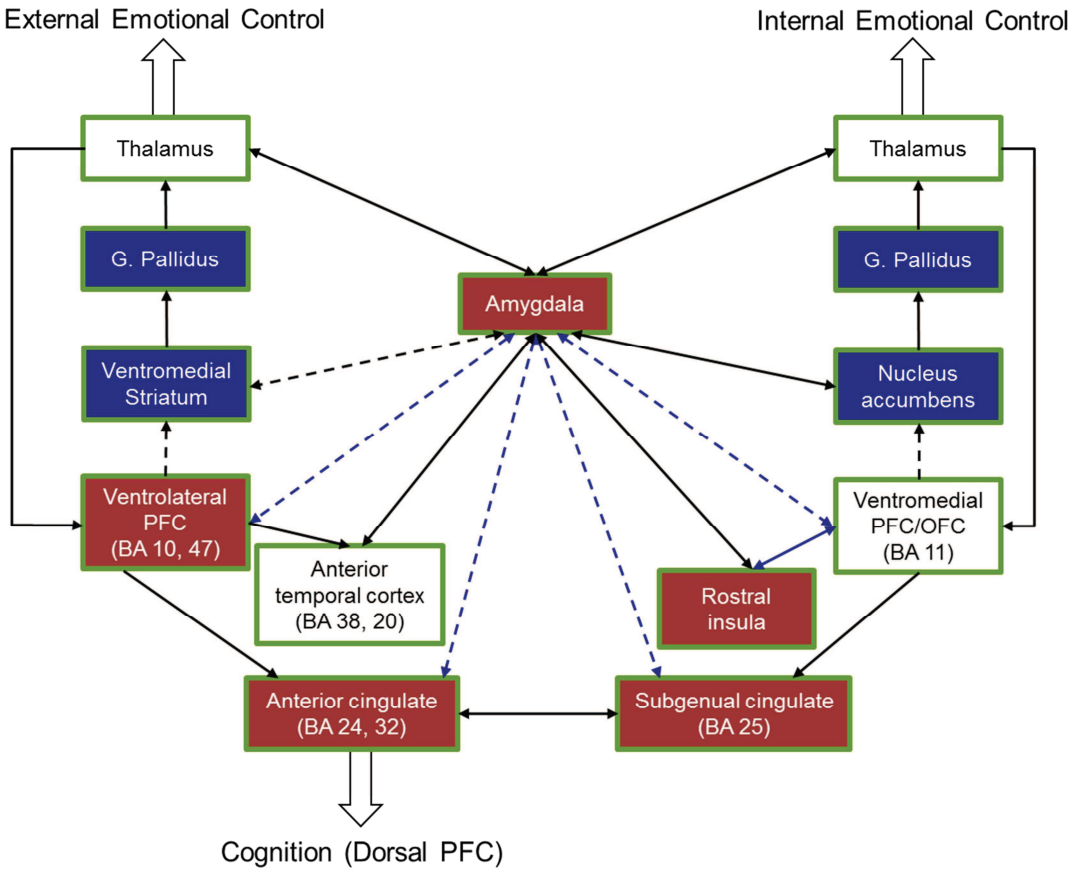


Figure 10. Modèle de dérégulation du contrôle émotionnel externe et interne dans la maladie bipolaire, impliquant des anomalies structurelles et fonctionnelles au sein des réseaux préfrontaux ventrolatéral et ventromédial. Les régions encadrées en vert présentent une différence fonctionnelle entre patients bipolaires et sujets sains. Les anomalies de connectivités fonctionnelles observées sont indiquées par les flèches bleues et les anomalies de connectivités structurelles par les flèches en pointillés. Les encarts rouges indiquent les anomalies structurelles observées après le premier épisode de la maladie. Les encarts bleus indiquent les anomalies structurelles qui peuvent précéder l'apparition de la maladie. G : Globus ; PFC : cortex préfrontal ; OFC : cortex orbito-frontal ; BA : aires de brodmann. Extrait de Strakowski et al. (2012).

Ces auteurs suggèrent une atteinte de ces systèmes préfrontaux ventraux au cours de l'évolution du TB. La perturbation du contrôle préfrontal ventral sur l'amygdale et le striatum ventral engendrerait ainsi les perturbations extrêmes de l'humeur et l'instabilité comportementale et émotionnelle observées lors des phases maniaques, dépressives et

parfois euthymiques (symptômes résiduels) du TB. Ils mettent également en évidence une activité anormale des structures sous-corticales dans le TB. Le striatum et le thalamus étant des structures fortement impliquées dans l'intégration de l'information émotionnelle et densément connectées aux CPF, il est nécessaire de considérer qu'une atteinte de ces fonctions pourrait contribuer à la dérégulation émotionnelle dans le TB. De plus, leur modèle souligne l'existence d'interconnections entre le système préfrontal ventral et le système préfrontal dorsal, impliqué dans des aspects cognitifs non émotionnels. Les connections réciproques des CPF ventaux et dorsaux seraient modulées au sein du CCA. Ainsi, la dérégulation du système ventral-émotionnel entrainerait par le biais de connexions réciproques une dérégulation du système dorsal, qui entrainerait les perturbations cognitives (attention, fonctions exécutives, mémoire, etc. voir Chapitre 1) observées dans les différentes phases de la maladie.

4. Conclusions

Les modèles neurocognitifs actuels du TB mettent l'accent sur les déficits de régulation émotionnelle observés dans le TB. Les perturbations émotionnelles observées au niveau clinique pourraient être la conséquence d'une activité anormalement élevée des régions cérébrales impliquées dans la production et l'identification des émotions (i.e., amygdale, hippocampes, parahippocampe et striatum ventral). De plus, l'incapacité chez ces patients à réguler leur état émotionnel pourrait être expliquée par un dysfonctionnement majeur du CPF ventral, qui selon Phillips et al. (2008), se traduirait au niveau comportemental par un déficit de régulation automatique des émotions. Cependant leur modèle n'explique pas les anomalies d'activation des régions préfrontales latérales et dorsales observées par de nombreuses études IRMf (voir Chapitre 2). Strakowski et al. (2012) proposent de distinguer le contrôle des émotions internes et externes afin de prendre en compte les différents déficits observés dans les études IRM et IRMf du TB.

Chapitre 4 : Rôle de la Psychoéducation dans la Prise en Charge du Trouble Bipolaire

Ce chapitre sera dédié à la description des différentes méthodes de prises en charge des patients atteints de TB. Nous nous attarderons en particulier sur la psychoéducation, ses principes, son fonctionnement ainsi que les études ayant démontré son efficacité dans la prise en charge du TB.

1. Prises en charges du trouble bipolaire

1.1. Traitements pharmacologiques

Le traitement du TB s'appuie usuellement sur un versant psychopharmacologique, dont la base est représentée par les traitements thymorégulateurs. L'introduction des thymorégulateurs dans la prise en charge des patients a permis d'améliorer significativement le pronostic de la maladie, notamment par la réduction du nombre de rechutes thymiques (Bauer & Mitchner, 2004). Toutefois, l'adhésion des patients au traitement est parfois difficile et la récupération fonctionnelle insuffisante. En effet, certains patients continuent à présenter une fluctuation importante de l'humeur du fait du manque d'observance thérapeutique, mais aussi d'une conscience du trouble limité, d'un manque de détection des prodromes annonçant une rechute, de l'abus de substances psychoactives ou encore d'une irrégularité dans les habitudes de vie. L'ensemble de ces facteurs contribue aux symptômes résiduels observés lors des périodes intercritiques, engendrant ainsi une évolution défavorable de la maladie et caractérisant son aspect chronique (Judd et al., 2005; Merikangas et al., 2007).

1.2. Interventions psychologiques

Sur un versant psychothérapeutique, la prise en charge du TB est représentée par différentes approches, de type cognitivo-comportementales, d'orientation psychodynamique, thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux, ou encore remédiation cognitive.

1.2.1. Thérapies interpersonnelles et d'aménagement des rythmes sociaux

La thérapie interpersonnelle, initialement développé par Klerman et al. (1994), se centre sur les problèmes psychosociaux et interpersonnels. Les objectifs sont d'encourager la réaffirmation, d'aider à la clarification des états émotionnels et d'améliorer la communication interpersonnelle. Cette approche a ensuite été développée par Frank et al. (1990). Elle a d'abord montré son efficacité dans la prévention des rechutes chez les patients unipolaires mais elle a nécessité d'intégrer des aspects chronobiologiques et cognitivo-comportementaux au modèle de la thérapie interpersonnelle pour montrer son efficacité dans le traitement des troubles bipolaires (Frank et al., 1994; Frank et al., 2000). L'intégration des aspects chronobiologiques s'est avérée indispensable suite aux travaux montrant l'importance de la régulation des rythmes veille/sommeil sur la fréquence des rechutes thymiques (Wehr et al., 1987). L'ajout des aspects cognitivo-comportementaux est nécessaire à la régulation des styles de vie et l'établissement de rythmes sociaux.

1.2.2. Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) ont tout d'abord montré leur efficacité dans la prise en charge des dépressions unipolaires en tant que traitement prophylactique (Fava et al., 1998), lors des phases aigües (Ward et al., 2000), ou encore dans le traitement des dépressions résistantes (Fava et al., 1997). Certains auteurs ont suggéré que l'efficacité des TCC sur les dépressions unipolaires ne pouvait être extrapolée aux dépressions bipolaires du fait de la symptomatologie comportementale plus prégnante que la symptomatologie cognitive dans le TB. En effet, le postulat initial des TCC admet que les fluctuations de l'humeur reposent sur des schémas de pensées négatives et peuvent être modifiés par la restructuration cognitive (Leahy & Beck, 1988). Cependant, il n'est pas certain que dans la dépression bipolaire les cognitions causent les changements affectifs. Le changement cognitif serait plutôt la conséquence de la dépression. Ainsi, Colom et Vieta (2006), dans le cas de la dépression bipolaire, suggèrent de mettre davantage l'accent sur les comportements que sur le cognitif.

Les TCC adressées aux patients BP intègrent classiquement des aspects éducatifs, de restructuration cognitive, de résolution de problèmes, et de régularité des habitudes. L'intérêt des TCC dans la prise en charge du TB a été souligné par différentes études (Lam et al., 2000; Hirschfeld et al., 2003; Lam et al., 2003; Zaretsky et al., 2008). Son efficacité a notamment été

démontrée dans la prévention des épisodes dépressifs (Lam et al., 2003) et des rechutes (Fava et al., 2001). Les résultats de Lam et al. (2000) ont mis en évidence un effet positif sur la prévention des épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs. Ce résultat a été confirmé par une étude incluant un nombre plus important de patients et a permis de montrer également une amélioration de la symptomatologie sub-dépressive chez ces patients (Lam et al., 2003). Une partie importante des programmes de TCC est consacrée à l'éducation thérapeutique, notamment en vue d'améliorer l'observance, ce qui amène certains auteurs à conclure que cette approche thérapeutique pourrait être considérée comme « un sous-type de psychoéducation à orientation comportementale » (Colom & Vieta, 2006).

1.2.3. Psychoéducation

Plus récemment, le panel thérapeutique s'est enrichi par l'approche psychoéducative. Historiquement, la psychoéducation a tout d'abord concerné la schizophrénie, puis le TB depuis les premières publications au début des années 1990. La psychoéducation peut-être définie comme une prise en charge visant à éduquer les patients vis-à-vis de leur maladie, c'est à dire à mieux la comprendre, mieux la connaître et de prendre de conscience de l'importance des différents traitements, y compris pharmacologiques.

2. Présentation et objectifs de la psychoéducation

2.1. Intérêts de l'éducation thérapeutique

Depuis ces 20 dernières années, l'éducation thérapeutique a été appliquée dans différentes pathologies comme le diabète, l'asthme, l'hypertension artérielle, etc., et son efficacité a clairement été démontrée. L'éducation thérapeutique tend à faire du patient un expert de sa maladie. Selon l'OMS, il s'agit « d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial » ; elle a pour but «d'aider le patient et ses proches à mieux comprendre la maladie et le(s) traitement(s), à coopérer avec les soignants, à vivre le plus sainement possible et à maintenir ou améliorer sa qualité de vie ». La psychoéducation prend également en compte des aspects relatifs à la prévention des complications et des rechutes, l'identification des causes et des conséquences de la maladie, et aborde également certains aspects psychopathologiques du trouble dans le cas de la maladie bipolaire.

Actuellement, le trouble BP est très bien identifié et diagnostiqué par les médecins spécialistes. Cependant, l'annonce du diagnostic est parfois brutale et insuffisamment documentée pour le patient. Son acceptation peut-être difficile, même sur le long terme, et il est compliqué pour le patient de gérer le trouble au quotidien autrement que par les traitements médicamenteux. Par ailleurs, les patients peuvent être ambivalents quant au diagnostic et/ou au traitement pharmacologique, et il n'est pas rare qu'ils présentent des difficultés à gérer leurs épisodes, et anticipent les rechutes avec anxiété. La psychoéducation leur permet d'adopter des stratégies pour anticiper les rechutes, observer des comportements adaptés face aux symptômes résiduels, ajouté à la recherche d'un soutien social (surtout pour les plus isolés, ne bénéficiant que de peu d'informations sur le fonctionnement de la maladie).

2.2. Objectifs de la psychoéducation

Les objectifs de la psychoéducation sont multiples, certains sont principaux, d'autres secondaires. La finalité principale de la psychoéducation, comme pour tout type de traitement, est la réduction des symptômes (ce pourrait être, de façon utopique, le traitement de la maladie, mais inenvisageable dans la majorité des troubles psychiatriques). Ce qui implique la réduction du nombre d'épisodes dépressifs ou maniaques, l'atténuation de la sévérité des épisodes et par conséquent la diminution du nombre d'hospitalisations. Dans ce but, quatre objectifs principaux sont poursuivis au sein des programmes de psychoéducation (Gay & Colombani, 2013): l'optimisation du traitement médicamenteux par une meilleure compliance ; la prévention des récidives par une meilleure détection des prodromes ; l'amélioration de la qualité de vie des patients sur un plan personnel, familial, professionnel et relationnel ; la consolidation et l'entretien de l'alliance thérapeutique.

Ces objectifs généraux ne peuvent être atteints que si un certain nombre d'objectifs intermédiaires le sont aussi. Le franchissement de ces étapes sera réalisé lors des différentes séances de la psychoéducation et implique selon Gay et Colombani (2013) :

- L'acceptation du trouble par le patient et son entourage. Les programmes de psychoéducation proposent ainsi une information générale sur le TB, ses causes, son diagnostic, ses traitements, etc.
- L'amélioration de la qualité de l'observance thérapeutique. Le manque d'observance est souvent dû au manque d'information sur les traitements. Il est ainsi indispensable de délivrer une information exhaustive aux patients sur l'efficacité de traitements,

leurs modes d'action, les éventuels effets indésirables ainsi que sur les conséquences de l'arrêt du traitement.

- La prévention de l'abus de substances : l'addiction à des substances psychoactives est une comorbidité très fréquente dans le TB et peut notablement contribuer à une évolution péjorative da la maladie, favoriser le risque de rechute, l'accélération des cycles et perturber les rythmes sociaux (Sbrana et al., 2005).
- La détection des symptômes annonçant une rechute thymique. Elle est fondamentale car permet une adaptation rapide du traitement et le renforcement des règles d'hygiène de vie dès la manifestation des prodromes, ce qui est souvent suffisant pour rétablir l'équilibre de l'humeur.
- La gestion et le contrôle des situations stressantes ainsi que l'adoption de rythmes de vie régulier. La psychoéducation aura pour objectif d'aider le patient à adopter des stratégies efficaces afin de faire face aux situations de surmenage, aux carences en sommeil, aux cassures des rythmes sociaux, etc. qui peuvent être des facteurs générateurs de rechute.
- La prévention des conduites suicidaires. L'identification des situations favorisant le passage à l'acte et la reconnaissance des signaux d'alarme sont des points clé que les patients comme leur entourage peuvent apprendre à repérer.
- L'amélioration des relations interpersonnelles et du fonctionnement social lors des épisodes inter-critiques sont nécessaires à la stabilisation de l'humeur des patients.

Les objectifs de la psychoéducation sont d'apprendre aux patients à : (i) mieux connaître et comprendre le fonctionnement de la maladie, (ii) reconnaître leurs symptômes, (iii) identifier les signes prodromiques pour prévenir les épisodes thymiques caractérisés. La finalité de ces programmes étant d'apprendre aux patients à mieux gérer le trouble BP, à optimiser l'observance et améliorer leur qualité de vie.

2.3. Mécanismes d'action

Selon l'approche de Colom et Vieta (2006), les mécanismes d'action de la psychoéducation peuvent s'échelonner sur trois niveaux (Tableau 1).

Tableau 1. Niveaux et objectifs des mécanismes de la psychoéducation (Colom & Vieta, 2006)

Mécanismes élémentaires (objectifs premier niveau)
• Conscience de la maladie • Détection précoce des symptômes prodromiques • Observance du traitement
Mécanisme secondaire (objectifs second niveau)
• Contrôler le stress • Eviter l'usage et l'abus de toxiques • Obtenir la régularité des styles de vie • prévenir les conduites suicidaires
Objectifs désiratifs ou d'excellence thérapeutique
• Augmenter les connaissances et les capacités d'affrontement des conséquances psychosociales engendrées par les épisodes passés ou futurs • Améliorer l'activité sociale et interpersonnelle entre les épisodes • Affronter les symptômes résiduels subsyndromiques et la déterioration • Améliorer le bien-être et la qualité de vie

3. Fonctionnement pratique

3.1. Contenu des programmes

Le nombre de séances peut-être variable et dépend des objectifs. Des programmes courts peuvent être proposés lorsqu'un but précis est poursuivi. Par exemple l'amélioration de l'observance en six semaines de psychoéducation (Eker & Harkin, 2012) ou alors des programmes plus complets, pouvant aller jusqu'à six mois (21 séances) dans le cadre du programme de Barcelone (voir le manuel de Colom et Vieta, 2006). Il peut s'agir d'une prise en charge en groupe ou individuelle (lorsque le patient ne peut pas intégrer un groupe en raison de son état psychologique, de ses obligations professionnelles ou encore d'un trouble important de la personnalité). La constitution d'un groupe nécessite une consultation individuelle préalable afin de constituer des groupes homogènes (quant aux attentes, objectifs, profil de patients, etc.). Plusieurs types de psychoéducation de groupe se sont développés au cours des dernières années. En particulier, le programme de Barcelone (Colom & Vieta, 2006) constitue la référence en termes de psychoéducation de groupe (Tableau 3).

Tableau 2. Séances du programme de psychoéducation pour les troubles bipolaires des Barcelone (Colom & Vieta, 2006)

Séances	Contenu
1	Introduction
2	Qu'est-ce que la maladie bipolaire ?
3	Facteurs étiologiques et déclenchants
4	Symptômes (I) : la manie et l'hypomanie
5	Symptômes (II) : la dépression et les épisodes mixtes
6	Evolution et pronostic
7	Traitements (I) : les thymorégulateurs
8	Traitements (II) : les antimaniaques
9	Traitements (III) : les antidépresseurs
10	Les niveaux plasmatiques : lithium, carbamazépine et valproate
11	Grossesse et conseils génétiques
12	La pharmacologie ou les thérapies alternatives
13	Les risques associés à l'interruption du traitement
14	Les substances psychoactives : risques dans la maladie bipolaires
15	Détection précoce des épisodes maniaques et hypomaniques
16	Détection précoce des épisodes dépressifs et mixtes
17	Que faire lorsqu'on détecte l'arrivée d'une nouvelle phase ?
18	La régularité
19	Les techniques pour le contrôle du stress
20	Les stratégies de résolution de problèmes
21	Séance finale. Clôture

Le programme français proposé par la fondation FondaMental s'inspire largement du programme proposé par Colom et Vieta (2006). Selon ses recommandations, les séances de psychoéducation doivent être animées par un médecin psychiatre et/ou un psychologue formé(s) à cette approche. Le programme thérapeutique est généralement proposé aux patients par leurs médecins ou via les associations de patients bipolaires. Le programme se déroule communément en 12 séances d'environ deux heures, qui peuvent être proposées aux proches selon le type de programme. Une première séance est consacrée à la présentation de la psychoéducation. Les autres séances abordent successivement la manie et l'hypomanie, les dépressions, la vulnérabilité aux TB, la détection précoce de nouveaux épisodes, la normothymie, les comorbidités, les traitements pharmacologiques, les conséquences de l'arrêt du traitement, les aides psychologiques, l'annonce du trouble ; la gestion du TB au quotidien. La dernière séance est également consacrée à la synthèse du programme (Tableau 3).

Tableau 3. Contenu du programme de psychoéducation tel qu'il est recommandé par la Fondation FondaMental.

Séances	Contenu
1	Généralités sur le trouble bipolaire
2	La manie, l'hypomanie et les états mixtes
3	Les dépressions
4	La vulnérabilité aux troubles bipolaires
5	Détection précoce de nouveaux épisodes
6	La normothymie
7	Les comorbidités
8	Les traitements pharmacologiques
9	Les conséquences de l'arrêt du traitement
10	Les aides psychologiques
11	L'annonce du trouble
12	Gérer le trouble bipolaire au quotidien

3.2. Aspects formels

La psychoéducation dans les troubles bipolaires s'adresse généralement à un groupe de patients BP stabilisés, informés du diagnostic et bénéficiant d'un traitement psychiatrique. Afin de garantir l'efficacité du traitement psychoéducatif, il est nécessaire qu'il débute lors des périodes inter-critiques. En effet, la présence de symptômes dépressifs altère significativement le fonctionnement cognitif du patient, ainsi que sa capacité à comprendre et à assimiler des informations. A l'inverse, la distractibilité, l'expansivité, la jovialité et l'irritabilité des patients maniaques peuvent déranger le fonctionnement de groupe, d'autant que leur capacité à assimiler correctement les informations n'est pas certaine.

Généralement, les groupes sont formés de 15 – 16 patients, nombre nécessaire pour que suffisamment de patients assistent à la totalité du programme. Il est en effet très fréquent que 2 – 3 patients abandonnent le programme en cours pour diverses raisons (problème d'horaire, rechute, impact des comorbidités, etc.). Colom et Vieta (2006) ont observé qu'environ 25 % des patients ne suivaient pas la totalité du programme. Ainsi, 10 – 12 patients représente le nombre optimal de personnes dans les programmes psychoéducatifs. Au-delà, il peut être difficile de créer une adhésion au groupe et de permettre à l'ensemble des patients de s'exprimer. En deçà, la diversité du groupe peut être compromise et les échanges interpersonnels limités.

4. Evaluation de l'efficacité thérapeutique

D'un point de vue clinique, l'évaluation de l'efficacité de la psychoéducation peut être effectuée selon différents critères, correspondant aux principaux objectifs de cette approche : l'amélioration de l'observance, la prévention des rechutes, la réduction de risque suicidaire, l'amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement global, etc. Nous nous arrêterons sur l'observance et le nombre de rechutes, qui ont fait l'objet de critères principaux dans la plupart des études.

4.1. Amélioration de l'observance / compliance

La non-compliance thérapeutique est un problème commun à tous les patients BP. La non-adhérence des patients aux traitements peut avoir des conséquences dramatiques, notamment du point de vue du risque suicidaire (Colom et al., 2005a). Ainsi, un des objectifs premiers des interventions psychothérapeutiques doit être d'améliorer l'adhésion du patient au traitement pharmacologique.

Les premières études ont échoué à mettre en évidence une amélioration de l'observance suite à la participation à une psychoéducation, notamment par le petit nombre de patients qu'elles incluaient (Cochran, 1984; Van Gent & Zwart, 1991; Scott & Tacchi, 2002). Dans une étude plus récente (Colom et al., 2005b), les auteurs ont montré que la psychoéducation améliore la compliance des patients recevant du lithium. Les taux moyens de lithium chez les patients ayant suivi une psychoéducation étaient significativement supérieurs et plus stables (suivi à 6, 12, 18 et 24 mois) par rapport à un groupe contrôle.

4.2. Prévention des rechutes

Pour réussir une meilleure prévention des rechutes, il est essentiel d'améliorer la compliance thérapeutique, mais il faut surtout apprendre au patient à détecter précocement ses rechutes afin de permettre une intervention rapide. Ceci constitue un aspect central de la psychoéducation, dont l'intervention à ce niveau se centre essentiellement sur la détection des prodromes, c'est à dire sur la capacité du patient à détecter les signaux de rechutes de façon précoce.

Une première étude portant sur la psychoéducation individuelle a montré que les patients bénéficiant de séances les aidant à repérer leurs prodromes ont connu un épisode maniaque plus tardivement que les patients du groupe contrôle. Cependant, les auteurs ne

rapportent aucun effet de l'intervention sur les rechutes dépressives (Perry et al., 1999). Les auteurs expliquent cette différence par le repérage plus difficile des premiers symptômes dépressifs et la moins bonne accessibilité des dépressions bipolaires aux traitements pharmacologiques. Ultérieurement, un effet de la psychoéducation sur la prévention de tout type d'épisodes ainsi que sur le nombre de jour d'hospitalisation a été démontré (Colom et al., 2003b). Cette étude était la première étude randomisée réalisée en aveugle (les évaluateurs n'étaient pas informés du type de thérapie suivi) et impliquait un nombre très important de patients (n = 120) suivis à long terme (pendant 24 mois). Les résultats ont révélé que les patients qui ont bénéficié de la psychoéducation avaient connu un nombre de rechutes significativement plus faible que les patients du groupe contrôle, qui avaient participé à une intervention en groupe non structurée. Dans une seconde étude, ces mêmes auteurs ont voulu vérifier que l'effet bénéfique de la psychoéducation sur le nombre de rechute n'était pas uniquement dû à l'amélioration de l'observance pharmacologique (Colom et al., 2003b). Ils ont ainsi sélectionné un échantillon plus restreint (n = 50) et plus homogène (i.e., tous de type I) de patients avec une bonne observance pharmacologique. Au bout des 24 mois, la psychoéducation s'est révélée tout autant efficace sur nombre de rechutes et la prévention des rechutes dépressives (Colom et al., 2003b). Cette étude a donc montré que l'efficacité des programmes de psychoéducation n'était pas uniquement liée à l'efficacité des traitements pharmacologiques (lorsqu'ils sont correctement suivis) mais que les autres aspects du programme étaient tout aussi importants. En outre, d'après ces études, la durée de la période euthymique avant la première rechute était plus longue chez les patients BP ayant suivi un programme de psychoéducation (Perry et al., 1999; Colom et al., 2003b; Colom et al., 2003a; Colom et al., 2009) Plus récemment, ces auteurs ont montré que les effets thérapeutiques de la psychoéducation pouvaient se maintenir jusqu'à cinq ans après la première participation notamment en termes de risque de rechute, de durée et sévérité des rechutes (Colom et al., 2009).

4.3. Qualité de vie et amélioration fonctionnelle

Les études ayant évalué l'effet de la psychoéducation sur la qualité de vie et la rémission fonctionnelle sont moins nombreuses mais concluent à des résultats positifs (Michalak et al., 2005; Morriss et al., 2011).

La participation pendant une durée limitée à un programme de psychoéducation a des effets bénéfiques à distance sur le pronostic des patients : les modifications comportementales, induites par la psychoéducation se maintiennent dans le temps (Rouget & Aubry, 2007; Colom et al., 2009). Ces effets positifs (qualité de vie, meilleure compliance, moins d'hospitalisations, réduction de la fréquence et durée des rechutes) se rapprochent de ceux obtenus par la thérapie cognitivo-comportementale (Costa et al., 2010), mais qui nécessite néanmoins une durée plus longue (Zaretsky et al., 2008). Malgré l'efficacité des différentes interventions psychosociales (Miklowitz & Scott, 2009), leurs mécanismes d'action restent peu explorés (augmentation de l'adhésion au traitement, favoriser le self-monitoring et intervention dans la phase précoce des épisodes thymiques émergents).

5. Conclusions

Au sein du panel d'approches thérapeutiques de la maladie bipolaire, la psychoéducation comporte de nombreux avantages pratiques. En plus de son efficacité (Colom et al., 2009), son intégration parfaite au modèle médical du TB, son faible coût (traitement limité dans le temps et réparti en groupe), son application est simple et facilement généralisable. Elle intègre aussi les aspects les plus pertinents issus d'autres traitements psychologiques testés pour le trouble BP, tel que la détection précoce des symptômes, la régularisation des habitudes et styles de vie, l'amélioration de la compliance thérapeutique, le maniement des symptômes et la résolution de problèmes. De plus, le modèle psychoéducatif complète la psychoéducation familiale, un aspect crucial du traitement des troubles BP. Ainsi, la psychoéducation va plus loin qu'une simple transmission d'information aux patients, elle intervient au niveau des changements cognitifs et des conduites qui résultent de la connaissance de la maladie.

Toutefois, les mécanismes d'action de la psychoéducation sont inconnus. Certains éléments contenus dans le programme, comme l'information sur la régulation circadienne de l'humeur et les rythmes chronobiologiques, ont été considérés comme responsables de l'amélioration clinique par restructuration de l'humeur (Totterdell & Kellett, 2008). De plus, la représentation de la maladie pourrait également changer chez les patients bipolaires bénéficiant d'une psychoéducation (Even et al., 2010), suggérant un changement d'*insight*, contribuant à son effet thérapeutique.

Les particularités neurofonctionnelles et neuroanatomiques identifiées dans les troubles bipolaires (voir Chapitre 2) pourraient interférer avec le mode d'action d'une thérapeutique telle que la psychoéducation, d'autant plus que le mécanisme d'action général des psychothérapies a été suggéré comme étant de type *top-down* impliquant, suite à un input cortical des modifications corticales et sous-corticales (en contraste avec les traitements médicamenteux qui auraient un mécanisme prépondérant inverse, de type *bottom-up*) (Mayberg et al., 1999; Mayberg, 2009). Par ailleurs, l'activité dans les réseaux neuronaux émotionnels peut être influencée par des facteurs cognitifs (Keightley et al., 2003). En conséquence, nous pouvons faire l'hypothèse que les effets bénéfiques de la psychoéducation sont obtenus grâce au renforcement du contrôle cognitif, frontal, sur le système émotionnel, limbique. Ce contrôle cognitif accru pourrait ainsi se traduire par une modification du profil d'activité et de connectivité fronto-cingulaire et amygdalo-hippocampique chez les patients répondeurs au programme de psychoéducation.

Problématique Générale, Objectifs et Hypothèses

L'objectif de cette thèse est d'identifier les marqueurs cérébraux du trouble bipolaire et de la réponse à la psychoéducation avec une approche multimodale. Quatre types d'imagerie seront ainsi utilisés :

(i) L'IRMf d'activation afin de mettre en évidence les anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant les déficits cognitifs et émotionnels dans la maladie bipolaire ainsi que les modifications d'activité cérébrale corrélées à la réponse à la psychoéducation ;

(ii) L'IRMf au repos dans le but d'identifier les déficits et les modifications de connectivité fonctionnelle liés au trouble bipolaire et à la réponse à la psychoéducation ;

(iii) L'imagerie anatomique structurelle (méthode VBM) afin de mettre en correspondance les déficits neurofonctionnels observés avec d'éventuelles anomalies neuroanatomiques, d'identifier quelles particularités cérébrales structurelles pourraient limiter la réponse favorable à la psychoéducation et enfin d'identifier d'éventuels réorganisations anatomiques suite à la psychoéducation ;

(iv) L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) pour identifier les marqueurs de connectivité anatomique sous-tendant les déficits de connectivité fonctionnelle observés et liés à la réponse favorable à la psychoéducation avec une éventuelle réorganisation de la connectivité structurelle après psychoéducation.

Nous nous attendons à mettre en évidence des anomalies d'activations fonctionnelles, de connectivité fonctionnelle ainsi que des anomalies morphologiques de la substance grise et de connectivité de la substance blanche au sein des régions préfrontales et limbiques chez les patients BP en comparaison des sujets contrôles sains.

Nous faisons également l'hypothèse que ces anomalies devraient être modulées suite à la participation à un programme de psychoéducation chez ces patients.

Enfin, l'ampleur des déficits observés devrait être un facteur prédictif de la réponse à la psychoéducation.

– PARTIE II –

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

Préambule : Présentation Générale de l'Etude

Dans cette section, nous allons décrire le protocole général (i.e., population, déroulement de l'étude, évaluations cliniques, neuropsychologiques et examens IRM et IRMf) suivi au cours de cette thèse et ayant servi de support à l'ensemble des études présentés dans les chapitres à venir.

1. Population

1.1. Patients

Au total, nous avons recruté 45 patients BP de type I ou II (voir Annexe V pour le descriptif complet de la population), selon les critères du DSM-IV-TR (A.P.A., 2000) en phase euthymique (de stabilisation ou de rémission). Pour être considéré « euthymiques », les patients devaient présenter des scores stables aux échelles de dépression(score < 15) (MADRS - Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) (Montgomery & Asberg, 1979) et de manie (score < 10) (YMRS - Young Mania Rating Scale) (Young et al., 1978) depuis un mois au minimum. Lors de la première phase de l'étude, 16 patients au participés au programme de psychoéducation. Dans la seconde phase de l'étude, nous avons inclus un groupe de patients suivant un groupe de parole non structuré afin de contrôler un éventuel effet placebo induit par la participation au programme de psychoéducation. Les patients recrutés étaient affectés de façon aléatoire dans le groupe suivant la psychoéducation (groupe Ped) ou dans le groupe suivant le groupe de parole (groupe GdP) de façon à obtenir environ 15 patients stabilisés dans chaque groupe (Tableau 4) ; (mais appariés de l'âge, sexe et niveau d'éducation).

Les patients n'étaient pas inclus s'ils présentaient un abus d'alcool ou de toxiques (dans les six derniers mois) ; des antécédents de traumatisme crânien grave (avec perte de connaissance), d'épilepsie, ou tout autre troubles neurologiques ; une contre-indication à l'IRM ; s'ils suivaient un traitement par sismothérapie ou électrochocs (dans la dernière année) ou encore s'ils souffraient d'une affection somatique susceptible d'affecter les capacités cognitives ou les structures cérébrales.

L'ensemble des patients a été recruté au service de psychiatrie de l'adulte du CHU de Grenoble (centre expert en troubles bipolaires) et via les associations de patients BP (K2,

UNAFAM, ARGOS 2001). Les évaluations psychiatriques, cliniques et neuropsychologiques se sont déroulées au sein de ce service.

1.2. Sujets Sains

Trente volontaires adultes sains appariés aux patients par l'âge, le sexe et le niveau d'éducation ont été sélectionnés. Le recrutement a été effectué après entretien (bilan vérifiant les critères d'inclusion et non-inclusion) et examen médical. Le recrutement a été effectué auprès de la population générale. Les participants étaient bénévoles, donc non-indemnisés.

Les sujets sains n'entraient pas dans l'étude s'ils présentaient un trouble psychiatrique sur l'axe I (actuel ou passé) ; des antécédents familiaux de troubles psychiatriques ; des antécédents problèmes neurologiques ou médicaux pouvant affecter la cognition ; une contre-indication à l'IRM ; un traitement médicamenteux susceptible de modifier l'activité cérébrale ; ou encore un abus d'alcool ou de toxique.

Au total, 47 patients BP et 30 sujets sains ont été recrutés lors de la première phase (avant psychoéducation ou groupe de parole), et 31 patients BP et 26 sujets sains ont participé à l'ensemble de l'étude.

Deux imageurs IRM ont été utilisés au cours de cette étude (Bruker MedSpec S300 et Philips Achieva 3.0 TX) due à un changement de machine au cours de celle-ci. Le Tableau 4 résume les inclusions effectuées.

Tableau 4. Résumé des inclusions

	Psychoéducation (PED)		Groupe de Parole (GDP)		Contrôles (CTL)	
	t1	**t2**	**t1**	**t2**	**t1**	**t2**
Bruker	16	14	×	×	16	14
Philips	14	13	15	14	14	12
TOTAL	**30**	**27**	**15**	**14**	**30**	**26**

2. Déroulement du protocole

Tout d'abord, une évaluation clinique et neuropsychologique (réalisées respectivement par un psychologue clinicien et un neuropsychologue) a été administré à chaque patient inclut dans le protocole. Dans la semaine suivant ces évaluations, un examen en IRM a été réalisé par l'ensemble des patients et des sujets contrôles (acquisition de l'ensemble des données

fonctionnelles et anatomiques dans la même session). La semaine suivant l'évaluation en IRM, les patients euthymiques débutaient, selon leur groupe, un programme de psychoéducation ou un groupe de parole non structuré de 12 semaines à rythme d'une séance par semaine. A la fin de la psychoéducation et du groupe de parole, les patients et les sujets sains étaient à nouveau évalués en IRM selon le même protocole. Les patients bénéficiaient également d'une nouvelle évaluation clinique et neuropsychologique (même tests et échelles). L'étude se déroulait ainsi en trois étapes (Tableau 5) :

Tableau 5. Déroulement de l'étude

	Evaluation 1	Intervalle (12 semaines)	Evaluation 2
Patients (PED et GDP)	• Evaluation clinique et neuropsychologique • Evaluation IRM et IRMf	• Programme de psychoéducation ou groupe de parole (1 séance par semaine)	• Evaluation clinique et neuropsychologique • Evaluation IRM et IRMf
Sujets sains	• Evaluation IRM et IRMf		• Evaluation IRM et IRMf

PED = psychoéducation ; GDP = groupe de parole

2.1. Evaluation clinique et neuropsychologique

La caractérisation du profil clinique et l'évaluation de l'état thymique, émotionnel et cognitif des patients avant (t1) et après (t2) la psychoéducation ou le groupe de parole ont été effectuées par le biais d'une batterie de tests et échelles cliniques et neuropsychologique standardisés, mentionnés ci-après (voir Annexe V pour un exemple de batterie de tests indiqués par la Fondation FondaMentale afin d'évaluer l'éfficacité de la psychoéducation) :

2.1.1. Caractérisation du profil de TB :

- Données socio-démographiques ;
- Age de début du trouble ;
- Nombre d'épisodes thymiques antérieurs ;
- Comorbidités sur la vie entière ;
- Traitements ;
- Symptômes psychotiques (au moins un épisode : oui/non) ;

2.1.2. Evaluation de l'état thymique et émotionnel :

- Evaluations du niveau de manie : YMRS et auto-questionnaire *Altman Self-Rating Mania Scale* (Altman) (Young et al., 1978; Altman et al., 1997) ;
- Evaluations du niveau de dépression : MADRS et auto-questionnaire *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report* (QIDS-SR) (Montgomery & Asberg, 1979; Rush et al., 2003) ;
- Evaluations de l'anxiété trait et état : *State Trait Anxiety Inventory* (STAI-A et STAI-B) (Spielberger et al., 1993) ;
- Evaluation de la labilité émotionnelle : *Affective Lability Scale* (ALS) (Harvey et al., 1989) ;
- Evaluation de l'intensité émotionnelle : *Affect Intensity Mesure* (AIM) (Larsen & Diener, 1987) ;
- Evaluation de la réactivité émotionnelle : *Multidimensional Assessment of Thymic State* (MAthyS) (Henry et al., 2007) ;

2.1.3. Evaluation des caractéristiques spécifiques du TB :

- Rythme circadien : *Composite Scale of Morningness* (CSM) (C. S. Smith et al., 1989) ;
- Niveau global de fonctionnement : Echelle de Fonctionnement Global (EGF), adaptation française de *The Global Assessment Scale* (GAS) (Endicott et al., 1976) ;
- Qualité de vie : *World Health Organization Quality Of Life* (WHQOL) (Harper & Power, 1998) ;
- Observance : *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) (K. Thompson et al., 2000) ;
- Connaissance, représentation et opinion vis à vis du TB : échelles développées par le réseau national des centres experts en TB (Quiz-BP et adaptation de MRC-PACS) ;
- Stratégies de coping : Ways of Coping Checklist (WCC) (Cousson et al., 1996)

Dans les études concernées, la réponse à la psychoéducation a été définie par une amélioration significative des scores aux échelles cliniques avant vs. après psychoéducation. Un résumé des scores obtenu dans l'ensemble de l'échantillon de patients est mentionné dans l'Annexe V.

2.1.4. Evaluation neuropsychologique :

L'évaluation neuropsychologique nous a permis d'évaluer le fonctionnement intellectuel global des patients et de s'assurer qu'ils ne présentaient pas de déficience cognitive majeure avant l'examen IRM. Les dimensions suivantes ont été évaluées :

- QI global/prémorbide : version française du *National Adult Reading Test* (fNART) (Nelson, 1982) ;
- Capacités d'inhibition et sensibilité à l'interférence : Test d'interférence mot-couleur de Stroop (Stroop, 1935) ;
- Capacité d'attention et de flexibilité réactive : *Trail Making Test* (TMT A et B) (Spreen & Strauss, 1998) ;
- Vitesse idéatoire et flexibilité spontanée : fluences verbales catégorielles et sémantiques (Spreen & Strauss, 1998) ;
- Vitesse de traitement : sous-tests codes et symboles de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III) (Wechsler, 1997) ;
- Reconnaissance des émotions faciales : test des 49 visages d'Ekman (P. Ekman & Friesen, 1976).

2.2. Evaluations IRM et IRMf

Lors de l'évaluation en IRM, différentes tâches (protocoles d'activation et de repos en IRMf) et acquisitions morphométriques (IRM anatomique haute résolution et DTI) ont été effectuées par l'ensemble des participants. Les différentes acquisitions se sont déroulées dans l'ordre suivant :

1. Période de repos (6 min) : Paradigme du « resting-state » (Chapitre 6)
2. Tâche de Stroop émotionnel mot-visages (7 min) ; (Chapitre 5)
3. Imagerie du tenseur de diffusion (17 min) ; (Chapitres 7 et 8)
4. Image anatomique T1 de haute résolution (22 min) ; (Chapitre 8)

Les descriptions détaillées des méthodes utilisées figurent dans les Annexes de ce manuscrit : Annexe I - IRMf, Annexe II - Connectivité fonctionnelle et Resting-state, Annexe III - Voxel-Based Morphometry, Annexe IV - DTI et Annexe V – Tests Cliniques.

Les résultats obtenus par le biais des évaluations IRM et IRMf seront décrits dans les Chapitres 5, 6, 7 et 8 et présentés sous forme d'articles.

L'ordre de présentation des différents travaux effectués a été déterminé par la méthode employée. En effet, bien que réalisés en parallèle, l'utilisation des différentes techniques d'IRM et IRMf dans ce travail a permis de répondre aux différents objectifs, et d'aborder notre problématique sous différents angles.

Chapitre 5 : Etudes IRMf du Traitement de l'Interférence Emotionnelle

Ce chapitre est dédié aux études IRMf réalisées dans le cadre de cette thèse. Ces deux études IRMf ont porté sur le traitement de l'interférence émotionnelle chez les patients bipolaires. Deux versions de la tâche de « Stroop émotionnel mot-visages », développée initialement par Etkin et al. (2006), ont été utilisées. Le choix de cette tâche a été motivé par l'implication des régions fronto-limbiques dans sa réalisation mais également car elle permet d'évaluer certains aspects de la régulation des émotions (Phillips et al., 2008).

Les objectifs de l'étude 1 étaient de : (i) préciser les anomalies neurofonctionnelles chez les patients BP euthymiques afin de dégager des caractéristiques « traits » de la maladie bipolaire via une tâche impliquant à la fois des processus émotionnels et cognitif ; (ii) évaluer les effets de la psychoéducation sur les anomalies neurofonctionnelles précédemment identifiées chez ces patients.

Les objectifs de l'étude 2 étaient de : (i) différencier les processus de *monitoring* et de *résolution* du conflit émotionnel et d'évaluer s'il existe une atteinte différentielle de ces processus chez les patients BP euthymiques ; (ii) évaluer les déficits de connectivité cérébrale fonctionnelle chez ces patients lors de cette tâche.

***Observation* : les études 1 et 2 seront présentées dans leur intégralité sous forme d'articles (publié ou en préparation).**

1. Conflit cognitivo-émotionnel : Etude 1 (Article 1)

1.1. Présentation de l'étude 1

Dans cette première étude, 16 patients BP euthymiques et 16 sujets contrôles sains (groupe Bruker) ont effectué une tâche de Stroop émotionnel (SE) avant (t1) et après (t2) trois mois de psychoéducation (pour les patients BP) ou trois mois intervalle (pour les sujets contrôles). Cette tâche impliquait la présentation de visages émotionnels et neutres, sur lesquels les mots désignant les émotions « joie », « peur » ou « rien » (pour la condition

contrôle), congruents ou non avec l'expression du visage, étaient superposés au niveau de l'étage moyen du visage. La consigne était d'identifier le plus rapidement et le plus correctement possible l'émotion exprimée par le visage en appuyant sur le bouton correspondant (i.e., joie, peur ou neutre).

Nous avons défini trois contrastes d'intérêt au niveau IRMf : (i) contraste « Stroop » (incongruents > congruents), afin d'identifier les régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'interférence émotionnelle ; (ii) contraste « valence » (peur > joie), afin d'identifier les modulations d'activité cérébrale en fonction de la valence émotionnelle des visages ; (iii) contraste « *arousal* » (visages émotionnels > neutres), afin d'évaluer l'état d'activation ou la sensibilité à l'information émotionnelle. Nous avons utilisé ces trois contrastes afin d'évaluer d'une part les différences neurofonctionnelles entre patients BP et sujets sains à t1 et d'autre part les modulations neurofonctionnelles avant et après psychoéducation chez les patients BP. La comparaison des données à t1 et t2 chez les sujets sains nous a permis de contrôler l'effet de répétition de la tâche et du délai de passation.

Nos hypothèses étaient les suivantes : au niveau comportemental, nous nous attendions à un effet d'interférence accentué chez les patients BP avant psychoéducation et potentiellement « normalisé » après. Au niveau cérébral, avant psychoéducation, nous envisagions une diminution de l'activité des régions préfrontales lors du traitement du conflit émotionnel et une augmentation de l'activité des régions limbiques lors du traitement de l'information émotionnelle chez les patients BP par rapport aux sujets sains. Ensuite, nous avons supposé que le déficit neurofonctionnel des régions préfronto-limbique serait atténué chez suite au programme de psychoéducation.

La description détaillée de l'étude 1 et les résultats s'y rapportant se trouve dans l'article inséré ci-après :

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., De Pourtalès, M.A., Fredembach, B., Garçon, S., Bougerol, T. & Polosan, M. Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. (2013). ***Psychiatry Research: Neuroimaging*****,** ***214*****(3), 285-295.**

Psychiatry Research: Neuroimaging 214 (2013) 285–295

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research: Neuroimaging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychresns

Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study

Pauline Favre [a,b,*], Monica Baciu [a,b], Cédric Pichat [a], Marie-Atéa De Pourtalès [c], Benjamin Fredembach [c], Sabrina Garçon [c], Thierry Bougerol [b,c], Mircea Polosan [b,c,d]

[a] Université Grenoble Alpes, LPNC, CNRS, LPNC UMR 5105, F-38040 Grenoble, France
[b] Université Grenoble Alpes, SFR Santé et Société, F-38040 Grenoble, France
[c] Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Pôle Psychiatrie et Neurologie, Centre Expert en Troubles Bipolaires, Université Joseph Fourier, Grenoble, France
[d] Institut des Neurosciences de Grenoble, équipe Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, INSERM, Université Joseph Fourier, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 January 2013
Received in revised form
9 July 2013
Accepted 25 July 2013

Keywords:
Bipolar disorders
fMRI
Word-face emotional Stroop
Emotional processing
Cognitive control

ABSTRACT

Bipolar disorders (BD) are mainly characterized by emotional and cognitive processing impairment. The cerebral substrate explaining BD impairment and the action mechanisms of therapies are not completely understood, especially for psychosocial interventions. This fMRI study aims at assessing cerebral correlates of euthymic bipolar patients (EBP) before and after psychoeducation therapy. Sixteen EBP and 16 matched healthy subjects (HS) performed a word-face emotional Stroop task in two separate fMRI sessions at 3-month interval. Between fMRI sessions, EBP underwent psychoeducation. Before psychoeducation, the comparison of EBP vs. HS in fMRI data revealed (a) significant decreased activity of cognitive control regions such as bilateral inferior and left superior frontal gyri, right insula, right fusiform gyrus and bilateral occipital gyri and (b) significant increased activity of emotion-related processing regions such as bilateral hippocampus, parahippocampal gyri and the left middle temporal gyrus. After psychoeducation, EBP showed significant clinical improvement, increased activity of inferior frontal gyri and a tendency toward decreased activity of right hippocampus and parahippocampal gyrus. These results suggest that the imbalance between cognitive control and emotion processing systems characterizing BD acute episodes may persist during euthymic periods. Moreover, this imbalance may be improved by psychoeducation, which enhances the cognitive control and modulates emotional fluctuations in EBP.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar disorders (BD) are characterized by abnormal emotional and cognitive processing during thymic critical episodes (mania and depression) and inter-critical (euthymic) periods (Soreca et al., 2009; Leboyer and Kupfer, 2010). Thymic episodes are associated with socio-professional disability, deterioration in the illness' evolution, increased risk of comorbidities, addictions, and suicide (Goldstein et al., 2011; Undurraga et al., 2011). Inter-critical periods are nevertheless not free of residual cognitive and/or emotional symptoms (Judd et al., 2005; Torrent et al., 2006; Bauer et al., 2010). Some of these symptoms actually represent *trait* characteristics of the illness. The identification of trait abnormalities in BD and the related cerebral substrate is particularly important as it may contribute to early diagnosis of BD thus reducing the latency to adequate treatment and improving outcome (Cusin et al., 2000; Altamura et al., 2010).

Current neurophysiological models suggest that mood dysregulation in BD may be explained by the imbalance between the limbic and prefrontal cerebral networks: first, an overactivation of both limbic and prefrontal regions involved in emotional perception and identification. It includes subcortical (ventral striatum, thalamus) and medial temporal (amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus) regions, and also some prefrontal regions such as the orbitofrontal cortex (OFC) and the rostral part of the anterior cingulate cortex (rACC). Second, an hypoactivation of prefrontal areas responsible for executive functions, attention and emotion regulation, including the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), ventrolateral prefrontal cortex (vlPFC) and the dorsal part of the anterior cingulate cortex (dACC) (Phillips et al., 2003, 2008a; Strakowski et al., 2005b, 2012). However, it has not been clearly demonstrated whether these fronto-limbic abnormalities persist during euthymic states, which would constitute trait abnormalities of BD (Hariri, 2012).

Previous functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies that compared cerebral activity of euthymic bipolar patients (EBP)

* Corresponding author at: Université Pierre Mendès France, LPNC, UMR CNRS 5105, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 9, France. Tel.: +33 476 82 54 00; fax: +33 476 82 78 34.
E-mail address: pauline.favre@upmf-grenoble.fr (P. Favre).

0925-4927/$ - see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.07.007

to healthy subjects (HS) usually used two broad classes of activation paradigms: *emotional* or *cognitive* (Chen et al., 2011). With respect to emotional paradigms, the majority of previous studies used emotional facial expressions under various tasks. Some of them exhibited increased limbic activity in EBP compared to HS by using stimuli varying in emotional intensity. Specifically, EBP vs. HS showed increased activity of left striatum in response to mild happy faces (Hassel et al., 2008), of the left amygdala and left hippocampus for emotional vs. neutral faces processing (Chen et al., 2010), and of the left putamen in response to mild fearful faces (Surguladze et al., 2010). However, decreased limbic activity was also showed in EBP compared to HS during emotional tasks. Particularly, decreased activity was found within bilateral amygdala and temporal pole by using backward masking paradigm (Van der Schot et al., 2010) and within ventral ACC, OFC and striatum in response to happy and neutral faces (Liu et al., 2012). The use of a face matching task did not reveal significant amygdalar activity between EBP and HS (Robinson et al., 2008). Considering the prefrontal cortex (PFC), the use of a face matching task (Robinson et al., 2008) increased the activity of the right inferior frontal gyrus (IFG) in EBP compared to HS. Moreover, in response to fearful and happy faces the medial PFC showed increased activity in EBP (Surguladze et al., 2010). Furthermore, compared to HS, the EBP showed decreased activation of the right IFG in the labeling emotion condition of a face matching task (Foland-Ross et al., 2012), decreased activation of the left IFG and the left middle PFC in response to facial expression of disgust (Malhi et al., 2007b), decreased activation of the right dorsolateral PFC (dlPFC) in response to neutral, mild and intense happy faces as well as within the left dlPFC in response to neutral, mild and intense fearful faces (Hassel et al., 2008).

Similarly, previous fMRI studies testing cognitive control processes showed increased IFG activity in EBP compared to HS during a color-word Stroop task (Blumberg et al., 2003) and a Continuous Performance Task (CPT) (Strakowski et al., 2004). Other studies found decreased right middle PFC activation in EBP compared to HS by using a counting Stroop interference task (Strakowski et al., 2005a) and decreased activity of left IFG and dlPFC during a color-word Stroop task (Kronhaus et al., 2006). In respect with limbic regions, increased activation of left parahippocampal/amygdala during a CPT (Strakowski et al., 2004) and decreased activation of left fronto-polar cortex and bilateral amygdala during a Go/Nogo task (Kaladjian et al., 2009a) have been shown in EBP compared to HS.

These inconsistencies may be due to several factors such as medication effect or comorbidities (Phillips et al., 2008b), but the variability of task paradigms used may probably be the most important factor. Indeed, most fMRI studies used either cognitive or emotional tasks but few of them employed tasks that involved both cognitive and emotion processes that may better approach the emotion regulation processes (Malhi et al., 2005, 2007a; Lagopoulos and Malhi, 2007; Wessa et al., 2007). However, using an emotional Stroop task, both increased (Lagopoulos and Malhi, 2007) and decreased (Malhi et al., 2005) activations of the limbic system were shown in EBP compared to HS. With an emotional go/nogo task an increased overall activation of the fronto-striatal network in EBP was reported (Wessa et al., 2007). Consequently, it is necessary henceforth to more precisely identify trait characteristics of the BD using tasks designed to involve both emotional and cognitive processing that may also assess emotion regulation processes in BD patients (Phillips et al., 2008a). An emotional word-face Stroop adapted from Etkin et al. (2006) was used in the current study. By using emotional words and faces that may be congruent or not, this task permits to implicitly distract attentional control by emotional material and therefore examine neural systems involved in emotional processing and cognitive control interaction. Because this task included fearful, happy and neutral facial stimuli, it also allows assessing the impact of the emotional valence and arousal dimensions in emotional processing.

Furthermore, next to a better understanding of the pathophysiology of BD, the development of therapeutic strategies constitutes a real challenge. Indeed, despite relative effectiveness in a majority of patients, pharmacological treatments are insufficient on a functional level, as well as on residual depressive, dysthymic and dysphoric symptoms (Tohen et al., 2000; Huxley and Baldessarini, 2007). Consequently, in parallel with pharmacological progress, psychosocial interventions have recently undergone great development (Swartz and Frank, 2001; Zaretsky, 2003; Colom and Vieta, 2004; Miklowitz, 2008). Most of these interventions target emotional and cognitive processes in order to improve adaptive processes and reach functional recovery (Honig et al., 1997; Bernhard et al., 2006). Among various therapeutic approaches, clinicians, therapists and researchers have recently shown a particular interest in psychoeducation for BD treatment (Colom et al., 2003a; Rouget and Aubry, 2007). The aim of this approach is to teach patients to better manage BD symptoms in everyday life, to improve coping strategies and to optimize compliance with pharmacological treatment in order to prevent thymic relapses and improve functioning (Perry et al., 1999; Colom et al., 2003b). Positive outcomes of psychoeducation in BD have been observed rapidly and are long lasting (i.e., five years), particularly in terms of risk, duration and severity of relapses (Colom et al., 2003a, 2009; Rouget and Aubry, 2007). Moreover, positive effects have been observed in terms of quality of life (Michalak et al., 2005) and social functioning (Perry et al., 1999). Psychoeducation benefits in BD are similar to those revealed by CBT (Miklowitz, 2008; Costa et al., 2010), which are nevertheless more time- and care- consuming to allow detection positive effects (Zaretsky et al., 2008). Despite significant improvements in clinical symptoms, the behavioral and neural mechanisms associated with psychoeducation are not completely understood (Miklowitz and Scott, 2009). It has been suggested that the mechanism of psychotherapeutic action would be *top-down* (Mayberg et al., 1999) as it first involves modulation of cortical activity with a subsequently impact on subcortical regions. In contrast, pharmacological treatments could act in a *bottom-up* way (Mayberg et al., 1999; Mayberg, 2009) as they act first on a subcortical level (neurotransmitters brain centers), then modulating activity at a higher cortical level.

The present study compares EBP and HS cerebral activity during performance of a task involving both cognitive and emotional processes, a word-face emotional Stroop (Etkin et al., 2006). Two objectives have been defined. First, we aimed to better identify neurofunctional abnormalities in EBP that could be the trait characteristics of BD. At the behavioral level, we assumed an increased emotional interference in EBP compared to HS, which may result in lower task performances in emotionally incongruent condition compared to congruent condition. At the cerebral level, EBP would reveal decreased activity in prefrontal regions during emotional conflict processing and increased activation of limbic regions during emotional processing. Second, we aimed to assess the effect of psychoeducation at the cerebral level. In order to answer this question, we compared EBP cerebral activity before and after psychoeducation. We assumed that psychoeducation modulates the activity of prefrontal and limbic networks underlying cognitive control and generation of emotional responses, respectively.

2. Methods

2.1. Participants

Sixteen EBP (mean age ± SD: 40.4 ± 11.8 years, nine females) and 16 HS matched on age and gender (mean age 40 ± 12.5 years, nine female) were included in the study. EBP were right-handed and four HS were left-handed. All participants

were at least high school graduates. Inclusion criteria for EBP were defined according to both Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979; Pellet et al., 1981) and Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978; Favre et al., 2003) (for both scales score <10). All patients were diagnosed for bipolar disorder (BD) by an experienced psychiatrist according to DSM IV criteria for BD and confirmed by using the French version of the Structured Clinical Interview (SCID) for DSM IV (First et al., 2002). Eleven BD patients were diagnosed with bipolar disorder type I and five with bipolar disorder type II. The mean age of illness onset was 26.4 ± 9.3 years and the mean duration of the illness was 13.9 ± 6.8 years. One patient was medication-free and the others received different combinations of drugs including lithium (nine), anticonvulsants (ten), antidepressants (eight) and atypical antipsychotic agents (one). Furthermore, medication was maintained constant during the two phases of the study.

For all of participants exclusion criteria included: history of alcohol or drug abuse; current or past neurological and/or medical diseases affecting cognition; history of head trauma with loss of consciousness; metal implants. Additional exclusion criteria were (*i*) for EBP: any current other Axis I psychiatric disorder and sismotherapy during the precedent year; (*ii*) for HS: past or present psychiatric disorder and family history of psychiatric disorders, as well as any medical treatment affecting cerebral activity. This study has been approved by the local University Hospital Ethic Committee (n° AU 898/2011) and each participant gave written informed consent.

Sixteen EBP were included in the study and were examined via fMRI before (*t*1) and after (*t*2) a 3-month psychoeducation program. Two patients did not complete the 3-month psychoeducation program (personal schedule problem) and thus were not examined with the fMRI at *t*2, they were not included in the final analysis. Sixteen matched HS were also examined via fMRI at *t*1 and 14 at *t*2, without psychoeducation. Additionally, one BD patient and one HS were discarded from the study because of excessive head movements or susceptibility artifacts during scanning. Overall, 15 EBP and 15 HS were included in statistical analysis before and 13 EBP and 13 HS after completion of the psychoeducational program, respectively.

2.2. Clinical and neuropsychological examination

For each EBP included in the study (*i*) *clinical* and, (*ii*) *neuropsychological* assessments were carried out before (*t*1) and after (*t*2) the psychoeducation.

2.2.1. Clinical assessment

Each EBP completed a clinical evaluation at the time of the inclusion and at the end of the psychoeducation program. Two broad classes of clinical scales were used to assess the clinical improvement after the psychoeducation on affective state as well as on specific characteristics of BD. First, the affective state of EBP was assessed with mood and emotional scales such as YMRS and Altman (manic polarity); MADRS and QIDS-SR (depression severity); State Trait Anxiety Inventory A, B (STAI) (Spielberger et al., 1993), for state and trait anxiety; and Affective Lability Scale (ALS) (Harvey et al., 1989), Affect Intensity Measurement (AIM) (Larsen and Diener, 1987) and Multidimensional Assessment of Thymic State (MAThyS) (Henry et al., 2007), to assess emotional lability, intensity, and reactivity, respectively. Second, specific characteristics of BD were evaluated through the scores of compliance [Medication Adherence Rating Scale (MARS) (Thompson et al., 2000)]; circadian rhythm [Composite Scale of Morningness (CSM) (Smith et al., 1989)]; global functioning in everyday [French version of the Global Assessment of Functioning Scale (Endicott et al., 1976)]; social functioning quotient (QFS) (Zanello et al., 2006); knowledge and representation of the BD (two scales adapted and developed by French Academic Centers of Expertise in Bipolar Disorder) (FACE-BD); and stress management [Way of Coping Checklist (WCC) (Cousson et al., 1996)]. Two multivariate analyses of variance (MANOVA) were used to assess separately the improvement of the affective state and the evolution of specific characteristics of BD before vs. after the psychoeducation. If a significant effect was observed in MANOVAs, we used analysis of variance (ANOVA) to identify which scales contribute significantly to the overall effect. All clinical scores are summarized in Table 1.

2.2.2. Neuropsychological assessment

Premorbid intellectual quotient was obtained using the French version of the National Adult Reading Test (fNART) (Nelson, 1982). Attention and mental flexibility were investigated with the Trail Making Test (TMT) (Spreen and Strauss, 1998). Codes and Symbols subtests of the Wechsler Adults Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1997) were used to assess processing speed and Verbal fluency tests were used to assess semantic memory processes. Inhibitory capacities and interference sensibility were estimated by the Color-Word Interference Stroop Test (Stroop, 1935). Finally, EBP performed a recognition test of emotional facial expressions (Ekman and Friesen, 1976) in order to be assured that they have no major deficits in emotional facial recognition. Patients' scores were then compared to the norms established for each scale in healthy population. Neuropsychological scores obtained before (*t*1) and after (*t*2) the psychoeducation are summarized in Supplementary Table 1.

2.3. Psychoeducation program

The psychoeducation program aims at (*i*) helping patients to better understand the disease; (*ii*) teaching patients to early recognize and interpret their symptoms in order to prevent relapse of pathological mood; *iii*) providing information about the role of pharmacological treatment to improve compliance; (*iv*) providing techniques for stress and symptoms management in the everyday life. In the current experiment, EBP were included into a 3-month psychoeducational program with a weekly session. The psychoeducation program included 12 sessions (program "FondaMental Campus" provided by FondaMental foundation within the network of FACE-BD) (Supplementary Table 2). Sessions were conducted by a couple of trained psychiatrist and psychologist.

2.4. Stimuli and task

In this fMRI study, we used a modified version of the word-face emotional Stroop task developed by Etkin et al. (2006). In the original version, Etkin et al. (2006) used emotional facial stimuli from "pictures of facial affect" database (Ekman and Friesen, 1976). As these stimuli were already used in our study during

Table 1
Clinical scores before (*t*1) and after (*t*2) psychoeducation in 13 euthymic bipolar patients. *P* and *F* values show the significance of the statistical comparison contributing to the overall effect of the multivariate analyses of variance. *Note*: Data are reported as mean (*SD*).

Scale	*t*1 *M* (*SD*)	*t*2 *M* (*SD*)	*F*(1,12)	*P*
Affective state assessment				
Altman Self-Rating Mania Scale (Altman)	1.38 (2.33)	1.38 (1.61)	0.00	1.00
Young Mania Rating Scale (YMRS)	2.23 (2.24)	1.61 (1.76)	1.20	0.29
Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (QIDS-SR)	8.23 (7.38)	4.62 (4.09)	2.97	0.11
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	10.31 (9.05)	4.00 (5.42)	8.68	0.01
State Trait Anxiety Inventory (state—STAI-A)	38.54 (16.84)	31.92 (11.03)	1.64	0.22
State Trait Anxiety Inventory (trait—STAI-B)	49.08 (18.26)	37.15 (9.91)	9.22	0.01
Affective Lability Scale (ALS)	1.08 (0.56)	0.98 (0.50)	0.77	0.40
Affect Intensity Measure (AIM)	3.87 (0.54)	3.61 (0.48)	4.43	0.06
Multidimensional Assessment of Thymic State (MAThyS)	94.15 (25.58)	105.85 (19.01)	1.27	0.28
Specific characteristics of BD				
Medication Adherence Rating Scale (MARS)	8.00 (1.35)	8.67 (1.23)	3.52	0.09
Composite Scale of Morningness (CSM)	36.23 (6.56)	39.92 (6.12)	5.36	0.04
Global Assessment of Functioning Scale—French version (EFG)	76.62 (9.25)	77.46 (10.01)	0.14	0.71
Social Functioning Quotient (QFS)	59.38 (12.92)	64.08 (6.97)	0.99	0.34
Knowledge of bipolar disorders (Quiz BP)	14.54 (3.07)	18.92 (0.76)	22.99	<0.001
Representation of bipolar disorders	44.46 (12.67)	38.00 (10.12)	4.25	0.06
Way of Coping Checklist (WCC): Problem	25.31 (7.74)	30.00 (4.53)	5.42	0.04
Way of Coping Checklist (WCC): Emotion	23.38 (4.94)	20.62 (3.31)	2.41	0.15
Way of Coping Checklist (WCC): Social support	22.92 (1.93)	24.85 (2.03)	6.19	0.03

the neuropsychological examination of the participants, we chose new stimuli for the fMRI experiment, extracted from "Montreal set of facial display of emotion" (MSFDE) database (Beaupré and Hess, 2005). To form the set of stimuli, twenty-four grayscale faces with different identities, each expressing happy, fear and neutral emotions were selected. It comprised three males and three females among the four origins available (i.e., African, Asian, Caucasian and Hispanic). Experimental stimuli were composed by happy and fearful faces on which French words "*joie*" (happy) and "*peur*" (fear) in capital letters and red color were positioned on the middle level of each face. Thus, emotionally congruent (e.g., the word happy superimposed on a happy face) and incongruent (e.g., the word happy superimposed on a fearful face) stimuli were obtain (Fig. 1A). According to congruency (congruent, incongruent) and emotional valence (positive, negative), we obtained four types of experimental conditions: congruent with positive valence (CP); congruent with negative valence (CN); incongruent with positive valence (IP); incongruent with negative valence (IN). Control stimuli were composed by neutral faces associated with French word "*rien*" (nothing) (Fig. 1B). *Rien* was preferred because of its neutral emotional valence and its similar four-letters length as *joie* and *peur* in experimental items. Overall, the experiment was composed by four experimental conditions and a control condition. Twenty-four different stimuli per condition were presented (i.e., 120 stimuli in the total of the experiment). The identity, gender and origin of presented faces were randomized within each experimental and control conditions.

To perform the task, participants were asked to identify as accurately and quickly as possible the emotional expression of the presented faces by ignoring the associated word. They gave their responses by pressing a response key with three buttons with their dominant hand, corresponding to the three possibilities (happy, fear, neutral). For each stimuli and each participant, accuracy (% correct responses) and response time (ms) were recorded throughout the duration of stimulus presentation and inter-stimulus interval (for 3500 ms duration). Before the fMRI acquisition, participants were trained on different stimuli from those used during the experiment.

A pseudo-randomized event-related fMRI paradigm has been optimized (Friston et al., 1999) for 120 events (24 for each condition) and 27 additional null-events. The null-events were added in order to provide appropriate baseline measure (Friston et al., 1999) and were represented by a black fixation cross displayed in the center of the grey screen. All conditions were evaluated during one functional run and one fMRI session. The duration of each trial was 4000 ms, 1500 ms stimulus presentation and 2500 ms additional fixation cross. Stimuli order has been counterbalanced across participants according to the three optimized possibilities. The total duration of the run was 9 min 48 s. An example of two successive trials is illustrated in Supplementary Fig. 1.

2.5. Image acquisition

MR images were acquired on a whole-body 3 T MR scanner (Bruker MedSpec S300) with 40 mT/m gradient strength. For functional scans, the manufacturer-provided gradient-echo/T2∗ weighted EPI sequence was used. Forty-seven adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in interleaved mode. Slice thickness was 3 mm. During the functional run, the cerebral volume was measured 196 times. It started with four initial dummy scans, in order to stabilize the magnetic field. The corresponding images were subsequently discarded and not used for data processing. The in-plane voxel size was 3×3 mm (216×216 mm field of view acquired with 72×72 pixels data matrix; reconstructed with to zero filing to 128×128 pixels). The main sequence parameters were $TR = 3$ s, $TE = 30$ ms and flip angle $= 77^{\circ}$. Finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired by using a 3D Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) sequence (field of view $= 224 \times 256 \times 220$ mm; resolution: $0.8 \times 0.8 \times 1$ mm; acquisition matrix: $280 \times 320 \times 220$ pixels; reconstruction matrix: $280 \times 512 \times 220$ pixels).

2.6. Data analyses

2.6.1. Behavioral data processing

Behavioral data were recorded during the word-face emotional Stroop task in fMRI. Accuracy (%CR) and response time (RT) were collected from 14 EBP and 14 HS who completed the entire experiment (i.e., who were scanned at *t*1 and *t*2). Two separate analyses of variance (ANOVA) were performed on %CR and mean correct RT. Each analysis of variance comprised the following factors: Time (*t*1, *t*2), Stroop (*C*, *I*) and Valence (*P*, *N*) as within-subject factors, and Group (patients, HS) as between-subject factor. All behavioral results are reported at $P < 0.05$ threshold.

2.6.2. fMRI data processing

Data were analyzed by using SPM8 software package (Welcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK) running on Matlab 7.9 (R2009b) (Mathworks, Natick, MA, USA). Brain regions involved in different contrasts were labeled by means of macroscopic parcellation of the MNI single subject reference brain (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

The functional images were first time-corrected (slice timing), and realigned using rigid body transformations. The T1-weighted anatomical volume was coregistered to mean image created by the realignment procedure and was normalized to the MNI space using a tri-linear interpolation. The anatomical normalization parameters were then used for the normalization of functional volumes. Finally, all functional images were smoothed using 8-mm full-Width at half maximum Gaussian.

For each participant, experimental and control conditions (CP, CN, IP, IN, neutral) were modeled using the General Linear Model (Friston et al., 1995). The six realignment parameters were also included as covariate of no interest. The blood-oxygen-level dependence response for each event was modeled using a canonical form of the hemodynamic response function (HRF). Before estimation, a high-pass filtering with a cutoff period of 128 s was applied. Beta weights associated with the modeled HRF responses were then computed to fit the observed blood-oxygen-level dependence signal time course in each voxel for each condition (CP, CN, IP, IN, neutral). Next, the statistical analyses were performed in two stages:

In the first stage, we performed region of interest (ROI) analyses based on *a priori* hypotheses, with the bilateral inferior frontal gyrus (IFG), hippocampus (HIP) and amygdala (AMY). These ROI provided by the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) were defined through WFU pickatlas toolbox (Maldjian et al., 2003). For each ROI and each participant, the percent of MR signal change was extracted and the values were included into an analysis of variance (ANOVA) with Stroop (*C*, *I*) and Valence (*P*, *N*) as within-subject factor and Group (HS, EBP) as between-subject factor. This analysis allowed to identify specific effects of Group and its interaction with experimental conditions (Group-by-Stroop and the Group-by-Valence interactions) within each ROI. Subsequently, we used the same methodology to assess the effect of the psychoeducation on EBP cerebral activity in these ROI. An ANOVA analysis was conducted on EBP percent of MR signal change before (*t*1) and after the psychoeducation (*t*2) with Time (*t*1, *t*2), Stroop (*C*, *I*) and Valence (*P*, *N*) as within-subject factors. Each difference was considered significant at the threshold of $P < 0.05$. Moreover, we chose not to report the main Stroop and Valence effect, as it was not the main purpose of the current study.

In the second stage, exploratory whole-brain analyses were performed to identify other regions besides the defined ROIs that could exhibit significant differences between EBP and HS and could be modulated by psychoeducation. At the first level analysis (individual level) the following contrasts effects were evaluated separately for both fMRI sessions: (*i*) *Stroop* contrast [Incongruent (*I*) vs. Congruent (*C*)] or [IP+IN vs. CP+CN)], to identify cerebral regions involved in emotional interference. (*ii*) *Valence* contrast [Negative (*N*) vs. Positive (*P*)] or [CN+IN vs. CP+IP], to identify cerebral regions involved in emotional differentiation. (*iii*) *Emotional arousal* effect [all experimental vs. control conditions], [CP+CN+IP+IN vs. neutral], to identify cerebral regions involved specifically in the global emotional processing.

Subsequently, several random-effect group analyses were conducted: (*i*) Random-effect between-group analyses by using a two-sample *t*-test (Friston et al., 1998) were done to compare EBP and HS cerebral activity at *t*1 according to the three main contrasts defined at an individual level (i.e., Stroop, Valence and Arousal). (*ii*) Random-effect within group analyses by using paired-sample *t*-test (Friston et al., 1998) were done to compare EBP cerebral activity before and after psychoeducation according to three main contrasts. (*iii*) Random-effect within group analyses by using paired-sample *t*-test (Friston et al., 1998) were also done to

Fig. 1. Panel A shows an example of each experimental condition. The word-face emotional Stroop task is composed of happy or fearful faces that had either the words *joie* (happy) or *peur* (fear) written on the image. According to congruency between the face and the word, and according to emotional valence, four experimental conditions have been built: congruent with positive valence (CP); congruent with negative valence (CN); incongruent with positive valence (IP); incongruent with negative valence (IN). Panel B shows an example of the control condition composed of neutral faces with the word *rien* (nothing) superimposed on the image.

compare HS cerebral activity between *t*1 and *t*2, in order to control the test-retest and the time course effects in EBP.

3. Results

3.1. Results EBP vs. HS at t1

3.1.1. Task performance

ANOVAs revealed significant effect of Stroop condition on both RT and %CR [$F(1,26)=11.91$, $P<0.001$; $F(1,26)=29.61$, $P<0.001$, respectively] indicating robust behavioral interference associated with emotional conflict in both groups. The valence main effect was also significant on both RT and %CR [$F(1,26)=44.83$, $P<0.001$; $F(1,26)=4.62$, $P=0.04$, respectively]. Negative stimuli were processed slower and less correctly than positive ones in both groups. In addition, significant Stroop by Valence interaction was observed on RT [$F(1,26)=4.54$, $P=0.04$] and on %CR [$F(1,26)=8.17$, $P=0.008$]. Planned comparisons revealed that incongruent negative (IN) stimuli generated slower RT [$F(1,26)=27.67$, $P<0.001$] and more errors [$F(1,26)=6.20$, $P=0.02$] than incongruent positive (IP) stimuli. Furthermore, compared to HS, EBP were slower irrespective of Stroop and Valence conditions [$F(1,26)=11.91$, $P=0.002$], but they showed similar %CR. This result indicates that in EBP, correct response accuracy, similar to HS, was obtained with higher time cost (response slowing). We did not observe any significant Group × Stroop and Group × Valence interactions neither on RT [$F(1,26)=0.02$, $P=0.89$; $F(1,26)=0.16$, $P=0.69$, respectively] nor on % CR [$F(1,26)=0.11$, $P=0.75$; $F(1,26)=1.35$, $P=0.26$] (see Table 2 for descriptive data).

3.1.2. fMRI data: ROI analyses

Region of interest (ROI) analyses revealed significant Group (EBP, HS) by Stroop (congruent, incongruent) interaction within the right and left inferior frontal gyrus (IFG) [$F(1,28)=9.08$, $P=0.005$; $F(1,28)=5.74$, $P=0.02$, respectively] and within the left hippocampus but at a lenient threshold for this latter result [$F(1,28)=3.77$, $P=0.06$]. Specifically, HS exhibited greater activation of right and left IFG for incongruent (*I*) compared to congruent (*C*) condition [$F(1,28)=8.13$, $P=0.008$; $F(1,28)=6.49$, $P=0.02$, respectively], whereas IFG activation was not modulated by the Stroop condition in EBP [$F(1,28)=1.98$, $P=0.16$; $F(1,28)=0.71$, $P=0.41$., respectively]. Moreover, trend interaction between Group (EBP, HS) and Valence (positive, negative) conditions within right and left hippocampus (HIP) [$F(1,28)=3.23$, $P=0.08$; $F(1,28)=3.99$, $P=0.05$, respectively] was observed. In these regions, greater activation for negative (*N*) compared to positive (*P*) condition was observed in EBP [$F(1,28)=6.50$, $P=0.02$; $F(1,28)=6.56$, $P=0.02$, for right and left hippocampus, respectively], whereas no significant difference was observed in HS [$F(1,28)=0.01$, $P=0.94$; $F(1,28)=0.12$, $P=0.73$., respectively] (Fig. 2). No main Group effect was observed in each ROI. Moreover, no significant difference between EBP and HS was obtained for the right and left amygdala.

Table 2
Behavioral performances for word-face emotional Stroop measured during fMRI at *t*1 and during fMRI at *t*2 in all participants. *Note*: Data are reported as mean (*SD*). HS = Healthy Subjects; EBP = Euthymic Bipolar Patients.

	Congruent positive	Congruent negative	Incongruent positive	Incongruent negative
Response time (ms)				
HS (*t*1)	770.8 (87.5)	891.0 (118.0)	871.0 (129.2)	983.3 (165.7)
HS (*t*2)	737.1 (74.5)	852.6 (104.3)	820.6 (89.8)	934.9 (152.9)
EBP (*t*1)	945.3 (228.9)	1060.2 (363.7)	1073.1 (295.9)	1129.4 (260.4)
EBP (*t*2)	887.1 (87.5)	1038.2 (159.1)	1006.2 (123.6)	1093.6 (143.5)
% Correct responses				
HS (*t*1)	98.2 (3.1)	93.4 (12.0)	94.6 (5.3)	88.1 (14.6)
HS (*t*2)	97.6 (2.7)	94.3 (9.5)	97.6 (3.5)	89.3 (17.0)
EBP (*t*1)	96.4 (6.1)	95.8 (3.6)	94.3 (7.6)	89.0 (8.6)
EBP (*t*2)	97.6 (3.5)	97.6 (3.1)	94.6 (6.8)	93.7 (4.5)

3.1.3. fMRI data: whole brain analyses

Differences between HS and EBP (Group contrast) at *t*1 were evaluated according to the three main contrast effects: Stroop [Incongruent (*I*) > Congruent (*C*)], Valence [Negative (*N*) > Positive (*P*)] and Arousal [CP+CN+IP+IN (All) > Neutral].

According to ROI analysis, the interaction Group-by-Stroop (HS > EBP ∗ *I* > *C*) revealed significant differences between EBP and HS within triangular part of the right inferior frontal gyrus (IFG, F3T). Additional regions were identified within the left orbital part of the superior frontal gyrus (SFG, F1O), right insula (IN), right parahippocampal gyrus (PHIP), left fusiform gyrus (FUSI), left middle occipital gyrus (O2), left lingual gyrus (LING) and right cerebellum ($P<0.001$ uncorrected, $k>10$) (Table 3, Fig. 3A). The reverse interaction (EBP > HS ∗ *I* > *C*) did not reveal supra-threshold voxel activation. The interaction Group-by-Valence (EBP > HS ∗ *N* > *P*) revealed differences between EBP in HS in the bilateral hippocampus (HIP) and the parahippocampal gyrus (PHIP) as well as in left middle temporal gyrus (MTG, T2) ($P<0.005$ uncorrected, $k>20$ voxels) (Table 3, Fig. 3B). The reverse interaction (HS > EBP ∗ *N* > *P*) did not reveal supra-threshold voxel activation. Finally, the interaction Group-by-*Emotional Arousal* [EBP > HS ∗ All > Neutral] and its reverse [HS > EBP ∗ All > Neutral] did not reveal supra-threshold activated voxels (see Supplementary Figs. 2 and 3 for an illustration of the HRF of the main results).

3.2. Results HS at t2 vs. HS at t1

The comparison of cerebral activity in HS between *t*1 and *t*2 on the three contrasts (i.e., Stroop, Valence and Emotional Arousal) did not reveal significant suprathreshold activation, indicating no effect of repeated testing.

3.3. Results on psychoeducation: EBP at t2 vs. EBP at t1

3.3.1. Clinical and neuropsychological comparisons

First, on a clinical level and after the psychoeducation (*t*1 vs. *t*2), the MANOVAs revealed significant clinical improvement in EBP on specific characteristics of BD [Wilk's lambda = 0.02; $F(4,9)=12.51$; $P=0.03$] as well as on patients' affective state at a lenient threshold [Wilk's lambda = 0.09; $F(4,9)=4.70$; $P=0.07$]. Specifically, the level of depression (MADRS), trait-anxiety (STAI-B) and affect intensity (AIM) has significantly decreased after psychoeducation. Moreover, at *t*2, EBP showed better knowledge and representation of their disease (scales developed by FACE-BD) and the circadian rhythm was more stable (CSM). They also use more appropriate coping strategies, i.e., less focused on the problem and they looked for more social supports (WCC problem and social support) (Table 1). Second, on a neuropsychological level, EBP performances were within the norms defined for each test, both at *t*1 and *t*2. This suggests that the neuropsychological scales used did not reveal major cognitive impairment in EBP at two experimental time-conditions (Supplementary Table 1).

3.3.2. Task performance

We did not observe significant effect of the time (*t*2 vs. *t*1, scan repetition) neither on RT [$F(1,26)=1.34$, $P=0.26$] nor on % CR [$F(1,26)=3.47$, $P=0.07$] indicating no repeated testing effect. Additionally, we did not observe an interaction between group

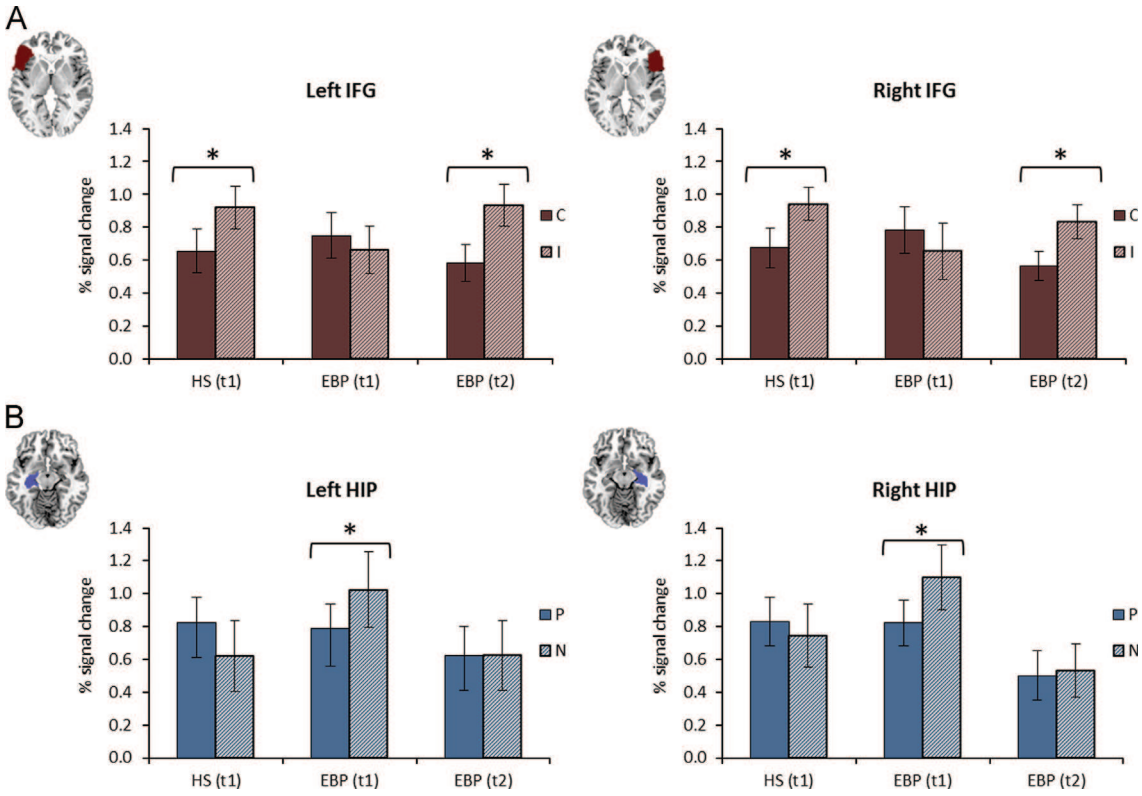


Fig. 2. Results of the ROIs analyses. Panel A shows % MR signal intensity variation in the left and right inferior frontal gyrus respectively for the Group-by-Stroop (EBP vs. HS * *I* vs. *C*) and Time-by-Stroop (*t*1 vs. *t*2 * *I* vs. *C*) interactions. Panel B shows % MR signal intensity variation in the left and right hippocampus respectively for the Group-by-Valence (EBP vs. HS * *N* vs. *P*) and Time-by-Valence (*t*1 vs. *t*2 * *N* vs. *P*) interactions. Error bars represent standard error. IFG=Inferior Frontal Gyrus; HIP=Hippocampus; EBP=Euthymic Bipolar Patients; HS=Healthy Subjects; *t*1=before psychoeducation; *t*2=after psychoeducation; *C*=Congruent, *I*=Incongruent; *P*=Positive; *N*=Negative; *$P < 0.05$.

Table 3
Shows activation peaks provided by the random-effect between-group (EBP vs. HS before psychoeducation) and by the random-effect within-group (EBP at *t*1 vs. EBP at *t*2) analyses for both the Stroop contrast (*I* vs. *C*) and the Valence contrast (*N* vs. *P*), labelled according to Tzourio-Mazoyer et al., 2002. HS=Healthy Subjects, EBP=Euthymic Bipolar Patients, *t*1=before psychoeducation, *t*2=after psychoeducation, *C*=Congruent, *I*=Incongruent, *P*=Positive, *N*=Negative, Hem=Hemisphere, R=Right, L=Left, *k*=number of voxels/cluster.

Lobe	Region	aal-label	*H*	*x*	*y*	*z*	*t*	*k*
Interaction Group-by-Stroop (*HS* > *EBP* ∗ *I* > *C*)								
Frontal	Inferior frontal gyrus, triangular part	F3T	R	48	35	13	4.65	23
	Superior frontal gyrus, orbital part	F1O	L	−18	65	1	4.53	12
Insular	Insula	IN	R	30	23	−14	3.90	16
Limbic	Parahippocampal gyrus	PHIP	R	21	−40	−8	5.06	25
Occipital	Fusiform gyrus/Cerebellum	FUSI	R	42	−70	−23	4.92	48
	Fusiform gyrus	FUSI	L	−27	−46	−20	4.29	17
	Lingual gyrus	LING	L	−12	−91	−14	4.03	18
	Lingual gyrus	LING	L	−21	−55	−14	3.98	13
	Middle occipital gyrus	O2	L	−33	−91	1	4.40	31
Interaction group-by-valence (*EBP* > *HS* ∗ *N* > *P*)								
Limbic	Hippocampus/parahippocampal gyrus	HIP/PHIP	R	24	−34	−11	3.92	58
	Hippocampus	HIP	L	−24	−28	−11	3.81	32
Temporal	Middle temporal gyrus	T2	L	−63	−46	−8	4.09	23
Interaction time-by-Stroop (*t*2 > *t*1 ∗ *I* > *C*)								
Frontal	Inferior frontal gyrus, triangular part	F3T	R	51	35	19	7.72	31
Temporal	Middle temporal gyrus	T2	L	−48	−46	7	7.00	67
Parietal	Precuneus	PQ	R	12	−70	40	6.18	22
Occipital	Cuneus/fusiform gyrus	Q	R	9	−88	7	11.16	180
	Fusiform gyrus	FUSI	L	−33	−46	−23	5.20	10
	Middle occipital gyrus	O2	L	−27	−79	10	6.64	65
Interaction Time-by-Valence (*t*2 > *t*1 * *N* > *P*)								
Limbic	Hippocampus/parahippocampal gyrus	HIP/PHIP	R	21	−31	−11	5.02	22
Temporal	Middle temporal gyrus	T2	L	−66	−46	−8	4.12	15

and time neither on RT [$F(1,26)=0.00$, $P=0.97$] nor on % CR [$F(1,26)=0.28$, $P=0.60$], signifying that EBP had not improved their behavioral performance after psychoeducation.

3.3.3. *fMRI data: ROI analyses*

Region of interest (ROI) analyses revealed significant Time (*t*1, *t*2) by Stroop (congruent, incongruent) interaction within right

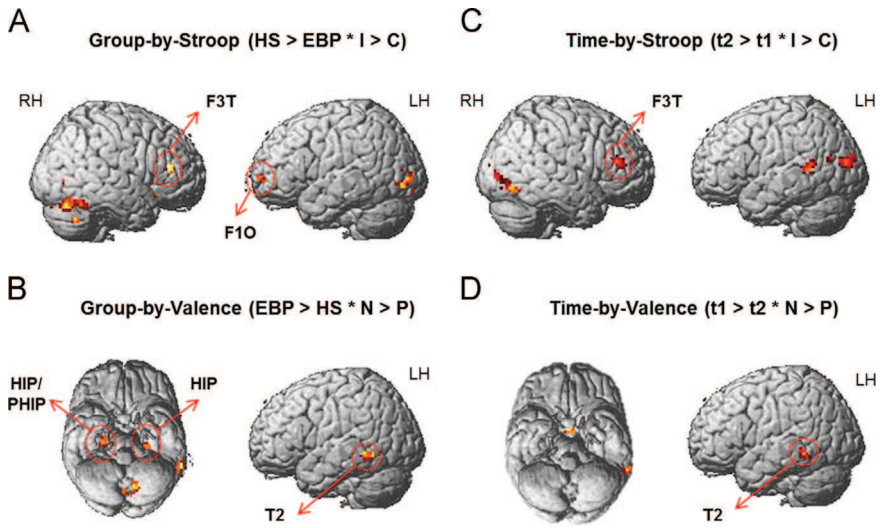


Fig. 3. Results of the whole-brain analyses. Panels A and B show between-groups (EBP vs. HS) differences for Stroop-related ($I > C * HS > EBP$) ($P < 0.001$ uncorrected, $k > 10$) and Valence-related activity ($N > P * EBP > HS$) ($P < 0.005$ uncorrected, $k > 20$), respectively. Panels C and D show activations variations in EBP before ($t1$) and after ($t2$) psychoeducation for Stroop-related ($I > C * t2 > t1$) ($P < 0.001$ uncorrected, $k > 10$) and Valence-related ($N > P * t1 > t2$) ($P < 0.005$ uncorrected, $k > 20$) activity, respectively. Activated regions were projected onto lateral (left, right) and axial (bottom) views of a 3D anatomical template and labelled according to Tzourio-Mazoyer et al. (2002). EBP=Euthymic Bipolar Patients; HS=Healthy Subjects; $t1$=before psychoeducation; $t2$=after psychoeducation; C=Congruent, I=Incongruent; P=Positive; N=Negative; LH=left hemisphere, RH=right hemisphere.

and left inferior frontal gyrus (IFG) [$F(1,12)=15.47$, $P=0.002$; $F(1,12)=9.41$, $P=0.01$, respectively]. In both left and right IFG, the activity was not modulated by the Stroop condition before the psychoeducation but was greater for incongruent compared to congruent condition at $t2$ [$F(1,12)=12.08$, $P=0.004$; $F(1,28)=24.51$, $P<0.001$., respectively] (Fig. 2). Moreover, a main Time effect was observed in the right hippocampus (HIP) [$F(1,12)=5.85$, $P=0.03$]. The activity of the right HIP was significantly lower after the psychoeducation. No main effect of the Time was observed in other ROI. No significant difference between $t1$ and $t2$ was observed either in the left HIP or in right and left amygdala.

3.3.4. *fMRI data: Whole brain analyses*

The same contrasts (Stroop, Valence and Arousal) were used to assess differences in brain activity between $t1$ and $t2$ in EBP.

First, the interaction Time-by-Stroop ($t2 > t1 * I > C$) in EBP revealed significant increased activity within the triangular part of the right IFG (F3T), the left middle temporal gyrus (T2), the right precuneus (PQ), the right cuneus (Q), the left fusiform gyrus (FUSI) and the left middle occipital gyrus (O2) after psychoeducation ($P<0.001$ uncorrected, $k>10$) (Table 3, Fig. 3C). The reverse interaction ($t1 > t2 * I > C$) did not reveal supra-threshold activated voxels. Second, the interaction Time-by-Valence ($t2 > t1 * N > P$) in EBP revealed significantly decreased activity after psychoeducation within the right parahippocampal gyrus (PHIP) and the left middle temporal gyrus (T2) after the psychoeducation ($P<0.005$ uncorrected, $k>20$) (Table 3, Fig. 3D). The reverse interaction ($t2 > t1 * N > P$) did not reveal supra-threshold activated voxels. Finally, the interaction Time-by-*Emotional Arousal* ($t1 > t2$ *All > Neutral) and its reverse ($t2 > t1$ * All > Neutral) did not reveal supra-threshold activated voxels (see Supplementary Figs. 2 and 3 for an illustration of the HRF of the main results).

4. Discussion

The present study examined behavioral and cerebral markers of EBP compared to HS, using an emotional Stroop task, before and after 3-month psychoeducation program. The cerebral activity has been examined *via* (a) ROI-based analyses focused on the inferior frontal gyrus, the hippocampus and the amygdala activity and (b) whole-brain analyses, according to three main statistical contrasts, to assess (*i*) Stroop-related activity (incongruent vs. congruent); (*ii*) Valence-related activity (negative vs. positive); (*iii*) Emotional Arousal-related activity (emotional conditions vs. neutral). The behavioral effect of psychoeducation has been tested by comparing patients' clinical scores before ($t1$) and after ($t2$) the psychoeducation program.

Overall, our results revealed (*i*) neuro-functional abnormalities in EBP compared to HS in frontal (IFG and left SFG), limbic (HIP and PHIP) and visual occipital regions; (*ii*) significant clinical improvement in EBP after psychoeducation and modulation of neuro-functional abnormalities observed before psychoeducation particularly in right IFG and right HIP/PHIP.

4.1. *Euthymic bipolar patients vs. healthy subjects*

4.1.1. *Task performance*

According to emotional word-face Stroop, all participants showed slower RT and lower performances (%CR) for processing incongruent than congruent stimuli, as previously shown in HS (Etkin et al., 2006; Egner et al., 2008). It suggests that the response conflict arising from incongruent stimuli leads to robust behavioral interference during this task. We have also shown that performances were lower for negative compared to positive material. This result is not in agreement with those reported by Etkin et al. (2006) as they did not show valence effect on this task. One explanation may be the use of different emotional faces databases. However, our result is consistent with other studies in HS and suggests different mechanisms for processing negative and positive face stimuli with higher impact of negative than positive emotions (LeDoux, 2000; Phan et al., 2002; Lindquist et al., 2011). Moreover the interaction between congruency and valence revealed lower performances for incongruent negative stimuli than for positive ones. Furthermore, EBP were slower than HS but they showed similar response accuracy suggesting that patients performed the task correctly but they needed additional cognitive effort to respond. We cannot exclude the role of psychotropic medication in slowing RT in EBP vs. HS (while accuracy was similar).

4.1.2. fMRI: Stroop effect

In EBP compared to HS, the Stroop contrast revealed decreased activity within the inferior frontal gyrus (IFG) in both ROI-analysis and whole brain analysis, as well as within the orbital part of the left superior frontal gyrus, SFG (F1O) in the whole brain analysis. This result is in agreement with several previous studies. Especially, decreased activity of the inferior frontal regions during euthymic intervals has been previously found in the right (Strakowski et al., 2005a) and left hemisphere (Blumberg et al., 2003; Kronhaus et al., 2006; Lagopoulos and Malhi, 2007) by using interference tasks such as emotional, counting or color-word Stroop task. The role of IFG in the inhibitory control have been underlined by previous studies in HS (Ridderinkhof et al., 2004; Robbins, 2007). Moreover, in a study using go/nogo paradigm which specifically assessed response inhibition, decreased activation of the orbital part of the left SFG have also been found in EBP compared to HS (Kaladjian et al., 2009b). Consequently, our result that reflected decreased activation of the bilateral IFG and orbital part of the left SFG during a word-face emotional Stroop task in EBP is in agreement with previous findings. Dysfunctional activity of IFG and SFG in EBP, may reflect persistent deficits in executive control and specifically those of response inhibition and selective attention processing, as previously highlighted by neuropsychological studies (Martínez-Arán et al., 2004; Clark et al., 2005; Thompson et al., 2005). Moreover, some studies employing emotional paradigms have also shown in BD patients decreased activity in IFG during manic (Altshuler et al., 2005; Foland-Ross et al., 2008; Strakowski et al., 2011) and euthymic (Foland-Ross et al., 2012) phases of the illness. The deficit of IFG activity in BD patients may reflect specific characteristics such as impulsivity, distractibility and emotional reactivity that may persist during euthymic periods (Swann et al., 2001; Henry et al., 2008). Indeed, the role of ventro-lateral and orbital prefrontal regions in emotional regulation have previously been highlighted (Kalisch, 2009) and may underlie the pathophysiology of the BD (Phillips et al., 2008a). Persistent abnormal activation of the IFG beyond the acute phases of BD suggests that it may represent potential trait marker of BD. Nevertheless, some studies have observed increased IFG activation in EBP in comparison to HS while viewing emotional faces (Robinson et al., 2008; Chen et al., 2010). These opposite results could be due to the paradigm employed (more emotional than cognitive in the latter studies), the method used for fMRI data analysis (ROI versus whole-brain data analyses) or because of the too small sample size of one of these studies (Chen et al., 2010).

4.1.3. fMRI: Valence effect

Compared to HS, EBP exhibited greater activation in bilateral hippocampus (HIP) and parahippocampal gyrus (PHIP) and left middle temporal gyrus in the whole-brain analysis when processing negative than positive facial affect. This finding is in line with several meta-analyses of emotional processing in BD which consistently reported abnormal recruitment of hippocampal and parahippocampal regions in BD patients as compared to HS (Houenou et al., 2011; Delvecchio et al., 2012), even during euthymic periods (Chen et al., 2011; Houenou et al., 2011). A study using a facial emotional task found that the negative valence (fearful faces) elicited higher right PHIP and left MTG activation in both depressed and manic bipolar patients compared to HS (Chen et al., 2006). Moreover, studies that exclusively recruited EBP, reported increased activation of left hippocampus (Lagopoulos and Malhi, 2007; Malhi et al., 2007b) and bilateral PHIP in response to fearful faces (Malhi et al., 2007b). Taken together, all these results, including ours, suggest abnormal recruitment of hippocampal and parahippocampal regions in EBP during negative emotion processing. However, it is still difficult to explain how these neuro-functional abnormalities are linked to clinical symptomatology in BD. One study evaluating a mixed sample of euthymic and depressed BD patients has shown that the magnitude of left hippocampal activation was positively correlated with the severity of depressive symptoms (Lawrence et al., 2004). As the hippocampus is involved in memory retrieval, this result supports the hypothesis that negative emotion processing in BD patients might evoke/ trigger negative memories and associated contexts, even in euthymic period and not only in depressed patients (Lawrence et al., 2004). Furthermore, we have shown enhanced activity of MTG in EBP compared to HS when processing negative stimuli. This region is supposed to be involved in selective attention for facial processing (Haxby et al., 2000). Thus, abnormal activity of MTG together with over-activation of PHIP in EBP, may be associated with enhanced attentional focus on negative rather than on positive stimuli and an attribution of a greater emotional salience to them (Wessa et al., 2007). However, another study found decreased activity of right PHIP in EBP relatively to HS in response to both positive and negative stimuli in an implicit affect induction task (Malhi et al., 2007a). Another one did not show significant differences in PHIP activity between EBP and HS during happy emotion labeling (Almeida et al., 2009). These results suggest specific increased hippocampal activity in EBP in response to negative emotional stimuli but not to positive ones.

4.2. Effects of the psychoeducation: EBP at t2 vs. EBP at t1

4.2.1. Clinical outcome

Previous studies emphasized the interest of psychoeducation to prevent thymic relapses, in reducing the length and the severity of the relapses, and also to improve treatment compliance (Rouget and Aubry, 2007; Colom et al., 2009). However, the majority of studies were focused on the efficiency of psychoeducation to prevent thymic relapses, but the effect of the psychoeducation on clinical symptoms has been poorly evaluated with standardized scales. Our results showed significant clinical improvement in EBP after a 3-month psychoeducation program. First, the knowledge and representation of their disorder have changed towards a better insight of the disease. Second, patients seemed to be able to better manage their circadian rhythms at the end of this program. The psychoeducation could have helped them to restructure their mood (Totterdell and Kellett, 2008) and could, at least partially, explain the decrease in the depression score. Third, EBP used more adapted and appropriate coping strategies (i.e., more centered on the resolution of the problem and seeking social support). The use of these styles of coping strategies could result in a switch to a more external rather than internal locus of control after the psychoeducation, as it was previously shown in the study of Even et al. (2010). Furthermore, our results suggest that patients better managed their emotional experience and it could explain decreased scores in emotional intensity (i.e., AIM scale score) and trait anxiety level (i.e., STAI-B scale score). However, the scores of medication adherence, quality of life, social functioning, state anxiety, emotional lability and reactivity did not significantly improve after psychoeducation. One explanation may be because the small sample size or because these parameters may require more than three months to notice a significant difference. Nevertheless, we provide here evidence of the efficiency of psychoeducation in improving emotional reactivity (affective intensity), depressive residual symptoms (MADRS score improvement), trait-anxiety, chronobiological rhythms (morningness score), coping strategies, in line with the main prophylactic objectives of psychoeducation (Stafford and Colom, 2013). This improvement may be due to better emotional regulation and supported by the highlighted neuro-functional changes.

4.2.2. fMRI: Stroop effect

After psychoeducation, EBP patients showed significant increased activation of the IFG, particularly in the right side as revealed by the whole brain analysis. This region was under-activated before psychoeducation. The increased activity of the IFG for incongruent compared to congruent condition could reflect improvement of inhibitory processes, leading to increased ability for effective selection of relevant information, after psychoeducation. However, no behavioral effect has been shown, probably because of the limited number of subjects and insufficient statistical power. Alternatively, increased IFG activity may better underlie the affective regulation in EBP after psychoeducation. As discussed previously, this region is particularly involved in emotional regulation (Phillips et al., 2008a; Wager et al., 2008). Indeed, some sessions in the psychoeducation program, focused on teaching coping strategies and management of the disease, could have trained patients to improve their cognitive control and emotional regulation mechanisms. Moreover, EBP showed additional recruitment of the right precuneus that might reflect, together with increased IFG activity, an enhancement of attentional processes after psychoeducation (Cavanna and Trimble, 2006).

4.2.3. fMRI: Valence effect

Comparing Valence-related activity between *t*1 and *t*2 in EBP, only the whole-brain analysis revealed decreased activity of the right HIP/PHIP and left MTG activity, which were abnormally overactive at *t*1. Before psychoeducation, these regions were particularly recruited for negative rather than for positive stimuli, suggesting enhancement of the emotional salience in EBP compared to HS. After psychoeducation, the decreased activity in these regions seems to reflect functional regulation and suggests that EBP manage better negative emotional salience. This result could be explained by the modulation of the interaction between frontal and limbic brain networks. Increased IFG activity together with a decrease in PHIP activity may suggest a reinforcement of the frontal control on the limbic system after psychoeducation (Ochsner and Gross, 2007; Phillips et al., 2008a). Using an effective connectivity approach (Dynamic Causal Modeling), Almeida et al. (2009) showed increased effective connectivity between right PHIP and right ventro-medial prefrontal regions in remitted BD patients compared to HS. The authors attributed their findings to a dysfunctional ventro-medial system for early appraisal, encoding and emotion regulation in bipolar patients. Therefore, such approaches should be used in order to assess the modulation of the connectivity between IFG and PHIP in EBP after psychoeducation.

As no modulation of cerebral activity has been observed in HS between *t*1 and *t*2, we can suppose that neurofunctional modulation observed in EBP, was not due to task repetition or time, but to psychoeducational program per se. However, in order to assess the specificity of this therapeutic program, future studies will compare EBP undergoing a 3-month psychoeducational program to EBP patients undergoing a 3-month non-structured support intervention.

4.3. Limitations

Several limitations of this study should be mentioned. First, statistical thresholds used for performing the whole-brain analyzes was not corrected for multiple comparisons. The lack of power to detect significant corrected results may be attributed to the small sample size and/or to the loss of power in fMRI when the interactions were tested. Consequently, the results provided by whole-brain analyzes should only be considered as exploratory. Second, patients included in this study were medicated. The medication was diverse and the number of patients was too limited to group them accordingly to a specific type of drug. Although the medication might play a specific role at the neural level activity, its effect has not been clearly demonstrated (Phillips et al., 2008b). Thirdly, behavioral and neurofunctional improvements observed after psychoeducation could also be a placebo effect as the patients consulted a therapist weekly during the 3-month interval. Future studies need to control this potential confounding effect.

4.4. Conclusion

The main findings of the present study revealed activation deficit of the inferior and superior prefrontal cortices in EBP in response to emotional conflict. The involvement of these regions in emotion regulation, inhibition and attention processing might underlie enduring affective impairments in EBP. Moreover, EBP presented abnormal recruitment of bilateral hippocampal and parahippocampal regions during negative valence processing. Over-activation of these limbic regions might be related to persistent emotional instability and reactivity in EBP. Together, these results suggest persistent imbalance between frontal-cognitive and limbic-emotional circuitry that might reflect dysfunctional emotion regulation mechanisms in BD, even during euthymic periods.

Moreover, we showed for the first time to our knowledge, that enduring functional abnormalities in EBP might be attenuated by psychoeducation. Increased IFG activity together with decrease paralimbic activity after psychoeducation suggest enhancement of emotional regulatory processes induced by this psychosocial intervention.

Futures studies are needed to characterize the pattern of functional connectivity between prefrontal and limbic regions in EBP and to evaluate how the patterns of connectivity could be modulated by psychoeducation. Additionally, it is also necessary to assess whether the positive effects of the psychoeducation are maintained overtime. The specificity of psychoeducation should be evaluated by comparing it to other different therapeutic programs and non-structured interventions.

Acknowledgments

This work was supported by research grants from the Grenoble University Hospital, the Grenoble Cognition Center, and the Health and Society research network from Pierre Mendès France University.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.07.007.

References

Almeida, J.R.C., Mechelli, A., Hassel, S., Versace, A., Kupfer, D.J., Phillips, M.L., 2009. Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging 174, 195–201.

Altamura, A.C., Buoli, M., Albano, A., Dell'Osso, B., 2010. Age at onset and latency to treatment (duration of untreated illness) in patients with mood and anxiety disorders: a naturalistic study. International Clinical Psychopharmacology 25, 172.

Altshuler, L., Bookheimer, S., Proenza, M.A., Townsend, J., Sabb, F., Firestine, A., Bartzokis, G., Mintz, J., Mazziotta, J., Cohen, M.S., 2005. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. American Journal of Psychiatry 162, 1211–1213.

Bauer, M., Glenn, T., Grof, P., Schmid, R., Pfennig, A., Whybrow, P.C, 2010. Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder? Psychopathology 43 (1-7).

Beaupré, M.G., Hess, U., 2005. Cross-cultural emotion recognition among canadian ethnic groups. Journal of Cross-Cultural Psychology 36, 355–370.

Bernhard, B., Schaub, A., Kümmler, P., Dittmann, S., Severus, E., Seemüller, F., Born, C., Forsthoff, A., Licht, R.W., Grunze, H., 2006. Impact of cognitive-psychoeducational interventions in bipolar patients and their relatives. European psychiatry 21, 81–86.
Blumberg, H.P., Leung, H.C., Skudlarski, P., Lacadie, C.M., Fredericks, C.A., Harris, B.C., Charney, D.S., Gore, J.C., Krystal, J.H., Peterson, B.S., 2003. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state-and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Archives of General Psychiatry 60, 601.
Cavanna, A.E., Trimble, M.R., 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain 129, 564–583.
Chen, C.H., Lennox, B., Jacob, R., Calder, A., Lupson, V., Bisbrown-Chippendale, R., Suckling, J., Bullmore, E., 2006. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. Biological Psychiatry 59, 31–39.
Chen, C.H., Suckling, J., Lennox, B.R., Ooi, C., Bullmore, E.T., 2011. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. Bipolar Disorders 13, 1–15.
Chen, C.H., Suckling, J., Ooi, C., Jacob, R., Lupson, V., Bullmore, E.T., Lennox, B.R., 2010. A longitudinal fMRI study of the manic and euthymic states of bipolar disorder. Bipolar Disorders 12, 344–347.
Clark, L., Kempton, M.J., Scarna, A., Grasby, P.M., Goodwin, G.M., 2005. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. Biological Psychiatry 57, 183–187.
Colom, F., Vieta, E., 2004. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. Bipolar Disorders 6, 480–486.
Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon, G., 2003a. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Archives of General Psychiatry 60, 402.
Colom, F., Vieta, E., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Goikolea, J.M., Gasto, C., 2003b. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. The Journal of Clinical Psychiatry 64, 1101.
Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Popova, E., Bonnin, C.M., Scott, J., 2009. Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. Journal of Affective Disorders 112, 30–35.
Costa, R.T., Rangé, B.P., Malagris, L.E.N., Sardinha, A., Carvalho, M.R., Nardi, A.E., 2010. Cognitive behavioral therapy for bipolar disorder. Expert Review of Neurotherapeutics 10, 1089–1099.
Cousson, F., Bruchon-Schweitzer, M., Quintard, B., Nuissier, J., Rascle, N., 1996. Analyse multidimensionnelle d'une échelle de coping: validation française de la wcc (ways of coping checklist). Psychologie Française 41, 155–164.
Cusin, C., Serretti, A., Lattuada, E., Mandelli, L., Smeraldi, E., 2000. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. Psychiatry Research 97, 217–227.
Delvecchio, G., Sugranyes, G., Frangou, S., 2012. Evidence of diagnostic specificity in the neural correlates of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. Psychological Medicine 1, 1–17.
Egner, T., Etkin, A., Gale, S., Hirsch, J., 2008. Dissociable neural systems resolve conflict from emotional versus nonemotional distracters. Cerebral Cortex 18, 1475–1484.
Ekman, P., Friesen, W.V., 1976. Pictures of Facial Affect. Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., Cohen, J., 1976. The global assessment scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Archives of General Psychiatry 33, 766.
Etkin, A., Egner, T., Peraza, D.M., Kandel, E.R., Hirsch, J., 2006. Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. Neuron 51, 871–882.
Even, C., Thuile, J., Kalck-Stern, M., Criquillion-Doublet, S., Gorwood, P., Rouillon, F., 2010. Psychoeducation for patients with bipolar disorder receiving lithium: short and long term impact on locus of control and knowledge about lithium. Journal of Affective Disorders 123, 299–302.
Favre, S., Aubry, J.M., Gex-Fabry, M., Ragama-Pardos, E., McQuillan, A., Bertschy, G., 2003. Translation and validation of a french version of the young mania rating scale (ymrs). L'Encéphale 29, 499.
First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W. (2002). Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders: SCID-I, Patients Edition. (SCID -I/P). Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
Foland-Ross, L.C., Altshuler, L.L., Bookheimer, S.Y., Eisenberger, N., Townsend, J., Thompson, P.M., 2008. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. Psychiatry Research: Neuroimaging 162, 27–37.
Foland-Ross, L.C., Bookheimer, S.Y., Lieberman, M.D., Sugar, C.A., Townsend, J.D., Fischer, J., Torrisi, S., Penfold, C., Madsen, S.K., Thompson, P.M., 2012. Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. NeuroImage 59, 738–744.
Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R., 1998. Event-related fMRI: characterizing differential responses. NeuroImage 7, 30–40.
Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Human Brain Mapping 2, 189–210.
Friston, K.J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R.N.A., Dale, A.M., 1999. Stochastic designs in event-related fMRI. NeuroImage 10, 607–619.
Goldstein, T.R., Obreja, M., Shamseddeen, W., Iyengar, S., Axelson, D.A., Goldstein, B.I., Monk, K., Hickey, M.B., Sakolsky, D., Kupfer, D.J., 2011. Risk for suicidal ideation among the offspring of bipolar parents: results from the bipolar offspring study (bios). Archives of Suicide Research 15, 207–222.
Hariri, A.R., 2012. The highs and lows of amygdala reactivity in bipolar disorders. American Journal of Psychiatry 169, 780–783.
Harvey, P.D., Greenberg, B.R., Serper, M.R., 1989. The affective lability scales: development, reliability, and validity. Journal of Clinical Psychology 45, 786–793.
Hassel, S., Almeida, J.R.C., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C.D., Fissell, K., Kupfer, D.J., Phillips, M.L., 2008. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. Bipolar Disorders 10, 916–927.
Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I., 2000. The distributed human neural system for face perception. Trends in Cognitive Sciences 4, 223–233.
Henry, C., M'Bailara, K., Poinsot, R., Falissard, B., 2007. Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders: multidimensional assessment of thymic states (mathys). L'Encéphale 33, 768.
Henry, C., Van den Bulke, D., Bellivier, F., Roy, I., Swendsen, J., M'Baïlara, K., Siever, L. J., Leboyer, M., 2008. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. Psychiatry Research 159, 1–6.
Honig, A., Hofman, A., Rozendaal, N., Dingemans, P., 1997. Psycho-education in bipolar disorder: effect on expressed emotion. Psychiatry Research 72, 17–22.
Houenou, J., Frommberger, J., Carde, S., Glasbrenner, M., Diener, C., Leboyer, M., Wessa, M., 2011. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. Journal of Affective Disorders.
Huxley, N., Baldessarini, R.J., 2007. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. Bipolar Disorders 9, 183–196.
Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., Keller, M.B., 2005. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. Archives of General Psychiatry 62, 1322.
Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J.M., Nazarian, B., Roth, M., Anton, J.L., Mazzola-Pomietto, P., 2009a. Remission from mania is associated with a decrease in amygdala activation during motor response inhibition. Bipolar Disorders 11, 530–538.
Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J.M., Nazarian, B., Roth, M., Mazzola-Pomietto, P., 2009b. Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging 173, 45–51.
Kalisch, R., 2009. The functional neuroanatomy of reappraisal: time matters. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 33, 1215–1226.
Kronhaus, D.M., Lawrence, N.S., Williams, A.M., Frangou, S., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Andrew, C.M., Phillips, M.L., 2006. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. Bipolar Disorders 8, 28–39.
Lagopoulos, J., Malhi, G.S., 2007. A functional magnetic resonance imaging study of emotional stroop in euthymic bipolar disorder. Neuroreport 18, 1583.
Larsen, R.J., Diener, E., 1987. Affect intensity as an individual difference characteristic: a review. Journal of Research in Personality 21, 1–39.
Lawrence, N.S., Williams, A.M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M.J., Andrew, C., Frangou, S., Ecker, C., Phillips, M.L., 2004. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. Biological Psychiatry 55, 578–587.
Leboyer, M., Kupfer, D., 2010. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. The Journal of Clinical Psychiatry 71, 1689–1695.
LeDoux, J.E., 2000. Emotion circuits in the brain. Annual Review of Neuroscience 23, 155–184.
Lindquist, K.A., Wager, T.D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., Barrett, L.F., 2011. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. Behavioral and Brain Sciences 173, 1–86.
Liu, J., Blond, B.N., van Dyck, L.I., Spencer, L., Wang, F.,Blumberg, H.P., 2012. Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. Bipolar Disorders.
Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Burdette, J.H., 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. NeuroImage 19, 1233.
Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Owen, A.M., Ivanovski, B., Shnier, R., Sachdev, P., 2007a. Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. Journal of Affective Disorders 97, 109–122.
Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Sachdev, P.S., Ivanovski, B., Shnier, R., 2005. An emotional stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. Bipolar Disorders 7, 58–69.
Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Sachdev, P.S., Ivanovski, B., Shnier, R., Ketter, T., 2007b. Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. Bipolar Disorders 9, 345–357.
Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugue, E., Daban, C., 2004. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disorders 6, 224–232.
Mayberg, H.S., 2009. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. The Journal of Clinical Investigation 119, 717.
Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., 1999. Reciprocal limbic-cortical

function and negative mood: converging pet findings in depression and normal sadness. American Journal of Psychiatry 156, 675–682.
Michalak, E.E., Yatham, L.N., Wan, D.D., Lam, R.W., 2005. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact. Canadian Journal of Psychiatry 50, 95–100.
Miklowitz, D.J., 2008. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. The American Journal of Psychiatry 165, 1408.
Miklowitz, D.J., Scott, J., 2009. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. Bipolar Disorders 11, 110–122.
Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. The British Journal of Psychiatry 134, 382–389.
Nelson, H.E., 1982. The Nelson Adult Reading Test (nart) Manual. NFER-Nelson, Windsor, England.
Ochsner, K.N., Gross, J.J., 2007. The neural architecture of emotion regulation. Handbook of Emotion Regulation, pp. 87–109.
Pellet, J., Bobon, D., Mormont, I., Lang, F., Massardier, A., 1981. Etude princeps de validation française de la madrs, sous échelle de dépression de la cprs. Compte rendu du congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française: Paris, Masson.
Perry, A., Tarrier, N., Morriss, R., McCarthy, E., Limb, K., 1999. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. British Medical Journal 318, 149–153.
Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., Liberzon, I., 2002. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in pet and fMRI. NeuroImage 16, 331–348.
Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. Biological Psychiatry 54, 515–528.
Phillips, M.L., Ladouceur, C.D., Drevets, W.C., 2008a. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Molecular Psychiatry 13, 833–857.
Phillips, M.L., Travis, M.J., Fagiolini, A., Kupfer, D.J., 2008b. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. The American Journal of Psychiatry 165, 313.
Ridderinkhof, K.R., van den Wildenberg, W.P.M., Segalowitz, S.J., Carter, C.S., 2004. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. Brain and Cognition 56, 129–140.
Robbins, T.W., 2007. Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 362, 917–932.
Robinson, J.L., Monkul, E.S., Tordesillas-Gutierrez, D., Franklin, C., Bearden, C.E., Fox, P.T., Glahn, D.C., 2008. Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: evidence for prefrontal hyperactivation. Psychiatry Research: Neuroimaging 164, 106–113.
Rouget, B.W., Aubry, J.M., 2007. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. Journal of Affective Disorders 98, 11–27.
Smith, C.S., Reilly, C., Midkiff, K., 1989. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. Journal of Applied Psychology 74, 728.
Soreca, I., Frank, E., Kupfer, D.J., 2009. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? Depression and Anxiety 26, 73–82.
Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P.R., Jacobs, G.A., 1993. Manuel de l'inventaire d'anxiété état-trait forme y (stai-y). Adapté par M. Bruchon-Schweitzer et I. ECPA, Paulhan. Paris.
Spreen, O., Strauss, E., 1998. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. Oxford University Press, USA.
Stafford, N., Colom, F., 2013. Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting. Acta Psychiatrica Scandinavica 127, 11–18.
Strakowski, S.M., Adler, C.M., Almeida, J., Altshuler, L.L., Blumberg, H.P., Chang, K.D., DelBello, M.P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M.L., 2012. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disorders 14, 313–325.
Strakowski, S.M., Adler, C.M., Holland, S.K., Mills, N., DelBello, M.P., 2004. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. Neuropsychopharmacology; Neuropsychopharmacology.
Strakowski, S.M., Adler, C.M., Holland, S.K., Mills, N.P., DelBello, M.P., Eliassen, J.C., 2005a. Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting stroop interference task. American Journal of Psychiatry 162, 1697–1705.
Strakowski, S.M., Delbello, M.P., Adler, C.M., 2005b. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Molecular Psychiatry 10, 105–116.
Strakowski, S.M., Eliassen, J.C., Lamy, M., Cerullo, M.A., Allendorfer, J.B., Madore, M., Lee, J.H., Welge, J.A., DelBello, M.P., Fleck, D.E., 2011. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. Biological Psychiatry 69, 381–388.
Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology 18, 643–662.
Surguladze, S.A., Marshall, N., Schulze, K., Hall, M.H., Walshe, M., Bramon, E., Phillips, M.L., Murray, R.M., McDonald, C., 2010. Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. NeuroImage 53, 58–64.
Swann, A.C., Anderson, J.C., Dougherty, D.M., Moeller, F.G., 2001. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. Psychiatry Research 101, 195–197.
Swartz, H.A., Frank, E., 2001. Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy? Bipolar Disorders 3, 11–22.
Thompson, J.M., Gallagher, P., Hughes, J.H., Watson, S., Gray, J.M., Ferrier, I.N., Young, A.H., 2005. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. The British Journal of Psychiatry 186, 32–40.
Thompson, K., Kulkarni, J., Sergejew, A.A., 2000. Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (mars) for the psychoses. Schizophrenia Research 42, 241–247.
Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C.M., Baldessarini, R.J., Strakowski, S.M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., Cohen, B.M., 2000. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. American Journal of Psychiatry 157, 220–228.
Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Sanchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J. M., Salamero, M., Vieta, E., 2006. Cognitive impairment in bipolar II disorder. The British Journal of Psychiatry 189, 254–259.
Totterdell, P., Kellett, S., 2008. Restructuring mood in cyclothymia using cognitive behavior therapy: an intensive time-sampling study. Journal of Clinical Psychology 64, 501–518.
Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. NeuroImage 15, 273–289.
Undurraga, J., Baldessarini, R.J., Valenti, M., Pacchiarotti, I., Vieta, E., 2011. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. The Journal of Clinical Psychiatry.
Van der Schot, A., Kahn, R., Ramsey, N., Nolen, W., Vink, M., 2010. Trait and state dependent functional impairments in bipolar disorder. Psychiatry Research 184, 135.
Wager, T.D., Davidson, M.L., Hughes, B.L., Lindquist, M.A., Ochsner, K.N., 2008. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. Neuron 59, 1037–1050.
Wechsler, D., 1997. Wais-III: Wechsler Adult Intelligence Scale—third ed.: Administration and Scoring Manual. The Psychological Corporation, San Antonio.
Wessa, M., Houenou, J., Paillère-Martinot, M.L., Berthoz, S., Artiges, E., Leboyer, M., Martinot, J.L., 2007. Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/nogo task. American Journal of Psychiatry 164, 638–646.
Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. The British Journal of Psychiatry 133, 429–435.
Zanello, A., Weber, R.B., Gex-Fabry, M., Maercker, A., Guimon, J., 2006. Validation of the QFS measuring the frequency and satisfaction in social behaviours in psychiatric adult population. L'Encéphale 32, 45–59.
Zaretsky, A., 2003. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. Bipolar Disorders 5, 80–87.
Zaretsky, A., Lancee, W., Miller, C., Harris, A., Parikh, S.V., 2008. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? Canadian Journal of Psychiatry 53, 441–448.

Supplementary Materials

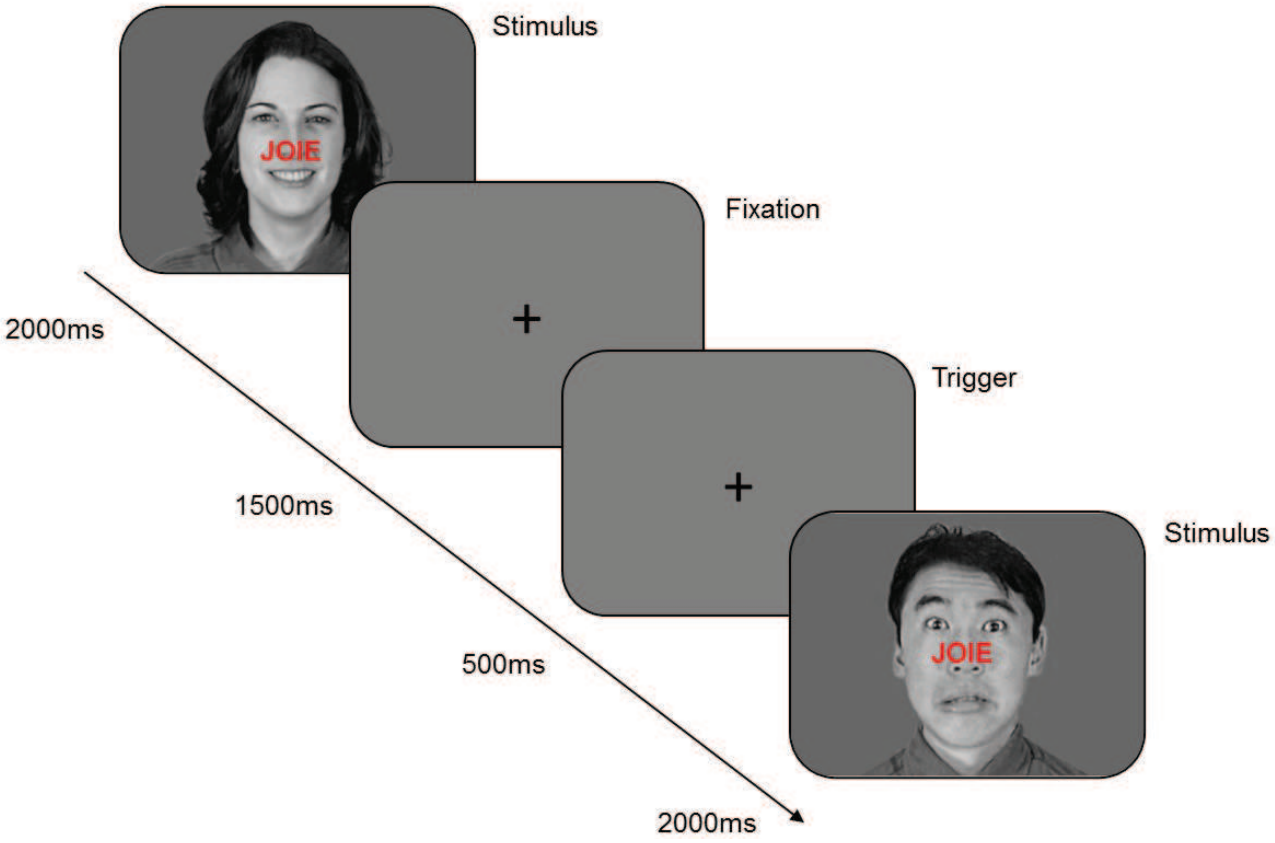
Table S1: Neuropsychological scores before (t1) and after (t2) psychoeducation. Note: Data are reported as mean (SD).

Scale	t1	t2
	M (SD)	M (SD)
Color-word Stroop test	-1.4 (4.5)	1.6 (4.7)
Trail Making Test – Part A (sec)	26.5 (8.3)	26.7 (8.4)
Trail Making Test – Part B (sec)	72.8 (39.1)	59.5 (22.5)
Verbal fluency – Phonologic	28.1 (9.9)	23.5 (7.5)
Verbal fluency – Semantic	36.2 (10.7)	37.0 (9.7)
Symbols sub-test (WAIS-R)	34.1 (7.5)	36.5 (7.4)
Codes sub-test (WAIS-R)	74.1 (12.3)	77.7 (17.7)
Processing speed (WAIS-R)	103.5 (11.9)	106.0 (13.7)
Recognition test of emotional facial expressions:		
Happy	6.4 (0.9)	6.5 (0.7)
Sad	4.8 (6.6)	4.8 (1.2)
Disgust	1.6 (0.6)	6.7 (0.7)
Fear	4.2 (2.0)	4.4 (1.6)
Surprise	6.5 (0.7)	6.2 (0.8)
Angry	6.1 (0.8)	5.8 (0.8)
Neutral	6.85 (0.38)	6.4 (1.4)
Total errors	7.5 (4.2)	8.2 (2.7)

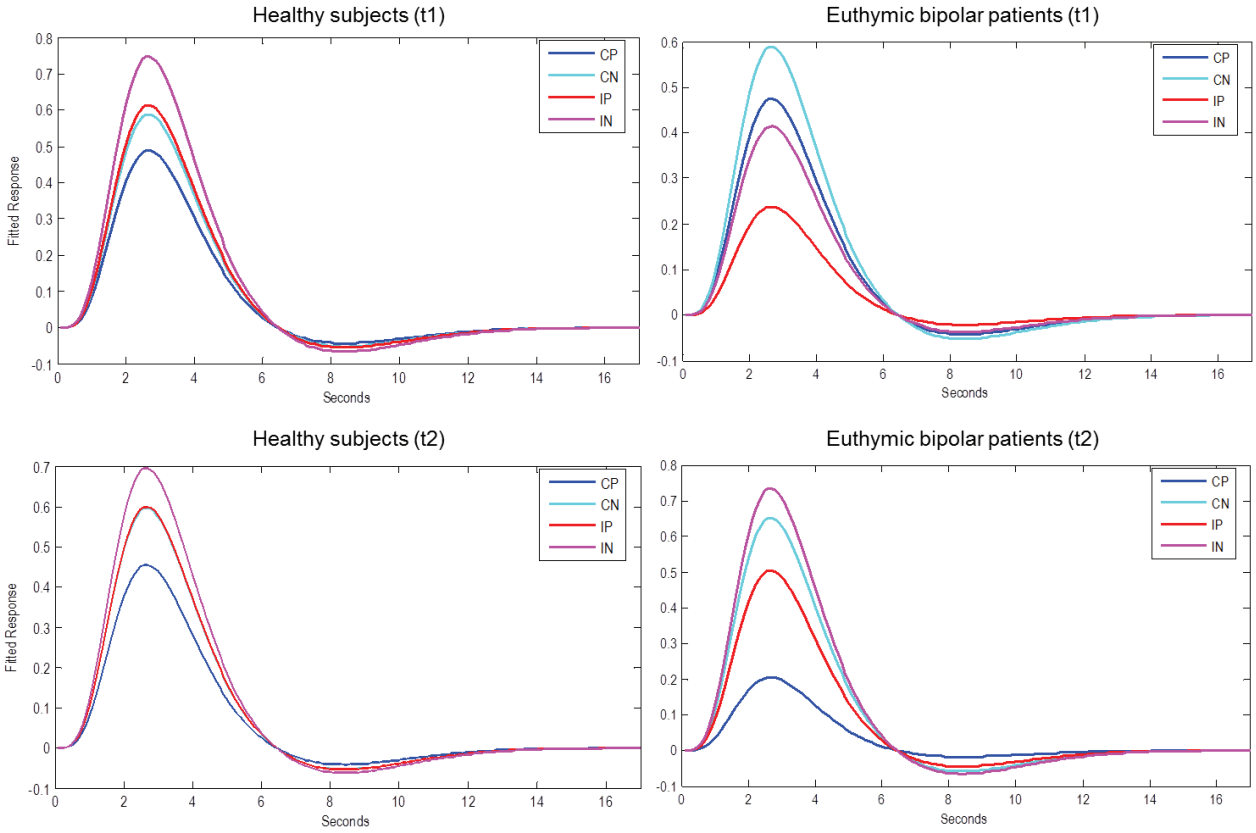
Table S2: Content of the psychoeducation program as recommended by the FondaMental Foundation. The program is composed of 12 two-hour sessions. Each session approaches a specific theme and is conducted by a trained psychiatrist and/or psychologist.

Sessions	Content
1	Generalities about the bipolar disorders
2	Manic, hypomanic and mixed states
3	Depressions states
4	Vulnerability to bipolar disorders
5	Early detection of new episodes
6	Euthymic state
7	Comorbidities
8	Pharmacological treatments
9	Consequences of treatment discontinuation
10	Psychological supports
11	Announcement of the disorder
12	Managing bipolar disorder in everyday life

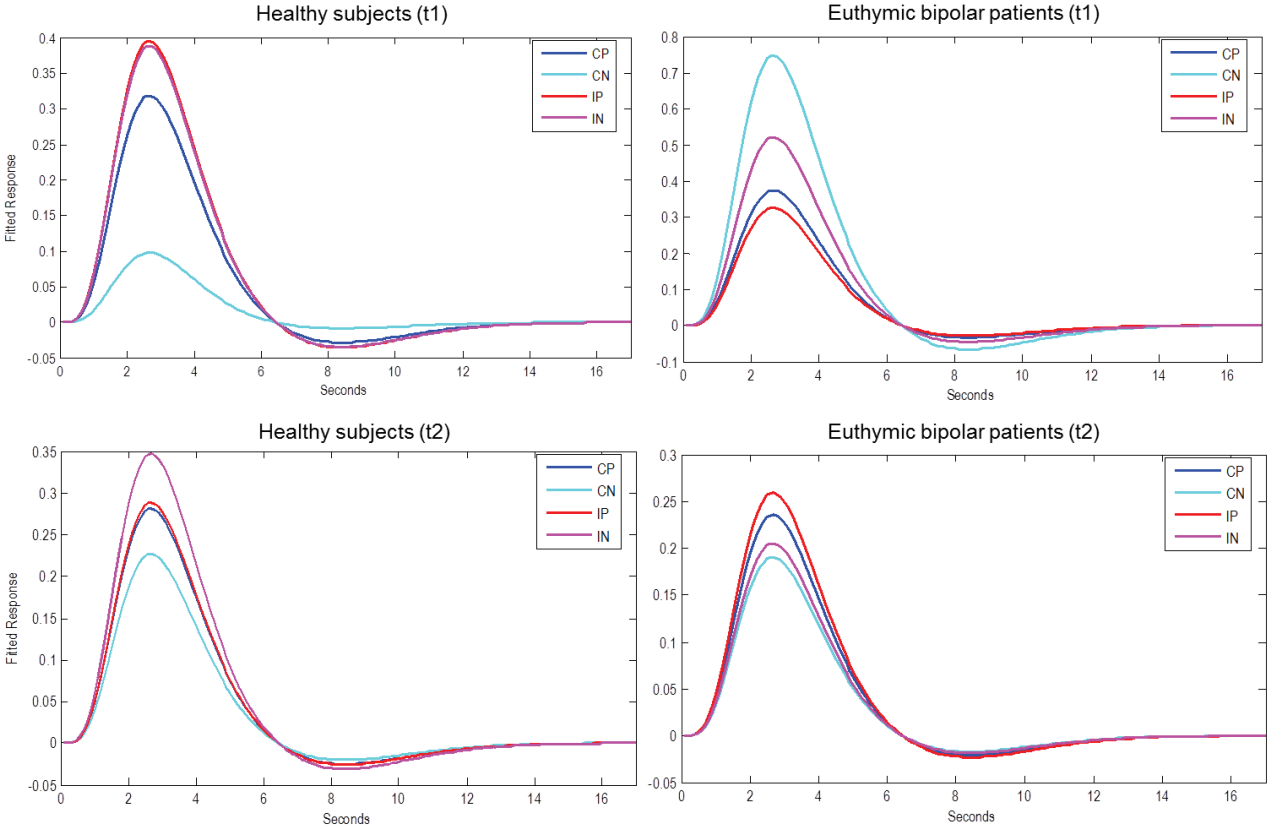
Supplementary Fig. S1. Example of two successive trials during the fMRI experiment illustrating a congruent stimulus with positive valence (CP) followed by an incongruent stimulus with negative valence (IN). A central fixation cross was presented during inter-stimulus interval.



Supplementary Fig. S2. Illustration of the HRF of the right inferior frontal gyrus at [48 35 13] according to each experimental condition, for both groups, at *t*1 and *t*2. CP=Congruent Positive; CN=Congruent Negative; IP=Incongruent Positive; IN=Incongruent Negative.



Supplementary Fig. S3. Illustration of the HRF of the right hippocampus/parahippocampal gyrus at [24 −35 −11] according to each experimental condition, for both groups, at *t*1 and *t*2. CP=Congruent Positive; CN=Congruent Negative; IP=Incongruent Positive; IN=Incongruent Negative.



1.2. Synthèse de l'étude 1

Cette première étude IRMf nous a permis de mettre en évidence chez les patients BP :

1) Une déficit d'activation du gyrus frontal inférieur (GFI), droit en particulier, lors du traitement du conflit émotionnel et une hyperactivation de l'hippocampe en réponse à l'émotion de peur par rapport à l'émotion de joie.

2) Une augmentation de l'activité du GFI droit et une diminution de l'activité de l'hippocampe suite à la participation au programme de psychoéducation.

Les anomalies fonctionnelles des régions fronto-limbiques chez les patients BP euthymiques semblent ainsi perdurer au-delà des phases aigues de la maladie et pourraient sous-tendre les symptômes résiduels (cognitifs et émotionnels) chez ces patients.

La modulation de l'activité de ces régions suite la participation à un programme de psychoéducation de 12 semaines pourrait refléter une amélioration de la régulation émotionnelle chez ces patients après cette intervention. En effet la concomitante augmentation de l'activité préfrontale avec la diminution de l'activité limbique (de l'hippocampe) pourrait traduire une amélioration de contrôle cognitif, frontal, sur la réactivité émotionnelle, limbique.

En outre, au niveau comportemental, l'utilisation de cette tâche ne nous a pas permis de mettre en évidence un effet d'interférence accru chez les patients BP. Cette absence de résultat pourrait être liée à la non-distinction des essais de « haut conflit émotionnel » (i.e., essai incongruent précédé d'un essai congruent), des essais de « bas conflit émotionnel » (i.e., essai incongruent précédé d'un essai incongruent). L'étude suivante aura pour but de distinguer ces deux types d'essais, impliquant des processus cognitifs et des systèmes cérébraux distincts (Etkin et al., 2006).

2. Conflit cognitivo-émotionnel : Etude 2 (Article 2)

2.1. Présentation de l'étude 2

Dans cette étude nous avons utilisé une tâche de SE similaire à l'étude 1. Nous l'avons cependant modifiée afin de dissocier les processus de *monitoring* et de *résolution* du conflit émotionnel (Etkin et al., 2006). En effet, lors de tâches de Stroop classique (i.e. mot-couleur), il a été montré que le temps de réaction pour les essais incongruents est plus court lorsque l'essai précédent est également incongruent ; alors qu'il est plus long lorsque l'essai précédent est congruent (Kerns et al., 2004; Egner & Hirsch, 2005). Ces résultats suggèrent que le conflit généré en réponse à un essai incongruent « pré-active » en quelque sorte un mécanisme permettant d'améliorer la résolution du conflit si l'item suivant est également incongruent. Ainsi, les essais incongruents peuvent être de deux types : ceux permettant une « bonne » résolution du conflit, (i.e., précédés d'un essai incongruent) ; (« *high conflict résolution* » – HR) et ceux entrainant une résolution du conflit moindre, i.e., précédés d'un essai congruent (« *low conflict resolution* » – LR).

Les régions cérébrales qui sont davantage activées pour les essais LR que pour les essais HR sous-tendraient le monitoring (ou génération) du conflit émotionnel, alors que les régions cérébrales qui sont davantage activées pour les essais HR que pour les essais LR seraient davantage impliquées dans la résolution du conflit émotionnel. Etkin et al. (2006) ont ainsi mis en évidence chez les sujets sains une implication plus importante de l'amygdale, du CPFDL et du CPFDM dans le monitoring du conflit émotionnel, alors que la résolution du conflit émotionnel est davantage associée à l'activation du CCA rostral. De plus, ces auteurs ont montré que l'activation du CCA rostral était prédite par l'activation cérébrale lors du monitoring (CPFDL, CPFDM et amygdale) et qu'elle était accompagnée d'une diminution simultanée de l'activité de l'amygdale, suggérant ainsi que le conflit émotionnel est résolu par un contrôle « top-down » de l'activité de l'amygdale par le CCA rostral.

Dans l'étude 2, 14 patients BP euthymiques et 13 sujets sains appariés (groupe Philips) ont effectué la tâche de SE modifié. Deux contrastes d'intérêt ont été définis lors des analyses IRMf : (i) contraste « Monitoring » (LR > HR) ; (ii) contraste « Resolution » (HR > LR). Dans un premier temps, nous avons utilisé ces contrastes d'intérêt afin d'identifier les différences d'activité cérébrales fonctionnelles entre les patients BP et les sujets sains lors du monitoring

et de la résolution du conflit émotionnel. Dans un second temps, nous avons effectué une analyse PPI (« *psychophysiological interaction analysis* », voir ANNEXE II) avec le CPFDL comme région « seed ». Cette analyse nous a permis d'identifier les différences de connectivité cérébrale fonctionnelle entre les patients BP et les sujets sains lors de la tâche.

Dans cette étude, nous avons supposé que le déficit de régulation émotionnelle dans le TB devrait se traduire par un manque de contrôle « top-down » ces patients lors de cette tâche. Nous avons ainsi émis l'hypothèse que l'activité du CPFDL et du CPFDM devrait être atténué chez les patients BP par rapport aux sujets sains lors du monitoring du conflit émotionnel. De plus, nous nous attendions à observer un déficit d'activation du CCA, ainsi qu'une hyperactivation de l'amygdale la de la résolution du conflit chez les patients par rapport aux sujets sains.

La description détaillée de l'étude 2 et les résultats s'y rapportant sont présentés sous forme d'un article inséré ci-après :

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Baciu, M. Cerebral correlates of emotional conflict processing in euthymic bipolar patients: A functional connectivity study (in prep.).

ETUDE 2

Cerebral Correlates of Emotional Conflict Processing in Euthymic Bipolar Patients: A functional Connectivity Study

Pauline Favre[a,*], Mircea Polosan[b,c], Cédric Pichat[a], Thierry Bougerol[b,c] & Monica Baciu[a]

[a]Univ. Grenoble Alpes, LPNC, F-38040 Grenoble
[a]CNRS, LPNC UMR 5105, F-38040 Grenoble
[b]Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Pôle Psychiatrie et Neurologie, Centre Expert en Troubles Bipolaires, Université Joseph Fourier, Grenoble, France
[c]Univ. Grenoble Alpes, GIN, F-38000 Grenoble, France
[c]INSERM, GIN, F-38000 Grenoble, France
[c]CHU de Grenoble, GIN, F-38000 Grenoble, France

Abstract

Patients with bipolar disorder experience cognitive and emotional impairment that may persist even during euthymic state of the disease. These persistent symptoms in bipolar patients (BP) are characterized by disturbances of emotion regulation and related fronto-limbic brain circuitry. The present study aims to investigate the modulation of fronto-limbic activity and connectivity in BP by the processing of emotional conflict. Functional connectivity was determined by means of psychophysiological interaction approach. Fourteen euthymic BP and 13 matched healthy subjects (HS) underwent functional magnetic resonance imaging while performing a word-face emotional Stroop task designed to dissociate the monitoring and generation of emotional conflict from its resolution. Differential cerebral activation between HS and BP were obtained during conflict monitoring and conflict resolution. Relative to HS in terms of behavioral performances, BP were slower to process incongruent stimuli, reflecting a larger behavioral interference during emotional Stroop. Furthermore, BP presented decreased activation of the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during emotional conflict monitoring and a lack of bilateral deactivation of amygdala during conflict resolution, classically reported in healthy subjects. In terms of connectivity, patients showed abnormal positive connectivity between the right DLPFC and subgenual anterior cingulate cortex (sgACC), posterior cingulate cortex (PCC) and left superior fontal gyrus during conflict monitoring. Overall, our results highlighted abnormal processing of emotional conflict, particularly of conflict generation and monitoring in euthymic BP. This impairment may be subtended by the decrease of DLPFC activity and the increase of connectivity within regions belonging to the default mode network. These results could be interpreted as a difficulty to switch attention between internally and externally-oriented situations, a key feature of the pathophysiology of this disorder.

Key words: Bipolar disorder, emotional conflict, functional neuroimaging, functional connectivity, dorsolateral prefrontal cortex, default mode network.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a severe mood disorder characterized by alternating manic and depressed periods that could be punctuated by inter-critic intervals without extreme mood symptoms, namely euthymic periods. Nevertheless, in euthymic periods, bipolar patients (BP) are not free residual mood disturbances that may precipitate or predict the occurrence of a new acute thymic episode (Judd et al., 2005; Tohen et al., 2009). Residual symptoms of euthymic states are especially characterized by enhanced emotional reactivity (Henry et al., 2008; M'Bailara et al., 2009) and executive functions deficits (Martínez-Arán et al., 2004; Manove & Levy, 2010). Indeed, numerous neuropsychological studies highlighted persistent impairments in emotional and cognitive processes in euthymic BP but the cerebral correlates and mechanisms of these impairments are still unclear (Strakowski et al., 2012; Phillips & Swartz, 2014). The dissociation of cerebral abnormalities reflecting trait pathophysiological mechanisms of BD vs. state cerebral dysfunctions related to acute mood periods is essential for a better understanding and management of this disorder.

In the past decades, many functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have sought to identify brain abnormalities that may underlie the BD. They robustly showed impairment of frontal and limbic regions during both emotional and cognitive tasks (Chen et al., 2011; Houenou et al., 2011; Townsend & Altshuler, 2012), suggesting emotional regulation and homeostasis disturbances (Phillips et al., 2008; Strakowski et al., 2012; Phillips & Swartz, 2014). According to Phillips et al. (2008)'s model of automatic and voluntary emotional regulation in BP, authors highlighted abnormalities within the ventral system, specifically in the left ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) which may be responsible for automatic emotion dysregulation in these patients. To investigate emotional regulation sub-processes, different cognitive paradigms have been proposed. Among them, the emotional Stroop tasks were used to examine the neural systems implicated in the automatic attentional control of emotion. In a classical emotional Stroop, participants are required to identify the color of written words (or the number of stimuli in the counting Stroop), which could be either neutral or emotionally salient. Thus, the emotional Stroop assesses the ability of emotional information to implicitly divert the attention from the main task. In healthy subjects (HS), the emotional Stroop has been associated, inter alia, with activation of left rostral anterior cingulate cortex (ACC) (Whalen et al., 1998), while counting Stroop rather recruits a larger network including rostral ACC, dorsolateral prefrontal (DLPFC), dorsomedial prefrontal (DMPFC) and orbitofrontal (OFC) cortices (Blair et al., 2007). Compared to HS, euthymic BP showed decreased VMPFC activity during the emotional Stroop tasks (Malhi et al., 2005; Lagopoulos & Malhi, 2007).

A modified emotional Stroop paradigm allowing a direct assessment of the emotional conflict processing similarly to a classic Stroop task (Stroop, 1935), was recently developed (Etkin et al., 2006). This task consists of identifying the emotional expression of fearful and joyful faces while ignoring the emotional word, which can be congruent or incongruent with the facial expression (i.e., "Happy" or "Fear"). In a previous study which compared euthymic vs. HS, by using this word-face emotional Stroop task, we obtained decreased activation of the ventrolateral prefrontal (VLPFC) during the emotional conflict processing (i.e., in incongruent vs. congruent stimuli) (P. Favre et al., 2013). Another recent study used this task in BP experiencing different mood phases (Rey et al., 2014) and revealed decreased lateral prefrontal activity in response to emotional conflict processing in hypomanic, depressive and euthymic phases) but significantly more severe during hypomania than during depression. Interestingly, authors showed that, unlike HS, in response to incongruent trials, BP exhibited *deactivation* of several areas belonging to the default mode network (DMN), including the rostral ACC in euthymia, hippocampus during depression and posterior cingulate cortex (PCC) during hypomania.

Otherwise, by using Stroop tasks it has been suggested that the sequence of trials (congruent, incongruent) is important to consider. Indeed, in terms of Reaction Time, it has been shown that processing of incongruent trials was faster if they were preceded by incongruent trials but slower if preceding trials were congruent (Kerns et al., 2004; Egner & Hirsch, 2005). These findings might suggest that the conflict generated in response to incongruent trial "activates" a mechanism to improve the resolution of the conflict on the next incongruent trial (Botvinick et al., 2001). Consequently, incongruent stimuli could further be subdivided into implicitly high conflict resolution trials (HR), where incongruent stimuli are preceded

by incongruent stimuli, and implicitly low conflict resolution trials (LR), where incongruent stimuli are preceded by congruent stimuli. The distinction between these two types of trials allow to assess separately the conflict *monitoring* or generation, which may leads to increase cerebral activation for LR trials, and the *resolution* of the conflict, which would be reflected by increased activation for HR trials (Botvinick et al., 2001). In HS, Etkin et al. (2006) demonstrated greater involvement of the amygdala, the DLPFC and DMPFC during emotional conflict monitoring, while the conflict resolution was further associated with activation of the rostral ACC. In addition, these authors showed that activation of the rostral ACC was predicted by brain activation during monitoring and was accompanied by simultaneously decreased activity of the amygdala, suggesting that emotional conflict is resolved by a "top-down" control exerted by the rostral ACC on the amygdala.

In the current study, we aimed at investigating the automatic emotion regulation processing in euthymic BP by using an emotional Stroop paradigm conceived to distinguish the monitoring from the resolution of emotional conflict. We assume that disturbances of emotion regulation processing reported previously in BD could result from a lack of "top-down" modulation of limbic areas involved in emotional arousal and generation by the frontal regions involved in the cognitive control during conflict monitoring and resolution. Therefore, we assessed regional activation and functional connectivity during emotional conflict processing in euthymic BP compared to HS. We hypothesized that compared to HS, euthymic BP would show (a) decreased activation of the lateral prefrontal cortex, during emotional conflict monitoring and (b) decreased activation of the rostral ACC and increased activation of the amygdala, during conflict resolution. Based on previous results (P. Favre et al., 2014; Rey et al., 2014) we also (c) expect abnormal activity of DMN and (d) abnormal interaction between two cerebral networks, one related to emotional conflict and DMN.

2. Methods

2.1. Participants

Fourteen euthymic BP (mean of age ± SD: 44.1 ± 9.6 years, 8 females) and 13 HS matched on age and gender (mean of age 44.1 ± 10.8 years, 9 females) were included in the study. All participants were right-handed and had equivalent education level. Mood symptoms in BP were evaluated with the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979; Pellet et al., 1981) and Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978; S. Favre et al., 2003). Patients were included in the study if they reported having been euthymic for at least one month prior to scanning and if they had an MADRS's score < 15 and an YMRS's score < 7 (Table 1). All patients were diagnosed for bipolar disorder (BD) by an experienced psychiatrist according to DSM IV criteria for BD and confirmed by using the French version of the Structured Clinical Interview (SCID) for DSM IV (First et al., 2002). Five BD patients were diagnosed with type I BD, six with type II and two with "not otherwise specified" BD type. The mean age of illness onset was 28.0 ± 9.0 years and the mean duration of the illness was 16.1 ± 11.1 years. Two patients were medication-free and the others received different combinations of drugs including lithium (64%), anticonvulsants (43%), antidepressants (21%) and atypical antipsychotic agents (7%).

Table 1. Demographic and clinical information of healthy subjects and euthymic bipolar patients.

	BP		HS	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	44.07	9.63	44.08	10.85
Gender (% female)	64%	-	69%	-
Age of illness onset (years)	27.96	8.96	-	-
Duration of the illness (years)	16.08	11.10	-	-
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	7.61	5.01	-	-
Young Mania Rating Scale (YMRS)	2.92	3.17	-	-
Past depressive episodes	4.00	3.55	-	-
Past hypomanic episodes	4.00	3.21	-	-
Past manic episodes	1.75	1.49	-	-
Positive history of psychotic symptoms	46%	-	-	-

For all of participants exclusion criteria included: history of alcohol or drug abuse; current or past neurological and/or medical diseases affecting cognition; history of head trauma with loss of consciousness; metal implants. Additional exclusion

criteria were (1) for EBP: any current other Axis I psychiatric disorder and sismotherapy during the precedent year; (2) for HS: past or present psychiatric disorder and family history of psychiatric disorders, as well as any medical treatment affecting cerebral activity. The controls subjects were selected and included in the study after an interview with a psychiatrist (PI), and according to the SCID. After complete description of the study was given to the subjects, written informed consents were obtained. The study was approved by the local Hospital Ethic Committee (n° AU 898/2011).

2.2. Stimuli and Task

We used a modified version of the word-face emotional Stroop task developed by Etkin et al. (2006). In the original version, Etkin et al. (2006) used emotional facial stimuli from "pictures of facial affect" database (Ekman & Friesen, 1976). Our stimuli were different from those used by Etkin et al. and they were extracted from more recent database: the "Montreal set of facial display of emotion" (MSFDE) (Beaupré & Hess, 2005). In order to build sets of stimuli, twenty-five grayscale faces with different identities, expressing happy or fear emotions, were selected, specifically 12 male faces and 13 female faces, who represented African, Asian, Caucasian or Hispanic ethnicity. Each congruent and incongruent stimulus were built by using a happy or a fearful face on top of which we superimposed the French word "*joie*" (happy) or "*peur*" (fear) written in capital letters and red color (see Figure 1). Similarly to Etkin et al. (2006), we also manipulated the amount of emotional conflict in the incongruent condition. We distinguished incongruent trials preceded by an incongruent trial, allowing a more precise resolution of the emotional conflict (i.e., high conflict resolution - HR), from those preceded by a congruent stimulus, resulting in a less precise resolution of the emotional conflict (i.e., low conflict resolution - LR) (Figure 1). According to congruency "current vs. previous trial" we obtained four types of experimental conditions: current incongruent – previous congruent (low resolution - LR); current incongruent – previous incongruent (high resolution - HR); current congruent – previous congruent (no conflict 1 – NC1); current congruent – previous incongruent (no conflict 2 – NC2). Twenty-five different stimuli per condition were presented (i.e., 100 stimuli for the entire experiment). The identity, gender and origin of presented faces were randomized within conditions.

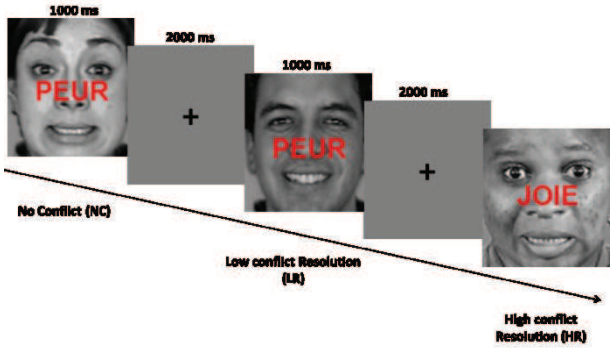


Figure 1. Example of two successive trials presented in word-face emotional Stroop. Stimuli can be either congruent or incongruent according to the valence of facial expression (i.e., joyful or fearful) and the valence of the word written across them (i.e., joie: happy or peur: fear). High conflict resolution trials consist of incongruent stimuli preceded by incongruent stimuli; Low conflict resolution trials consist of incongruent stimuli preceded by congruent stimuli; No conflict trials consist of congruent stimuli preceded by either congruent (NC1) or incongruent stimuli (NC2) (not shown in the figure).

To perform the task, participants were instructed to identify as accurately and rapidly as possible the emotional expression of faces while ignoring the associated word. They gave responses by pressing a response key with two buttons with their dominant hand, corresponding to the two possibilities (happy and fear). For each stimuli and each participant, accuracy (% correct responses) and response time (ms) were recorded throughout the duration of stimulus presentation and inter-stimulus interval (for 2500 ms duration). Before the fMRI acquisition, participants were trained to perform the task with different stimuli that those used during the experiment.

A pseudo-randomized event-related fMRI paradigm has been optimized (Friston et al., 1999) for 100 events (25 for each condition) and 45 additional null-events. The null-events were added in order to provide appropriate baseline measure (Friston et al., 1999) and were represented by a black fixation cross displayed in the center of the grey screen. All conditions were evaluated during one functional run in an fMRI session. The duration of each trial was 3000 ms (1000 ms stimulus presentation and 2000 ms additional fixation cross). The presentation order of stimuli was counterbalanced across participants, according to three possibilities provided by the optimization. The total duration of the run was 7min 25s.

2.3. MRI acquisition

MR images were acquired in a whole-body 3T MR scanner (Achieva 3.0 TX Philips, Grenoble MRI facility IRMaGE). Functional images were acquired with the manufacturer-provided gradient-echo/T2* weighted EPI sequence. Thirty-seven adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in interleaved mode. Slice thickness was 3.75 mm. During the functional run, the cerebral volume was measured 174 times. The in-plane voxel size was 3 x 3 mm (216 × 216 mm field of view acquired with 72 × 72 pixels data matrix; reconstructed with to zero filing to 128 × 128 pixels). The main sequence parameters were TR= 2.5s, TE= 30ms and flip angle= 77°. Finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired by using a turbo field echo (TFE) sequence (field of view= 224 × 256 × 176 mm; resolution: 0.8 × 0.8 × 0.8 mm; acquisition matrix: 280 × 320 × 220 pixels).

2.4. Data analyses

2.4.1. Behavioral data analysis

Two separate analyses of variance (ANOVA) were performed, one on accuracy (%CR) and another one on the mean response time (RT) for correct responses. The two ANOVAs included the following factors: Condition (NC1, NC2, LR, HR) as a within-subject factor, and Group (BP, HS) as a between-subject factor. Behavioral results are reported at $P < 0.05$ threshold.

2.4.2. fMRI data analysis

FMRI analyses were performed by using the SPM8 software package (Welcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK), running on Matlab 7.9 (R2009b) (Mathworks, Natick, MA, USA). Brain regions involved in different contrasts were labeled by means of macroscopic parcellation of the MNI single subject reference brain (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

Functional images were first time-corrected (slice timing), and realigned using rigid body transformations. The T1-weighted anatomical volume was coregistered to mean image created by the realignment procedure and was normalized to the MNI space using a tri-linear interpolation. The anatomical normalization parameters were then used for the normalization of functional volumes. Finally, all functional images were smoothed using 8-mm full-Width at half maximum Gaussian.

For each participant, experimental conditions (LR, HR, NC1, NC2) were modeled using the General Linear Model (GLM) (Friston et al., 1995). The six realignment parameters were also included as covariate of no interest. The blood-oxygen-level dependence response for each event was modeled using a canonical form of the hemodynamic response function (HRF). Before estimation, a high-pass filtering with a cutoff period of 128s was applied.

The first level analysis (individual level) consisted of two contrast effects: (1) *Monitoring* contrast [LR > HR], to identify cerebral regions involved in the generation of the emotional conflict; (2) *Resolution* contrast [HR > LR], to identify cerebral regions involved in the resolution of the emotional conflict.

At a second level, random-effect between-group analyses were conducted using two-sample *t*-tests (Friston et al., 1998). EBP and HS cerebral activity was compared according to the two main contrasts defined at individual level (i.e., *Monitoring* and *Resolution*). The resulting activation maps were thresholded at $P < 0.001$ (uncorrected) with a minimum cluster size of 10 voxels. Given our a priori hypothesis that particular regions would be affected in BP, the groups were also compared using small volume correction (SVC) to the GLM targeting fronto-limbic regions as mentioned in the introduction. To define these regions, the AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) in the WFU PickAtlas toolbox (Maldjian et al., 2003) was used. A family-wise error (FWE) correction threshold of $p < 0.05$ within the SVC was used to determinate significant results from these tests.

We additionally conducted a ROI-analysis to examine the amygdala activity, as we had *a priori* hypothesis for its involvement in this task and in the physiopathology of BD. Left and right amygdala from the AAL atlas were defined through the WFU pickatlas toolbox. For each ROI and each participant, the percent of MR signal change was extracted and the values were included into an analysis of variance (ANOVA) with LR vs. HR trials as within-subject factor and HS vs. EBP as between-subject factor. This analysis allowed assessing differences in amygdala reactivity between groups and according to its possible role in monitoring and in the resolution of the emotional conflict.

2.4.3. Psychophysiological interaction analysis

To assess functional connectivity, we performed a psychophysiological interaction (PPI) analysis. The PPI approach addresses the question of how connectivity with a seed region is modulated by a psychological factor (such as a task) (Friston et al., 1997). Based on the peak voxels taken from the *Monitoring* contrast in between-group analysis, the best seed region for emotional conflict processing was the right middle frontal cortex (DLPFC; MNI coordinates: [54 23 33], with a 10 mm radius sphere). We used the standard procedure in SPM8: (1) the physiological activity of the seed region was computed as time series of all voxels within the sphere, with the first principal component adjusted for effects of interest (i.e., despiked and denoised); (2) the psychological regressor representing task condition (i.e., LR, HR) was used to determine the condition-specific change in functional connectivity; (3) the PPI variable (i.e., the interaction term) was formed by deconvolving the BOLD signal in order to provide the proper derivation of the interaction term (at neuronal level) (Gitelman et al., 2003).

A second GLM analysis that includes the interaction term, the signal extracted from the seed and the experimental factor, was performed. The *t* contrast of [1 0 0] produced statistical image revealing voxels having a significant positive connectivity with the DLPFC during the monitoring of the emotional conflict, whereas the *t* contrast [-1 0 0] revealed regions with negative functional connectivity with the DLPFC during the monitoring. At the second level, the PPI contrast images were entered into one-sample and two-sample *t*-test analyses to evaluate within-group and between-group random effect respectively. The connectivity maps were thresholded at $P < 0.005$ (uncorrected) with a minimum cluster size of 10 voxels. Multiple comparisons were also corrected using small volume correction (SVC) to the GLM targeting fronto-limbic regions as mentioned previously.

3. Results

3.1. Behavioral responses

All conditions combined, BP patients were marginally slower [$F(1, 25) = 3.93$; partial $\eta^2 = 0.14$; $P = 0.06$] but in terms of %CR they were comparable to HS [$F(1, 25) = 0.39$; partial $\eta^2 = 0.01$; $P = 0.09$]. ANOVAs revealed significant effect of emotional conflict conditions in BP and HS for both RT [$F(3, 75) = 23.73$; partial $\eta^2 = 0.49$; $P < 0.001$] and %CR [$F(3, 75) = 9.09$; partial $\eta^2 = 0.27$; $P < 0.001$]. Planned comparisons confirmed a strong interference effect (incongruent vs. congruent) on both RT [$F(1, 25) = 39.26$; $P < 0.001$] and %CR [$F(1, 25) = 14.65$; $P < 0.001$]. Furthermore, the RT was lower for LR than for HR trials [$F(1, 25) = 6.84$; $P = 0.01$], confirming the dissociation between monitoring and resolution processes at a behavioral level (Figure 2A). A significant Group by Condition interaction was also observed on RT [$F(3, 75) = 3.87$; partial $\eta^2 = 0.13$; $P = 0.01$]. Planned comparisons showed that BP were significantly slower than HS for processing incongruent stimuli [$F(1, 25) = 6.42$; $P = 0.02$] (Figure 2B). However, there was no significant difference between BP and HS according to the amount of the conflict, i.e., LR vs HR trials [$F(1, 25) = 1.61$; $P = 0.22$]. Descriptive statistics are summarized in Table 2.

Tableau 2. Behavioral performances for word-face emotional Stroop measured during fMRI.

	LR	HR	NC 1	NC 2
Response Time (ms)				
HS	818.69 (238.07)	758.75 (207.83)	716.46 (170.52)	742.37 (170.28)
BP	973.89 (182.83)	953.09 (210.60)	805.60 (120.49)	841.62 (158.00)
% Correct Responses				
HS	94.77 (5.26)	93.85 (7.59)	99.36 (1.56)	98.77 (1.92)
BP	93.43 (6.39)	94.57 (6.39)	97.02 (3.81)	98.57 (2.53)

Note: Data are reported as Mean (SD). *Abbreviations*: BP: Bipolar patients; HS: Healthy subjects; LR: Low conflict resolution; HR: High conflict resolution; NC1: No conflict 1; NC2: No conflict 2.

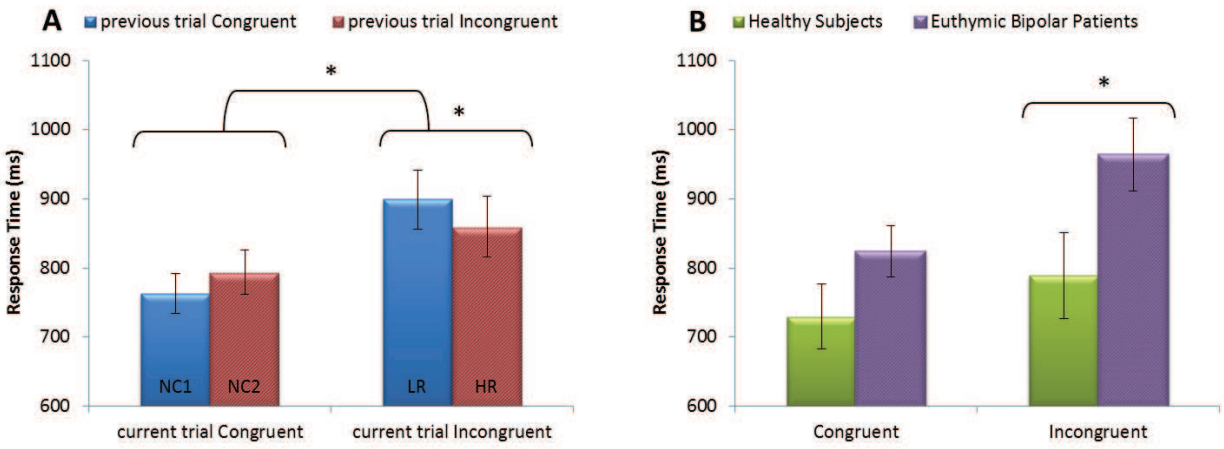


Figure 2. Behavioral performances during word-face emotional Stroop. Panel A: Illustration of behavioral dissociation between conflict monitoring and conflict resolution. The graph shows the mean response time ± SE according to the congruency of the current trial and the congruency of the previous trial. Panel B: Illustration of the increase emotional interference in euthymic bipolar patients. The graph shows the mean response time ± SE according to the group and the congruency of the current trial. *p<0.05.

3.2. fMRI results

The HS within-group analysis revealed that the monitoring contrast (LR > HR) induced activation within the superior frontal gyrus, insula, bilateral middle temporal, right inferior temporal, left supramarginal and left middle occipital gyri (Figure 3A). For the same contrast, the BP within-group analysis elicited brain activation within the bilateral dorsal thalamus only (Figure 3B).

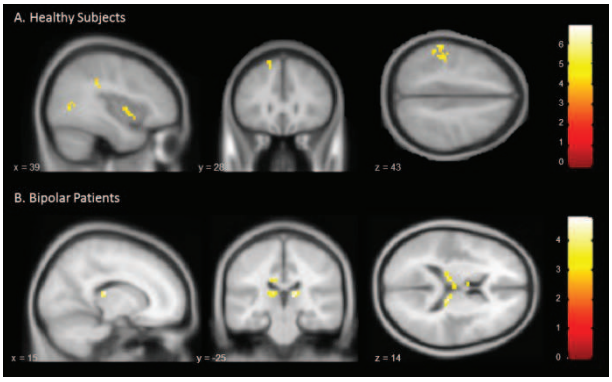


Figure 3. Results of the whole-brain "within-group" analyses during conflict monitoring in healthy subjects (Panel A) and euthymic bipolar patients (Panel B) (p < 0.001 uncorrected). Identified regions are projected onto 2D anatomical slices in axial, coronal and sagittal orientations.

Between-group analysis revealed that HS elicited significantly stronger activation than BP during conflict monitoring, in frontal regions including the right middle frontal gyrus (dorsolateral part) and superior frontal gyrus. Other regions significantly more activated in HS than BP were the left middle temporal and left supramarginal gyri (Figure 4A). There were no regions significantly more activated in BP compared to HS.

The opposite contrast (i.e., resolution contrast: HR > LR) did not revealed suprathreshold voxels neither for HS and BP within-group analyses, nor for between-group comparison.

The ROI analysis showed increased activity of bilateral amygdala during the monitoring of emotional conflict. A main effect of *Condition* reflecting higher activity for LR compared to HR trials, was observed for both right [$F(1, 25) = 12.22$; partial $\eta^2 = 0.33$; $P = 0.002$] and left amygdala [$F(1, 25) = 7.19$; partial $\eta^2 = 0.22$; $P = 0.01$]. There was no main Group effect neither on the right [$F(1, 25) = 0.003$; partial $\eta^2 = 0.0001$; $P = 0.95$] nor on the left [$F(1, 25) = 0.11$; partial $\eta^2 = 0.004$; $P = 0.74$] amygdala. The interaction Group-by-Condition was not significant (right amygdala: [$F(1, 25) = 1.46$; partial $\eta^2 = 0.05$; $P = 0.24$]; left amygdala: [$F(1, 25) = 0.77$; partial $\eta^2 = 0.03$; $P = 0.39$]).

Tableau 3. . Activation peaks during emotional conflict monitoring, as revealed by within and between-group analyses.

Lobe	Region	aal-label	H	x	y	z	t	k
Healthy subjects: Monitoring (LR > HR)								
Central	Precentral gyrus	PRE	L	-21	25	70	6.39	10
Frontal	Superior frontal gyrus*	F1	L	-15	29	55	5.16	10
Insular	Insula*	IN	R	36	8	-5	3.30	15
Temporal	Middle temporal gyrus	T2	R	54	-19	-5	5.57	18
	Middle temporal gyrus	T2	L	-63	-22	-1	5.00	10
	Inferior temporal gyrus	T3	R	51	-67	-9	5.12	13
Parietal	Inferior parietal/Supramarginal	P2	L	-45	-34	40	6.85	125
Occipital	Middle occipital gyrus	O2	L	-36	-70	10	5.56	21
Bipolar patients: Monitoring (LR > HR)								
Sub cortical grey nuclei	Thalamus	THA	R	15	-25	14	4.78	12
	Thalamus	THA	L	-9	-22	14	3.95	24
Healthy subjects > Bipolar Patients: Monitoring								
Frontal	Middle frontal gyrus, dorsolateral*	F2	R	54	23	33	3.99	10
	Superior frontal gyrus*	F1	R	6	65	33	5.06	22
Temporal	Middle temporal gyrus	T2	L	-63	-16	-5	4.33	24
Parietal	Inferior parietal/Supramarginal	P2	L	-57	-37	36	4.31	11

*p_{FWE} < 0.05 after small volume correction *Abbreviations*: LR: Low conflict resolution; HR: High conflict resolution; H: Hemisphere; R: Right; L: Left; k: number of voxels/cluster.

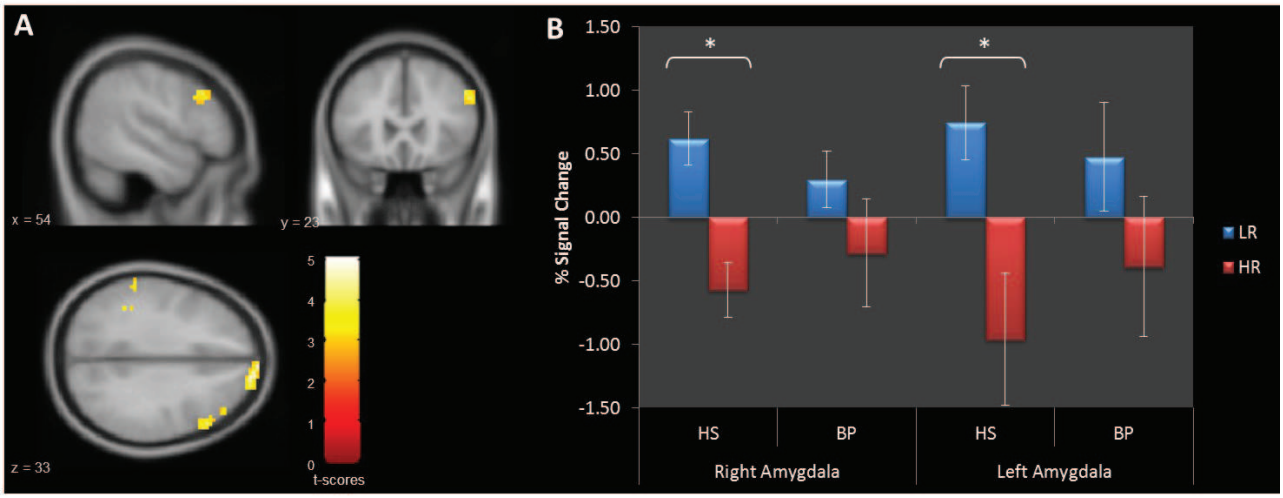


Figure 4. Results provided by "between-group" analyses. Panel A: Whole-brain comparison in HS vs BP during conflict monitoring (LR > HR) (p < 0.001 uncorrected). Identified regions are projected onto 2D anatomical slices in axial, coronal and sagittal orientations. Panel B: Region of interest analysis focused on bilateral amygdala. The graph shows the mean %MR signal intensity variations ± SE according to the group and the amount of the conflict (LR vs HR). *p<0.05. *Abbreviations*: BP: Bipolar patients; HS: Healthy subjects; LR: Low conflict resolution; HR: High conflict resolution.

However, as we had specific hypotheses, the monitoring effect on each group was tested. Planned comparison revealed that activation of bilateral amygdala was significantly higher for LR than for HR trials (i.e., increase during conflict monitoring and decrease during conflict resolution) in HS (right amygdala: [$F(1, 25) = 10.68$; $P = 0.003$]; left amygdala: [$F(1, 25) = 18.92$; $P = 0.02$]), but the difference was not significant in BP (right amygdala: [$F(1, 25) = 2.71$; $P = 0.11$]; left amygdala: [$F(1, 25) = 1.69$; $P = 0.21$]) (Figure 4B).

3.3. PPI results

As the *Resolution* contrast did not elicited significant results, the PPI analyses were conducted on the *Monitoring* contrast only. Within-group analysis revealed for HS a significant negative connectivity between the right DLPFC and the bilateral superior and middle frontal gyri as well as the right middle temporal gyrus. More interestingly, HS also presented negative connectivity between the right DLPFC and some areas of the DMN, such as the ACC and the left hippocampus (Fig 5A). No region elicited significant positive connectivity with the right DLPFC in the HS group.

The BP group showed significant negative connectivity between the right DLPFC and the left hippocampus solely. Moreover, BP showed positive connectivity between the right DLPFC and three areas of the DMN, subgenual ACC (sgACC), right angular gyrus and a cluster that encompassed the precuneus and the PCC (Figure 5B).

The between-group comparison revealed greater positive connectivity in BP compared to HS between the right DLPFC and three major hubs of the DMN: sgACC, precuneus/PCC and the superior frontal gyrus (Figure 5C). There were no regions eliciting significantly greater connectivity in HS compared to BP.

Tableau 4. Psychophysiological interaction results of within and between-group analyses.

Lobe	Region	aal-label	H	x	y	z	t	k
Healthy subjects: negative regression								
Frontal	Superior frontal gyrus*	F1	R	18	29	59	4.35	19
	Superior frontal gyrus*	F1	L	-12	32	59	5.58	52
	Middle frontal gyrus*	F2	R	24	50	25	4.07	15
	Middle frontal gyrus*	F2	L	-21	50	29	4.24	21
Limbic	Anterior cingulate gyrus*	AC	R/L	9	32	29	5.52	44
	Hippocampus*	HIP	L	-27	-34	3	5.26	23
Temporal	Middle temporal gyrus	T2	R	57	-43	6	5.63	11
Bipolar patients: negative regression								
Limbic	Hippocampus*	HIP	L	-30	-37	-5	3.93	14
Bipolar patients: positive regression								
Limbic	Anterior cingulate/gyrus rectus*	AC/GR	R/L	0	20	-13	4.04	23
Parietal	Precuneus*	PQ	L	-9	-52	10	3.99	49
	Angular gyrus	AG	R	45	-37	33	3.74	33
Bipolar patients > Healthy Subjects: positive regression								
Frontal	Superior frontal gyrus*	F1	L	-21	65	21	3.95	17
Limbic	Anterior cingulate/gyrus rectus*	AC/GR	R/L	3	23	-13	3.54	11
Parietal	Precuneus/Posterior cingulate gyrus*	PQ/PC	L/L	-6	-55	10	4.27	109

*$p_{FWE} < 0.05$ after small volume correction. *Abbreviations:* LR: Low conflict resolution; HR: High conflict resolution; H: Hemisphere; R: Right; L: Left; k: number of voxels/cluster.

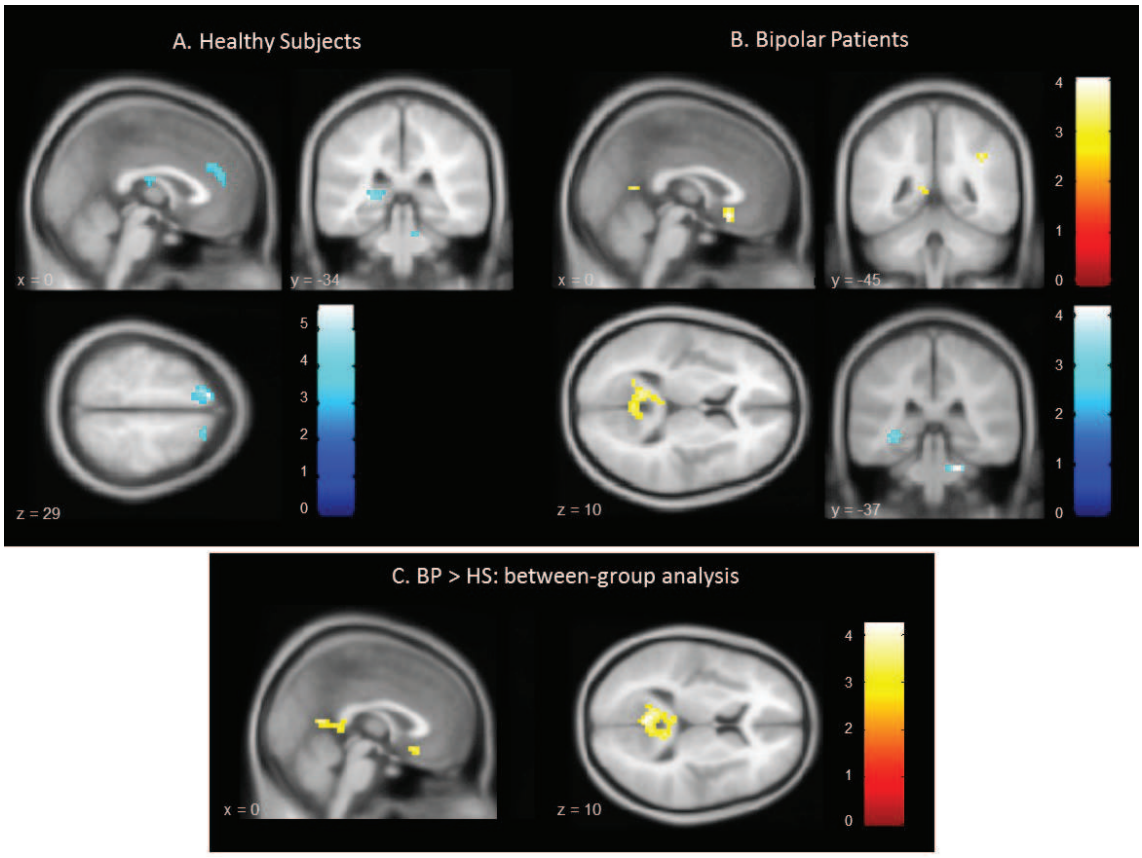


Figure 5. Psychophysiological interaction results. Panel A: Results provided by "within group" analysis in healthy subjects; Panel B: Results provided by "within group" analysis in bipolar patients; Panel C: Results provided by the "between-group" analysis in Bipolar patients vs. Healthy subjects. Red-scale areas represent regions showing positive connectivity with the right dorsolateral prefrontal cortex; Blue-scale areas represent regions showing negative connectivity with the right dorsolateral prefrontal cortex. Identified regions are projected onto 2D anatomical slices in axial, coronal and sagittal orientations ($p < 0.005$ uncorrected).

4. Discussion

The present study examined behavioral and cerebral correlates of emotional conflict processing in euthymic BP. We used a word-face emotional Stroop designed to untangle cerebral mechanisms involved in both monitoring and resolution of emotional conflict. Using this task allowed to implicitly investigate the automatic emotion regulation processing in euthymic BP. In terms of results, at a behavioral level, (i) we replicated prior findings showing increased reaction time for low conflict resolution trials compared to high resolution trials; (ii) we showed increased emotional inference effect in BP in comparison to HS. At a cerebral level, we demonstrated that (i) compared to HS, BP presented decreased activation of the right DLPFC during conflict monitoring; (ii) bilateral amygdala were significantly more activated for LR trials and deactivated for HR trials in HS but not in BP; (iii) the right DLPFC was significantly negatively connected to the DMN in HS but positively connected to the DMN in BP in monitoring of emotional conflict. This difference appeared also in the between-group comparison, which revealed that the right DLPFC was significantly more connected to the sgACC and the PCC in BP compared to HS.

Commenting on behavioral results, we reproduced previous results that demonstrated a dissociation between processing of incongruent stimuli preceded by congruent stimuli (i.e., LR), which leads to slower responses (increased RT), and processing of incongruent stimuli preceded by incongruent stimuli, which facilitates responses (faster RT) (Kerns et al., 2004; Egner & Hirsch, 2005; Etkin et al., 2006). However, at behavioral level, we did not obtain significant difference between BP and HS for processing LR vs. HR stimuli. Nevertheless, in addition to a general slowing, BP were significantly slower than HS in processing incongruent stimuli. These results seem to be in

disagreement with our previous results (P. Favre et al., 2013), as well as those reported by Rey et al. (2014) for a similar task, which did not reveal increased interference effect at a behavioral level for BP. Additionally, other fMRI studies that used the classical Stroop task (i.e., color-word) did not find increased interference effect in BP as well (Kronhaus et al., 2006; Pompei et al., 2011). This suggests that the dissociation between HR and LR trials may be crucial to evaluate conflict processing in BP. However, many neuropsychological studies highlighted exaggerated interference effect on the classical Stroop task in BP, that may reflect selective attention and inhibitory control deficits in these patients (Robinson et al., 2006; Bora et al., 2009). This inhibitory deficit in BP has been shown to be consistently related to decreased activation of the prefrontal cortex, specifically in its ventrolateral part (Blumberg et al., 2003; Kronhaus et al., 2006; Pompei et al., 2011).

Here, we were specifically interested to assess cerebral correlates of conflict generating/monitoring and conflict resolution in BP. This was possible because of the distinction between LR and HR trials in the task's design. The supposition is that brain regions with higher activity for LR trials should reflect the amount of behavioral conflict. In contrast, regions with higher activity for HR trials should be rather implicated in conflict resolution (Botvinick et al., 2001). Our results showed that in HS, the *Monitoring* contrast revealed increased activation of a network encompassing the left superior frontal gyrus, the right insula and supplementary temporal, parietal and occipital areas. These results were in disagreement with those reported by Etkin et al. (2006). Indeed, Etkin et al. showed in HS during the emotional conflict monitoring, increased activation of the DLPFC, the DMPFC and the right amygdala. Insula is mostly involved in emotional processing but also in inhibition control (Schienle et al., 2002) and its activation could be explained by implication in the management of the conflict. Surprisingly, in response to this contrast, BP only showed dorsal thalamus recruitment. This part of the thalamus is highly connected to frontal areas (Sherman & Guillery, 2001). Consequently, its involvement in conflict monitoring in BP could be explained by the need to compensate at subcortical level for frontal activation deficits.

The *Resolution* contrast did not reveal significant activation, neither for HS nor for BP. We can speculate that conflict resolution may not differentiate the two populations at a neural level.

In the between-group comparison, BP presented lower DLPFC activation compared to HS. The DLPFC is supposed to reflect the difficulty of the task, and effortful attentional processing associated with incongruent stimuli during Stroop, task switching and high-memory load (Duncan & Owen, 2000; Fuster, 2001). Furthermore, it was suggested to be involved in emotion regulation mechanisms, especially in voluntary processes and cognitive reappraisal (Ochsner & Gross, 2005; Phillips et al., 2008). Consequently, the lack of activation of the DLPFC in BP during the monitoring of conflict could underlie cognitive difficulties in these patients to manage the interference arising from two sources of information (valence of word vs. valence of facial expression). Furthermore, the ROI analysis revealed significant difference in right and left amygdala activity in response to LR compared to HR trials in HS but not in BP. In HS, this result is in accordance to results reported by Etkin et al. (2006) that showed increased right amygdala activity during conflict monitoring. These authors suggested that amygdala activation could be related to its implication in emotion generation. Other studies also suggested the sensitivity of the amygdala to the ambiguity (Whalen, 1998; Hsu et al., 2005). Moreover, Etkin et al. (2006), demonstrated that the activity of amygdala was attenuated during conflict resolution by the top-down control exerted by the rostral ACC. Interestingly, in our study, it appears that amygdala showed a lack of activation for LR trials and a lack of deactivation for HR trials in BP compared to HS, suggesting abnormal amygdala reactivity in BP. We can assume that this may be explained by a deficit of top-down control exerted by the prefrontal regions on the amygdala in BP. Consequently, the amygdala is less inhibited during conflict resolution. This hypothesis will be tested in a future work, by using the effective connectivity analysis.

Additionally, we investigated functional connectivity patterns during the task. The right DLPFC was used as seed region because it showed significant difference between HS and BP during conflict monitoring. In HS, this region was negatively connected to the bilateral superior and middle frontal gyri, ACC and left hippocampus. All of these brain regions are part of the DMN (Raichle et al., 2001; Raichle & Snyder, 2007). The DMN is defined as a cerebral network preferentially activated at rest and deactivated during cognitive

tasks (Greicius et al., 2003). Precisely, the DMN is composed by four major hubs: medial prefrontal cortex (MPFC)/ACC, precuneus/PCC and right and left angular gyri. Other regions are connected to these hubs constituting the whole DMN, such as hippocampus, superior frontal gyrus and inferior temporal cortices (Buckner et al., 2008). In the context of the resting-state paradigm, the activation of the MPFC/ACC is supposed to reflect internally-generated thoughts and self-referential processing (Gusnard et al., 2001); as regard to hippocampus activation, it is intended to underlie episodic memory processes (Buckner et al., 2008). In the current study, the negative connectivity between the DLPFC and the major hubs of the DMN, like the ACC and the hippocampus, obtained in HS, should reflect the disengagement of the DMN during conflict monitoring. Indeed to solve the conflict, participants need to remain attentive and to inhibit distractors, which require much of cognitive resources. Unexpectedly, the right DLPFC was positively connected to other DMN regions in BP, such as PCC/Precuneus and sub-genual ACC. These connections were significantly stronger in BP compared to HS during conflict monitoring. This could be explained by the difficulty experienced by BP to disengage the DMN at the time of conflict generation. Interestingly, in a previous resting-state study in euthymic BP (P. Favre et al., 2014), we showed a lack of negative connectivity between the MPFC and the right DLPFC. We proposed that, even at rest, BP had difficulties to switch between internal-mode of information processing (reflected by the activation of the DMN) and external-mode of information processing (reflected by the activity of the DLPFC, which could be included in a larger "task-positive network" - TPN) (Corbetta & Shulman, 2002; Fox et al., 2005). Taken together, the results provided by our previous resting-state study and the results obtained in the current study suggest abnormal coupling between DMN and TPN in BP, both at rest and during a task requiring strong cognitive effort, such as emotional conflict processing. We assume that poorer performances in BP group during the task (i.e., increased emotional interference) would be due to a lack of disengagement of the attention on self, which would have led in turn to less effective conflict management. This explanation is supported in BP by the observed positive connectivity between the DLPFC and the subgenual part of the CCA, a brain area known to be involved in mental ruminations and depression symptoms in patients with unipolar depression (UD) (Mayberg et al., 1999; Lemogne et al., 2009; Nejad et al., 2013). Furthermore, abnormally increased connectivity between the DMN and the sgACC was reported in patients with UD and supposed to be related to ruminations during the resting-state (Greicius et al., 2007). Consequently, residual depressive symptoms in euthymic BP may result of this abnormally increased connectivity between the DLPFC and the sgACC during the emotional conflict processing. Future studies will assess whether these abnormalities of functional connectivity are related or not to white matter abnormal structural connectivity across DMN and TPN (Greicius et al., 2009).

At least three limitations of this study should be mentioned. First, statistical thresholds used for whole-brain analyses were not corrected for multiple comparisons at whole-brain level. The lack of power to detect significant corrected results could be due to the small sample size of study. Consequently, generalization of our findings is limited. Second, the majority of patients included in the study were medicated and the combinations of treatment were too heterogeneous to assess the medication effect on the results. Third, the clinical subtypes of patients included in this study were various, both BD I and BD II, which could limit the specificity of our findings. Future studies focused on each clinical subtype of BD are needed to elucidate the precise pathophysiological mechanisms of BD.

This is the first study which aimed to disentangle the different subprocesses of emotional conflict processing in BD. We provide evidence for behavioral and cerebral impairments for emotional conflict processing and emotional regulation mechanisms in euthymic BP. Our main findings highlight dysfunction of the right DLPFC in BP during conflict monitoring or generation, which may be responsible for poorer performances in patients in response to incongruent stimuli. Moreover, BP showed a lack of deactivation of bilateral amygdala during conflict resolution, potentially related to an insufficient top-down control of prefrontal region overwhelmed by the amount of the conflict. In addition, the right DLPFC was abnormally positively connected to the sgACC and the PCC/Precuneus during conflict monitoring, thus reflecting the inability of BP to withdraw their attention from themselves and redirect it toward the task/environment. Further studies are required to better understand the dynamic of connectivity changes between lateral prefrontal, medial

prefrontal and limbic regions in BP during voluntary and automatic emotion regulation processing.

Acknowledgments

This work was supported by research grants from the Grenoble University Hospital, the Grenoble cognition center, and the Health and Society research network from Pierre Mendès France University.

References

Beaupré, M.G., & Hess, U. (2005). Cross-cultural emotion recognition among Canadian ethnic groups. Journal of Cross-Cultural Psychology, 36(3), 355-370.

Blair, K.S., Smith, B.W., Mitchell, D.G.V., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., Fridberg, D., Zametkin, A., Nelson, E.E., & Drevets, W.C. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. Neuroimage, 35(1), 430-440.

Blumberg, H.P., Leung, H.C., Skudlarski, P., Lacadie, C.M., Fredericks, C.A., Harris, B.C., Charney, D.S., Gore, J.C., Krystal, J.H., & Peterson, B.S. (2003). A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state-and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Archives of General Psychiatry, 60(6), 601.

Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. Journal of affective disorders, 113(1), 1-20.

Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S., & Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. Psychological review, 108(3), 624.

Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., & Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease Annals of the New York Academy of Sciences, 1124(1), 1-38.

Chen, C.H., Suckling, J., Lennox, B.R., Ooi, C., & Bullmore, E.T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. Bipolar Disorders, 13(1), 1-15.

Corbetta, M., & Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nature Reviews. Neuroscience, 3(3), 215-229.

Duncan, J., & Owen, A.M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. Trends in neurosciences, 23(10), 475-483.

Egner, T., & Hirsch, J. (2005). The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. Neuroimage, 24(2), 539-547.

Ekman, P., & Friesen, W.V. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.

Etkin, A., Egner, T., Peraza, D.M., Kandel, E.R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. Neuron, 51(6), 871-882.

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T., & Polosan, M. (2014). fMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. Journal of Affective Disorders, 165, 182-189.

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., De Pourtalès, M.-A., Fredembach, B., Garçon, S., Bougerol, T., & Polosan, M. (2013). Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging, 214(3), 285-295.

Favre, S., Aubry, J.M., Gex-Fabry, M., Ragama-Pardos, E., McQuillan, A., & Bertschy, G. (2003). Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS). L'Encephale, 29(6), 499.

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., & Williams, J.B.W. (2002). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders: SCID-I, Patients Edition. (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.

Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., & Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102(27), 9673-9678.

Friston, K.J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R.N.A., & Dale, A.M. (1999). Stochastic designs in event-related fMRI. Neuroimage, 10(5), 607-619.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S.J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Human brain mapping, 2(4), 189-210.

Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R.J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. Neuroimage, 6(3), 218-229.

Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., & Turner, R. (1998). Event-related fMRI: characterizing differential responses. Neuroimage, 7(1), 30-40.

Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex- an Update:Time is of the essence. Neuron, 30(2), 319-333.

Gitelman, D.R., Penny, W.D., Ashburner, J., & Friston, K.J. (2003). Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. Neuroimage, 19(1), 200-207.

Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(1), 253-258.

Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R.F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. Cerebral Cortex, 19(1), 72-78.

Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., & Schatzberg, A.F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. Biological psychiatry, 62(5), 429-437.

Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., & Raichle, M.E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(7), 4259-4264.

Henry, C., Van den Bulke, D., Bellivier, F., Roy, I., Swendsen, J., M'Baïlara, K., Siever, L.J., & Leboyer, M. (2008). Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. Psychiatry research, 159(1), 1-6.

Houenou, J., Frommberger, J., Carde, S., Glasbrenner, M., Diener, C., Leboyer, M., & Wessa, M. (2011). Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. Journal of affective disorders.

Hsu, M., Bhatt, M., Adolphs, R., Tranel, D., & Camerer, C.F. (2005). Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. Science, 310(5754), 1680-1683.

Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., & Keller, M.B. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. Archives of General Psychiatry, 62(12), 1322.

Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W., Cho, R.Y., Stenger, V.A., & Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. Science, 303(5660), 1023-1026.

Kronhaus, D.M., Lawrence, N.S., Williams, A.M., Frangou, S., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Andrew, C.M., & Phillips, M.L. (2006). Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. Bipolar disorders, 8(1), 28-39.

Lagopoulos, J., & Malhi, G.S. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of emotional Stroop in euthymic bipolar disorder. Neuroreport, 18(15), 1583.

Lemogne, C., le Bastard, G., Mayberg, H., Volle, E., Bergouignan, L., Lehéricy, S., Allilaire, J.-F., & Fossati, P. (2009). In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 4(3), 305-312.

M'Bailara, K., Demotes-Mainard, J., Swendsen, J., Mathieu, F., Leboyer, M., & Henry, C. (2009). Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. Bipolar Disorders, 11(1), 63-69.

Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., & Burdette, J.H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. Neuroimage, 19(3), 1233.

Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Sachdev, P.S., Ivanovski, B., & Shnier, R. (2005). An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. Bipolar disorders, 7, 58-69.

Manove, E., & Levy, B. (2010). Cognitive impairment in bipolar disorder: an overview. Postgraduate medicine, 122(4), 7-16.

Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugue, E., & Daban, C. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar disorders, 6(3), 224-232.

Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., & Lancaster, J.L. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. American Journal of Psychiatry, 156(5), 675-682.

Montgomery, S.A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry, 134(4), 382-389.

Nejad, A.B., Fossati, P., & Lemogne, C. (2013). Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. Frontiers in human neuroscience, 7, 666.

Ochsner, K.N., & Gross, J.J. (2005). The cognitive control of emotion. Trends in cognitive sciences, 9(5), 242-249.

Pellet, J., Bobon, D., Mormont, I., Lang, F., & Massardier, A. (1981). Etude princeps de validation française de la MADRS, sous échelle de dépression de la CPRS. Compte rendu du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française: Paris, Masson.

Phillips, M.L., & Swartz, H.A. (2014). A Critical Appraisal of Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder: Toward a New Conceptualization of Underlying Neural Circuitry and a Road Map for Future Research. American Journal of Psychiatry, 171, 829-843.

Phillips, M.L., Ladouceur, C.D., & Drevets, W.C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Molecular psychiatry, 13(9), 833-857.

Pompei, F., Jogia, J., Tatarelli, R., Girardi, P., Rubia, K., Kumari, V., & Frangou, S. (2011). Familial and disease specific abnormalities in the neural correlates of the Stroop Task in Bipolar Disorder. Neuroimage, 56(3), 1677-1684.

Raichle, M.E., & Snyder, A.Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. Neuroimage, 37(4), 1083-1090.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., & Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98(2), 676-682.

Rey, G., Desseilles, M., Favre, S., Dayer, A., Piguet, C., Aubry, J.-M., & Vuilleumier, P. (2014). Modulation of

brain response to emotional conflict as a function of current mood in bipolar disorder: Preliminary findings from a follow-up state-based fMRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging, in press.

Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., & Moore, P.B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders, 93(1), 105-115.

Schienle, A., Stark, R., Walter, B., Blecker, C., Ott, U., Kirsch, P., Sammer, G., & Vaitl, D. (2002). The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. Neuroreport, 13(16), 2023-2026.

Sherman, S.M., & Guillery, R.W. (2001). *Exploring the thalamus*: Elsevier.

Strakowski, S.M., Adler, C.M., Almeida, J., Altshuler, L.L., Blumberg, H.P., Chang, K.D., DelBello, M.P., Frangou, S., McIntosh, A., & Phillips, M.L. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disorders, 14(4), 313-325.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18, 643-662.

Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., Malhi, G.S., Calabrese, J.R., Nolen, W.A., & Vieta, E. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar disorders, 11(5), 453-473.

Townsend, J.D., & Altshuler, L.L. (2012). Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disorders, 14(4), 326-339.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. Neuroimage, 15(1), 273-289.

Whalen, P.J. (1998). Fear, vigilance, and ambiguity: Initial neuroimaging studies of the human amygdala. Current directions in psychological science, 177-188.

Whalen, P.J., Bush, G., McNally, R.J., Wilhelm, S., McInerney, S.C., Jenike, M.A., & Rauch, S.L. (1998). The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. Biological psychiatry, 44(12), 1219-1228.

Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., & Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. British Journal of Psychiatry, 133(5), 429-435.

2.2. Synthèse de l'étude 2

Les résultats de l'étude 2 ont montré,

1) Au niveau comportemental :

- Un TR plus élevé pour les essais LR que pour les essais HR ;

- Une différence de TR entre les essais incongruents et congruents plus élevés chez les patients BP euthymiques que chez les sujets sains.

2) Au niveau de l'activation cérébrale :

- Une diminution significative de l'activité du CPFDL chez les patients BP par rapport aux sujets sains lors du monitoring du conflit émotionnel (LR > HR).

- Un manque de désactivation de l'amygdale chez les patients BP lors de la résolution du conflit émotionnel (HR > LR).

3) Au niveau de la connectivité cérébrale fonctionnelle :

- Chez les sujets sains, une connectivité négative entre le CPFDL et le DMN, i.e., le CCA dorsal et l'hippocampe gauche, lors du monitoring du conflit émotionnel.

- Chez les patients BP, une connectivité positive entre le CPFDL et le DMN, i.e., le sgCCA et au PCC, lors du monitoring du conflit émotionnel.

- Une connectivité significativement plus élevée du CPFDL avec le sgCCA et le PCC chez les patients BP par rapport aux sujets sains lors du monitoring.

Au niveau comportementale, l'augmentation du TR pour les essais LR par rapport aux essais HR confirme la dissociation entre les processus de monitoring et de résolution du conflit émotionnel conformément aux résultats rapportées dans la littérature (Botvinick et al., 1999; Botvinick et al., 2001; Kerns et al., 2004). L'accentuation de l'effet d'interférence émotionnelle chez les patients BP par rapport aux sujets sains suggère une difficulté pour résoudre le conflit émotionnel chez les patients, en lien avec l'hypothèse de déficit d'inhibition émotionnelle supposée dans l'étude 1.

Au niveau cérébral fonctionnel, la diminution de l'activité du CPFDL chez les patients BP par rapport aux sujets sains lors du monitoring du conflit émotionnel suggère une incapacité chez les patients BP à « gérer » de façon adéquate le conflit émotionnel. De plus, le

manque de désactivation de l'amygdale lors de la résolution du conflit émotionnel pourrait être la conséquence de manque de contrôle frontal inhibiteur lors du monitoring. Le déficit régulation émotionnel chez les patients BP pourrait ainsi être sous-tendu par un déficit de contrôle « top-down » des régions préfrontales sur les régions limbiques.

Par l'analyse de la connectivité fonctionnelle lors de cette tâche, nous avons pu montrer que le CPFDL était anormalement connecté au DMN chez les patients BP. Ainsi, les patients ne désactivent pas suffisamment le DMN lors du monitoring du conflit émotionnel, ce qui pourrait expliquer la chute de leurs performances lors de cette tâche. De plus, le CPFDL était plus fortement connecté avec la région sous-génuale du CCA, une région impliquée dans la symptomatologie dépressive, les ruminations en particulier (Mayberg et al., 1999; Greicius et al., 2007; Lemogne et al., 2009). La connectivité anormale du CPFDL et du CCA sous-génual chez les patients BP pourrait ainsi être liée aux symptômes dépressifs résiduels en période euthymiques.

Dans l'étude suivante, nous avons étudié la connectivité fonctionnelle des patients BP euthymiques au repos. Le paradigme du « resting-state permet d'identifier le DMN et d'étudier la connectivité fonctionnelle de différentes régions cérébrales en l'absence de tâche cognitive.

Chapitre 6 : Etude de la Connectivité Cérébrale Fonctionnelle au Repos

Dans les études 1 et 2 nous avons montré que la modulation de l'activité fronto-limbique dans le TB lors de tâches IRMf était liée paradigme cognitif employé. L'utilisation du paradigme du resting-state comporte l'avantage de ne pas être biaisé par les paramètres de la tâche. Il permet également d'étudier la connectivité cérébrale au sein de différents réseaux cérébraux clairement identifiés chez les sujets sains.

Dans ce chapitre, nous nous somme intéressé à la connectivité au repos du CPFVM chez les patients BP euthymiques, une région centrale du DMN et fortement impliquée dans la régulation émotionnelle.

Observation : **La totalité de l'étude 3 sera présentée dans un article publié.**

1. Etude 3 : Connectivité cérébrale fonctionnelle au repos dans le TB (Article 3)

1.1. Présentation de l'étude 3

Cette étude a impliquée la participation de 20 patients BP euthymiques et 20 sujets contrôles sains, appariés aux patients par l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Lors de l'acquisition IRMf, il était demandé aux participants de rester éveillés et de regarder une croix centrale sans se focaliser sur une pensée en particulier.

Les données ont été analysées avec la méthode « seed-based analysis », qui permet d'identifier directement les régions les plus connectées avec la région seed (voir Annexe II). Pour réaliser cette analyse, nous avons utilisé la toolbox « CONN » (Whitfield-Gabrieli & Nieto Castañón, 2012) qui permet également d'identifier les anti-corrélations (i.e. les régions négativement corrélées à la région seed, ou avec une relation temporelle inversée) (Fox et al., 2005).

La partie ventrale du CPFM est densément connectée avec les régions sous-corticales et limbiques, la plaçant ainsi comme une région cruciale dans la régulation émotionnelle et dans la pathophysiologie du TB. Cette région est également un des noyaux essentiels du DMN,

montrant une connectivité positive avec les autres régions du DMN et une connectivité négative avec les régions impliqués dans l'attention extéroceptive. Nous l'avons donc choisi comme région seed.

Dans cette étude, nous avons supposé que : i) la connectivité fonctionnelle du CPFVM et des régions limbiques devrait être anormale chez les patients BP euthymiques par rapport aux sujets sains ; ii) le CPFVM devrait présenté une connectivité anormale avec les régions préfrontales, dorsolatérales en particulier. De plus, les anomalies observées pourraient être aggravées par la longueur de la maladie.

La description détaillée de la méthode et les résultats de l'étude 3 se trouve dans l'article inséré ci-après :

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. FMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. (2014). *Journal of affective disorders, 165*, 182-189.

Journal of Affective Disorders 165 (2014) 182–189

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Research report

fMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients

Pauline Favre [a,b,*], Monica Baciu [a,b], Cédric Pichat [a,b], Thierry Bougerol [c,d,e,f], Mircea Polosan [c,d,e,f]

[a] University Grenoble Alpes, LPNC, F-38000 Grenoble, France
[b] CNRS, LPNC, F-38000 Grenoble, France
[c] Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Pôle Psychiatrie et Neurologie, Centre Expert en Troubles Bipolaires, Université Joseph Fourier, Grenoble, France
[d] University Grenoble Alpes, GIN, F-38000 Grenoble, France
[e] INSERM, GIN, F-38000 Grenoble, France
[f] CHU de Grenoble, GIN, F-38000 Grenoble, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 5 December 2013
Received in revised form
22 April 2014
Accepted 23 April 2014
Available online 5 May 2014

Keywords:
Bipolar disorders
Euthymic
fMRI
Resting-state
Medial prefrontal cortex

ABSTRACT

Background: Neural substrates of bipolar disorder (BD) have frequently been characterized by dysregulation of fronto-limbic networks that may persist during euthymic periods. Only a few studies have investigated euthymic bipolar patients (BP) functional connectivity at rest. The current study aims to assess resting-state functional connectivity in euthymic BP in order to identify trait abnormalities responsible for enduring mood dysregulation in these patients.
Methods: Medial prefrontal cortex (mPFC) functional connectivity was investigated in 20 euthymic BP and 20 healthy subjects (HS). The functional connectivity maps were compared across groups using a between-group random effect analysis. Additional region of interest (ROI) analysis focused on mPFC–amygdala functional connectivity as well as correlations between the clinical features in euthymic BP was also conducted.
Results: A significant difference between euthymic BP and HS was observed in terms of connectivity between the mPFC and the right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC). A significant negative correlation between the activity of these regions was found in HS but not in euthymic BP. In addition, euthymic BP showed greater connectivity between mPFC and right amygdala compared to HS, which was also correlated with the duration of the disease.
Limitations: The BP group was heterogeneous with respect to the bipolarity subtype and the medication. The robustness of results could be improved with an increased sample size.
Conclusions: Compared to HS, the euthymic BP showed abnormal decoupling (decreased functional connectivity) activity between mPFC–dlPFC and hyperconnectivity (increased functional connectivity) and between mPFC and amygdala. These abnormalities could underlie the pathophysiology of BD, and may deteriorate further in accordance with disease duration.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a severe psychiatric disorder characterized by abnormal emotional and cognitive processing during acute (mania and depression) and inter-critical (euthymic) periods. Euthymic periods are characterized by disabling residual symptoms such as mood instability, increased emotional reactivity as well as cognitive processing deficit (Bora et al., 2009; Henry et al., 2008; Judd et al., 2005; Martínez-Arán et al., 2004). Neurofunctional impairments in euthymic bipolar patients (BP) may underlie the primary pathological process of BD and represent trait characteristics of the disorder. The identification of trait abnormalities in BD is particularly important as it could contribute to early diagnosis of BD thus reducing the latency to adequate treatment thereby improving outcome (Altamura et al., 2010).

Current pathophysiological models of BD highlight the presence of abnormalities in fronto-limbic regions responsible for the emotional dysregulation seen in this disorder (Phillips et al., 2008; Strakowski et al., 2012). During euthymic periods, both increased

* Correspondence to: LPNC, UMR CNRS 5105, BSHM, Université Pierre Mendès-France, BP 47, 38040 Grenoble Cedex 09, France. Tel.: +33 476 82 5400; fax: +33 476 82 7834.
E-mail address: pauline.favre@upmf-grenoble.fr (P. Favre).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.054
0165-0327/© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

and decreased activations in prefrontal and limbic regions have been found when either cognitive and/or emotional tasks have been employed (Chen et al., 2011). Thus, persistent cerebral abnormalities during euthymic periods are not completely understood. fMRI paradigms not dependent on the employed task, i.e. resting-state fMRI paradigm, provide a promising approach to the study of brain function in BD and identification of the precise state and trait characteristics of this disorder.

Recent studies suggested that brain activity during resting-state reflects neural activity in the absence of any explicit cognitive demand. Consequently, its evaluation may be of interest in studying pathophysiological characteristics of affective disorders (see Whitfield-Gabrieli and Ford (2012) for review). Among the identified resting-state brain networks, the default mode network (DMN) is composed of a set of brain regions preferentially activated during internally-generated thoughts and self-reflection, and deactivated during cognitively demanding tasks in fMRI (Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001). It encompasses four core brain regions: medial prefrontal cortex (mPFC), posterior cingulate cortex (PCC)/precuneus and lateral parietal cortex (angular gyrus). Additional brain regions such as the hippocampus and parahippocampal cortices, inferior temporal and superior frontal cortices are also connected to these core regions (Buckner et al., 2008; Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003). The DMN has frequently been found to be abnormally activated and/or connected in patients with unipolar and bipolar depression (Greicius et al., 2007; Liu et al., 2012a; Nejad et al., 2013), schizophrenia (Whitfield-Gabrieli et al., 2009) and manic periods of BD (Calhoun et al., 2008; Chai et al., 2011; Öngür et al., 2010). In particular, abnormal recruitment of parietal areas and ventral medial prefrontal cortex (mPFC) in manic BP (Öngür et al., 2010) and decreased connectivity in posterior cingulate gyrus in BP with psychotic symptoms (Khadka et al., 2013) have been reported. In bipolar depression enhancement of the local synchronization of spontaneous neural activities in the left mPFC and left inferior parietal lobule has been found (Liu et al., 2012a). However, although DMN functional connectivity may also be impaired during euthymic periods, this has not been extensively explored in BD.

Moreover, abnormal functional connectivity patterns at rest have been observed in cortico-limbic regions in BP but without specificity according to mood state (Anand et al., 2009; Chepenik et al., 2010; Meda et al., 2012; Xu et al., 2014). Indeed, most of the previous resting-state studies reported abnormal cortico-limbic connectivity in BP, thus supporting the emotional dysregulation hypothesis (see Vargas et al. (2013), for review). As far as we know, only two studies specifically recruited BP during euthymic state. These studies, performed in a group of medicated type I bipolar patients (BP) compared to healthy subjects (HS), revealed reduced global functional connectivity in mPFC (Anticevic et al., 2012), increased mPFC–amygdala and ventrolateral PFC (vlPFC)–amygdala connectivity (Anticevic et al., 2012; Torrisi et al., 2013, respectively) and also decreased dorsolateral PFC (dlPFC)–amygdala in BP with a history of psychosis (Anticevic et al., 2012).

In the present study, we employed a seed-based correlation analysis to evaluate resting-state brain activity in euthymic BP compared to HS. This method was preferred to an Independent Component Analysis (ICA) approach because it allowed for direct assessment of the network of areas most strongly functionally connected areas to the seed region. Moreover, seed-analysis allows for the identification of anticorrelations, i.e. networks with inverse temporal relationships or negative activity correlations (e.g. the DMN and the task-positive network) (Chai et al., 2011; Fox et al., 2005). This phenomenon may be crucial for understanding the pathophysiology of psychiatric disorders. The ventral part of the mPFC has been chosen as the seed-region because it has been identified as a core region of the DMN, showing positive functional connectivity with DMN regions and negative functional connectivity (anti-correlations) with task-related regions, such as lateral prefrontal regions (Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003). Moreover, the mPFC is widely connected to subcortical and limbic areas, suggesting its import to emotional regulation processes and in affective symptoms of BD. We hypothesized in euthymic BP persistent abnormal resting-state functional connectivity between mPFC and limbic regions as well as between mPFC and lateral prefrontal regions. We also assumed stronger abnormalities in functional connectivity when the disease has further progressed.

2. Methods

2.1. Participants

Twenty euthymic BP and 20 healthy subjects were included in the study. Mood symptoms were evaluated on the day of the scan using the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978). Patients were included in the study if they reported having been euthymic for at least one month prior to scanning and if they had an MADRS' score <15 (Pellet et al., 1987) and a YMRS' score <7 (Table 1). All patients were diagnosed for bipolar disorder (BD) by an experienced psychiatrist. The diagnosis of BD was made according to DSM IV criteria for BD and confirmed by using the Structured Clinical Interview (SCID) for DSM IV. Thirteen patients were diagnosed with type I BD, five with type II, and two with "not otherwise specified" BD type. All patients were medicated and received different combinations of drugs including lithium (80%), anticonvulsants (60%), antidepressants (35%) and atypical antipsychotics (5%).

Table 1
Demographic and clinical characteristics of 20 euthymic bipolar patients included in the study.

	Euthymic bipolar patients		Healthy controls	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	42.0	10.7	43.7	11.1
Gender (% female)	55	–	50	–
Age of illness onset (years)	26.3	7.8	–	–
Duration of the illness (years)	15.6	9.3	–	–
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	7.0	5.2	–	–
Young Mania Rating Scale (YMRS)	2.6	2.8	–	–
Past depressive episodes	4.2	3.2	–	–
Past hypomanic episodes	3.2	3.5	–	–
Past manic episodes	2.8	2.5	–	–
Time in remission (months)	13.7	18.8		

For all participants, exclusion criteria included: history of alcohol or drug abuse; current or past neurological and/or medical diseases affecting cognition; history of head trauma with loss of consciousness; metal implants. Additional exclusion criteria were (1) for euthymic BP: any current other Axis I psychiatric disorder and electroconvulsive therapy during the previous year; (2) for HS: past or present psychiatric disorder and family history of psychiatric disorders, as well as any medical treatment affecting cerebral activity. The control subjects were selected and included in the study after an interview with a psychiatrist (PI), and according to the SCID. After a complete description of the study was given to the subjects, written informed consent was obtained. The study was approved by the local University Hospital Ethics Committee (n° 2011-A00425-36).

2.2. fMRI data acquisition

Imaging data were acquired using two whole-body 3T MR scanners (Bruker MedSpec S300 and Achieva 3.0 TX Philips - Grenoble MRI facility IRMaGE) with a similar fMRI acquisition sequence. Two MR imagers were used (the change of the scanner was due to technical reasons, independent of this study). Ten euthymic BP and ten HS were scanned on each scanner. During the six minutes of resting-state fMRI scans, subjects were asked to stay awake with eyes open and to not think about anything in particular. Functional images acquired using the Bruker scanner were collected in 39 3.5-mm-thick slices while functional images acquired using the Philips scanner were obtained in 37 3.75-mm-thick adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane (interleaved EPI sequence, T2*—weighted images; echo-time = 30 ms; repetition time = 2.5 s; flip angle = 77°; 3 mm in-plane resolution; field of view = 216×216 mm^2; 72×72 pixels data matrix for both scanners). During all functional runs the cerebral volume was measured 144 times. It started with four initial dummy scans, in order to stabilize the magnetic field. The corresponding images were subsequently discarded and not included in the data processing. Finally, a T1-weighted height-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired (0.8 mm in plane resolution, 0.8 mm thickness; field of view $224 \times 256 \times 176$; acquisition matrix = $280 \times 320 \times 220$ pixels). A 3D Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) and a turbo field echo (TFE) sequence were used for acquisitions using the Bruker and the Philips scanners respectively.

2.3. fMRI data preprocessing and analysis

Preprocessing steps were performed via the SPM8 software package (Welcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK) running on Matlab 7.9 (R2009b) (Mathworks, Natick, MA, USA). For each participant, functional images were first time-corrected (slice timing) and subsequently realigned by using rigid body transformations. The T1-weighted anatomical volume was co-registered to the mean image created by the realignment procedure and was normalized to MNI space using a tri-linear interpolation. Functional volumes were then normalized using the anatomical normalization parameters and resampled into a $3 \times 3 \times 3.75$ mm^3 voxel size in order to analyze data acquired using the Bruker and the Philips scanners together. All functional images were then smoothed using 6-mm full-width at half-maximum Gaussian.

2.3.1. First-level analyses

Functional connectivity was measured via a seed-based correlation method using the CONN–fMRI functional connectivity toolbox (Whitfield-Gabrieli and Nieto Castañón, 2012). We examined the connectivity during rest between the ventral mPFC (seed region) and each voxel of the brain. This seed region was defined according to previous studies identifying this region within DMN (Chai et al., 2011; Fox et al., 2005; Whitfield-Gabrieli et al., 2009), and with a 10-mm sphere centered at MNI coordinates (−1, 49, −2) that includes parts of both the anterior cingulate cortex (ACC) and the orbitofrontal cortex (see Fig. 1). As implemented in the CONN–fMRI toolbox, our analysis used a component-based noise correction method (aCompCor) which allowed for the removal of physiological noise in the resting-state fMRI signal so as to (1) enhance the specificity and the sensitivity to positive correlations and (2) avoid artifactual anticorrelations without global signal removal (Behzadi et al., 2007; Chai et al., 2012). Principle components of the signal from white matter and cerebral spinal fluid were removed together with movement-related covariates and outliers identified using the ART toolbox (www.nitrc.org/projects/artifact_detect). Functional images were then temporally band-pass filtered ($0.01 < f < 0.1$ Hz). Correlations maps were calculated for each subject by extracting the mean signal time course from the seed and computing Pearson's correlations coefficients with the time course of all other voxels of the brain. Those correlation coefficients were converted to normally distributed z-scores using the Fisher transformation to allow for second-level General Linear Model analyses.

2.3.2. Second-level analyses

Connectivity maps for each subject were entered within one-sample t-test and two-sample t-test analyses computed via SPM8 (Friston et al., 1998), to compare qualitatively and quantitatively the mPFC functional connectivity across the two groups (HS and euthymic BP). To check for the possibility that the results could be driven by differences in the type of scanners used, we added this factor as an additional random-effect covariate of non-interest in each analysis. For whole-brain statistical analyses, a voxel height threshold of $p < 0.001$ and a cluster height threshold of $p < 0.05$ FWE-corrected were retained. Regions identified from these analyses were then used as ROIs in *post-hoc* ROI analysis. The connectivity value (Fisher's z-score) between the seed and the identified ROI was extracted from the connectivity map (z-map) from each participant to allow further examination of the nature of this connectivity in each group (correlated or anti-correlated). The connectivity values extracted from each ROI were then converted back to correlation coefficient (r-value) in the reporting of the results. We additionally conducted an ROI-analysis to examine the connectivity between mPFC and amygdala, as we had *a priori* hypotheses for the involvement of this region in the physiopathology of BD. Left and right amygdalae from the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) were defined through the WFU pickatlas toolbox (Maldjian et al., 2003). The connectivity value (z-score) between mPFC and left and right amygdalae was extracted from each participant's connectivity maps. Between-group t-tests were conducted to determine if the euthymic BP and the HS differed in mPFC–amygdala connectivity. As gender may be a factor which modulates ruminations (Roberts et al., 1998), which are frequent at rest and which might be, in turn, subtended by the mPFC functional connectivity (Nejad et al., 2013), we conducted additional analyses including the gender as a covariate.

2.3.3. Correlations with illness duration

To evaluate the association between illness duration in euthymic BP and mPFC, functional connectivity correlations (Pearson's coefficients) were performed between the number of years after the first diagnostic of BD in each patient and the connectivity

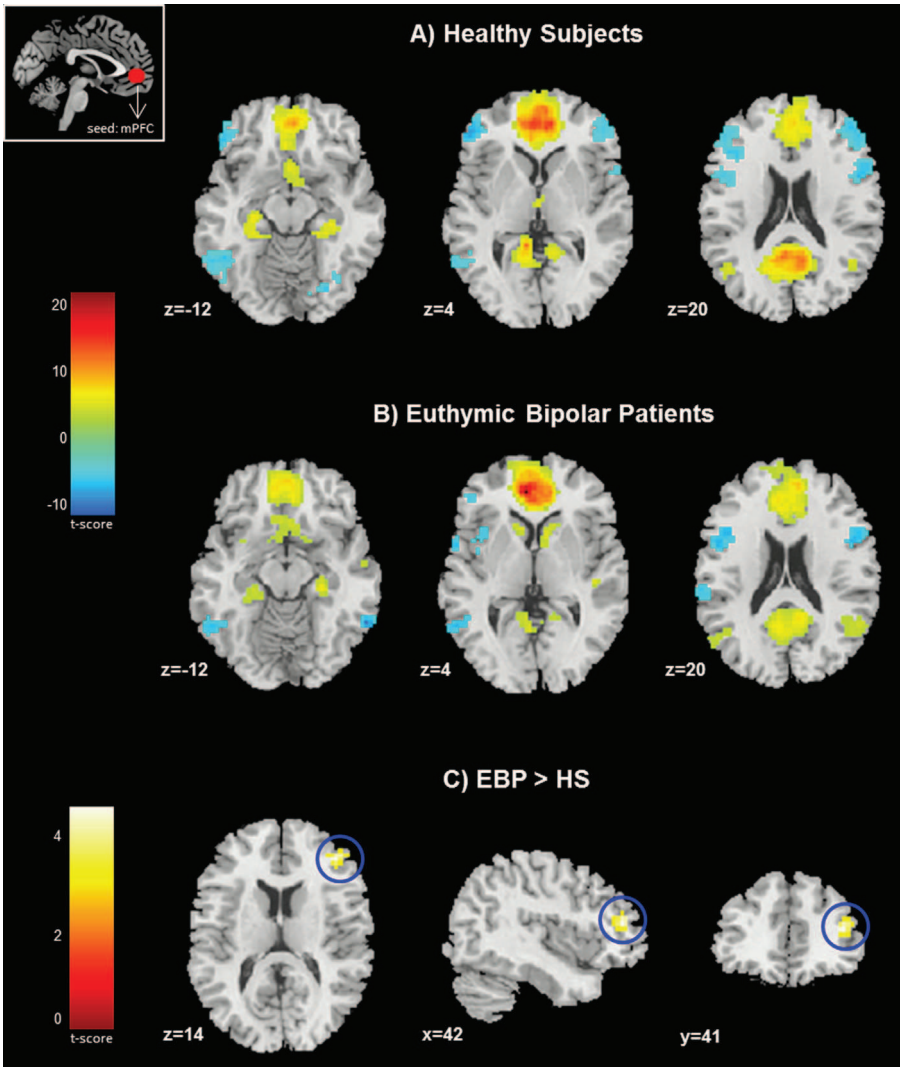


Fig. 1. Results of whole-brain analyses for medial prefrontal cortex functional connectivity. Panel A: within-group results in healthy subjects; Panel B: within-group results in euthymic bipolar patients; Panel C: between-group result (euthymic bipolar patients > healthy subjects). Identified regions are projected onto 2D anatomical slice in axial, coronal and sagittal orientations. *Abbreviations*: HS = healthy subjects, EBP = euthymic bipolar patients, and mPFC = medial prefrontal cortex.

values (*z*-scores) of regions showing significant differences between BP and HS.

3. Results

3.1. Between group analyses

Increased functional connectivity between the mPFC and the right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) has been observed in euthymic BP compared to HS. This cluster in the right dlPFC was centered at MNI coordinates [42, 41, 14] (*t*-score = 5.19; cluster size = 67 voxels; cluster-level FWE-corrected $p < 0.05$) (Fig. 1). The opposite contrast (HS > euthymic BP) did not reveal a suprathreshold voxel. The supplementary inclusion of gender as a random-effect covariate did not change the results as the same cluster was found. These analyses were added into a supplementary file.

3.2. Region of interest analyses

The *Post-hoc* ROI analysis reveals significant anti-correlation between mPFC and right dlPFC in HS (mean $r = -0.25$; $p < 0.001$) while this correlation was not significant in euthymic BP ($r = -0.03$; $p = 0.18$) (Fig. 2A).

The additional *a priori* ROI analysis focusing on mPFC–amygdala functional connectivity revealed a significant difference between euthymic BP and HS for the connectivity between the mPFC and the right amygdala ($t(38) = 2.00$; $p = 0.03$). The activity of the mPFC was significantly correlated to the right amygdala in euthymic BP ($r = 0.08$; $p = 0.002$) whereas this was not the case in HS ($r = 0.01$; $p = 0.48$) (Fig. 2B).

The inclusion of gender as a confounding factor in ROIs analyses did not affect the pattern of the results (see Supplementary information).

3.3. Correlations with illness duration

The correlation between the mean duration of the disorder and mPFC–right amygdala functional connectivity was significant ($r = 0.46$; $p = 0.04$) (Fig. 3). Patients with longer illness duration had higher mPFC–right amygdala connectivity scores. The mean duration of the disorder did not correlate significantly with mPFC–right dlPFC functional connectivity ($r = -0.27$; $p = 0.24$). Additional exploratory correlations with the mPFC–right dlPFC and the mPFC–right amygdala functional connectivity and over clinical variables (MADRS and YMRS scores and number of past manic, hypomanic and depressed episodes) are mentioned in Supplementary Table 1.

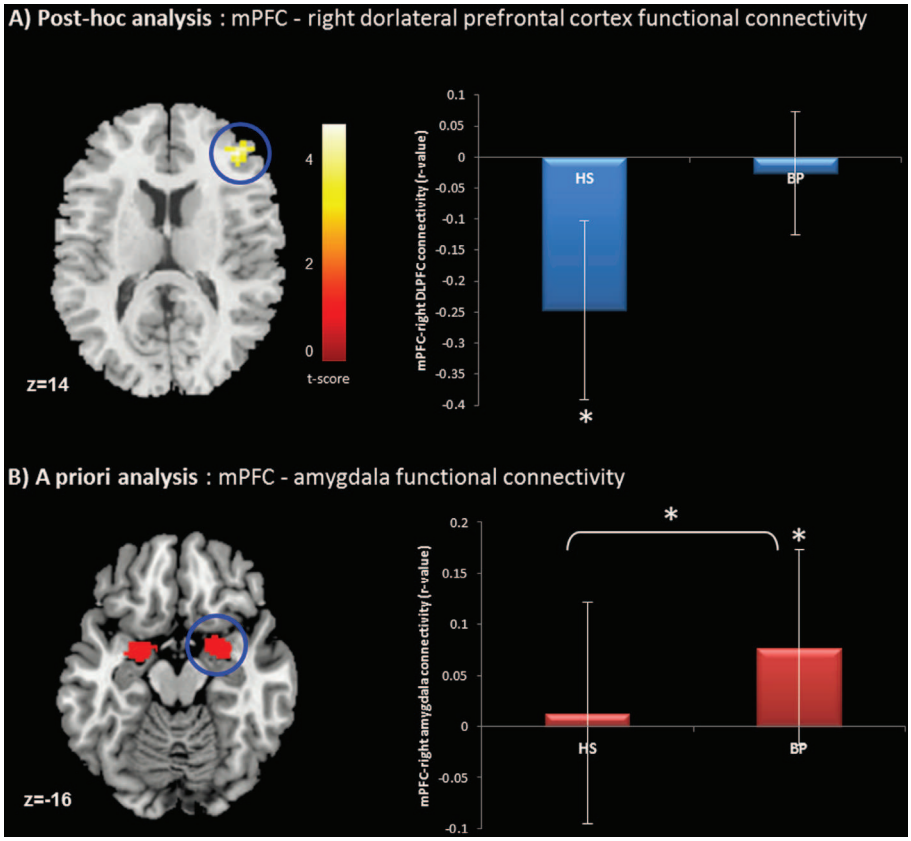


Fig. 2. Results of region of interest analyses. Panel A: Significant difference between euthymic bipolar patients and healthy subject in mPFC–right dorsolateral prefrontal cortex functional connectivity. Panel B: Significant difference between euthymic bipolar patients and healthy subjects in mPFC–right amygdala functional connectivity. Each ROI is represented in 2D anatomical slice in axial orientation. Bars represent the average connectivity between the medial prefrontal cortex and each ROI within each group. Error bars represent standard deviation. *Abbreviations*: HS=healthy subjects, EBP=euthymic bipolar patients, mPFC=medial prefrontal cortex, and dlPFC=dorsolateral prefrontal cortex. $^{*}p < 0.05$.

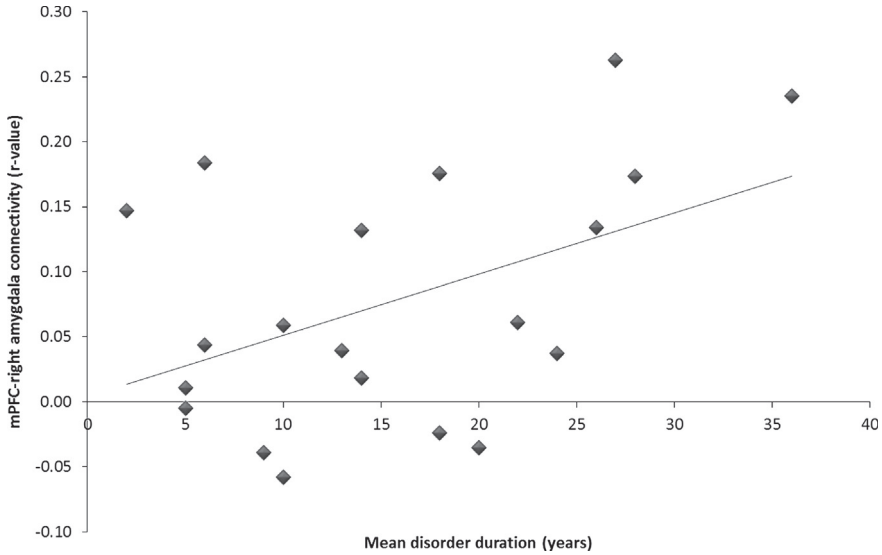


Fig. 3. Correlation calculated between the duration of disorder and the mPFC–right amygdala functional connectivity in euthymic bipolar patients. *Abbreviation*: mPFC=medial prefrontal cortex.

4. Discussion

The main goal of this study was to identify trait characteristics of bipolar disorder, i.e., get some clues on brain regions/connections that could be altered by the presence and chronicity of the disorder. We assessed resting-state functional connectivity in euthymic BP in order to identify a reliable marker of BD, which is not dependent on the activation task used. We were particularly interested in studying functional connectivity of both default mode and task positive networks, as they may play a critical role in the neural circuitry of affective disorders. A seed-based correlation method was used to process the data. The ventral mPFC was chosen as the seed-region as it represents a core region of the DMN and is strongly involved in emotion regulation (Phillips et al.,

2008; Strakowski et al., 2012). Three main results were obtained in this study: (1) a negative connectivity (negative correlation) between mPFC and right dlPFC, usually found in HS, was not found in euthymic BP; (2) a positive correlation between mPFC and right amygdala in euthymic BP was not found in HS; (3) the strength of the connectivity between the mPFC and the right amygdala was positively and significantly correlated with the duration of the disorder.

In the current study, the functional connectivity between mPFC and other DMN regions (as defined in Section 1) seems to be undamaged in euthymic BP, suggesting preserved internally-focused processing and thoughts (Greicius et al., 2003). However, in comparison to HS, euthymic BP showed a lack of anticorrelation between the mPFC and the right dlPFC. In HS, lateral prefrontal regions, such as the dlPFC, belong to a "task-positive" network including a set of regions preferentially active during external attention-demanding tasks (Corbetta and Shulman, 2002). In contrast, the mPFC, as a core region of the DMN or "task-negative" network, commonly exhibits greater activity during internal thoughts than during external cognitive tasks (Greicius et al., 2003; Greicius and Menon, 2004). The negative correlation between the activity of the mPFC and the right dlPFC seen in HS is in accordance with previous resting-state studies in HS, which reported a strong negative correlation (i.e., anti-correlation) between "task-positive" and "task-negative" networks in HS (Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003). The inverse temporal relationship between these two networks reflects *coupled activity*. Specifically, during externally-oriented tasks requiring attention, the task-positive network is activated, while DMN activation is suppressed (Buckner et al., 2008). However, in euthymic BP, the activity of the mPFC was not significantly negatively correlated to the activity of the dlPFC. This suggests a *decoupling* of activity between task-positive and task-negative networks in euthymic BP. This abnormality could be related to patients' deficits in some cognitive functions. Indeed, abnormal activation of the dlPFC has been shown in euthymic BP as compared to HS during cognitive processing, especially during emotional (Hassel et al., 2008; Robinson et al., 2008; Yurgelun-Todd et al., 2000), inhibition (Gruber et al., 2004) and working memory (Hamilton et al., 2009) tasks. This result could therefore be linked to the persistent impairment in cognitive/executive functions during euthymic state reported by neuropsychological studies (e.g. Martínez-Arán et al., 2004; Robinson et al., 2006; Savitz et al., 2005). The decoupling activity between these regions in euthymic BP could also be determined by a difficulty in BP of switching between external and internal modes of information processing. Moreover, our results are consistent with those reported by Chai et al. (2011) who used the same method and report no significant anticorrelation between mPFC and dlPFC in both manic BP and schizophrenic patients. However, Chai et al. (2011) found abnormal hyperconnectivity (greater positive correlation) between mPFC and ventrolateral PFC (vlPFC), as well as between mPFC and insula, in manic BP but not in HS and schizophrenic patients. The lack of anti-correlation between mPFC and dlPFC reported in our study during the euthymic state of BD and during the manic state in Chai et al. (2011) suggests that the decoupling activity between these regions may constitute a trait marker of BD. The abnormal hyperconnectivity between mPFC–vlPFC and mPFC–insula during the manic state reported by Chai et al. (2011) may rather be state-related.

Abnormal increased connectivity between mPFC and amygdala at rest in euthymic BP compared to HS was also found in this study. This result is highly consistent with previous studies which showed increased fronto-limbic connectivity in various mood states of BD using ICA and ReHo approaches (Liu et al., 2013b; Meda et al., 2012) and studies using the ROI method (Anticevic et al., 2012; Torrisi et al., 2013). The increased mPFC–amygdala connectivity in euthymic BP could reflect excessive attentional focus on emotions during resting-state in euthymic BP. Indeed, several studies suggest that BP continue experiencing residual symptoms, such as mood lability or increased emotional reactivity, even during intercritical periods (Henry et al., 2008; Judd et al., 2005). However, because of its numerous anatomical connections with the limbic system, the mPFC is strongly involved in emotional regulation processes (Öngür and Price, 2000; Phillips et al., 2008). In particular, abnormal morphology of the uncinate fasciculus was demonstrated in BP (e.g. Houenou et al., 2007; Wessa et al., 2009). With respect to studies focused on amygdala functional connectivity during euthymia, Torrisi et al. (2013) found hyperconnectivity between right vlPFC and right amygdala in euthymic BP compared to HS. Interestingly, this connectivity was mediated by the activity of the anterior cingulate cortex (ACC). Moreover, using a seed-based analysis focused on amygdala connectivity, Anticevic et al. (2012) also found increased connectivity between the amygdala and the mPFC in stabilized BP. As our seed region in the mPFC encompasses a part of the ACC, the increased connectivity between mPFC and right amygdala, together with those of Torrisi et al. (2013) and Anticevic et al. (2012), argues for a key role of mPFC/ACC–amygdala connectivity in emotion regulation in euthymic BP.

However, decreased functional connectivity between pregenual ACC (pgACC) and amygdala has also been found in resting-state studies, including in patients in manic, depressive or euthymic states (Anand et al., 2009; Chepenik et al., 2010). By using a psychophysiological interaction (PPI) approach, Townsend et al. (2013) demonstrated that euthymic BP, as compared to HS, show weaker negative functional connectivity between left amygdala and bilateral vlPFC during emotional regulation processing. Similar results have been found in manic BP by means of an emotional face-labeling task (Foland-Ross et al., 2008). These conflicting results are difficult to interpret as they assess functional connectivity in activation tasks and involved BP in different mood-states. Nevertheless, we could assume that mPFC–amygdala connectivity can change in a dynamic way according to environmental constraints. Indeed, and during emotional tasks, it could be that the emotional regulation system fails in BP patients, as observed by Townsend et al. (2013) in response to emotional scenes. However, in resting-state conditions characterized by "default" brain activity, the emotional regulation system appears to be hyperactivated in bipolar patients, even during euthymic periods. To explain this, we make the assumption that BP are "overtrained" to regulate their emotional feelings in comparison to HS. This hypothesis could also be supported by our study by way of the correlation observed between disease duration and the connectivity between mPFC and amygdala. Indeed, patients experiencing longer durations of illness might be more "trained" to regulate emotion, as they have had to deal with it for a longer time. Indeed, these patients showed higher mPFC–amygdala connectivity. Anticevic et al. (2012)'s results also support this hypothesis. These authors showed that the hyper-connectivity in mPFC–amygdala in euthymic BP was higher in patients with a history of psychotic symptoms. Thus, patients with more severe symptoms are more likely to strongly regulate their emotions. By contrast, the correlation observed between mPFC–amygdala connectivity and disease duration might also reflect the decline of emotional regulation during the course of bipolar disorder, in accordance with the kindling hypothesis (Post, 2007). Longitudinal studies will be indispensable to identify whether increased mPFC–amygdala connectivity is either a protective or risk factor for relapse in bipolar disorder.

To conclude, it is interesting to point out that the same pattern of abnormal functional connectivity as that obtained in this study

was found in patients with major depressive disorder (MDD) (Nejad et al., 2013). Indeed, the functional connectivity of anterior cortical midline regions (mainly mPFC, ACC and subgenual ACC) with the amygdala and the dlPFC was found to be disrupted in patients with MDD (Anand et al., 2005; Greicius et al., 2007; Lemogne et al., 2009; Siegle et al., 2007). Altogether, these results suggest a common perturbation of emotional regulation circuitry in mood disorders. However, the few studies that have directly assessed differences in resting-state functional connectivity between MDD and depressed BD patients, consistently reported differences in the left posterior and the right dorsal anterior insula (Liu et al., 2012b, 2013a, respectively). These two studies used global "data-driven" approaches, i.e. ALFF and ReHo (Liu et al., 2012b, 2013a, respectively), which are less specific than seed-based analyses and do not allow to investigate anticorrelations. Therefore, the comparison of mPFC functional connectivity between MDD and BD patients would be interesting to precise trait abnormalities of each disease.

Several limitations of this study should be mentioned. First, the patients included in this study were medicated. The medication varied, and the number of subjects was too limited to group them according to a specific type of drug. Medication could play a specific role in functional connectivity but is not actually demonstrated. Second, we recruited BP who reported being euthymic for at least one month and had an YMRS score <7 and a MADRS score <15. The latter score was higher than that usually reported in studies with euthymic bipolar patients (commonly <7) but the patients included in the study were not diagnosed with a major depressive disorder at the time of the medical evaluation. Finally, regarding existing subtypes of BD, our sample was quite heterogeneous. Future studies focusing on each subtype of BD are needed to elucidate the precise pathophysiological mechanisms of BD.

5. Conclusions

We explored resting-state functional connectivity during the euthymic BD phase and specifically focused on the functional connectivity of the mPFC (core region of DMN), crucial for emotional regulation processing. Our results demonstrated a lack of anti-correlated–decoupling-activity between the mPFC and right dlPFC (task-positive region) during euthymic periods of BD. The decoupling between default mode and task-positive networks may suggest difficulties of BP in switching between internal and external modes of information processing. Moreover, our results revealed abnormal hyper-connectivity between the mPFC and right amygdala in euthymic BP, which may reflect abnormal involvement of an emotional region during resting-state in euthymic BP. Overall our results tend to suggest that the dysfunction of emotional regulation networks in BD is a trait-related rather than a state-related marker of bipolar disorder. Future longitudinal studies focusing on all of the different mood states will be instructive in order to further identify trait- and state-related abnormalities in BD at rest.

Role of the funding source

This work has been supported by research grants from Grenoble University Hospital", "the French University Institute", "Grenoble Cognition Center", and "Health and Society Research Network" from Pierre Mendès France University.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.054.

References

Altamura, A.C., Buoli, M., Albano, A., Dell'Osso, B., 2010. Age at onset and latency to treatment (duration of untreated illness) in patients with mood and anxiety disorders: a naturalistic study. Int. Clin. Psychopharmacol. 25, 172–179.
Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Lowe, M.J., Dzemidzic, M., 2009. Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. Psychiatry Res. Neuroimaging 171, 189–198.
Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A., Lowe, M.J., 2005. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. Biol. Psychiatry 57, 1079–1088.
Anticevic, A., Brumbaugh, M.S., Winkler, A.M., Lombardo, L.E., Barrett, J., Corlett, P. R., Kober, H., Gruber, J., Repovs, G., Cole, M.W., 2012. Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history. Biol. Psychiatry 73, 565–573.
Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., Liu, T.T., 2007. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. Neuroimage 37, 90.
Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J. Affect. Disord. 113, 1–20.
Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1124, 1–38.
Calhoun, V.D., Maciejewski, P.K., Pearlson, G.D., Kiehl, K.A., 2008. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. Hum. Brain Mapp. 29, 1265–1275.
Chai, X.J., Castañón, A.N., Öngür, D., Whitfield-Gabrieli, S., 2012. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. Neuroimage 59, 1420–1428.
Chai, X.J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A.K., Gabrieli, J.D.E., Castaon, A.N., McCarthy, J.M., Cohen, B.M., Öngür, D., 2011. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. Neuropsychopharmacology 36, 2009–2017.
Chen, C.H., Suckling, J., Lennox, B.R., Ooi, C., Bullmore, E.T., 2011. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. Bipolar Disord. 13, 1–15.
Chepenik, L.G., Raffo, M., Hampson, M., Lacadie, C., Wang, F., Jones, M.M., Pittman, B., Skudlarski, P., Blumberg, H.P., 2010. Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. Psychiatry Res. Neuroimaging 182, 207–210.
Corbetta, M., Shulman, G.L., 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat. Rev. Neurosci. 3, 215–229.
Foland-Ross, L.C., Altshuler, L.L., Bookheimer, S.Y., Eisenberger, N., Townsend, J., Thompson, P.M., 2008. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. Psychiatry Res. Neuroimaging 162, 27–37.
Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102, 9673–9678.
Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R., 1998. Event-related fMRI: characterizing differential responses. Neuroimage 7, 30–40.
Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schatzberg, A.F., 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. Biol. Psychiatry 62, 429–437.
Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 100, 253–258.
Greicius, M.D., Menon, V., 2004. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. J. Cogn. Neurosci. 16, 1484–1492.
Gruber, S.A., Rogowska, J., Yurgelun-Todd, D.A., 2004. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. J. Affect. Disord. 82, 191–201.
Hamilton, L.S., Altshuler, L.L., Townsend, J., Bookheimer, S.Y., Phillips, O.R., Fischer, J., Woods, R.P., Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Nuechterlein, K.H., 2009. Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. Hum. Brain Mapp. 30, 3958–3969.
Hassel, S., Almeida, J.R.C., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C.D., Fissell, K., Kupfer, D.J., Phillips, M.L., 2008. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. Bipolar Disord. 10, 916–927.
Henry, C., Van den Bulke, D., Bellivier, F., Roy, I., Swendsen, J., M'Baïlara, K., Siever, L. J., Leboyer, M., 2008. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. Psychiatry Res. 159, 1–6.
Houenou, J., Wessa, M., Douaud, G., Leboyer, M., Chanraud, S., Perrin, M., Poupon, C., Martinot, J.L., Paillere-Martinot, M.L., 2007. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the

subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. Mol. Psychiatry 12, 1001–1010.
Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., Keller, M.B., 2005. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. Arch. Gen. Psychiatry 62, 1322.
Khadka, S., Meda, S.A., Stevens, M.C., Glahn, D.C., Calhoun, V.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., O'Neil, K., Schretlen, D., 2013. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry 74, 458–466.
Lemogne, C., le Bastard, G., Mayberg, H., Volle, E., Bergouignan, L., Lehéricy, S., Allilaire, J.-F., Fossati, P., 2009. In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 4, 305–312.
Liu, C.-H., Ma, X., Li, F., Wang, Y.-J., Tie, C.-L., Li, S.-F., Chen, T.-L., Fan, T.-t., Zhang, Y., Dong, J., 2012a. Regional homogeneity within the default mode network in bipolar depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. PLoS ONE 7, e48181.
Liu, C.-H., Ma, X., Wu, X., Li, F., Zhang, Y., Zhou, F.-C., Wang, Y.-J., Tie, C.-L., Zhou, Z., Zhang, D., 2012b. Resting-state abnormal baseline brain activity in unipolar and bipolar depression. Neurosci. Lett. 516, 202–206.
Liu, C.-H., Ma, X., Wu, X., Zhang, Y., Zhou, F.-C., Li, F., Tie, C.-L., Dong, J., Wang, Y.-J., Yang, Z., 2013a. Regional homogeneity of resting-state brain abnormalities in bipolar and unipolar depression. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 41, 52–59.
Liu, H., Tang, Y., Womer, F., Fan, G., Lu, T., Driesen, N., Ren, L., Wang, Y., He, Y., Blumberg, H.P., Xu, K., Wang, F., 2013b. Differentiating patterns of amygdala-frontal functional connectivity in schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr. Bull. 40, 469–477.
Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Burdette, J.H., 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. Neuroimage 19, 1233.
Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugue, E., Daban, C., 2004. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disord. 6, 224–232.
Meda, S.A., Gill, A., Stevens, M.C., Lorenzoni, R.P., Glahn, D.C., Calhoun, V.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., Thaker, G., 2012. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. Biol. Psychiatry 71, 881–889.
Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry 134, 382–389.
Nejad, A.B., Fossati, P., Lemogne, C., 2013. Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. Front. Hum. Neurosci. 7, 666.
Öngür, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A.K., Menon, V., Cohen, B.M., Renshaw, P.F., 2010. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. Psychiatry Res. Neuroimaging 183, 59–68.
Öngür, D., Price, J.L., 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. Cereb. Cortex 10, 206–219.
Pellet, J., Decrat, M., Lang, F., Chazot, L., Tatu, P., Blanchon, Y., Berlier, J.M., 1987. Description d'un échantillon de 300 échelles MADRS portant sur des sujets déprimés. Ann. Med. Psychol. (Paris) 145, 170–175.
Phillips, M.L., Ladouceur, C.D., Drevets, W.C., 2008. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Mol. Psychiatry 13, 833–857.
Post, R.M., 2007. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. Neurosci. Biobehav. Rev. 31, 858–873.
Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G. L., 2001. A default mode of brain function. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 98, 676–682.
Roberts, J.E., Gilboa, E., Gotlib, I.H., 1998. Ruminative response style and vulnerability to episodes of dysphoria: gender, neuroticism, and episode duration. Cogn. Ther. Res. 22, 401–423.
Robinson, J.L., Monkul, E.S., Tordesillas-Gutierrez, D., Franklin, C., Bearden, C.E., Fox, P.T., Glahn, D.C., 2008. Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: evidence for prefrontal hyperactivation. Psychiatry Res. Neuroimaging 164, 106–113.
Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J. Affect. Disord. 93, 105–115.
Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R., 2005. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. Bipolar Disord. 7, 216–235.
Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S., Steinhauer, S.R., Thase, M.E., 2007. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. Biol. Psychiatry 61, 198–209.
Strakowski, S.M., Adler, C.M., Almeida, J., Altshuler, L.L., Blumberg, H.P., Chang, K.D., DelBello, M.P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M.L., 2012. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disord. 14, 313–325.
Torrisi, S., Moody, T.D., Vizueta, N., Thomason, M.E., Monti, M.M., Townsend, J.D., Bookheimer, S.Y., Altshuler, L.L., 2013. Differences in resting corticolimbic functional connectivity in bipolar I euthymia. Bipolar Disord. 15, 156–166.
Townsend, J.D., Torrisi, S.J., Lieberman, M.D., Sugar, C.A., Bookheimer, S.Y., Altshuler, L.L., 2013. Frontal-amygdala connectivity alterations during emotion down-regulation in bipolar I disorder. Biol. Psychiatry 73, 127–135.
Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. Neuroimage 15, 273–289.
Vargas, C., Lopez-Jaramillo, C., Vieta, E., 2013. A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. J. Affect. Disord. 150, 727–735.
Wessa, M., Houenou, J., Leboyer, M., Chanraud, S., Poupon, C., Martinot, J.L., Paillère-Martinot, M.L., 2009. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. Bipolar Disord. 11, 504–514.
Whitfield-Gabrieli, S., Ford, J.M., 2012. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. Annu. Rev. Clin. Psychol. 8, 49–76.
Whitfield-Gabrieli, S., Nieto Castañón, A., 2012. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. Brain Connect. 2, 125–141.
Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 106, 1279–1284.
Xu, K., Liu, H., Li, H., Tang, Y., Womer, F., Jiang, X., Chen, K., Zhou, Y., Jiang, W., Luo, X., 2014. Amplitude of low-frequency fluctuations in bipolar disorder: a resting state fMRI study. J. Affect. Disord. 152, 237–242.
Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br. J. Psychiatry 133, 429–435.
Yurgelun-Todd, D.A., Gruber, S.A., Kanayama, G., Killgore, W.D.S., Baird, A.A., Young, A.D., 2000. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. Bipolar Disord. 2, 237–248.

Supplementary Information

Supplemental Results

1. Analyses considering Gender variable as covariate

To control for the effect of Gender, we included this factor as an additional random-effect covariate of non-interest in the whole-brain between-group analysis. Its inclusion did not change the results as they revealed increased mPFC-right dlPFC connectivity in BP compared to HS, in the same cluster (peak MNI coordinates: [42 41 14]; *t*-score = 5.10; cluster size = 67 voxels; cluster-level FWE-corrected $p< 0.05$).

Similarly, the inclusion of Gender variable during the ROIs analyses, did not affect the pattern of results. Indeed, the Gender effect was not significant neither on the *Post-hoc* mPFC – right dlPFC functional connectivity analysis [$F(1,36) = 0.06$; $p = 0.80$] nor on the *a priori* mPFC - right amygdala functional connectivity analysis [$F(1,36) = 1.63$; $p = 0.21$]. Compared to healthy subjects, euthymic BP still exhibited higher mPFC – right dlPFC [$F(1,36) = 29.27$; $p < 0.001$] and mPFC – right amygdala [$F(1,36) = 4.10$; $p = 0.05$] functional connectivity. The Group by Gender interaction was not significant neither for mPFC – right dlPFC [$F(1,36) = 0.01$; $p = 0.91$] nor for mPFC - right amygdala [$F(1,36) = 1.56$; $p = 0.22$] functional connectivity.

2. Correlation with clinical variables

Additional correlations between mPFC-right dlPFC and mPFC–right amygdala functional connectivity of euthymic BP with other clinical variables (MADRS and YMRS scores; number of past manic, hypomanic and depressed episodes) are now mentioned in the supplementary Table 1 (S1). None of them are significant.

Table S1: Illustrates correlations between clinical and demographical characteristics of bipolar patients and both mPFC – right dlPFC and mPFC – right amygdala functional connectivity. *Abbreviations: mPFC = medial prefrontal cortex; dlPFC = dorsolateral prefrontal cortex*.

	mPFC - dlPFC		**mPFC - amygdala**	
	r	p	r	p
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	-0.20	0.42	0.31	0.21
Young Mania Rating Scale (YMRS)	0.03	0.89	0.13	0.61
Past depressive episodes	-0.13	0.63	0.04	0.90
Past hypomanic episodes	-0.33	0.25	-0.24	0.40
Past manic episodes	-0.20	0.42	-0.20	0.44

1.2. Synthèse de l'étude 3

Dans l'étude 3 nous avons mis en évidence que les patients BP par rapport aux sujets sains présentaient :

1) Un déficit d'anti-corrélation (connectivité négative) entre le CPFM et le CPFDL droit ;

2) Une augmentation de la connectivité du CPFM et de l'amygdale droite, qui était également corrélée la durée de la maladie chez les patients.

La dysconnectivité du CPFVM et du CPFDL chez les patients BP pourrait sous-tendre les déficits cognitifs, attentionnels en particulier, persistants chez les patients en phase euthymiques. En effet, le CPFVM est une région centrale du DMN, qui est « désactivé » lors de tâches cognitives (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003). En revanche le CPFDL est une région fortement impliquée dans les processus cognitifs, tels que l'attention ou la mémoire de travail, faisant ainsi partie du réseau « tâche-positif » (TPN – « *task positive network* ») (Corbetta & Shulman, 2002). Le découplage (déficit d'anticorrélation) ainsi observé chez les patients BP euthymiques pourrait donc traduire une difficulté chez ces patients à « jongler » entre les processus attentionnels dirigés vers soi (sous-tendus par l'activité du DMN) ou vers l'extérieur (sous-tendus par l'activité du TPN).

En outre, l'hyperconnectivité du CPFM et de l'amygdale chez les patients BP pourrait refléter un état de repos anormalement focalisé sur le ressentit émotionnel. Ainsi, le recrutement anormal de l'amygdale au repos pourrait refléter l'instabilité émotionnelle, l'hyperréactivité et la labilité thymique perdurant chez ces patients lors des périodes intercritiques (Henry et al., 2012). L'hyperconnectivité CPFVM-amygdale pourrait également sous-tendre une compensation au déficit de régulation émotionnelle chez les patients BP euthymiques.

Nous avons également montré que l'hyperconnectivité CPFVM-amygdale était être plus prononcée lorsque la maladie est plus ancienne. Ce résultat peut suggérer soit un déclin des processus de régulation émotionnel lors de l'évolution du TB, soit l'accroissement d'un système de compensation avec l'âge.

Chapitre 7 : Etude de la Réorganisation Cérébrale Structurelle Après Psychoéducation

L'objectif de ce chapitre est d'évaluer les modifications neurostructurelles chez les patients BP suite à la participation à un programme de psychoéducation. Dans le chapitre 5 (étude 1) nous avons pu voir que la participation à une psychoéducation de trois mois entraînait une modulation de l'activité des régions préfrontales ventrolatérales et limbiques.

Dans l'étude 4, que nous allons présenter, nous avons cherché à évaluer si la psychoéducation pouvait entraîner une réorganisation de la SB connectant les régions prefrontales et limbiques chez les patients BP.

***Observation* : L'étude 4 a été réalisée en collaboration avec le Dr. J. Houenou. Elle sera présentée sous forme d'un article en préparation.**

1. Etude 4 : Effet de la psychoéducation sur la microstructure de la substance blanche (DTI) - Article 4

1.1. Présentation de l'étude 4

Dans cette étude, nous avons inclut un groupe de 12 patients BP suivant un programme de psychoéducation et un deuxième groupe de 12 patients BP suivant un groupe de parole non structuré. L'inclusion de ce deuxième groupe de patients nous à permis de contrôler que l'effet de la psychoéducation sur l'organisation structurelle de la SB est spécifique et non pas, par exemple, un effet placebo dû à la prise en charge hebdomadaire des patients. Nous avons également inclus 12 sujets sains afin de tester la présence d'anomalies structurelles avant la psychoéducation ou le groupe de parole chez les patients BP.

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) a été utilisé afin de réaliser la tractographie de la SB du cerveau (via les logiciels Connectomist 2.0 et BrainVisa 4.2). Cette technique permet la reconstitution des principaux faisceaux de SB (22 faisceaux au total) et de mesurer l'anisotropie fractionnelle généralisée (GFA) ainsi que la diffusivité moyenne (MD) le long de ces faisceaux. Dans l'étude 4, nous avons choisi de nous focaliser sur le faisceau unciné, étant

donné l'implication de ce faisceau dans la régulation émotionnelle ainsi que dans la physiopathologie du TB (Mahon et al., 2010).

Les valeurs de GFA et de MD ont été extraites pour chaque participant et comparées : (i) chez les patients BP avant (t1) vs. après (t2) psychoéducation ou groupe de parole ; (ii) entre les 24 patients BP et les 12 sujets contrôles avant la psychoéducation ou le groupe de parole (i.e., à t1).

Dans cette étude, nous nous attendions : (i) à une amélioration de la connectivité du faisceau unciné chez les patients BP ayant bénéficié du programme de psychoéducation uniquement, traduit par une augmentation de la GFA et une diminution de la MD le long de ce faisceau ; (ii) à une diminution de la GFA et une augmentation de la MD au sein du faisceau unciné chez les patients BP par rapport aux sujets sains à t1;

La globalité de l'étude 4 est présentée sous forme d'un article en préparation inséré ci-après :

Favre, P., Houenou, J., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. White-matter plasticity induced by psychoeducation in bipolar patients: A controlled diffusion tensor imaging study. (in prep.).

ETUDE 4

White Matter Plasticity Induced by Psychoeducation in Bipolar Patients: A Controlled Diffusion Tensor Imaging Study

Pauline Favre[a,*], Josselin Houenou[b,c], Monica Baciu[a], Cédric Pichat[a], Thierry Bougerol[d,e] & Mircea Polosan[d,e]

[a] Univ. Grenoble Alpes, LPNC, F-38040 Grenoble; CNRS, LPNC UMR 5105, F-38040 Grenoble

[b] UNIACT, Neurospin, I2BM, CEA Saclay, Gif sur Yvette

[c] AP-HP, Hôpitaux Universitaires Mondor, Fondation Fondamental, INSERM U955, Equipe 15, Pôle de Psychiatrie, Créteil, France

[d]Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Pôle Psychiatrie et Neurologie, Centre Expert en Troubles Bipolaires, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

[e]Univ. Grenoble Alpes, GIN, F-38000 Grenoble, France; INSERM, GIN, F-38000 Grenoble, France; CHU de Grenoble, GIN, F-38000 Grenoble, France

Abstract

Psychoeducation interventions have shown great promise in the management of bipolar disorder (BD) symptoms and relapses prevention. However, the action mechanisms, especially on prefrontal-limbic networks are not yet understood. This study aims at assessing microstructural fronto-limbic white matter (WM) changes after psychoeducation in patients with BD.

Diffusion tensor imaging (DTI) based tractography was used to compare generalized fractional anisotropy (GFA) and mean diffusivity (MD) along the uncinate fasciculus in 12 healthy subjects (HS) and 24 euthymic patients with BD, who were randomly assigned to a three-month psychoeducation or support group program. We compared mean GFA and MD in each group before vs. after the psychoeducation or the support group.

We found significantly decreased MD along the left uncinate fasciculus after psychoeducation, whereas no significant changes were observed in patients who followed the support group.

Psychoeducation induced specific WM change within the uncinate fasciculus, which connect limbic and prefrontal regions. The positive effects of the psychoeducation may be underpinned by a structural reorganization of the brain, suggesting that psychoeducation may act by enhancing emotional regulations processes in patients with BD.

Key-words: Bipolar disorder, Psychoeducation, Uncinate fasciculus, DTI, Tractography, Emotion regulation.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a severe, chronic mood disorder characterized by acute depressive and manic episodes interleaved by intercritical periods (i.e., euthymic), as well as by emotional dysregulation and cognitive disturbances. This is a common disease, with a prevalence of at least 1% [1]. However, despite the importance of this disease in terms of public health and social costs, its treatment is often difficult. The recurrences of acute mood episodes are associated with socio-professional disability, as well as poor evolution of disease with a the risk of developing addictive or anxious comorbidities and of suicide [2,3].

Pharmacological treatments are often effective in symptoms management in most patients, but their effects are generally insufficient, especially on a functional level [4]. Consequently, alongside with pharmacological advances, psychosocial interventions that target patients' adaptive processes have experienced a significant development in the last decades [5-7]. Among these therapeutic strategies, the psychoeducation has recently shown a particular interest in the management of BD [8-10]. The main purpose of psychoeducation is to reduce BD symptoms, which involves the reduction of the number of thymic relapses. To this end, three main objectives are pursued in psychoeducation programs: (i) the optimization of drug therapy through better compliance; (ii) the prevention of relapses through better detection of prodromal symptoms; (iii) the improvement of patients' quality of life on personal, family, professional and interpersonal level. Positive effects of the psychoeducation on treatment adherence, relapse prevention and global functioning are significant and long lasting [10-15]. Consequently, the psychoeducation is now positioned as an essential part of therapeutic care of BD without having yet identified precisely how it works, particularly on cerebral level.

BD has been widely characterized by anatomical and functional abnormalities within brain regions underlying emotional processes. Specifically, recent models of BD suggest abnormal connectivity between prefrontal regions responsible for cognitive control and ventral limbic regions responsible for emotional identification and generation [16,17]. The evidence for significant fronto-limbic dysconnectivity in BD has been highlighted by functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies that investigated cerebral functional connectivity studies both at rest [18,19] and during emotional task [20,21]. In parallel, diffusion tensor imaging (DTI) studies reported anatomical changes in BD as compared to healthy subjects (HS) in white matter (WM) tracts linking regions involved in emotion processing, including frontal, striatal, thalamic and limbic regions [22]. Two measures are commonly used to reflect WM microstructure: the fractional anisotropy (FA) and the mean diffusivity (MD), also known as the apparent diffusion coefficient (ADC). FA is a quantitative index that reflects the integrity and coherence of the WM [23]. Lower FA can indicate structural disorganization of WM bundles as well as loss of myelination or variation in membrane permeability to water [24]. MD is defined as the average of the principal diffusivities in three directions. MD often increase when myelin is damage or failed to develop normally [25,26]. In BD, meta-analyses of voxel-based DTI studies reported decreased FA in BD patients compared to HS in WM tracts close to the parahippocampal gyrus and the subgenual cingulate cortex [27], as well as near to the temporo-parietal junction and near the posterior and anterior cingulate cortex [28]. Despite several advantages of the tractography, few studies used this technique to explore WM particularities in patients with BD. Indeed, tractography allowed the investigation of microstructural particularities in reconstructed tracts, which allows making assumptions based on the anatomy of the bundles. Among the few tractography studies conducted in BD, damages of the uncinate fasciculus, a WM tract linking the amygdalo-hippocampic complex to ventromedial and ventrolateral prefrontal areas, have robustly been shown in patients with BD [29-32].

To the best of our knowledge, no study have investigated WM plasticity in patients with BD after a psychotherapeutic intervention, while dynamic changes in WM organization was highlighted after various trainings in HS, such as meditation [33], visuo-spatial (i.e., juggling) [34] or working-memory [35]. In a previous fMRI study, we showed neurofunctional changes in BD patients before vs. after a three-month psychoeducation program [36]. Specifically, before psychoeducation, BD patients presented hypoactivity in the ventrolateral prefrontal cortex and hyperactivity in the hippocampus as compared to HS, which were attenuated after psychoeducation. We suggested that clinical improvement observed after the psychoeducation might have be driven by the

improvement of the cognitive (frontal) control on emotional (limbic) reactivity. In the present study, we assume that psychoeducation modulates anatomical fronto-limbic connectivity, which would be underpinned by increase GFA and decrease MD in the uncinated fasciculus. We therefore performed a randomized controlled trial psychoeducation vs. non-structured support group.

2. Methods

2.1. Participants

Twenty-eight euthymic patients with BD were initially scanned. Three BD patients withdraw from the study and the DTI data from another BD patient failed to be processed correctly. Consequently, a total of 24 euthymic patients with BD, who were randomly assigned in the psychoeducation group (PED) (mean of age ± SD: 44.42 ± 8.35 years, 8 females) or in the support group (SUP) (mean of age: 46.00 ± 10.48 years, 4 females), were included in the analyses. Twelve additional HS were included to form the control group (CTL) (mean of age: 43.58 ± 11.18 years, 8 females) for initial between-group comparison. Ten and 10 HS had participated in a previous resting-state study [19] with different aims. All participants were right-handed and were at least high school graduates. Mood symptoms were evaluated on the day of the scan using Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [37,38] and Young Mania Rating Scale (YMRS) [39,40]. Patients were included in the study if they reported having been euthymic for at least one month prior to scanning and if they had an MADRS score < 15 and an YMRS score < 7. All patients were diagnosed for bipolar disorder (BD) by an experienced psychiatrist according to DSM IV criteria for BD and confirmed by using the French version of the Structured Clinical Interview (SCID) for DSM IV (demographic data are summarized in Table 1).

For all participants exclusion criteria included: history of alcohol or drug abuse; current or past neurological and/or medical diseases affecting cognition; history of head trauma with loss of consciousness; contraindication for MRI. Additional exclusion criteria were (i) for BD patients: any other current Axis I psychiatric disorder and sismotherapy during the 12 last months; (ii) for HS: past or present psychiatric disorder and first degree family history of psychiatric disorders. HS were selected and included in the study after an interview with a psychiatrist (PI), and according to the SCID. After complete description of the study was given to the subjects, written informed consents were obtained. The study was approved by the local University Hospital Ethic Committee (n° AU 898/2011) and is registered on clinicaltrials.gov (NCT01821469).

2.2. Clinical examination

Mood symptoms (MADRS and YMRS) and global functioning (French version of the Global Assessment of Functioning Scale - GAF), [41], were assessed for each patients before (t1) and after (t2) a three-month of psychoeducation or support group programs (scores are summarized in Table 2).

2.3. Psychoeducation and support programs

The psychoeducation program was conducted in the same manner as in our previous study [36]. It aims at (i) helping patients to better understand the disease; (ii) teaching patients to early recognize and interpret their symptoms in order to prevent relapse of pathological mood; (iii) providing information about the role of pharmacological treatment to improve compliance; (iv) providing techniques for stress and symptoms management in the everyday life. In the current program, patients with BD were included into a three-month psychoeducation with a weekly session. The program included 12 sessions in total (program “FondaMental Campus” provided by FondaMental foundation within the network of FACE-BD). Sessions were conducted by a couple of trained psychiatrist and psychologist.

The support group also contained 12 sessions with one session per week and was organized by an association of BD patients in Grenoble. This group was organized informally, participants were free to express themselves and the discussions were animated by other patients.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of bipolar patients and healthy subjects.

	Psychoed. group (PED) N = 12	**Support group (SUP) N = 12**	**Control group (CTL) N = 12**	**difference between variables (*df*)**	***P* value**
Age	44.42 (8.35)	46.00 (10.48)	43.58 (11.18)	0.19 (2, 33)	0.83
Sex (% women)[a]	66.67 %	33.33 %	66.67 %	1.83 (2, 33)	0.18
BD type [a]					
Type I	33.33 %	27.27 %	-	0.14 (1)	0.70
Type II	41.67 %	45.45 %	-	0.09 (1)	0.76
Other	17.67 %	27.27 %	-	0.20 (1)	0.65
Age of the illness onset	28.50 (8.85)	28.30 (7.96)	-	0.05 (20)	0.96
Duration of the illness	16.92 (11.16)	18.60 (10.67)	-	0.36 (20)	0.72
Past depressive episodes	4.29 (3.73)	6.63 (7.09)	-	0.78 (13)	0.44
Past manic episodes	1.57 (1.51)	1.71 (2.98)	-	0.11 (12)	0.91
Past hypomanic episodes	4.33 (3.39)	3.13 (3.98)	-	0.60 (12)	0.56
Positive history of psychotic episodes [a]	41.67 (51.49)	45.45 (52.22)	-	0.17 (21)	0.86
Use of medication [a]					
Without	16.67 %	18.18 %	-	0.00 (1)	1.00
Lithium	58.33 %	36.36 %	-	0.82 (1)	0.37
Anticonvulsants	41.67 %	27.27 %	-	0.50 (1)	0.48
Antidepressant	16.67 %	27.27 %	-	0.20 (1)	0.65
Antipsychotic	8.33 %	9.09 %	-	0.00 (1)	1.00

Note: [a] Categorical variables calculated as number (percentage) of patients. Percentages have been round and may not total. BD: Bipolar disorder.

2.4. Image acquisition

MR images were acquired on a whole-body 3T MR scanner (Achieva 3.0 TX Philips, Grenoble MRI facility IRMaGE). Diffusion tensor imaging (DTI) data were acquired using a 30-directions sequence (TR = 10.8 s; TE = 100 ms; 45 contiguous, 3 mm thick axial slices; field of view = 216 x 216 mm; matrix size = 72 x 72). Thirty diffusion weighted (DW) images (b value = 1400 s/mm2) and one image with no diffusion sensitization (b=0) were acquired. A T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was also acquired for each subject by using a turbo field echo (TFE) sequence (field of view= 224 × 256 × 176 mm; resolution: 0.8 × 0.8 × 0.8 mm; acquisition matrix: 280 × 320 × 220 pixels).

2.5. DTI data analyses

We used freely available software to process DW and T1-weighted (Connectomist 2.0 and BrainVISA 4.2; http://www.brainvisa.info) MRI data. The DW images were corrected for eddy currents and noise/spikes with q-space interpolation correction. We then evaluated the diffusion tensor on a voxel by voxel basis. We evaluated the generalized FA (GFA) and mean diffusivity (MD) from all the computed orientation distribution functions [42].

2.5.1. Whole-brain tractography

The definition of the 3-dimensional space within which the fibers are tracked is necessary for tractography algorithms. To compute a robust mask, we used a T1-based propagation tractography mask

determined with a published method [43-45]. For this approach, such a mask is driven by the T1-weighted anatomic data. The propagation mask thus includes the entire brain tissue (rather than regions with high FA) and excludes specific areas, such as the sulci skeleton, to prevent the creation of implausible fibers. The mask in T1-weighted space is then registered to the DW data by a linear rigid transformation.

We performed whole-brain tractography in native space for each participant using a regularized, streamlined, deterministic algorithm (1 seed per voxel; forward step, 0.5 mm; bilateral propagation) [46], which allows for the reconstruction of WM tracts using a step-by-step approach following the multidirectional diffusion orientation [47]. Algorithm propagation was interrupted if the tract length exceeded 300 mm, if the tract streamline propagated outside the mask, or if the curvature between 2 steps exceeded 30°. No between-subject registration was performed.

2.5.2. Clustering-based segmentation

To reconstruct WM tracts, whole-brain tractography volumes were then segmented using an automatic segmentation pipeline based on a clustering technique relying on the definition of a pairwise distance between fibers and described in depth elsewhere [44,45]. This method allows for an automatized reconstruction and segmentation of anatomic WM tracts [see 48 for the description of each step]. The process leads to a segmentation of the tractography data sets into 22 known deep WM bundles, allowing a whole-brain exploration of WM connectivity. Based on our hypothesis, we focused our analyses (GFA and MD) on the uncinate fasciculus only. In this report, the terms bundles or tracts synonymously refer to reconstructed deep WM tracts.

2.6. Statistical analysis

We compared age and gender between CTL, PED and SUP groups with 3-way ANOVAs and demographic data between PED and SUP groups with 2-sample *t* tests for continuous variables and χ^2 for categorical variables. We assessed the evolution of mood symptoms (MADRS and YMRS) and global functioning (GAF) after psychoeducation or support group with 2-sample *t* tests (t1 vs. t2).

We used general linear models (ANOVAs) in separate analyses to compare the mean GFA and the mean MD along right and left uncinate fasciculus between (1) PED before vs. after psychoeducation; (2) SUP before vs. after support group (3) CTL vs. BD at t1. In the first and second model, the evaluation time (t1 vs. t2) was included as factor of interest and MADRS and YMRS scores difference between t1 and t2 were included as confounding covariate to control that observed differences in GFA and or MD were not driven by symptomatic improvement.

Table 2. Clinical scores before (t1) and after (t2) psychoeducation program or support group.

	Psychoeducation group (PED) N = 12				**Support group (SUP) N = 12**			
	t1	**t2**	***t (df)***	***P* value**	**t1**	**t2**	***t (df)***	***P* value**
MADRS	7.08 (4.83)	4.75 (3.96)	**2.23 (11)**	**0.048**	10.00 (8.87)	12.58 (9.50)	-0.98 (11)	0.34
YMRS	3.00 (3.33)	2.67 (3.63)	0.34 (11)	0.74	2.58 (3.23)	3.17 (4.45)	-0.36 (11)	0.72
GAF	69.58 (8.65)	79.25 (5.99)	**-5.04 (11)**	**<0.001**	65.80 (9.95)	70.60 (7.62)	-1.34 (9)	0.21

Note: Data are reported as mean (SD).
Abbreviations: BD: Bipolar Disorder; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning Scale (French version).

Table 3. Comparison of mean GFA and MD between bipolar patients and healthy subjects at t1 and before (t1) versus after psychoeducation (t2) program and support group.

	Between-group: t1					**Within-group: PED**					**Within-group: SUP**				
	BP	CTL	*F*(df)	*P value*	*partial η2*	t1	t2	*F*(df)	*P value*	*partial η2*	t1	t2	*F*(df)	*P value*	*partial η2*
Left uncinate															
GFA[a]	8.99 (0.92)	8.65 (0.66)	0.63 (1,33)	0.43	0.02	8.96 (1.00)	9.66 (1.38)	2.83 (1,9)	0.13	0.24	9.00 (0.87)	9.14 (0.96)	0.41 (1,9)	0.54	0.05
MD[b]	9.18 (0.63)	9.31 (0.58)	0.10 (1,33)	0.76	0.00	**9.24 (0.49)**	**8.98 (0.58)**	**6.52 (1,9)**	**0.03**	**0.42**	9.12 (0.77)	9.28 (0.63)	0.09 (1,9)	0.77	0.01
Right uncinate															
GFA[a]	9.00 (0.91)	8.74 (0.72)	0.31 (1,33)	0.58	0.01	8.95 (0.09)	9.23 (1.02)	0.63 (1,9)	0.45	0.07	9.06 (0.93)	9.03 (0.85)	0.01 (1,9)	0.92	0.00
MD[b]	9.32 (0.56)	9.33 (0.39)	0.00 (1,33)	0.97	0.00	9.39 (0.54)	9.24 (0.56)	0.43 (1,9)	0.53	0.05	9.25 (0.93)	9.43 (0.83)	0.27 (1,9)	0.61	0.03

Notes: [a] Values were multiplied by 10^2 to improve readability; [b] Values were multiplied by 10^{10} to improve readability.
Abbreviations: BP: Bipolar Patients; CTL: Control group; PED: Psychoeducation group; SUP: Support group; *df*: degrees of freedom; GFA: generalized fractional anisotropy; MD: Mean Diffusivity.

In the third model, the diagnosis (BD vs. CTL) was included as factor of interest, sex as confounding factor and age as confounding factor. The application conditions (i.e., assumption of normality as well as homogeneity of variances for between group analyses) were verified before completing each test. Statistical test results were considered significant if *P* values were less than 0.05. All statistical analyses were performed using Statistica software (Statistica 10, Statsoft Inc.).

3. Results

3.1. Clinical evolution

BD patients experienced a significant decrease depression levels and a significant increase in global functioning after the psychoeducation. No significant clinical changes were observed in BD patients before vs. after the SUP group (Table 2).

3.2. DTI results

Patients of the PED group had significantly reduced MD along the left uncinate fasciculus after the psychoeducation program [$F(1,9) = 6.52$; $P = 0.03$; partial $\eta^2 = 0.42$] whereas patients of the SUP group did not [$F(1,9) = 0.09$; $P = 0.77$; partial $\eta^2 = 0.01$].

No change was observed in GFA of both right and left uncinate fasciculus and in both PED and SUP groups (Table 3, Figure 1).

There were no significant differences between BD and CTL at t1 either on GFA or on MD within both right and left uncinate fasciculus.

All results survived after removing potential outliers (defined as value > 2*SD).

4. Discussion

Using DTI based tractography and automatic WM segmentation, this longitudinal DTI study examined microstructural changes in the main fronto-limbic bundle, namely the uncinate fasciculus in BD patients before (t1) vs. after (t2) a three-month of psychoeducation or support group program. Two parameters of WM diffusion were measured: the GFA and the MD. DTI results revealed significant decrease MD along the left uncinate fasciculus in BD patients after psychoeducation, whereas no significant change was observed in BD patients after the support group.

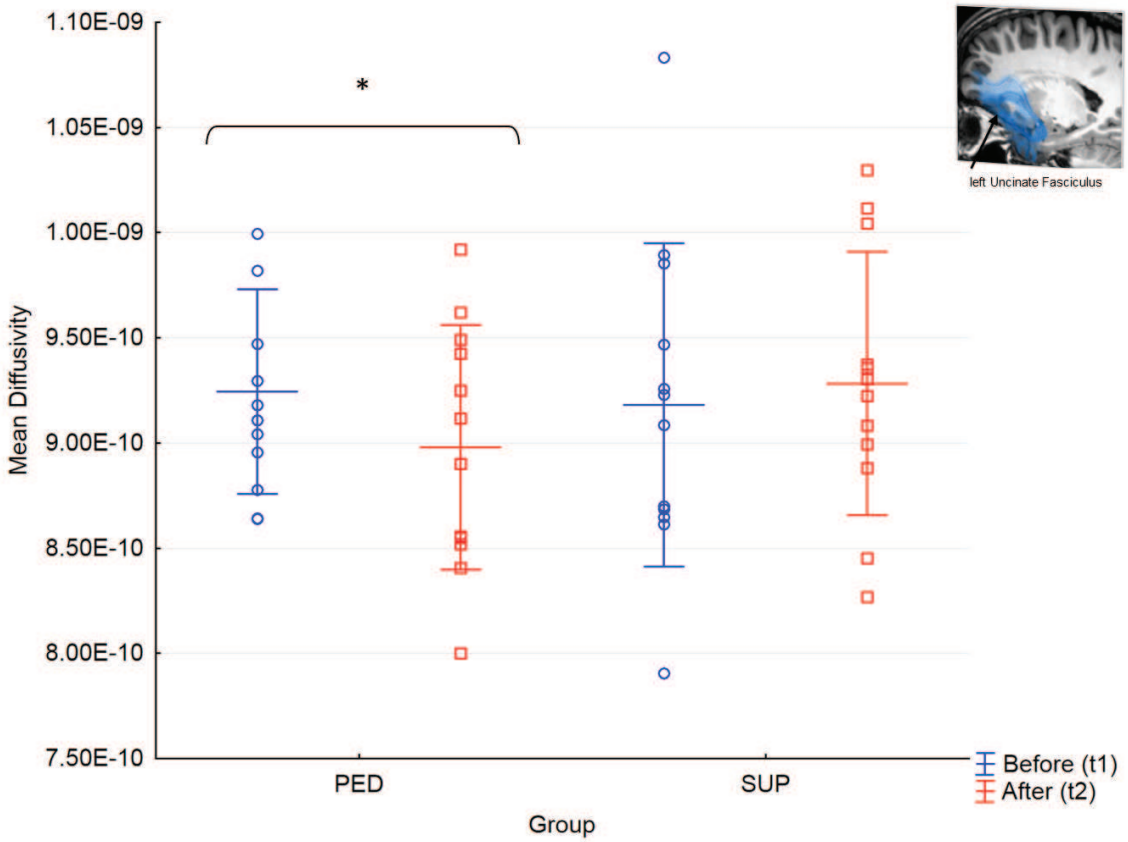


Figure 1. Mean diffusivity along the left uncinate fasciculus in bipolar patients before (t1) and after (t2) psychoeducation (PED) or support group (SUP). Crossbars represent the mean and error bars the standard deviation. Top right: illustration of the reconstruction of the left uncinate fasciculus fibers projected on the T1 image of a single subject. * $P < 0.05$.

To our knowledge, this is one the first studies that investigated WM plasticity in patients with BD induced by a psychosocial intervention.

In the current study, we showed a decrease of the MD within the left uncinate fasciculus after the psychoeducation but not after the non-specific support group. This suggests beneficial effects of psychoeducation on fronto-limbic tracts. Previous studies of the impact of training on WM organization in HS found increase FA after training and associate this change to cerebral reorganization or increased myelination [33-35]. Because higher levels of MD are associate with poorer diffusivity and myelin damages, a possible explanation for the observed MD change is increased myelination after psychoeducation [49].

In addition, the change in the left uncinate fasciculus diffusivity is consistent with results of our previous fMRI study in which, in a different sample of BD patients, we demonstrated decreased activity in the hippocampus and increased activity within the inferior frontal gyrus after the psychoeducation when processing a word-face emotional Stroop task. Our main assumption was that the psychoeducation may help patients with BD to better manage their emotional states. Indeed, emotional dysregulation is a core feature of BD [17]. Neuropsychological studies highlighted emotional blunting in patients with BD, even during euthymic periods of the illness [50]. Consequently, an altered emotion regulation may result in emotional hyperreactivity and precipitates acute mood symptoms [51]. Physiologically, these behavioral troubles in patients with BD have been attributed to abnormal activity, connectivity and morphology in frontal and limbic regions, responsible for emotional control and generation respectively [16,17]. The main hypothesis is that BD symptoms may be subtended by the inability of prefrontal areas to modulate the amygdala hyperreactivity because of abnormal prefronto-limbic connectivity in BD patients. Our results suggest that the content of the psychoeducation program may help patients to better manage their disorder by the improvement of cognitive control over emotion through a better

prefronto-limbic anatomical connectivity. Indeed, in psychoeducation programs, patients with BD are taught to identify consciously their symptoms and to adopt coping strategies focused on problem solving and social support seeking rather than emotional avoidance. Future studies examining functional and/or effective connectivity between prefrontal and limbic regions before vs. after psychoeducation may help to elucidate whether psychoeducation can lead to the improvement of top-down emotional control.

In the between-group comparisons before the programs, we did not show structural difference of the uncinate fasciculus between BD patients and HS neither on GFA nor on MD. One possibility is that we did not have sufficient power to detect such effects. However, this results is in agreement with the findings of Sarrazin et al [48], who did not show difference on GFA along the uncinate fasciculus between HS and type I BD, even with a very large sample of participants.

Regarding clinical results, we showed lower depression levels and higher global functioning in patients of the PED group but not in patients of the SUP group. This highlights the beneficial and specific effect of the psychoeducation on both residual symptoms and functional recovery. Moreover, our DTI results were not driven by the decrease of depression symptoms as we control that in statistical analyses.

Some limitations have to be mentioned. First, as mentioned previously, the limited number of patients in the psychoeducation and support groups limited the sample size of our study. Therefore, the generalization of our results may be compromised. However, longitudinal designs increase the statistical power of studies by removing the inter-individual variability. Second, the BD patients were scanned directly at the end of psychoeducation. It would be interesting to assess if the effects are long-lasting and whether other effects appear in longer term.

This first longitudinal DTI study aims at investigating microstructural WM changes in patients with BD before and after a psychosocial intervention. We formed two groups of patients with BD: one followed a three-month psychoeducation program and the other a non-structured support group. We showed that only BD patients who followed the psychoeducation present a decrease in MD along the left uncinate fasciculus. This result highlights changes of the brain structural organization after a structured intervention, such as psychoeducation, which may be caused by the improvement of emotional regulation after the psychoeducation. Future studies are warranted to assess long-term effect of psychoeducation on cerebral organization.

Disclosure Statement

The authors declare that no conflict of interest or external financial support exists with regards to this article.

Acknowledgments

This work has been supported by research grants from Grenoble University Hospital, “the French University Institute”, “Grenoble Cognition Center”, and “Health and Society Research Network” from Pierre Mendès France University (Grenoble). Grenoble MRI facility IRMaGE was partly funded by the French program "Investissement d'avenir" run by the "Agence Nationale pour la Recherche"; grant "Infrastrucutre d'avenir en Biologie Santé" - ANR-11-INBS-0006.

References

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld R, Petukhova M, Kessler RC: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Archives of General Psychiatry 2007;64:543.
2. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM: Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. American Journal of Psychiatry 2000;157:220-228.
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. Archives of General Psychiatry 2005;62:1322.
4. Huxley N, Baldessarini RJ: Disability and its treatment in bipolar disorder patients. Bipolar disorders 2007;9:183-196.
5. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W: Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. Archives of General Psychiatry 2005;62:996.
6. Zaretsky A: Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. Bipolar disorders 2003;5:80-87.

7. Miklowitz DJ: Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. The American journal of psychiatry 2008;165:1408.
8. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G: A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Archives of General Psychiatry 2003;60:402.
9. Rouget BW, Aubry JM: Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. Journal of affective disorders 2007;98:11-27.
10. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Popova E, Bonnin CM, Scott J: Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. Journal of affective disorders 2009;112:30-35.
11. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K: Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. British Medical Journal 1999;318:149-153.
12. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, Gasto C: Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. The Journal of clinical psychiatry 2003;64:1101.
13. Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW: Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact. Can J Psychiatry 2005;50:95-100.
14. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Scott J: Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. Bipolar disorders 2005;7:32-36.
15. Morriss RK, Lobban F, Jones S, Riste L, Peters S, Roberts C, Davies L, Mayes D: Pragmatic randomised controlled trial of group psychoeducation versus group support in the maintenance of bipolar disorder. BMC psychiatry 2011;11:114.
16. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, DelBello MP, Frangou S, McIntosh A, Phillips ML: The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disorders 2012;14:313-325.
17. Phillips ML, Swartz HA: A Critical Appraisal of Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder: Toward a New Conceptualization of Underlying Neural Circuitry and a Road Map for Future Research. American Journal of Psychiatry 2014;171:829-843.
18. Vargas C, Lopez-Jaramillo C, Vieta E: A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. Journal of affective disorders 2013;150:727-735.
19. Favre P, Baciu M, Pichat C, Bougerol T, Polosan M: fMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. Journal of Affective Disorders 2014;165:182-189.
20. Foland LC, Altshuler LL, Bookheimer SY, Eisenberger N, Townsend J, Thompson PM: Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. Psychiatry Research: Neuroimaging 2008;162:27-37.
21. Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, Sugar CA, Bookheimer SY, Altshuler LL: Frontal-Amygdala Connectivity Alterations During Emotion Downregulation in Bipolar I Disorder. Biological Psychiatry 2013;73:127-135.
22. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR: A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2010;34:533-554.
23. Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system:a technical review. NMR in Biomedicine 2002;15:435-455.
24. Beaulieu C, Allen PS: Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. Magnetic resonance in medicine 1994;31:394-400.
25. Thomason ME, Thompson PM: Diffusion imaging, white matter, and psychopathology. Clinical Psychology 2011;7:63.
26. Song S-K, Yoshino J, Le TQ, Lin S-J, Sun S-W, Cross AH, Armstrong RC: Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. Neuroimage 2005;26:132-140.
27. Vederine F-E, Wessa M, Leboyer M, Houenou J: A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2011;35:1820-1826.
28. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N: Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Journal of affective disorders 2013;150:192-200.
29. McIntosh AM, Maniega SM, Lymer GKS, McKirdy J, Hall J, Sussmann JED, Bastin ME, Clayden JD, Johnstone EC, Lawrie SM: White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. Biological psychiatry 2008;64:1088-1092.
30. Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M, Chanraud S, Perrin M, Poupon C, Martinot JL, Paillere-Martinot ML: Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. Molecular psychiatry 2007;12:1001-1010.
31. Benedetti F, Absinta M, Rocca MA, Radaelli D, Poletti S, Bernasconi A, Dallaspezia S, Pagani E, Falini A, Copetti M: Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders 2011;13:414-424.
32. Versace A, Andreazza AC, Young LT, Fournier JC, Almeida JRC, Stiffler RS, Lockovich JC, Aslam HA, Pollock MH, Park H: Elevated serum measures of lipid peroxidation and abnormal prefrontal white matter in euthymic bipolar adults: toward peripheral biomarkers

of bipolar disorder. Molecular psychiatry 2013;19:200-208.
33. Tang YY, Lu Q, Geng X, Stein EA, Yang Y, Posner MI: Short-term meditation induces white matter changes in the anterior cingulate. Proceedings of the National Academy of Sciences 2010;107:15649-15652.
34. Scholz J, Klein MC, Behrens TEJ, Johansen-Berg H: Training induces changes in white-matter architecture. Nature neuroscience 2009;12:1370-1371.
35. Takeuchi H, Sekiguchi A, Taki Y, Yokoyama S, Yomogida Y, Komuro N, Yamanouchi T, Suzuki S, Kawashima R: Training of working memory impacts structural connectivity. The Journal of neuroscience 2010;30:3297-3303.
36. Favre P, Baciu M, Pichat C, De Pourtalès M-A, Fredembach B, Garçon S, Bougerol T, Polosan M: Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging 2013;214:285-295.
37. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry 1979;134:382-389.
38. Pellet J, Bobon D, Mormont I, Lang F, Massardier A: Etude princeps de validation française de la MADRS, sous échelle de dépression de la CPRS. Compte rendu du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française. In, Paris, Masson, 1981.
39. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. British Journal of Psychiatry 1978;133:429-435.
40. Favre S, Aubry JM, Gex-Fabry M, Ragama-Pardos E, McQuillan A, Bertschy G: Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS). L'Encephale 2003;29:499.
41. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J: The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Archives of General Psychiatry 1976;33:766.
42. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Wedeen VJ: Diffusion MRI of complex neural architecture. Neuron 2003;40:885-895.
43. Guevara P, Duclap D, Marrakchi-Kacem L, Riviere D, Cointepas Y, Poupon C, Mangin JF: Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA. In Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine. Montreal, QC, 2011:2018.
44. Guevara P, Duclap D, Poupon C, Marrakchi-Kacem L, Fillard P, Le Bihan D, Leboyer M, Houenou J, Mangin JF: Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. Neuroimage 2012;61:1083-1099.
45. Guevara P, Poupon C, Rivière D, Cointepas Y, Descoteaux M, Thirion B, Mangin JF: Robust clustering of massive tractography datasets. Neuroimage 2011;54:1975-1993.
46. Perrin M, Cointepas Y, Cachia A, Poupon C, Thirion B, Riviere D, Cathier P, El Kouby V, Constantinesco A, Le Bihan D: Connectivity-based parcellation of the cortical mantle using q-ball diffusion imaging. Journal of Biomedical Imaging 2008;2008:4.
47. Descoteaux M, Angelino E, Fitzgibbons S, Deriche R: Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. Magnetic Resonance in Medicine 2007;58:497-510.
48. Sarrazin S, Poupon C, Linke J, Wessa M, Phillips M, Delavest M, Versace A, Almeida J, Guevara P, Duclap D, Duchesnay E, Mangin J-F, Le Dual K, Daban C, Hamdani N, D'albis M-A, Leboyer M, Houenou J: A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar I disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity. JAMA psychiatry 2014;71:388.
49. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H: Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. Nature neuroscience 2012;15:528-536.
50. Henry C, Phillips ML, Leibenluft E, M'Bailara K, Houenou J, Leboyer M: Emotional dysfunction as a marker of bipolar disorders. Frontiers in bioscience (Elite edition) 2012;4:2722-2730.
51. Townsend JD, Altshuler LL: Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disorders 2012;14:326-339.

1.2. Synthèse de l'étude 4

Les résultats de l'étude 4 ont révélé :

- Une diminution significative de la MD du faisceau unciné gauche chez les patients BP avant vs. après la psychoéducation ;

- Aucune différence chez les patients ayant suivi le groupe de parole ;

Ces résultats mettent en évidence une modification de la structure du faisceau unciné après la psychoéducation. Le faisceau unciné connecte les régions limbiques (complexe amygdalo-hippocampique) aux régions préfrontales ventrales médiales et latérales, ce qui lui confère un rôle important dans la régulation émotionnelle. Une augmentation anormale de la diffusivité (Versace et al., 2008), ainsi que de la taille de ce faisceau (Houenou et al., 2007) ont déjà été montré chez les patients BP, suggérant une myélinisation et une densité de fibres anormales dans ce faisceau chez les patients souffrant de TB.

La diminution de la MD après la psychoéducation pourrait refléter une augmentation de la myélinisation, donc une meilleure diffusion le long du faisceau unciné, et un contrôle émotionnel accru. Les bénéfices cliniques et les modifications neurofonctionnelles engendrées par la psychoéducation (observées dans étude 1) pourraient ainsi être sous-tendues par l'amélioration de la connectivité prefronto-limbique.

Chapitre 8 : Etude des Facteurs Prédictifs de la Réponse à la Psychoéducation

L'objectif de ce chapitre et de l'étude s'y rapportant (étude 5, article 5) est d'identifier si les anomalies cérébrale anatomique observées avant la psychoéducation (tant au niveau du volume de SG que de la structure de la SB) limitent la récupération fonctionnelle des patients BP après la psychoéducation.

En effet, les anomalies des régions préfrontales et limbiques impliquées dans la régulation émotionnelle pourraient altérer l'effet positif de la psychoéducation sur l'amélioration des symptômes chez ces patients.

***Observation* : L'étude 5 fait l'objet d'un article soumis, en cours de révision.**

1. Etude 5 : Identification de biomarqueurs neuroanatomiques de la réponse à la psychoéducation (VBM et DTI) - Article 5

1.1. Présentation de l'étude 5

Seize patients bipolaires euthymiques et 16 sujets sains appariés ont participé à cette étude. Les images anatomiques (T1) et DTI (DWI – « *diffusion weigth images* ») ont été analysées à l'aide des méthodes VBM (SPM) et TBSS (FSL) respectivement (voir Annexes III et IV).

La première phase de l'étude a consisté à identifier les anomalies neuroanatomiques chez les patients BP avant la psychoéducation. Nous avons ainsi comparé les volumes de SG et la FA de la SB entre les patients BP et des sujets contrôles. Une évaluation clinique a été effectuée avant et après le programme de psychoéducation, chez les patients uniquement. La différence des scores obtenus avant vs. après nous a donné un indice de l'amélioration clinique suite à la psychoéducation. La deuxième phase a consisté à évaluer si le volume des régions ou la connectivité des tracts identifiés lors de la première phase prédisaient l'amélioration des scores cliniques. Pour ce faire, nous avons effectué une régression entre le volume de SG ou les valeurs de FA des régions/tracts identifiés lors de première phase

(variables d'intérêt) et la différence de scores aux échelles cliniques avant vs. après psychoéducation (variable dépendantes).

L'hypothèse principale de cette étude était que les patients BP présentant des anomalies du volume de SG et/ou de FA plus importants, en particulier au niveau des régions fronto-limbiques, seraient ceux qui bénéficieraient le moins des effets positifs de la psychoéducation.

Le détail de l'étude 5 est présenté sous forme d'un article en révision dans *European Psychiatry* inséré ci-après :

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Perrin, A., Bougerol, T. & Polosan, M. Neuroanatomical predictors of the psychoeducation outcome in bipolar patients: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. (in revision).

ETUDE 5

Neuroanatomical Predictors of the Psychoeducation Outcome in Bipolar Patients: A Combined Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study

Pauline Favre[1,*], Monica Baciu[1], Cédric Pichat[1], Alexandre Perrin[2], Thierry Bougerol[2,3] & Mircea Polosan[2,3]

[1]Univ. Grenoble Alpes, LPNC, CNRS, UMR 5105, F-38040 Grenoble

[2]Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Pôle Psychiatrie et Neurologie, Centre Expert en Troubles Bipolaires, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

[3]Univ. Grenoble Alpes, GIN, INSERM, CHU de Grenoble, F-38000 Grenoble, France

Abstract

Background: Recently, psychosocial interventions such as psychoeducation have shown great promise in the management of bipolar disorders. The development of neuroimaging methods may help to better indicate that therapeutic care. This study aimed to identify neuroanatomical predictors of psychoeducation outcome in bipolar patients (BP).

Methods: Sixteen euthymic BP and 16 matched healthy controls (HC) were scanned with MRI before psychoeducation. Voxel-Based Morphometry (VBM) was used to measure grey matter (GM) volume and Diffusion Tensor Imaging (DTI) to assess white matter (WM) diffusivity. Subsequently, BP only followed a 3-months psychoeducation program. The difference in clinical scores before and after psychoeducation provided an indication of the therapy immediate outcome.

Results: Before psychoeducation, VBM showed decreased GM volume of the right dorsolateral prefrontal cortex and left putamen and increased GM volume of the orbital part of the right inferior frontal gyrus (IFG) in BP compared to HC. DTI showed reduced fractional anisotropy (FA) in BP compared to HC in the corpus callosum in whole-brain analysis and in bilateral uncinate fasciculus (UF) in the ROI analysis. Furthermore, the volume of the right IFG and the FA of the UF significantly predicted the improvement of anxiety and coping strategies scores after the psychoeducation.

Conclusions: Our results suggest that the benefit of psychoeducation is all the more important if the structural abnormalities are low. Thus, psychoeducation should be carried out earlier in the course of the disease in order to obtain the maximal benefit, for functional recovery in particular.

Key words: bipolar disorders, psychoeducation, inferior frontal gyrus, uncinate fasciculus, voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging

1. Background

Bipolar Disorder (BD) is a severe mood disorder characterized by alternation of manic (euphoric) and depressive episodes that could be interspersed with stabilization periods (euthymic), without acute symptoms. Early diagnosis and appropriate management constitute a major challenge for the outcome of BD.

Recent neurobiological models point out fronto-limbic abnormalities that could be responsible for emotional dysregulation and executive deficits in bipolar patients (BP) (1, 2). By using magnetic resonance imaging (MRI) various structural alterations of both grey matter (GM) and white matter (WM) have been reported in BP. At the GM level, structural neuroimaging meta-analyses in BP have reported reduction of GM in anterior cingulate cortex (ACC), insula and inferior frontal gyrus (IFG), that appear to be consistently associated with cognitive and emotional difficulties observed in BP (3-6). However, none of these meta-analyses reported regions with higher GM volume in BP in comparison to HC, whereas some isolated studies did (e.g., 7, 8-11). These inconsistencies could be due to the methodological differences and/or sample heterogeneity. At the WM level, diffusion tensor imaging (DTI) studies highlighted various microstructural abnormalities of WM tracts in BP such as fractional anisotropy (FA) reduction in BP in comparison to HC, in frontal WM tracts (12, 13), anterior cingulum (14, 15) and corpus callosum (16, 17). More interestingly, structural particularities of the uncinate fasciculus (UF), which connects brain regions involved in the cognitive control, such as medial prefrontal regions, and regions involved in the generation and perception of emotions, such as the amygdalo-hippocampal complex, have been revealed (18-20). The thymic states observed in BP illness, characterized by dysregulation of emotional responses and affects, could therefore be underpinned by disturbances along fronto-limbic networks (21).

Currently, treatment of BD is mainly based on pharmacological care. Despite their relative effectiveness in the majority of patients, pharmacological treatments are insufficient on a clinical functional level , as well as on residual depressive, dysthymic and dysphoric symptoms (22, 23). Consequently, psychosocial interventions have recently undergone great development (24-27). Among various therapeutic approaches, clinicians, therapists and researchers have recently shown a particular interest in psychoeducation for BD treatment (28-30). The aim of this approach is to teach patients to better manage BD symptoms in the everyday life, to improve coping strategies and to optimize compliance with pharmacological treatment in order to prevent thymic relapses and improve functioning (31, 32). The positive outcomes of psychoeducation in BD have been observed rapidly and are long lasting (i.e., five years), particularly in terms of risk, duration and severity of relapses (28, 29, 33). Despite significant improvement of clinical symptoms, the behavioral and neural mechanisms associated with psychoeducation are not completely understood (34).

In a previous study (30), we showed that the neurofunctional impairment in BP, i.e., hypoactivation of the IFG and hyperactivation of the hippocampus (HIP), were attenuated after a 3-month psychoeducation program. Based on our results, we suggested that the psychoeducation could help patients to manage better their thymic symptoms by reinforcement of the cognitive control on the emotional state. Indeed, a recent study performed in unipolar depressive patients, suggested that the beneficial effect of the psychotherapeutic care, could be explained by its “top-down” effect, whereas pharmacological treatment mechanisms would rather act “bottom-up” (35). Consequently, impairment in the GM volume of frontal regions responsible for cognitive control, as well as abnormal connection between frontal regions and limbic regions responsible for emotion generation, could alter the “top-down” effect of psychotherapeutic intervention. In the current study we aim to evaluate whether the magnitude of structural abnormalities of both GM volume and WM diffusivity observed in BP may represent a predictive factor for psychoeducation outcome. We assume (i) decreased GM volume in frontal areas and decreased FA in uncinate fasciculus in BP compared to HC before the psychoeducation and (ii) that neuroanatomical abnormalities in BP would predict the psychoeducation outcome.

2. Methods

Participants and Clinical examination

Sixteen bipolar patients (BP) (mean age ± SD: 40.4 ± 11.8 years, nine females) and 16 healthy controls (HC) matched on age and gender (mean age 40 ± 12.5 years, nine females) were included in the study. All participants were at least high school graduate. BP were right-handed and four HC were left-handed. BP were diagnosed for bipolar disorder (BD) by an experienced psychiatrist according to DSM IV criteria for BD and confirmed by using the French version of the Structured Clinical Interview (SCID) for DSM IV (36). They were all in euthymic state at the time of inclusion according to the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (37, 38) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (39, 40). Eleven BD patients were diagnosed with BD type I and five with BD type II. The mean age of illness onset was 26.4 ± 9.3 years and the mean duration of the illness was 13.9 ± 6.8 years. One patient was medication-free and the others received different combinations of drugs including lithium (56.25%), anticonvulsants (62.5%), antidepressants (50%) and atypical antipsychotic agents (6.25%). Furthermore, medication was maintained constant during the two phases of the study. For all of participants exclusion criteria included: history of alcohol or drug abuse; current or past neurological and/or medical diseases affecting cognition; history of head trauma with loss of consciousness; metal implants. Additional exclusion criteria were (i) for BP, any current other Axis I psychiatric disorder; (ii) for HC, past or present psychiatric disorder and family history of psychiatric disorders, as well as any medical treatment affecting cerebral activity. This study has been approved by the local University Hospital Ethic Committee (n° AU 898/2011) and each participant gave written informed consent.

In total, 16 BP were scanned with MRI and DTI before the psychoeducation (t1). Two patients did not complete the 3-month psychoeducation program (personal schedule problem) and thus did not complete the clinical evaluation after the psychoeducation (t2). Additionally, clinical data from one BP were not recorded correctly. Sixteen matched HC were also examined at t1 with MRI and 15 with DTI because of a technical problem at the time of DTI acquisition for one HC.

For each BP included in the study, the clinical assessment was carried out before (t1) and after (t2) the psychoeducation as mentioned in our previous fMRI study (30). In the current study, we chose to focus on dimensional characteristics of BP which have been improved after the psychoeducation (30) and suspected to be modulated by increase cognitive control. It comprised the assessment of state and trait anxiety (STAI-A and STAI-B, respectively) (41) and of the coping strategies, which could be divided into three subtypes: problem resolution, emotion reduction and social support seeking (Way of Coping Checklist, WCC) (42). Clinical scores are summarized in Table 1.

Table 1. Clinical scores before (t1) and after (t2) the psychoeducation in 13 bipolar patients.

Scale	t1	t2
	M (SD)	M (SD)
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	10.31 (9.05)	4.00 (5.42)
Young Mania Rating Scale (YMRS)	2.23 (2.24)	1.61 (1.76)
State Trait Anxiety Inventory (state - STAI-A)	38.54 (16.84)	31.92 (11.03)
State Trait Anxiety Inventory (trait - STAI-B)	49.08 (18.26)	37.15 (9.91)
Way of Coping Checklist (WCC): Problem	25.31 (7.74)	30.00 (4.53)
Way of Coping Checklist (WCC): Emotion	23.38 (4.94)	20.62 (3.31)
Way of Coping Checklist (WCC): Social support	22.92 (1.93)	24.85 (2.03)

Psychoeducation program

The psychoeducation program was conducted in the same manner as in our previous study (30). In the current program, BP were included into a 3-month psychoeducation with 12 weekly sessions (program "FondaMental Campus" provided by FondaMental foundation within the network of FACE-BD). Sessions were conducted by a couple of trained psychiatrist and psychologist.

Data acquisition

Participants were scanned on a whole-body 3T MR scanner (Bruker MedSpec S300 – Grenoble MRI facility IRMaGE). T1-weighted high-resolution structural images were acquired using a 3D Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) sequence (field of view = 224 x 256 x 220 mm; resolution: 0.8 x 0.8 x 1 mm; acquisition matrix: 280 x 320 x 220 pixels; reconstruction matrix: 280 x 512 x 220 pixels). Diffusion tensor imaging (DTI) data were acquired using a 30-directions sequence (*TR* = 10.8 s; *TE* = 100 ms; 45 contiguous, 3 mm thick axial slices; field of view = 216 x 216 mm; matrix size = 72 x 72). Ninety five diffusion-weight images (DWIs) were acquired per subjects: five with no diffusion sensitization (i.e., T2-weighted b_0 images) and 30 non-collinear DWIs (b = 600, 1000, 1400 s/mm^2). Only DWIs with b value = 1000 s/mm^2 were used in later analyses.

VBM analysis of grey matter

The 3D T1-weight structural images were processed with Statistical Parametric Mapping software (SPM8, Welcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK) running on Matlab 7.9 (R2009b) (Mathworks, Natick, MA, USA). Preprocessing steps are described in supplemental material. To perform the statistical analysis of VBM data, general linear models (GLM) through pre-processed GM images were set-up. Two-sample *t*-tests were used to compare whole-brain GM volume from BP and HC groups. As we expected confounding effects of the age and the gender of the participants on GM volume, these factors were added as covariate of no-interest in all statistical analyses. All GLMs were also corrected for the total intracranial volume (TIV) of the participant by using proportional scaling. An absolute threshold masking of 0.2 was used to exclude voxels with a low GM volume. Whole-brain voxel-wise group comparisons were performed using a cluster extent thresholded correction. The cluster extent thresholded correction was calculated at 190 voxels at $p < 0.001$ whole-brain uncorrected, which corrected for multiple comparisons at $p < 0.05$ assuming an individual voxel Type I error of $p = 0.01$ (43, 44). Given our a priori hypothesis that particular regions would be affected in BP, groups were also compared using small volume correction (SVC) to the GLM targeting fronto-limbic regions as mentioned in the introduction. To define these regions, the AAL atlas (45) in the WFU PickAtlas toolbox (46) was used. A family-wise error (FWE) correction threshold of $p < 0.05$ within the SVC was used to determinate significant results from these tests.

TBSS analysis of white matter

The diffusion weight images (DWI) were preprocessed using the FSL software package (FMRIB Analysis Group, 2012, Oxford, UK) with standard parameters (see supplemental material for details). Voxelwise white matter (WM) statistical analysis was performed by using a permutation based inference tool for non-parametric statistical thresholding (Randomize program in FSL). Comparison of FA between groups was tested by adjusting for age and gender as in the VBM analysis. The number of permutations was set to 5000. The resulting maps were thresholded at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons using threshold-free cluster enhancement (TFCE) (47). The anatomic location of significant cluster was detected by using the John Hopkins University (JHU) WM tractography atlas. As we had specific hypotheses, we performed an additional ROI analysis based on bilateral UF. These ROIs were defined by calculating the overlap between the groups' mean FA skeleton and bilateral UF taken from NatBrainLab atlas (www.natbrainlab.com). ROIs average FA values between groups were compared using multivariate analysis of variance (MANOVA) controlling for age and gender effects. If a significant overall effect was observed on the MANOVA, we used analysis of variance (ANOVA) to assess group effect on right and left UF separately.

Table 2. Grey matter volume differences in bipolar patients compared to healthy controls as revealed by the whole-brain voxel-based morphometry analysis.

Group comparison	Anatomic region	AAL-label	H	x	y	z	t	k	p
HC > BP	Middle frontal gyrus	F2	R	31	26	28	4.70	271	<0.001*
	Lenticular nucleus, putamen	PUT	L	-20	3	-10	3.80	452	<0.001*
	Middle occipital gyrus	O2	R	26	-77	21	4.52	422	<0.001
BP > HC	Inferior frontal gyrus, triangular part	F3T	R	44	35	-1	4.88	199	<0.001*
	Lingual gyrus	LING	L	-13	-82	-8	4.20	217	<0.001

BP = Bipolar Patients; HC = Healthy Controls; x, y, z = MNI coordinates. *p-value FWE corrected < 0.05 after small volume correction.

Multiple regression analyses between anatomical measures at t1 and clinical scores differences before vs. after psychoeducation

Multiple linear regression analyses were performed to determine whether anatomical particularities of GM and WM in BP predict clinical improvement after the psychoeducation. The difference in clinical scores between t1 and t2 was used as dependent variable in separate multiple regression analyses. Parameter estimates extract from SVC regions of interest in the VBM analysis and FA values extract from the UF in TBSS analysis were used as predictor variables as well as age, gender and TIV (for VBM analysis) to control their confounding effects.

3. Results

VBM analysis of grey matter

Compared to HC, BP showed reduction of the GM volume in the right middle frontal gyrus, left putamen and right superior occipital gyrus (whole brain cluster extent threshold corrected) before the psychoeducation (voxelwise $p < 0.001$ uncorrected, $k > 190$). This difference was also apparent using SVC analyses focused on either the right middle frontal gyrus or the left putamen (Table 1, Figure 1). Furthermore, increased GM volume in BP in the right IFG and left lingual gyrus was revealed by the cluster extent threshold analysis (voxelwise $p < 0.001$ uncorrected, $k > 190$). The observed difference in the right IFG remained significant in the SVC analysis (Table 2, Figure 1).

TBSS analysis of white matter

Whole-brain analysis revealed significant decrease of FA in BP compared to HC in the genu, body and splenium of the corpus callosum before the psychoeducation (Figure 2A). The additional ROI analysis focused on bilateral UF revealed significant difference between groups [Wilk's lambda = 0.72, $F(2, 26) = 4.87$, $p = 0.01$]. Univariate analyses showed decrease FA values in BP compared to HC in right UF [$F(1, 27) = 9.20$, $p = 0.005$] and in left UF at a marginal level [$F(1, 27) = 3.53$, $p = 0.07$] (Figure 2B).

Multiple regression analyses between anatomical measures at t1 and clinical improvement after psychoeducation

GM volume of the right IFG was predictive of trait anxiety diminution ($R^2 = 0.79$, $p = 0.008$) and of decrease of coping strategies focused on emotion at a marginal level ($R^2 = 0.42$, $p = 0.057$). Moreover, FA values (i.e., diffusivity) of bilateral UF were also predictive of trait anxiety diminution (right: $R^2 = -0.60$, $p = 0.03$; left: $R^2 = -0.71$, $p = 0.009$. FA value of the left UF was also predictive of increase coping strategies focused on problem solving ($R^2 = 0.71$, $p = 0.008$). Other clinical scales did not correlate significantly with either GM volume abnormalities or FA values in the UF in BP (Table 3, Figure 3).

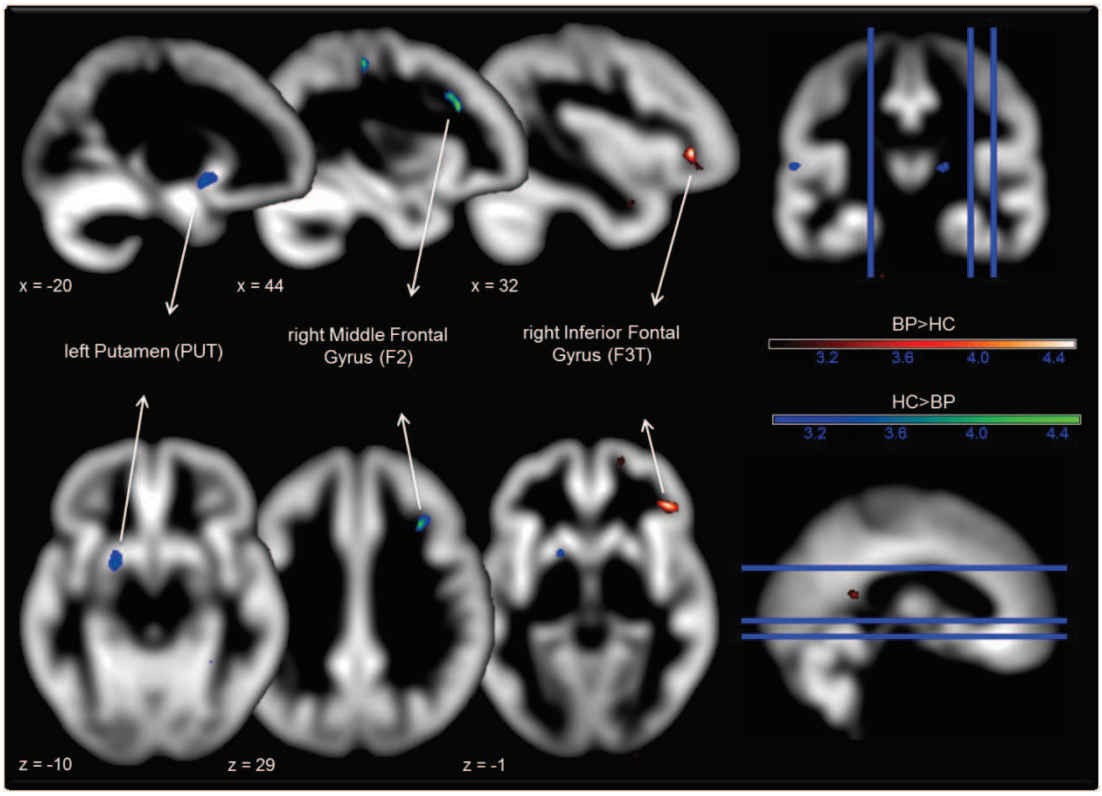


Figure 1. Results of grey matter VBM analysis. In comparison to HC, BP showed decreased GMV in right middle frontal gyrus and left Putamen, and increased GMV in right IFG ($p < 0.05$ FWE-corrected after small volume correction). Identified regions are projected onto 2D anatomical slice in axial and sagittal orientation, overlaid on the mean group grey matter image. BP = Bipolar Patients; GMV = Grey Matter Volume; IFG = Inferior Frontal Gyrus; HC = Healthy Controls.

4. Discussion

In the current study, we examined GM and WM structural abnormalities in BP compared to HC and assessed whether these abnormalities could predict clinical improvement after a psychoeducation program. The main results could be summarized as following: (i) a smaller GM volume of the right IFG before psychoeducation predicts diminution of trait anxiety and diminution of coping strategies focused on emotion after psychoeducation; (ii) higher FA in bilateral UF before psychoeducation predicts diminution of trait anxiety after psychoeducation; (iii) higher FA in left UF before psychoeducation predicts improvement of coping strategies focused on problem after psychoeducation.

Grey matter volume

In regards to VBM analysis, BP showed reduction of GM volume in right DLPFC and left putamen. GM reduction in DLPFC has previously been reported in pediatric BP (48), and in both BD type I (10, 49) and BD type II (50, 51). These abnormalities were proposed to be consistently linked with cognitive, executive and attentional deficits in BP, as mentioned by several neuropsychological studies (52, 53). The decrease of GM volume of the left putamen in BP was less reported by previous studies but was supposed to be related to abnormal reward processing (54). Interestingly, we observed increased volume of GM of the right IFG (orbital part) in BP compared to HC. We speculate that BD patients need to "overexercise" the right IFG to compensate for DLPFC atrophy. This compensation could make up for cognitive deficits, help to maintain euthymia or sustain external emotional control (2). This result is quite inconsistent with previous ones except the study of Hajek et al. (7) who also reported larger volume of the right IFG in BP, their relatives, as well as in young BP. Indeed, the most common finding of meta-analyses of VBM studies in BP revealed decrease IFG volume (4-6).

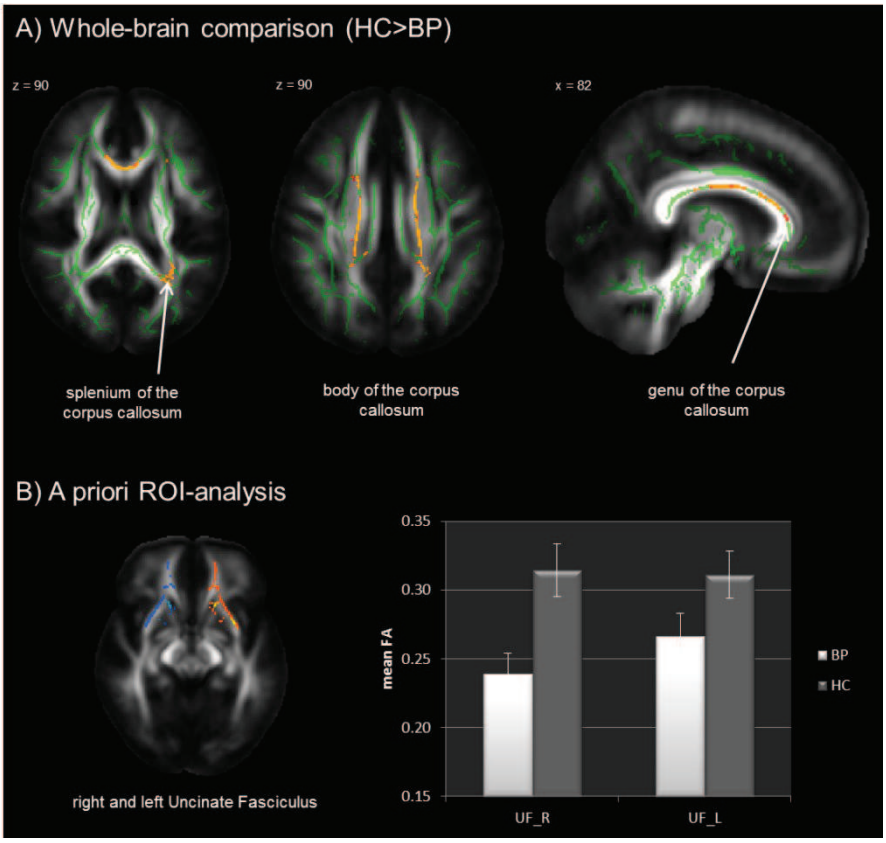


Figure 2. Results of white matter TBSS analysis. Panel A: Whole-brain analysis revealed decrease FA in the corpus callosum in BP compared to HC ($p < 0.05$ TFCE-corrected). Panel B: Multivariate a-priori ROI analysis focused on bilateral UF revealed decreased FA in BP compared to HC in both right and left UF ($p < 0.05$). Bars represent the average FA value in both right and left UF. Error bars represent standard deviation. Identified tracts (Panel A) and the tract of interest (Panel B) are projected onto 2D anatomical slice in axial and sagittal orientation, overlaid on the mean group FA skeleton image. BP = Bipolar Patients; FA = Fractional Anisotropy; HC = Healthy Controls; UF = Uncinate Fasciculus.

However, it is important to notice that most of the included studies were published before the last update of the DARTEL tool in SPM8 (55, 56), which could lead to confounding results.

Otherwise, in the current study we showed that the volume of the right IFG predicts significantly some clinical improvement after psychoeducation. In a previous fMRI study (30) we showed that the decreased IFG activity in euthymic BP could be improved after psychoeducation. We suggested that psychoeducation could help patients to regulate better their emotional states, which may lead to increased neural activity in prefrontal regions and decreased activity in limbic regions. Here, we showed that BP with smaller IFG experienced higher anxiety diminution and used fewer coping strategies focused on emotion. In the WCC scale (42) coping strategies focused on emotion reflect all attempts made to control the emotional stress induced by the situation. It includes strategies based on avoiding the situation and self-accusation, with higher scores reflecting maladaptive coping strategies. Moreover, BP with smaller IFG volume were those with the larger trait-anxiety scores diminution. Cousson et al. (42) showed that trait-anxiety scores correlates significantly with coping strategies focused on emotion. They point out that anxious people are using more coping strategies focused on emotion. Consequently, psychoeducation could help patients to use more appropriate coping strategies, which would be less focused on emotion, and that would enable them to reduce their anxiety. The role of the IFG in the pathophysiology of BD is still in debate. Some authors suggest that the IFG belong to the ventral system, while others suggest that it belong to the cognitive-control system (2). Both roles are compatible with our findings as larger IFG volume could lead to increased emotional experience, thus rendering psychoeducation action less efficient. Otherwise, poor response to the psychoeducation in BP with larger IFG volume might be due to a lack of cognitive control on emotional feelings.

Table 3: Multiple linear regression analyses of the association between right inferior frontal gyrus volume and right and left uncinate fasciculus fractional anisotropy before psychoeducation and clinical improvement before vs. after psychoeducation.

	right IFG volume			**right UF FA-value**			**left UF FA-value**		
	β*	t	p	β*	t	p	β*	t	p
MADRS	0.55	1.12	0.29	0.20	0.48	0.64	-0.36	-0.74	0.48
YMRS	0.50	1.17	0.27	-0.16	-0.43	0.68	-0.01	-0.03	0.98
STAI-A	0.53	1.10	0.30	0.13	0.30	0.77	-0.47	-1.01	0.34
STAI-B	0.84	3.38	<0.01**	-0.69	-2.54	0.03*	-0.96	-3.48	<0.01**
WCC Problem	-0.45	-1.22	0.26	0.11	0.34	0.74	0.79	2.89	0.02*
WCC Emotion	0.91	2.22	0.06	-0.34	-0.85	0.42	-0.22	-0.46	0.66
WCC Social support	-0.46	0.96	0.37	0.14	0.33	0.75	0.56	1.25	0.24

Note: Clinical scores were entered as dependent variables; IFG volumes, right and left uncinate fasciculus fractional anisotropy were entered as independent variables separately. Moreover, age, sex and total intracranial volume (for VBM measure only) were entered as additional variable of no interest in each analysis. IFG = Inferior frontal gyrus; UF = Uncinate Fasciculus; FA = Fractional Anisotropy; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale; STAI-A,B = State Trait Anxiety Inventory (state and trait respectively); WCC = Way of Coping Checklist (centered on Problem solving, Emotion reduction and Social support seeking). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

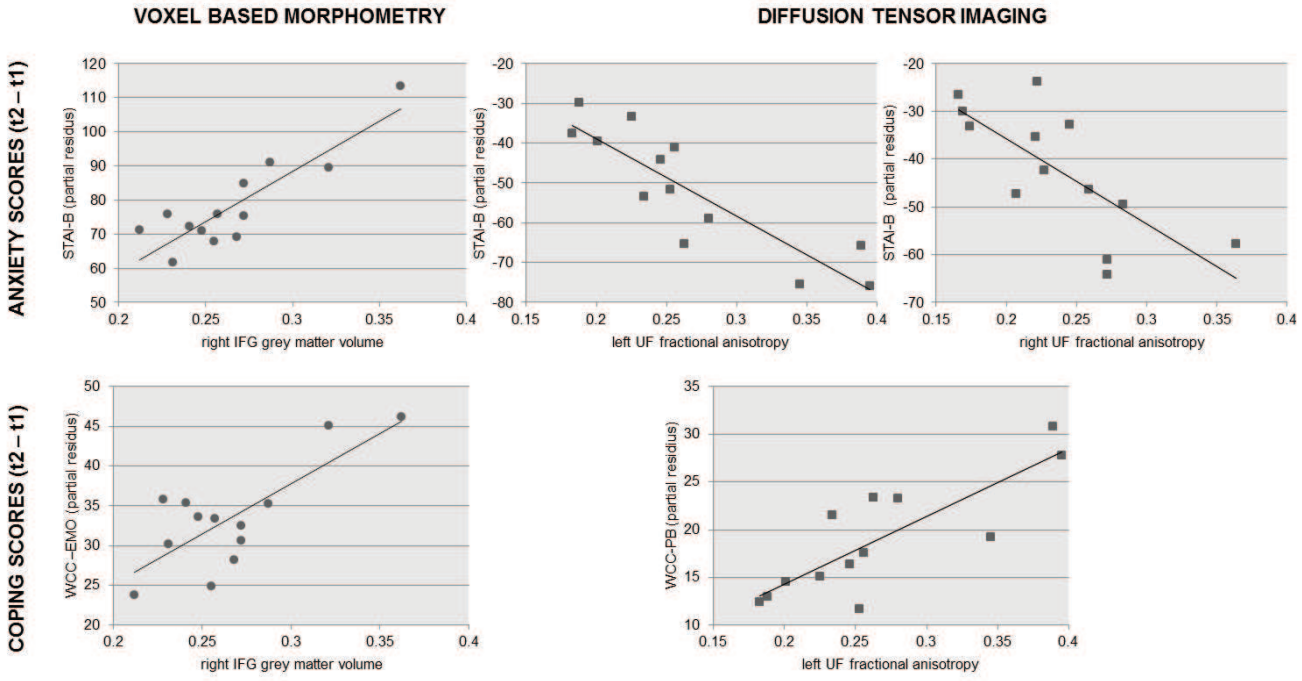


Figure 3. Multiple linear regression analyses of the association between structural abnormalities in bipolar patients before the psychoeducation and clinical improvement after the psychoeducation. Right IFG grey matter volume at t1 predicts significantly anxiety reduction ($p < 0.01$) and marginally diminution of coping strategies focused on emotion ($p = 0.06$) after psychoeducation. Right and left uncinate fasciculus fractional anisotropy predicts significantly anxiety reduction ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively) and left uncinate fasciculus predicts significantly the augmentation of coping strategies focused on the problem ($p < 0.05$). STAI-B = State Trait Anxiety Inventory, Part B (trait); WCC-EMO = Way of Coping Checklist – Emotion; WCC-PB = Way of Coping Checklist – Problem.

White matter diffusivity

By comparing whole-brain WM diffusivity in BP and HC, we only found decreased FA of the corpus callosum. This result has also been reported by several previous DTI studies in BD (16, 17, 57-59). However, clear explanation of this abnormality and of the role of the corpus callosum in the pathophysiology of BD have not been provided yet (60).

As we had a specific hypothesis on the UF, we conducted an ROI analysis focused on this bundle. Compared to HC, our results showed decreased FA value of the bilateral UF in BP, result which is highly consistent with findings of previous DTI studies in BD (e.g. 20, 61-63). The UF links the anterior part of the temporal lobe (medial structures) with both medial and lateral ventral prefrontal cortices (64). Thus, one could suppose that UF is strongly involved in emotion regulation, in particular in attenuating emotional blunting by prefrontal inhibition of limbic structures (1, 2, 65). This supposition could be underpinned by recent fMRI studies showing altered fronto-limbic functional connectivity in BP at rest (66, 67) and during emotion down-regulation (68).

Interestingly, in our study, FA values of both right and left UF predict anxiety scores diminution after psychoeducation, while FA values of the left UF predict improvement of coping strategies focused on the problem. Coping strategies focused on the problem are defined to be all effort undertaken to face a stressful situation (42). It could encompass information and solution seeking, action planning, goal pursuit, etc. Thus, higher scores reflect appropriate strategies and better cognitive control. Moreover, the use of coping strategies focused on the problem may have helped patients to reduce their anxiety by the improvement of top-down control after psychoeducation (69). A recent study focused on coping strategies in manic BP before and after psychoeducation and cognitive behavioral therapies (CBT), showed that both therapies were associated with similar improvement of symptoms and that they equally increased problem-directed coping styles in response to prodromal manic symptoms (70). One of the main points of psychoeducation is to teach patients to early identify the symptoms/prodroms and to use adapted behaviors to prevent relapse. Thus, psychoeducation teach patients to prevent relapses by using adaptive coping strategies, but cerebral structural abnormalities may compromise this benefit. We can speculate that, when the UF have better structural integrity (i.e. higher FA), the information can flow easily from the prefrontal cortex to limbic areas; thereby the emotional regulation could be facilitated.

Limitations

First, the medication was heterogeneous among patients and the sample size too small to assess the specific effect of each drug on both GM volume and WM diffusivity. However, the pharmacological treatment was maintained steady during all the study duration; thus, the clinical improvement seen after the psychoeducation is unlikely to be attributed to drug effects. Second, we cannot exclude a placebo effect of the psychoeducation on behavioral measures as we did not include a control group and patients consulted a therapist weekly during the 3-month interval. Third, the limited sample size due to the limited number of patients included in a psychoeducation group may also limit the generalization of our findings.

5. Conclusion

In conclusion, our results suggest that structural abnormalities of both GM and WM observed in BD, could limit the response to psychosocial therapies, such as psychoeducation. Patients with smaller IFG volume and higher UF diffusivity were those who adopted more appropriate coping strategies and were less anxious after psychoeducation. The right IFG and the UF are key structures for emotion regulation and their deterioration could lead to difficulty in top-down cognitive regulation. Assuming that some of these abnormalities may increase with the BD evolution (7, 71), we thus may suggest that psychoeducation should be performed early in the BD in order to obtain the maximal benefit. Future studies are needed to investigate the neuroplasticity related to a psychoeducation program.

Acknowledgements

This work has been supported by research grants from Grenoble University Hospital, “the French University Institute”, “Grenoble Cognition Center”,

and “Health and Society Research Network” from Pierre Mendès France University (Grenoble). Grenoble MRI facility IRMaGE was partly funded by the French program "Investissement d'avenir" run by the "Agence Nationale pour la Recherche"; grant "Infrastrucutre d'avenir en Biologie Santé" - ANR-11-INBS-0006.

Disclosure

All authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2008;13(9):833-57.
2. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disord. 2012;14(4):313-25.
3. Ellison-Wright I, Bullmore ED. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res. 2010;117(1):1-12.
4. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2010;67(11):1097-105.
5. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. J Affect Disord. 2011.
6. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TFD, Nugent AC, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Bipolar Disord. 2012;14(2):135-45.
7. Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Blagdon R, Propper L, et al. Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. Biol Psychiatry. 2013;73(2):144-52.
8. Chen X, Wen W, Malhi GS, Ivanovski B, Sachdev PS. Regional gray matter changes in bipolar disorder: a voxel-based morphometric study. Aust N Z J Psychiatry. 2007;41(4):327-36.
9. Adler CM, Levine AD, DelBello MP, Strakowski SM. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2005;58(2):151-7.
10. Haldane M, Cunningham G, Androutsos C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. J Psychopharmacol (Oxf). 2008;22(2):138-43.
11. Lochhead RA, Parsey RV, Oquendo MA, Mann JJ. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. Biol Psychiatry. 2004;55(12):1154-62.
12. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, et al. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Bipolar Disord. 2004;6(3):197-203.
13. Beyer JL, Taylor WD, MacFall JR, Kuchibhatla M, Payne ME, Provenzale JM, et al. Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology. 2005;30(12):2225-9.
14. Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, et al. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. The British Journal of Psychiatry. 2008;193(2):126-9.
15. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. J Affect Disord. 2013;150(2):192-200.
16. Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, et al. Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry. 2008;64(8):730-3.
17. Sarrazin S, Poupon C, Linke J, Wessa M, Phillips M, Delavest M, et al. A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar I disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity. JAMA psychiatry. 2014;71(4):388.
18. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL, et al. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. Bipolar Disord. 2009;11(5):504-14.
19. Vederine F-E, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(8):1820-6.
20. Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M, Chanraud S, Perrin M, et al. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. Mol Psychiatry. 2007;12(11):1001-10.
21. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34(4):533-54.
22. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. Am J Psychiatry. 2000;157(2):220-8.

23. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. Bipolar Disord. 2007;9(1-2):183-96.
24. Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy? Bipolar Disord. 2001;3(1):11-22.
25. Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. Bipolar Disord. 2004;6(6):480-6.
26. Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2003;5:80-7.
27. Miklowitz DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. The American journal of psychiatry. 2008;165(11):1408.
28. Rouget BW, Aubry JM. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. J Affect Disord. 2007;98(1):11-27.
29. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(4):402.
30. Favre P, Baciu M, Pichat C, De Pourtalès M-A, Fredembach B, Garçon S, et al. Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. Psychiatry Res Neuroimaging. 2013;214(3):285-95.
31. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. Br Med J. 1999;318(7177):149-53.
32. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. The Journal of clinical psychiatry. 2003;64(9):1101.
33. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Popova E, Bonnin CM, et al. Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. J Affect Disord. 2009;112(1-3):30-5.
34. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. Bipolar Disord. 2009;11:110-22.
35. Mayberg HS. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. The Journal of clinical investigation. 2009;119(4):717.
36. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders: SCID-I, Patients Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 2002.
37. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134(4):382-9.
38. Pellet J, Bobon D, Mormont I, Lang F, Massardier A. Etude princeps de validation française de la MADRS, sous échelle de dépression de la CPRS. Compte rendu du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française. Paris, Masson; 1981.
39. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133(5):429-35.
40. Favre S, Aubry JM, Gex-Fabry M, Ragama-Pardos E, McQuillan A, Bertschy G. Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS). L'Encephale. 2003;29(6):499.
41. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manuel de l'inventaire d'anxiété état-trait forme Y (STAI-Y). Adapté par M Bruchon-Schweitzer et I Paulhan Paris: ECPA. 1993.
42. Cousson F, Bruchon-Schweitzer M, Quintard B, Nuissier J, Rascle N. Analyse multidimensionnelle d'une échelle de coping: validation française de la WCC (ways of coping checklist). Psychologie française. 1996;41(2):155-64.
43. Slotnick SD, Moo LR, Segal JB, Hart Jr J. Distinct prefrontal cortex activity associated with item memory and source memory for visual shapes. Cognitive Brain Research. 2003;17(1):75-82.
44. Howell NA, Worbe Y, Lange I, Tait R, Irvine M, Banca P, et al. Increased Ventral Striatal Volume in College-Aged Binge Drinkers. PLoS ONE. 2013;8(9):e74164.
45. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. Neuroimage. 2002;15(1):273-89.
46. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. Neuroimage. 2003;19(3):1233.
47. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. Neuroimage. 2009;44(1):83-98.
48. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, et al. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(7):734-41.
49. Tost H, Ruf M, Schmäl C, Schulze TG, Knorr C, Vollmert C, et al. Prefrontal-temporal gray matter deficits in bipolar disorder patients with persecutory delusions. J Affect Disord. 2010;120(1):54-61.
50. Nugent AC, Milham MP, Bain EE, Mah L, Cannon DM, Marrett S, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. Neuroimage. 2006;30(2):485-97.

51. Elvsåshagen T, Westlye LT, Bøen E, Hol PK, Andreassen OA, Boye B, et al. Bipolar II disorder is associated with thinning of prefrontal and temporal cortices involved in affect regulation. Bipolar Disord. 2013;15(8):855-64.
52. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2006;93(1):105-15.
53. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. The British Journal of Psychiatry. 2005;186(1):32-40.
54. Almeida JRC, Akkal D, Hassel S, Travis MJ, Banihashemi L, Kerr N, et al. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. Psychiatry Res Neuroimaging. 2009;171(1):54-68.
55. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage. 2007;38(1):95-113.
56. Ashburner J, Friston KJ. Computing average shaped tissue probability templates. Neuroimage. 2009;45(2):333-41.
57. Benedetti F, Yeh P-H, Bellani M, Radaelli D, Nicoletti MA, Poletti S, et al. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. Biol Psychiatry. 2011;69(4):309-17.
58. Ha TH, Her JY, Kim JH, Chang JS, Cho HS, Ha K. Similarities and differences of white matter connectivity and water diffusivity in bipolar I and II disorder. Neurosci Lett. 2011;505(2):150-4.
59. Haller S, Xekardaki A, Delaloye C, Canuto A, Lövblad KO, Gold G, et al. Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. 2011;36(6):391.
60. Cullen KR, Lim KO. Toward Understanding the Functional Relevance of White Matter Deficits in Bipolar Disorder. JAMA psychiatry. 2014 April 2014;71(4):362-4.
61. Lin F, Weng S, Xie B, Wu G, Lei H. Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: A DTI tractography study. J Affect Disord. 2011;131(1):299-306.
62. Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, et al. Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(9):1041-52.
63. Linke J, King AV, Poupon C, Hennerici MG, Gass A, Wessa M. Impaired anatomical connectivity and related executive functions: differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2013;74(12):908-16.
64. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. Neuroimage. 2002;17(1):77-94.
65. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. Trends in cognitive sciences. 2012;16(1):61-71.
66. Favre P, Baciu M, Pichat C, Bougerol T, Polosan M. fMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. J Affect Disord. 2014;165:182-9.
67. Torrisi S, Moody TD, Vizueta N, Thomason ME, Monti MM, Townsend JD, et al. Differences in resting corticolimbic functional connectivity in bipolar I euthymia. Bipolar Disord. 2013;15(2):156-66.
68. Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, Sugar CA, Bookheimer SY, Altshuler LL. Frontal-Amygdala Connectivity Alterations During Emotion Downregulation in Bipolar I Disorder. Biol Psychiatry. 2013;73(2):127-35.
69. Ochsner KN, Gross JJ. The neural architecture of emotion regulation. Handbook of emotion regulation. 2007:87-109.
70. Parikh SV, Hawke LD, Zaretsky A, Beaulieu S, Patelis-Siotis I, Macqueen G, et al. Psychosocial interventions for bipolar disorder and coping style modification: similar clinical outcomes, similar mechanisms? Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie. 2013;58(8):482-6.
71. Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP, Mills NP, Weber WA, Fleck D, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2011;13(4):396-405.
72. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. Neuroimage. 2005;26(3):839-51.
73. Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. Neuroimage. 2001;14(3):685-700.

Supplementary Information

Supplemental Material

VBM analysis of grey matter

First of all, individual images were reoriented to align approximately the origin to the anterior commissure. New segment, a tool provided with the DARTEL toolbox (72) was used to segment the images by tissue type: grey matter (GM), white matter (WM) and cerebro-spinal fluid (CSF). The total intracranial volume for each participant was estimated on the basis of the summed volume of these tissue classes. The DARTEL's diffeomorphic method (55) was used to generate a study-specific template calculated with non-linear deformation of all subjects' GM and WM images and to provide deformations fields for each subjects' image. This template was then registered with the GM and WM probability maps and realigned in the MNI space using an affine transformation. Spatially normalized GM images were subsequently modulated with the Jacobian determinants of the deformation fields to adjust for the resulting volume changes (73). In the final step all GM images were smoothed using a 8-mm FWHM isotropic Gaussian kernel.

TBSS analysis of white matter

DWIs were first corrected for the effects of head movements and eddy-currents induced distortions using eddy-correct function. Registered DWIs were skull-stripped using the FSL Bet Extraction Toll (BET). Fractional anisotropy (FA) maps were compute for each subject with DTIFIT tool. To perform voxel-wise analyses on FA images tract based spatial statistic (TBSS) was used in order to (a) coregistered all FA images to the FMRIB-58 template (MNI space) with FMRIB's Nonlinear Registration Tool (FNIRT), (b) create the sample mean FA image (c) create and thresholded to FA ≥ 0.2 the mean FA skeleton image

1.2. Synthèse de l'étude 5

Les résultats de l'étude 5 ont montré :

1) Une hypertrophie du GFI droit et une hypotrophie du CPFDL droit et du putamen gauche gauche chez les patients BP par rapport aux sujets sains, ainsi qu'une diminution de la FA du faisceau unciné droit et gauche.

2) Une amélioration des stratégies de coping (i.e., moins centrées sur l'émotion et plus centrée sur la résolution du problème et la recherche de soutient social) ainsi qu'une réduction significative de l'anxiété trait chez les patients BP après la psychoéducation.

3) Le volume de SG du GFI droit et la FA du faisceau unciné droit et gauche prédisent significativement la réduction de l'anxiété après la psychoéducation. Le volume du GFI droit et la FA du faisceau unciné gauche prédisent respectivement la diminution de stratégies de coping centrée sur l'émotion et l'augmentation de stratégies de coping centrées sur la résolution du problème.

Nos résultats suggèrent que les particularités du volume de la SG et de la connectivité de la SB observées chez les patients BP pourraient limiter la réponse à une intervention psychosociale telle que la psychoéducation. Le GFI et le faisceau unciné sont deux structures cérébrales fortement impliquées dans la régulation émotionnelle. Leur atteinte pourrait entraîner des anomalies fonctionnelles et entraîner des difficultés de régulation des émotions chez les patients présentant les anomalies les plus importantes.

– PARTIE III –

DISCUSSION GENERALE,

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Discussion générale

Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé différentes méthodes IRM et IRMf afin (i) de préciser le corrélat cérébral sous-jacent au TB par l'étude de patients BP lors des périodes euthymiques ; (ii) d'évaluer les modifications neurofonctionnelles et neurostructurelles pouvant être engendrées par la participation à un programme de psychoéducation ; (iii) d'identifier des potentiels prédicteurs neuroanatomiques de la réponse à la psychoéducation.

Dans cette partie, nous montrerons en quoi les résultats des différentes études nous ont permis de répondre dans une certaine mesure à nos objectifs. Nous discuterons de ces résultats dans le cadre des modèles neurocognitifs actuels du TB (présentés en introduction dans le Chapitre 3) et exposerons nos apports théoriques et cliniques. Enfin, nous mentionnerons les perspectives de nos études avant de conclure sur ce travail de recherche.

1. Objectif 1 : Identification de marqueurs-traits du TB

Dans les différentes études entreprises au cours de cette thèse nous avons recruté exclusivement des patients BP lors de périodes euthymiques afin d'évaluer le corrélat cérébral du TB indépendamment de l'état dépressif ou maniaque des patients, nous permettant ainsi d'identifier des marqueurs « traits » du TB. Nous avons utilisé une approche multimodale de l'IRM afin de caractériser au mieux les anomalies cérébrales dans cette pathologie. Nous avons adopté dans un premier temps un point de vue « localisationiste », avec l'identification d'anomalies d'activations cérébrales dans le TB (étude 1), puis, nous avons élargi notre point de vue à l'étude de la connectivité cérébrale fonctionnelle chez les patients BP lors de la tâche de Stroop émotionnelle mot-visage et au repos (études 2 et 3). Les études 4 et 5 nous ont permis de déterminer le corrélat anatomique structurel des déficits d'activation et de connectivité fonctionnels observés. La Figure 13 en fin de section résume l'ensemble de nos résultats concernant l'objectif 1.

1.1. Discussion

1.1.1. Activation cérébrale fonctionnelle

En premier lieu, nous nous sommes intéressés aux anomalies d'activations cérébrales chez les patients BP euthymiques (Chapitre 5, études 1 et 2). Nous avons utilisé une tâche de Stroop émotionnel « mot-visage » en IRMf afin d'étudier le traitement du conflit émotionnel dans le TB, un processus impliquant à la fois les fonctions cognitives et émotionnelles, supposées déficitaires dans le TB (Chapitre 1). Dans l'étude 1, nous avons mis en évidence un déficit d'activation des régions frontales ventrolatérales (GFI) lors du traitement de l'interférence émotionnelle ainsi qu'une activation anormalement élevée de l'hippocampe en réponse aux stimuli de valence négative chez les patients BP euthymiques par rapport aux sujets sains. Dans l'étude suivante (étude 2), nous avons cherché à différencier les sous-processus impliqués dans le traitement du conflit émotionnel afin de dégager des caractéristiques spécifiques du TB. En termes d'activation fonctionnelle, nous avons montré que les patients BP présentaient un déficit d'activation du CPFDL droit lors du monitoring du conflit émotionnel et un déficit de désactivation de l'amygdale lors de la résolution du conflit émotionnel par rapport aux sujets sains.

Ces résultats sont tout à fait en accord avec les précédentes études IRMf. En effet, la méta-analyse de Chen et al. (2011) a révélé une hypoactivation du GFI chez les patients BP, indépendamment de l'état thymique et du type de tâche employé (i.e., émotionnelle ou cognitive) ; (Figure 1, p. 24). Ces auteurs avaient également montré une hyperactivation des régions limbiques (amygdale, hippocampe et parahippocampe) chez les patients BP, euthymiques en particulier, lors de tâches impliquant un traitement émotionnel. L'hypoactivation du GFI lors de tâches cognitivo-émotionnelles pourrait refléter un déficit d'inhibition chez les patients BP (Fuster, 2002; Robbins, 2007). En effet, dans l'étude 1, les patients montraient une plus faible activité du GFI droit par rapport aux sujets contrôles lors du traitement des stimuli incongruents, suggérant une difficulté chez les patients BP à traiter l'interférence émotionnelle. Un déficit d'activation du GFI a également été retrouvé lors de tâches impliquant le traitement, la régulation ou l'inhibition émotionnelle (Strakowski et al., 2011; Foland-Ross et al., 2012; Townsend et al., 2012; Townsend et al., 2013). La présence de ce déficit chez les patients BP lors des différentes phases de la maladie mais également chez les individus à haut-risque de TB (Roberts et al., 2012), suggère que le déficit d'inhibition

émotionnelle (volontaire) chez les patients BP, sous-tendu par un manque d'activation du CPFVL, constituerait un marqueur trait de cette pathologie (Phillips & Swartz, 2014).

De même, l'hyperactivation de l'hippocampe chez les patients BP euthymiques observé dans l'étude 1 est en accord avec les précédentes études IRMf du TB (C. H. Chen et al., 2011; Houenou et al., 2011; Delvecchio et al., 2012a). Comme l'a révélé la méta-analyse de Chen et al. (2011), l'hyperactivation des régions limbiques chez les patients BP semble davantage liée au traitement émotionnel. Cependant, d'autres études ont trouvé une hyperactivation de l'amygdale (O. Gruber et al., 2010; Fleck et al., 2012), comme de l'hippocampe (Strakowski et al., 2004; Cremaschi et al., 2013) lors de tâches non émotionnelles, suggérant une perception de la saillance émotionnelle anormalement élevée chez les patients BP (Phillips & Swartz, 2014).

Le déficit d'activation du CPFDL (étude 2) est moins rapporté dans la littérature actuelle du TB. Néanmoins, les études ayant employé des paradigmes purement cognitifs, impliquant les fonctions exécutives en particulier, ont souligné la présence d'une hypoactivation du CPFDL chez les patients BP dans les différents états thymiques (Strakowski et al., 2005b; Kronhaus et al., 2006; Fleck et al., 2012). Les déficits attentionnels, de flexibilité ou de mémoire de travail rapportés chez les patients BP euthymiques par les études neuropsychologiques pourraient donc être sous-tendus par ce déficit d'activation du CPFDL chez les patients BP (J. M. Thompson et al., 2005; L. J. Robinson et al., 2006). Dans l'étude 2, les patients BP présentaient un déficit d'activation du CPFDL spécifiquement lors du monitoring du conflit émotionnel. Ici, il ne s'agissait pas du traitement de l'interférence comme dans l'étude 1 car nous contrastions l'activité cérébrale pour deux types de stimuli incongruents, mais distingués par leur « niveau » de conflit. Le traitement des stimuli de « haut conflit » (LR, pour *Low Resolution*) demande un effort cognitif supplémentaire, comme illustré par nos résultats comportementaux lors de cette tâche. En effet, l'ensemble des participants présentaient les temps de réponse plus lents pour les essais à « haut conflit » (i.e., LR) par rapport aux essais à bas conflit (i.e., HR). Ainsi, le manque d'activation du CPFDL chez les patients BP pourrait refléter le déficit exécutif ou attentionnel qui persiste en phase euthymique et qui devient manifeste lors d'une demande cognitive d'un certain degré de complexité/difficulté.

Parallèlement, nous avons montré un déficit de désactivation de l'amygdale lors de la résolution du conflit émotionnel chez les patients BP. Nous avons suggéré que ce résultat

pouvait être du à un manque de contrôle cognitif (sous-tendu par le CPFDL) lors du monitoring, qui aurait pour conséquence que l'amygdale serait encore trop active au moment de la résolution du conflit. Cette hypothèse reste à démontrer par l'étude de la connectivité effective entre ces régions.

1.1.2. Connectivité cérébrale fonctionnelle

Dans la seconde partie de nos études (études 2 et 3) nous nous sommes intéressés à la connectivité fonctionnelle lors du Stroop émotionnel et au repos. Les analyses PPI effectuées dans l'étude 2 ont révélé que, lors du monitoring du conflit émotionnel, le CPFDL droit (région seed) était négativement connecté au CCA, à l'hippocampe et au cortex frontal supérieur chez les sujets sains, alors qu'il était positivement connecté au sgCCA, CCP/précuneus et au gyrus angulaire chez les patients BP; ce qui ressortait également dans l'analyse intergroupe où le CPFDL était significativement plus connecté au sgCCA et au CCP/précuneus chez les patients BP que chez les sujets sains. Dans l'étude 3, consacrée à l'étude de la connectivité fonctionnelle au repos, la partie ventrale du CPFM (CPFVM), choisie comme région seed, était négativement connectée au CPFDL chez les sujets sains, ce qui n'était pas le cas chez les patients BP, suggérant un « découplage » entre l'activité du CPFVM et du CPFDL chez les patients BP. De plus, au repos, le CPFVM et l'amygdale étaient anormalement positivement connectés chez les patients BP, ce qui était accentué avec la durée de la maladie.

Chez les sujets sains, les études du *« resting-state »* ont montré l'existence de régions fortement connectées, constituant des réseaux. Parmi ces réseaux, le DMN et le TPN sont négativement corrélés ou « anticorrélés », i.e., lorsque l'un s'active l'autre se désactive (Fox et al., 2005). Comme exposé en introduction de cette thèse (Chapitre 2, section 1.2.2.2), le DMN est impliqué dans les processus autoréférentiels, les pensées internes ainsi que dans la mémoire autobiographique (Buckner et al., 2008). L'activité du DMN serait donc liée à des processus mentaux « égocentrés ». En revanche, au sein du TPN, le CPFDL est impliqué dans la mémoire de travail, l'attention soutenue, etc. Son activité caractériserait ainsi les processus cognitifs « exocentrés ». Chez les sujets sains, nous avons vu dans l'étude 2 que lorsque le CPFDL s'active lors du monitoring du conflit émotionnel, certaines régions du DMN se désactivent (i.e., le CCA, l'hippocampe gauche et le cortex frontal supérieur). Ainsi, la demande attentionnelle élevée lors du monitoring nécessiterait la désactivation du DMN et donc de se « décentrer » de soi pour réaliser correctement la tâche. De plus, nous avons observé qu'au repos (étude 3), l'activité spontanée du CPFVM chez les sujets sains était négativement

corrélée à celle du CPFDL. Ainsi, le CPFDL se désactive lorsque les sujets ne sont pas engagés dans une tâche cognitive et donnent libre cours à leurs pensées (position égocentrée, adoptée spontanément au repos) ; (e.g., Frith & De Vignemont, 2005).

Chez les patients BP euthymiques, nous avons observé d'une part que le CPFDL était anormalement positivement connecté au DMN lors du monitoring du conflit émotionnel, et d'autre part que l'activité du CPFDL n'était pas anticorrélée à celle du DMN (i.e., du CPFVM) au repos. Ces résultats indiquent donc une connectivité anormale entre le DMN et le TPN chez les patients BP, au repos et lors d'une tâche cognitive. Lors de la tâche de Stroop émotionnel, nous pouvons supposer que les patients ne se « défocalisent » pas suffisamment de leur pensées internes ou de leur propres émotions, ce qui les empêcheraient d'identifier les émotions d'autrui et de résoudre le conflit émotionnel (comme l'illustre les chutes des performances chez les patients BP pour les items incongruents). Ce propos peut être étayé par deux observations : d'une part, l'hyperconnectivité du CPFDL avec le sgCCA lors de la tâche, et d'autre part l'hyperconnectivité du CPFVM et de l'amygdale au repos. En effet, il a été montré qu'une augmentation de l'activité du sgCCA est impliquée dans les ruminations mentales chez les patients présentant une dépression unipolaire (Mayberg et al., 1999; Lemogne et al., 2009). Le sgCCA est également hyperconnecté au DMN chez les patients dépressifs unipolaires (Greicius et al., 2007). Ainsi, la connectivité élevée du CPFDL et du sgCCA lors de la tâche pourrait être liée aux symptômes dépressifs résiduels dans la phase euthymique. Pour soutenir cette hypothèse, il serait intéressant de tester la corrélation entre les scores aux échelles de dépression et le pattern de connectivité CPFDL-sgCCA lors de la tâche. En outre, le CPFVM était exagérément positivement connecté à l'amygdale droite au repos, ce qui pourrait être en lien avec l'hyperréactivité émotionnelle persistante chez les patients BP en phase euthymique (Henry et al., 2008; Henry et al., 2012). De même, la corrélation des scores de réactivité émotionnelle et de la connectivité CPFVM-amygdale pourrait corroborer cette hypothèse. En conclusion, il semblerait que le TB puisse être caractérisé par des difficultés de « *switch* » entre la perspective tournée vers soi (i.e., égocentrée) ou dirigée vers l'extérieur (i.e., exocentrée). Des études complémentaires sont nécessaires pour examiner précisément cette dimension comportementale du TB.

Par ailleurs, nos résultats supportent l'hypothèse d'une dérégulation émotionnelle dans le TB, qui serait sous-tendue par la dysconnectivité des régions fronto-limbique. En effet, nous avons montré une connectivité anormalement élevée entre le CPFVM et l'amygdale chez

les patients BP au repos, qui était également corrélée positivement à la durée de la maladie. D'après Phillips et al. (2008), le CPFVM serait impliqué dans la régulation automatique (i.e., inconsciente et involontaire) des émotions. Le profil de connectivité observé chez les patients BP au repos évoque donc un déficit de la régulation émotionnelle automatique qui pourrait être à l'origine de l'augmentation de la réactivité émotionnelle chez les patients BP euthymiques (i.e., augmentation de la génération/perception émotionnelle *bottom-up* de l'amygdale vers la CPFVM). Cependant, nous pouvons aussi supposer que l'augmentation de la connectivité CPFVM-amygdale serait nécessaire au maintien de l'euthymie chez les patients (i.e., augmentation du contrôle cognitif *top-down* du CPFVM vers l'amygdale). En accord avec cette hypothèse, les patients connaissant une maladie plus longue auraient appris davantage à réguler leurs émotions et ainsi renforcé leur système de régulation émotionnelle. Cependant, cette hypothèse ne se vérifie pas toujours dans la pratique clinique. Une troisième hypothèse est que l'hyperconnectivité CPFVM-amygdale pourrait compenser un déficit de régulation émotionnelle plus volontaire, sous-tendu par la connectivité du CPFVL et de l'amygdale. En effet, l'hypoactivation du CPFVL associée à l'hyperactivation de l'amygdale a été mise en évidence par de nombreuses études IRMf (Altshuler et al., 2008; Strakowski et al., 2011; Foland-Ross et al., 2012). De plus, Townsend et al. (2013) ont montré que la connectivité négative entre le CPFVL et l'amygdale lors d'une tâche de régulation émotionnelle explicite était atténuée chez les patients BP euthymiques. Ce résultat supporte l'hypothèse d'un manque de contrôle *top-down* du CPFVL sur l'amygdale chez les patients en situation de régulation émotionnelle volontaire. De façon intéressante, Torrisi et al. (2013) ont examiné la connectivité fonctionnelle au repos de quatre ROIs définies a priori : le CPFVL bilatéral et l'amygdale bilatérale chez des patients BP euthymiques de type I. Leurs résultats ont révélé une hyperconnectivité entre le CPFVL droit et l'amygdale droite chez les patients BP par rapport aux sujets sains. Ils ont ensuite analysé la conjonction des cartes de connectivité du CPFVL et de l'amygdale et ont ainsi révélé l'implication du CCA dans la différence de connectivité CPFVL-amygdale observée chez les patients BP. Enfin, ils ont effectué une analyse de médiation et ont montré que la connectivité entre ces deux régions était partiellement médiée par l'activité du CCA (Figure 11).

En résumé, le TB pourrait être caractérisé par un déficit de contrôle émotionnel volontaire, sous-tendu par une diminution de la connectivité CPFVL-amygdale. Cependant, nos observations nous amènent à suggérer que la régulation émotionnelle reposerait sur le mode automatique de manière prévalente, étant donné la défaillance du contrôle volontaire.

Cette hypothèse est à tester par l'étude de la connectivité entre ces différentes régions lors de tâches impliquant des processus de régulation à la fois automatique et volontaire (ou alternativement). Dans le cadre du modèle de Strakowski et al. (2012), l'ensemble de nos résultats met en évidence un déficit de contrôle émotionnel externe (voie latérale) ainsi qu'une suractivation des processus de contrôle émotionnel interne (voie médiale) chez les patients BP euthymiques. De même, nous pouvons supposer que le maintien de l'euthymie chez les patients BP nécessiterait que le déficit cognitif (sous tendu par l'activité du CPFDL) soit compensé par la voie ventromédiale. L'étude de la connectivité cérébrale fonctionnelle lors des différents épisodes thymiques permettrait également de clarifier si les anomalies observées constituent des caractéristiques « trait » ou « état » du TB. Par ailleurs, le corrélat anatomique sous-jacent à ces patterns de connectivité nécessiterait d'être approfondi.

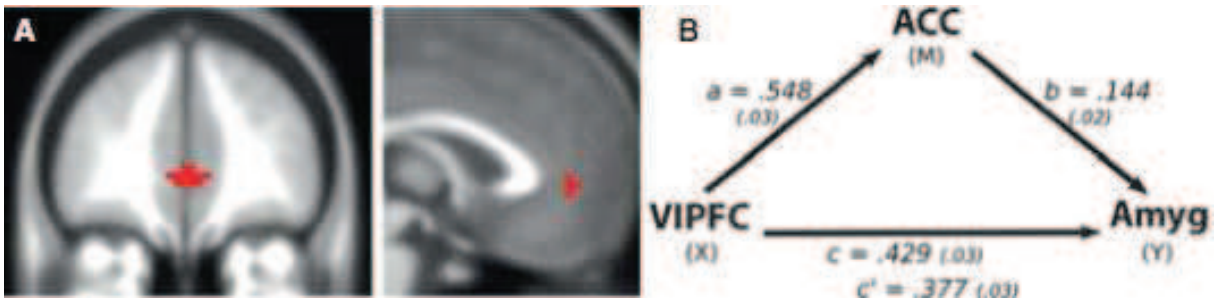


Figure 11. Médiation partielle de la connectivité du cortex préfrontal ventrolatéral et de l'amygdale par le cortex cingulaire antérieur chez les patients bipolaire euthymiques de type I. (A) Conjonction des cartes de connectivité du cortex préfrontal ventrolatéral et de l'amygdale révélant un cluster au niveau du cortex cingulaire antérieur droit. (B) Analyse de la médiation du cortex cingulaire antérieur sur la connectivité du cortex préfrontal ventrolatéral et de l'amygdale. vlPFC : cortex préfrontal ventrolatéral ; ACC : cortex cingulaire antérieur ; Amyg : Amygdale. Extrait de Torrisi et al. (2013).

1.1.3. Structure et connectivité cérébrale anatomique

Dans l'étude 5, nous avons identifié des anomalies de la structure anatomique des régions fronto-limbiques et de leurs connections qui pourraient interférer sur l'activation et et la connectivité fonctionnelles, tel qu'observé dans les études précédentes. Nos résultats ont révélé : (i) une atrophie de la SG du CPFDL et du putamen ainsi qu'une hypertrophie de la SG du GFI ; (ii) une diminution de la FA du faisceau unciné droit et gauche chez les patients BP par rapport aux sujets sains.

Au niveau de la morphologie de la SG, la diminution du volume du CPFDL chez les patients BP est en accord avec les résultats rapportés par les précédentes études (Nugent et al., 2006; Haldane et al., 2008; Elvsåshagen et al., 2013). Cette atrophie du CPFDL chez les

patients BP pourrait être à l'origine des troubles cognitifs observés au niveau neuropsychologique, ou des perturbations neurofonctionnelles comme nous avons pu l'identifier dans l'étude 2 lors du monitoring du conflit émotionnel. Hassel et al. (2008), ont également mis en évidence une diminution de l'activité du CPFDL lors d'une tâche de perception de visages émotionnels mais n'ont pas montré de diminution significative du volume du CPFDL chez ces mêmes patients. La relation entre l'atrophie du CPFDL et les déficits fonctionnels et cognitifs chez les patients BP restent donc à démontrer. L'augmentation du volume du GFI chez les patients BP par rapport aux contrôles révélée par nos résultats est partiellement en désaccord avec la littérature. En effet, la plupart des auteurs ont montré une diminution du volume du GFI chez les patients BP par rapport aux sujets sains, ce qui est congruent avec les résultats des études IRMf et l'implication du CPFVL dans les troubles de la régulation émotionnelle chez les patients BP (Bora et al., 2010b; Houenou et al., 2011; Selvaraj et al., 2012). Toutefois, une étude récente a également révélé une augmentation du volume du GFI chez les patients BP dès les stades précoces de la maladie, ainsi que chez les apparentés sains et présentant un TB (Hajek et al., 2013). De plus, dans cette étude, la durée de la maladie corrélait significativement avec le volume du GFI chez les patients non traités par lithium uniquement. Une première hypothèse pourrait être que les patients BP doivent « surentraîner » le GFI pour compenser les déficits cognitifs et l'atrophie du CPFDL (i.e., hypothèse de plasticité et de réorganisation fonctionnelle). Cette compensation pourrait également aider les patients à maintenir l'euthymie et à renforcer le contrôle émotionnel externe (Strakowski et al., 2012). En outre, la sollicitation répétée et plus intense de cette région pourrait la rendre plus vulnérable aux dommages structurels, ce qui expliquerait la corrélation négative avec la durée de la maladie observée par Hajek et al. (2013). Toutefois, cette hypothèse n'explique pas le déficit fonctionnel du GFI rapporté par les études IRMf. Une seconde hypothèse est que l'augmentation de volume du GFI permettrait de compenser l'atteinte de la structure des faisceaux de SB connectant le GFI aux autres régions cérébrales, comme par exemple le faisceau unciné, qui connecte le GFI au lobe temporal interne.

En outre, les résultats de l'étude 5 ont révélé une diminution de la FA du faisceau unciné chez les patients BP, évoquant une anomalie de la structure de ce faisceau, conformément aux résultats rapportés par les études DTI du TB (Houenou et al., 2007; McIntosh et al., 2008b; Versace et al., 2008; Lin et al., 2011). Le faisceau unciné connecte le complexe amygdalo-hippocampique au CPFVL et au CPFVM et pourrait donc être fortement

impliqué dans la dérégulation émotionnelle chez les patients BP (Mahon et al., 2010). De plus, les anomalies structurelles le long de ce faisceau pourraient être à l'origine de la connectivité fonctionnelle anormalement élevée entre le CPFVM et l'amygdale observée dans l'étude 3. Dans une analyse préliminaire, nous avons cherché à identifier le lien entre la connectivité fonctionnelle CPFVM-amygdale droite et la connectivité anatomique du faisceau unciné droit (Favre et al., 2014, OHBM). Nos résultats ont révélé une corrélation négative entre la connectivité CPFVM-amygdale et la FA du faisceau unciné droit chez les patients BP (r = -0.41 ; P = 0.04). En revanche, la corrélation n'était pas significative chez les sujets sains (r = -0.21 ; P = 0.37) ; (Figure 12).

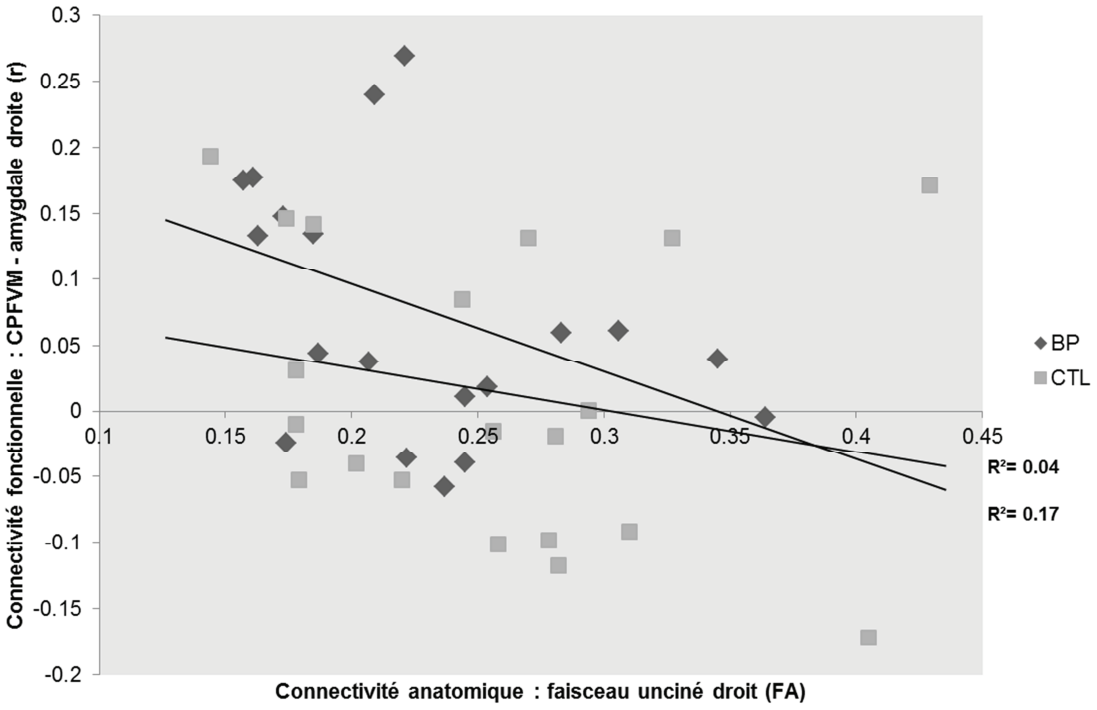


Figure 12. Corrélation entre la connectivité fonctionnelle du cortex préfrontal ventromédial-amygdale droite et la connectivité anatomique du faisceau unciné droit chez les patients bipolaires euthymiques et chez les sujets sains. Le graphique montre une corrélation significative chez les patients bipolaires (r = -0.41, p = 0.04) mais pas chez les sujets sains (r = -0.21, p = 0.37). BP : Patients bipolaires ; CLT = participants contrôles ; CPFVM : cortex préfrontal ventromédial ; FA : Anisotropie Fractionnelle. (Favre et al., 2014 ; OHBM annual meeting).

Ce résultat suggère que l'hyperconnectivité CPFVM-amygdale chez les patients BP pourrait tenter de compenser l'atteinte de la structure anatomique du faisceau unciné (i.e., perte de cohérence des fibres, démyélinisation, etc.). Cependant, la relation causale n'est pas certaine. En effet, nous pouvons également émettre l'hypothèse que la connectivité élevée du CPFVM et de l'amygdale est à l'origine des dommages anatomiques du faisceau unciné. Il

serait également intéressant d'évaluer si la baisse de la FA du faisceau unciné corrèle avec la durée de la maladie.

1.2. Synthèse, apports théoriques et perspectives

En résumé, les résultats des études IRM et IRMf entreprises au cours de cette thèse, nous ont permis de mettre en évidence chez les patients BP euthymiques (i) une hypoactivité des régions préfrontales latérales (CPFVL et CPFDL) et une hyperactivité des régions limbiques (amygdale et hippocampe) lors du traitement du conflit émotionnel ; (ii) une atrophie du CPFDL et une hypertrophie du CPFVL ; (iii) une connectivité positive anormale entre le CPFDL et le CPFVM/CCA au repos et lors d'une tâche cognitive, ainsi qu'une augmentation de la connectivité du CPFVM et de l'amygdale au repos ; (iv) une atteinte de la structure du faisceau unciné reliant le CPF et le système limbique (Figure 13).

Les modèles récents du TB ont souligné l'implication des régions préfrontales ventrales dans la physiopathologie du TB (Strakowski et al., 2012; Phillips & Swartz, 2014). En particulier, les modèles suggèrent que le dysfonctionnement du CPFVL et la dysconnectivité avec l'amygdale pourrait être à l'origine de la dérégulation émotionnelle dans le TB (Phillips & Swartz, 2014) ou du déficit de contrôle émotionnel externe (Strakowski et al., 2012). Cependant, aucun de ces modèles n'a souligné le rôle du CPFDL dans la physiopathologie du TB. Nos résultats montrent que le CPFDL est atrophié, qu'il est hypoactif lors de tâche impliquant une forte demande cognitive et anormalement connecté ou « découplé » de l'activité du DMN au repos et lors de tâches cognitives. Nous pouvons supposer que le déficit de contrôle cognitif sous-tendu par le CPFDL pourrait contribuer à la dérégulation émotionnelle chez les patients BP. Le manque d'anticorrélation entre le CPFDL et le CPFVM pourrait permettrait l'hyperconnectivité du CPFVM et de l'amygdale. Ainsi, le contrôle cognitif du CPFDL sur l'amygdale serait médié par le CPFVM/CCA. Cependant, le couplage neuroanatomique entre le CPFDL et le CPFVM reste encore à explorer et la relation causale de ces interactions à tester.

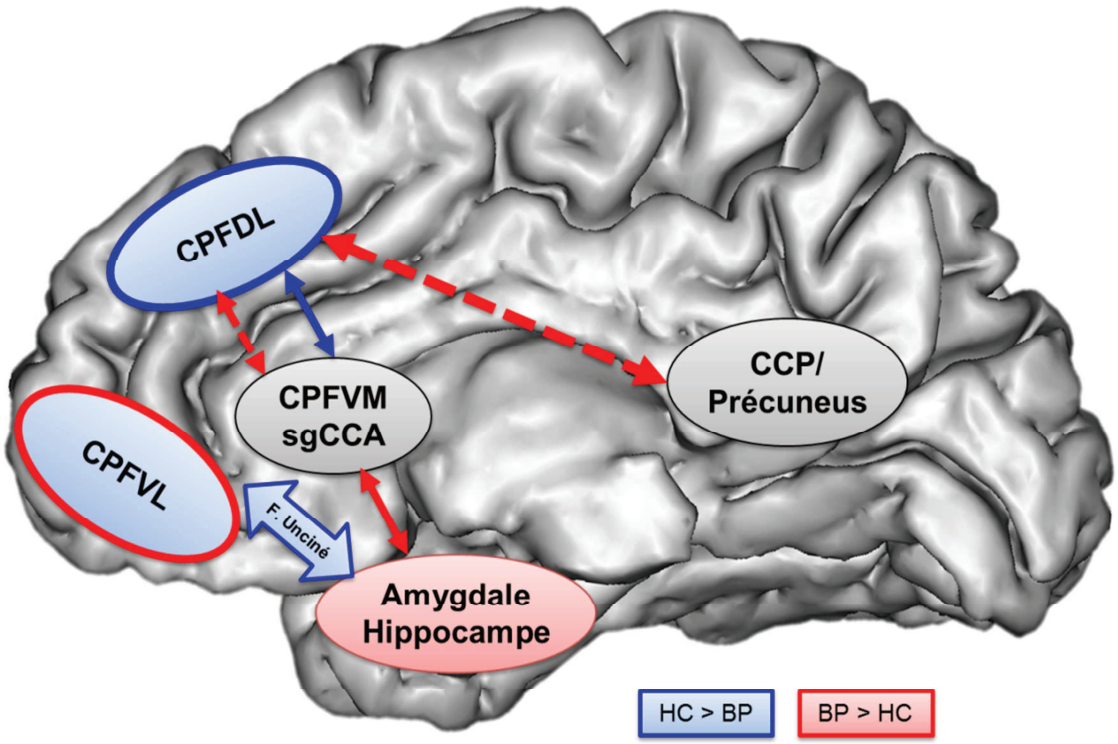


Figure 13. Synthèse des anomalies cérébrales anatomo-fonctionnelles identifiées chez les patients bipolaires euthymiques. Les régions en rouge ou bleu sont hyper- ou hypoactives (études 1 et 2) ; les régions encerclées en rouge ou bleu sont hyper- ou hypotrophiées (étude 5). Les flèches larges représentent les anomalies de connectivité anatomiques (études 4 et 5). Les flèches étroites indiquent les anomalies de connectivité fonctionnelle, en pointillé pour celles identifiées lors de tâches (étude 2), en trait plein pour celles identifiées au repos (étude 3). HC : sujets contrôles ; BP : patients bipolaires ; CPFVL : cortex préfrontal ventrolatéral ; CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; CPFVM : cortex préfrontal ventromédial ; sgCCA : cortex cingulaire antérieur subgénual ; CCP : cortex cingulaire postérieur ; F. : faisceau.

Dans l'ensemble de nos études, nous nous sommes focalisés sur les relations entre les régions fronto-limbique, avec des méthodes impliquant de forts *a priori* (i.e., analyses par ROIs, « *seed-based connectivity* », etc.). Cependant, l'étude de réseaux cérébraux plus larges (i.e., « *network-based connectivity* »), par exemple par l'utilisation de la théorie des graphes (Achard et al., 2006; Bullmore & Sporns, 2009), pourrait mettre en évidence l'implication d'autres réseaux cérébraux dans la physiopathologie du TB et permettre une compréhension du fonctionnement cérébral des patients BP à un niveau plus global (voir Chapitre « limites et perspectives générales » ci-après).

En outre, l'étude des patients dans les différentes phases de la maladie, notamment par un suivi longitudinal, est absolument nécessaire à l'identification de déficit « traits », ou

biomarqueurs du TB. En effet, l'ensemble de nos études ne nous permet pas de conclure si les déficits observés sous-tendent la physiopathologie du TB ou s'il s'agit de compensations permettant de maintenir l'euthymie.

2. Objectif 2 : Evaluation des modifications cérébrales fonctionnelles et anatomiques suite à la psychoéducation

Le second objectif de cette thèse était d'évaluer si une intervention thérapeutique comme la psychoéducation chez les patients BP pouvait engendrer des modifications de l'activité, de la connectivité et de la structure cérébrale. Notre hypothèse principale était que le mode d'action d'une psychothérapie telle que la psychoéducation devrait être de type *top-down*, c'est-à-dire engendrer des modifications corticales (préfrontales en particulier) puis sous-corticales ; contrairement aux traitements pharmacologiques qui auraient un mode de fonctionnement inverse, avec une action primaire au niveau sous-cortical (centres de la neurotransmission) et une action secondaire à un niveau cortical de plus haut niveau (Mayberg et al., 1999; Mayberg, 2009).

2.1. Discussion

Dans l'étude 1, nous avons montré qu'avant la psychoéducation, le GFI était hypoactif chez les patients BP par rapport aux sujets sains en réponse aux stimuli incongruents et que l'hippocampe était hyperactif en réponse aux stimuli négatifs. Après la psychoéducation, les patients connaissaient une augmentation significative de l'activité du GFI et une diminution significative de l'activité de l'hippocampe, alors qu'aucune modification de l'activité cérébrale n'était observée chez les sujets sains (qui ne suivaient pas de psychoéducation). De façon intéressante, dans l'étude 4 nous avons mis en évidence que les patients BP ayant suivi une psychoéducation présentaient une diminution significative de la diffusivité (MD) au sein du faisceau unciné alors que les patients BP ayant suivi un groupe de parole (intervention non structurée et sans l'implication de professionnels) ne montraient pas de modifications structurelles de la SB.

L'augmentation de l'activité du GFI droit suite à la psychoéducation pourrait refléter une amélioration du contrôle inhibiteur et une meilleure sélection de l'information pertinente pour résoudre la tâche chez les patients BP mais également une amélioration de la régulation émotionnelle. En effet, l'augmentation de l'activité du GFI concomitante à la diminution de

l'activité de l'hippocampe pourrait suggérer un renforcement du contrôle émotionnel induit par le programme de psychoéducation. Ce propos peut être étayé par les résultats de l'étude 4, qui montraient une augmentation de la diffusivité le long du faisceau unciné chez les patients BP suite à la psychoéducation. En effet, le faisceau unciné, qui connecte les régions préfrontales ventrales et le complexe amygdalo-hippocampique, est très impliqué dans les processus de régulation émotionnelle (Mahon et al., 2010). Une diffusivité plus élevée le long de ce faisceau impliquerait une meilleure propagation de l'information nerveuse et ainsi une régulation émotionnelle accrue. Nous pouvons supposer que les effets bénéfiques de la psychoéducation seraient dus à un renforcement du contrôle cognitif (i.e., frontal) sur les processus de génération émotionnelle (i.e., limbique) (Ochsner & Gross, 2005). Cependant, nos résultats ne nous permettent pas de conclure sur le sens de cette relation. L'étude de la connectivité fonctionnelle et effective entre ces régions est indispensable pour mieux comprendre ce phénomène.

Toutefois, le contenu du programme ne psychoéducation nous amène à suggérer que les effets observés seraient davantage de type *top-down* que de type *bottom-up*. En effet, les objectifs principaux du programme de psychoéducation sont d'apprendre aux patients BP à reconnaitre leurs symptômes et à utiliser des stratégies de coping appropriées, incluant des éléments d'inspiration cognitivo-comportementales. Nous avons pu voir au niveau clinique que, suite à la psychoéducation, les patients avaient une meilleure connaissance et représentation de leur maladie, que leur rythme circadien s'était « matinalisé », qu'ils étaient moins anxieux, moins émotifs et qu'ils fonctionnaient mieux socialement (études 1, 4 et 5). L'ensemble de ces indicateurs met en évidence une meilleure gestion de leur maladie, qui pourrait être sous-tendue par une amélioration du contrôle cognitif sur la réactivité émotionnelle.

2.2. Perspectives

Dans cette thèse, nous avons pu mettre en évidence les effets à court terme de la psychoéducation sur l'activité cérébrale et la connectivité anatomique. Cependant, nous n'avons pas évalué les effets à long terme de cette intervention sur le fonctionnement et l'organisation cérébrale, de même qu'au niveau clinique (ce qui permettrait de mieux caratériser la réponse prophylactique). En effet, il serait très intéressant d'évaluer si les effets observés se maintiennent dans le temps et/ou si d'autres modifications se manifestent à plus long terme.

D'autre part, nous n'avons pas rapporté les résultats concernant les modifications de connectivité fonctionnelle pré vs. post psychoéducation. Ces résultats sont en cours d'analyse et montrent d'ors et déjà un renforcement de la connectivité fonctionnelle du CPFDL et de l'hippocampe suite à la psychoéducation. De même, nous n'avons pas présenté de résultats concernant les modifications de volume de SG pouvant survenir suite à la psychoéducation. Nous avons des forts a priori sur le volume du GFI droit. En effet, comme discuté précédemment, le volume élevé du GFI chez les patients BP (étude 5) pourrait compenser les anomalies anatomiques des faisceaux de SB le connectant à d'autres régions. Ainsi, une diminution du volume du GFI suite à la psychoéducation, conjointement à la diminution de la MD du faisceau unciné, pourrait indiquer une diminution de la compensation des anomalies de la structure de la SB. La plasticité cérébrale au niveau de la SG et la dynamique des compensations entre SG et SB restent à explorer et offrent d'intéressantes perspectives à cette recherche.

Enfin, d'un point de vue clinique, nous pouvons suggérer qu'il serait intéressant d'enrichir les programmes de psychoéducation par des aspects cognitif, tels que des techniques de remédiations cognitives qui permettrait d'améliorer la régulation émotionnelle et le contrôle attentionnel, ou encore un entrainement à « switcher » entre un mode d'attention tourné vers soi ou vers l'extérieur.

3. Objectif 3 : Détermination des facteurs neuroanatomiques prédictifs de la réponse à la psychoéducation

Notre troisième objectif était d'identifier si la structure de la SG et de la SB pouvait constituer des facteurs prédictifs de la réponse à la psychoéducation. Nous avons émis l'hypothèse que les anomalies morphologiques de la SB et de la SG identifiées dans le TB pourraient limiter la récupération fonctionnelle après la psychoéducation.

3.1. Discussion

Dans l'étude 5, nous avons tout d'abord comparé la structure de la SG et de la SB entre les sujets sains et les patients BP. Nous avons montré (i) une atrophie du CPFDL droit et du putamen gauche ainsi qu'une hypertrophie du GFI droit ; (ii) une diminution de la FA du faisceau unciné bilatéral chez les patients BP par rapport aux sujets sains. Ensuite, nous avons évalué si les particularités anatomiques identifiées avant la psychoéducation pouvaient

prédire l'amélioration des scores cliniques après la psychoéducation. Ainsi, nous avons mis en évidence que (i) le volume de SG du GFI droit et la FA du faisceau unciné droit et gauche prédisaient significativement la réduction de l'anxiété trait après la psychoéducation ; (ii) Le volume du GFI droit prédisait la diminution des stratégies de coping centrées sur l'émotion ; (iii) la FA du faisceau unciné gauche prédisait l'augmentation des stratégies de coping centrées sur la résolution du problème. Autrement dit, les patients BP présentant un volume du GFI plus important étaient ceux dont les scores d'anxiété et de coping centré sur l'émotion diminuaient le moins. De plus, les patients présentant une FA plus faible au niveau du faisceau unciné étaient d'une part ceux dont l'anxiété trait diminuait le moins et d'autre part ceux qui adoptaient le moins de stratégies de coping centrées sur la résolution du problème après la psychoéducation.

Les résultats de cette étude sont en accord avec nos précédents résultats et suggèrent qu'une atteinte plus importante de la structure des régions impliquées dans la régulation émotionnelle pourrait limiter l'efficacité de la psychoéducation chez les patients BP. En effet nos résultats montrent que plus les anomalies du GFI et du faisceau unciné sont importantes moins la psychoéducation est efficace. Concernant le GFI droit, nous avons précédemment discuté le rôle de cette région dans les processus inhibiteurs (Robbins, 2007), dans la régulation émotionnelle volontaire (Phillips et al., 2008), ainsi que dans le contrôle émotionnel externe (Strakowski et al., 2012). Dans cette étude, un volume du GFI plus faible était associé à une plus forte diminution de l'anxiété trait ainsi qu'à la diminution des stratégies de coping centrées sur l'émotion. Les stratégies de coping centrées sur l'émotion constituent l'ensemble des tentatives effectuées pour contrôler la tension émotionnelle induite par une situation (évitement, réévaluation positive, auto-accusation, etc.) (Cousson et al., 1996). Dans l'échelle WCC, un score élevé sur la sous-dimension « émotion » reflète un coping moins adapté, car les stratégies employées par le sujet sont hors de son contrôle. De plus, Cousson et al. (1996) ont montré que les scores de coping centré sur l'émotion corrélaient significativement avec les scores d'anxiété. Ainsi, les patients les plus anxieux sont ceux qui adoptent le plus de stratégies centrées sur l'émotion. Les résultats de notre étude pourraient signifier que les patients avec un volume plus « normal » du GFI seraient plus aptes à intégrer le contenu du programme de psychoéducation. Cependant, les résultats de cette étude ne vont pas dans le sens de l'hypothèse selon laquelle un volume anormalement élevé du GFI permettrait de compenser les déficits cognitifs (hypothèse fonctionnelle) ou les anomalies des faisceaux de SB le connectant à d'autres régions afin de maintenir l'euthymie.

En effet, si tel était le cas, les patients BP avec un volume du GFI plus important seraient ceux répondant le plus à la psychoéducation.

Concernant le faisceau unciné, comme mentionné précédemment, il joue un rôle prépondérant dans la régulation émotionnelle. Les résultats de l'étude 5 ont révélé que les patients avec une FA plus élevée, donc une structure plus préservée de ce faisceau, répondaient le plus à la psychoéducation. En particulier, ces patients connaissaient une plus forte diminution de l'anxiété trait et adoptaient davantage de stratégies de coping centrées sur la résolution de problème après la psychoéducation. Les stratégies de coping centrées sur le problème se définissent par les efforts entrepris par un individu pour faire face à une situation stressante (recherches d'informations, moyens d'action, plan d'action, etc.). La corrélation observée suggère que les patients dont la connectivité du faisceau unciné est plus élevée avant la psychoéducation sont ceux qui ont un meilleur contrôle de leur stress et de leur anxiété après la psychoéducation. Par ailleurs, il serait d'intéressant d'évaluer si modifications de la MD le long du faisceau unciné pré vs. post psychoéducation (observées dans l'étude 4) sont liées à une augmentation des stratégies de coping centrées sur le problème ainsi qu'à la diminution de l'anxiété trait.

3.2. Perspectives

Dans cette partie, nous nous sommes uniquement focalisés sur les prédicteurs neuroanatomiques de la réponse à la psychoéducation. Cependant, il est tout à fait probable que les profils d'activité et de connectivité cérébrale avant psychoéducation puissent moduler la réponse clinique à la psychoéducation. De plus, nous n'avons pas évalué si les caractéristiques démographiques des patients influençaient la réponse à la psychoéducation. Or, il est par exemple possible que les patients avec une maladie plus longue soient moins répondeurs à la psychoéducation. En effet, il a été suggéré que la plasticité cérébrale diminuait avec l'âge (Pascual-Leone et al., 2005).

L'utilisation d'une méthode multivariée de type « *machine learning* » (i.e., reconnaissance de motifs) serait particulièrement pertinente pour pouvoir identifier le profil de patients BP répondeurs à la psychoéducation sur la base de critères démographiques, cliniques, neuroanatomiques et neurofonctionnels et ainsi mieux préciser, personnaliser les indications thérapeutiques pour ces patients.

Limites et Perspectives Générales

Dans cette partie, nous allons aborder les limites et les perspectives de ce travail de recherche, selon trois points de vue : méthodologique, neurocognitif et clinique.

D'un point de vue méthodologique, nous verrons comment l'utilisation de l'IRM multimodale (anatomique et fonctionnelle) offre de vastes perspectives à notre travail, notamment concernant la compréhension des mécanismes physiopathologiques du TB.

D'un point de vue neurocognitif, nous aborderons une ouverture possible sur d'autres thèmatiques, telles que les troubles impulsifs, compulsifs et du traitement de la récompense chez les patients BP ainsi que l'hypothèse d'un déficit de communication inter-hémisphérique.

Enfin, d'un point de vue clinique, nous suggérerons des pistes pour l'optimisation et le développement des programmes psychoéducatifs.

1. Analyses multimodales

Au cours de cette thèse, nous avons utilisé des méthodes d'imagerie fonctionnelle et anatomiques permettant d'étudier les particularités d'activations, de connectivité et de morphologie cérébrales chez les patients BP par rapport aux sujets sains, ainsi que chez les patients avant vs. après psychoéducation. Cependant, bien que l'examen des relations entre la structure et la fonction des circuits fronto-limbique dans le TB soit essentiel (Phillips & Swartz, 2014), nous n'avons pas analysé directement (i.e., avec une approche statistique) les relations entre les informations émanant des différentes techniques utilisées. L'approche corrélationnelle, la théorie des graphes ou les analyses multivariées de type « *machine learning* », offrent de vastes perspectives pour l'étude des relations entre les particularités cérébrales anatomiques et fonctionnelles observées dans le TB.

1.1. Approche corrélationnelle

Une première piste serait étudier les corrélations entre les modifications fonctionnelles et structurelles, comme par exemple, la corrélation entre les indices de connectivité fonctionnelle (i.e., coefficient r ou z) et de connectivité anatomique (i.e., FA ou

MD) comme nous l'avons évoqué dans la section 1.1.3 de la discussion. De même, nous pourrions analyser la corrélation entre l'intensité de l'activation cérébrale lors d'une tâche et le volume de la région concernée. Cependant, l'approche corrélationnelle ne nous permet pas d'identifier si les déficits fonctionnels sont causés par des anomalies anatomiques ou vice-versa.

1.2. Analyse de réseaux et théorie des graphes

Une autre approche intéressante pour étudier la connectivité cérébrale est la modélisation selon des « *small world networks* » (Bassett & Bullmore, 2006). Cette théorie suppose que les régions cérébrales (« *nodes* ») ne sont pas connectées aléatoirement mais que l'organisation de la structure et des fonctions cérébrales pourraient être caractérisées sous forme de « *small world networks* » (Sporns et al., 2004; Achard et al., 2006) ; (Figure 14). Dans un graphe, le *degré* d'un nœud représente le nombre de lien qui le lie aux autres nœuds du graphe. A partir de là, plusieurs paramètres peuvent être calculés afin de caractériser les propriétés du graphe, par exemple le *degré* moyen et sa distribution caractérisent la résilience du graphe (Achard et al., 2006), la *distance* moyenne du chemin le plus court entre deux nœuds caractérise la vitesse de l'intégration de l'information entre ces nœuds, ou encore le « *clustering coefficient* » est une mesure de la ségrégation fonctionnelle, i.e., de la proportion des connections autour d'un nœud (Rubinov & Sporns, 2010; Fornito et al., 2013).

La modélisation de la connectivité cérébrale à partir de données « resting-state » et DTI constitue une mesure intéressante pour l'étude des particularités de connectivité cérébrale dans certaines pathologies, telles que le TB. Très peu d'études ont étudié la connectivité cérébrale avec modélisation sous forme de réseaux dans le TB. Une récente étude DTI a montré un déficit d'intégration inter-hémisphérique chez les patients BP, caractérisé par une augmentation de la *distance* moyenne des chemins et une diminution du *clustering coefficient* (Leow et al., 2013). Pour autant que l'on sache, aucune étude n'a utilisé la théorie des graphes pour modéliser la connectivité fonctionnelle au repos chez les patients BP, alors que plusieurs études ont été réalisées chez les patients dépressifs unipolaires (e.g., Zhang et al., 2011) et schizophrènes (e.g., Lynall et al., 2010; Van den Heuvel et al., 2010).

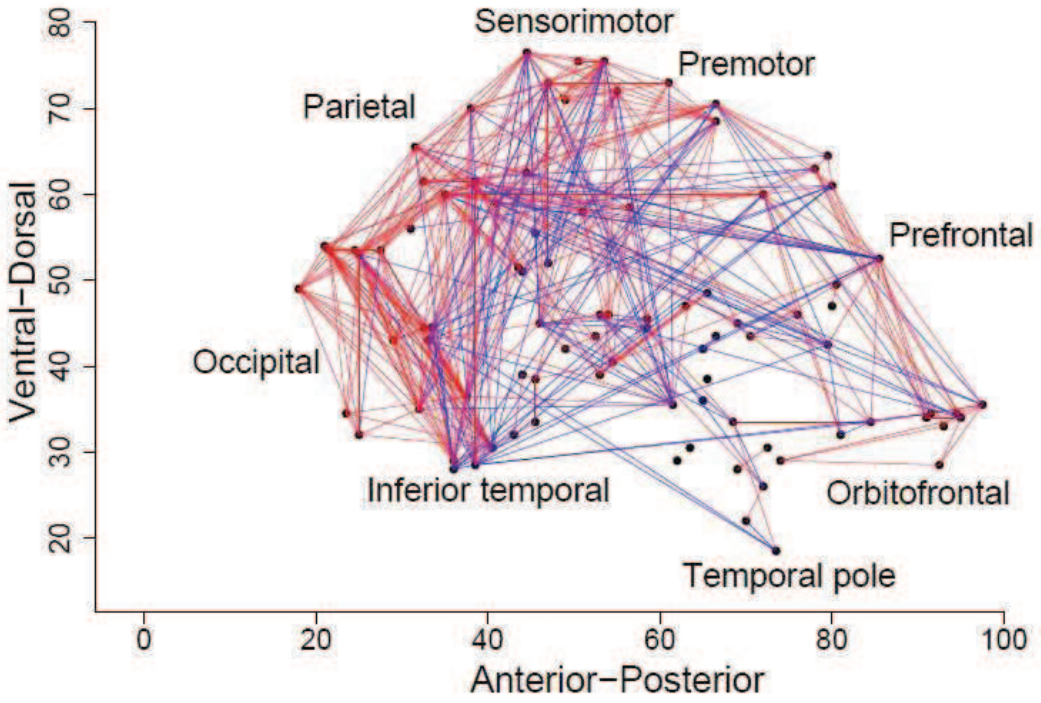


Figure 14. Représentation d'un réseau « *small-world* » obtenu à partir de données resting-state à un seuil donné chez un sujet sain. Les nœuds sont situés en fonction des coordonées talairach *y* et *z* de la région cérébrale représentée. Les arrêtes bleues représentent les connections longues distance et les arrêtes rouges les connections courte distance. Extrait de Achard et al. (2006).

1.3. Reconnaissance de pattern (« *machine learning* »)

L'une des limites les plus importantes des études de neuroimagerie effectuées dans le TB est que l'inférence est effectuée au niveau du groupe, ce qui ne permet pas d'identifier des déficits au niveau individuel. Les méthodes statistiques de type « reconnaissance de motifs » ou « *machine learning* » (précisément la méthode MVPA - « *multivoxel pattern analysis* ») ont récemment été appliquées à l'analyse des données IRM et IRMf (Norman et al., 2006; O'Toole et al., 2007). Le but de ce type d'analyses est d'établir des prédictions sur des données qui n'ont pas encore été observées, c'est-à-dire de généraliser les observations faites aux données qui ne sont pas encore visibles. Par exemple, nous pouvons utiliser l'IRM ou IRMf pour prédire quel individu est susceptible de présenter un TB ou encore quel traitement sera le plus efficace dans le TB. Ce type de méthode permet ainsi d'établir des *Classifications*, sur la base d'algorithmes permettant l'apprentissage automatique et la reconnaissance de patterns. Certaines études ont par exemple mis en évidence une classification possible des individus présentant un TB ou une dépression unipolaire (Mourao-Miranda et al., 2012b; Almeida et al.,

2013) ou encore des adolescents sains ou avec un risque de trouble de l'humeur (Mourao-Miranda et al., 2012a) sur la base de données IRMf (Figure 15).

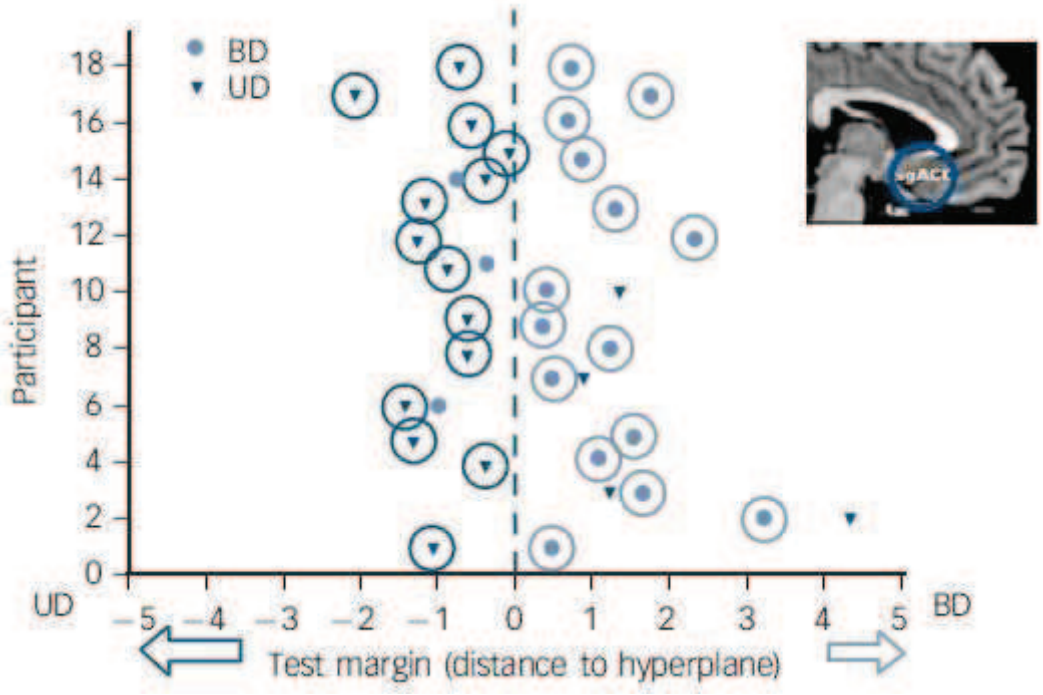


Figure 15. Exemple de classification possible entre patients avec une dépression uni- ou bipolaire sur la base du flux sanguin cérébral au repos du cortex cingluaire antérieur subgénual (sgCCA). UD : dépression unipolaire ; BD : dépression bipolaire. Extrait de Almeida et al. (2013).

La MVPA est donc une approche très prometteuse, qui permettrait d'identifier des biomarqueurs au niveau individuel et classifier les individus en fonction de leur diagnostic. L'utilisation de cette méthode, combinée à une approche multimodale de l'IRM, nous permettrait d'identifier des caractéristiques « traits » et de préciser le diagnostic du TB. De plus, la MVPA pourrait nous permettre d'identifier les patients répondeurs à la psychoéducation ou à d'autre type de traitement à partir de caractéristiques neuroanatomiques et neurofonctionnelles dans le souci d'une personnalisation du traitement.

2. Ouverture à d'autres thématiques

2.1. Troubles de l'impulsivité et *reward processing*

Outre les troubles cognitifs, émotionnels et de la régulation émotionnelle observés dans le TB, les études comportementales et IRMf ont rapporté ces derniers temps des troubles de l'impulsivité et du traitement de la récompense chez les patients BP (Strakowski et al., 2010; Alloy et al., 2012; Caseras et al., 2013). La gestion de la récompense et l'impulsivité sont

deux dimensions comportementales très liées et pourraient être sous–tendues par un dysfonctionnement des boucles fronto-striatales dans le TB (Phillips & Swartz, 2014). De plus, le caractère impulsif des comportements observés lors des périodes maniaques, de même que les comorbidités addictives fréquentes dans le TB, pourraient être dus un à dysfonctionnement de ces circuits, en particulier d'un manque de contrôle préfrontal sur les régions striatales ventrales (Dalley et al., 2011; Voon et al., 2014). Le substrat neurofonctionnel et neuroanatomique de ces troubles, ainsi que l'efficacité de la psychoéducation sur ce type de comportements dans le TB, nécessiterait d'être identifié plus précisément.

2.2. Communication inter-hémisphérique

L'atteinte de la microstructure du corps calleux chez les patients BP et un des résultats les plus rapportés par les études DTI du TB (e.g., Emsell et al., 2013; Leow et al., 2013; e.g., Sarrazin et al., 2014). Toutefois, le corrélat comportemental ces anomalies cérébrales n'est pas encore précisément défini. Sarazin et al. (2014) ont mis en évidence une diminution de la GFA du corps calleux plus importante chez les patients BP avec troubles psychotiques. De plus, des anomalies du corps calleux ont également été fréquemment observées chez les patients schizophrènes, ce qui suggère un rôle important du corps calleux dans la présence de symptômes psychotiques chez les patients psychiatriques. D'un point de vue comportemental, aucune étude n'a pour l'heure étudié les phénomènes de coopération inter-hémisphérique chez les patients BP. L'utilisation d'une méthode permettant son évaluation, telle que le paradigme de présentation bilatérale redondante en champs visuels divisés (Hellige et al., 1989; Perrone-Bertolotti et al., 2013), permettrait de mieux comprendre l'implication du corps calleux dans la physiopathologie du TB ; cette méthode est actuellement en cours d'utilisation dans le service.

3. Optimisation de la psychoéducation

Dans nos études, nous avons mis en évidence des modifications neurofonctionnelles et neurostructurelles chez les patients BP après trois mois de psychoéducation. Les effets positifs observés se manifestent donc à très court terme. Néanmoins, l'évaluation à distance des patients (e.g., à 6, 12 et 18 mois après la psychoéducation) nous permettrait d'évaluer si les effets se maintiennent et pour combien de temps. Ainsi, il serait par exemple intéressant

d'organiser des séances de rappel et d'insister à nouveaux sur certains aspects du programme afin de renforcer son efficacité à long terme. Nous pouvons par exemple suggérer qu'il serait intéressant d'insister sur des aspects de contrôle émotionnel, sur la reconnaissance des symptômes précurseurs à une rechute, ainsi que les stratégies de coping appropriées pour faire face à une situation stressante, tel qu'un nouvel épisode.

Enfin, nous pouvons proposer l'utilisation de méthodes de stimulation cérébrale, telle que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), qui, combinée à la psychoéducation, pourrait être un outil intéressant pour renforcer le contrôle cognitif préfrontal et éventuellement « préparer » le réseau à une intervention thérapeutique psychosociale spécifique.

Conclusions

L'ensemble des travaux réalisés au cours de cette thèse nous a permis de montrer que le TB se caractérise par des anomalies d'activation, de morphologie et de connexions des régions frontales et limbiques sous-tendant les processus de régulation émotionnelle ; mais également qu'il se caractérise par une dysconnectivité entre les réseaux cérébraux impliqués dans les processus mentaux égocentrés et dans les processus cognitifs exocentrés, représentés respectivement par le DMN et le TPN. Le TB est une pathologie complexe par nature, avec des formes cliniques variées (type I, type II, cyclothymie, etc.) et des caractéristiques individuelles très hétérogènes (traitements, nombre d'épisodes antérieurs, comorbidités, etc.). L'ensemble de ces facteurs contribue largement à l'hétérogénéité des résultats observés par les études en IRM et IRMf. Ainsi, il est encore difficile à l'heure actuelle d'identifier des biomarqueurs du TB. Toutefois, l'intégration des résultats issus de ces différentes techniques d'imagerie offre des pistes prometteuses pour une compréhension plus intégrée des mécanismes cérébraux en jeu dans le TB.

Nous avons également apporté une première évidence de plasticité cérébrale chez les patients BP suite à une intervention psychosociale structurée et spécifique telle que la psychoéducation. Les déficits fronto-limbiques observés dans le TB semblent être en partie modulés par cette thérapeutique. En particulier, l'hypoactivité des régions préfrontales et l'hyperactivité des régions limbiques sont atténuées suite à la psychoéducation et la connectivité anatomique du faisceau unciné, reliant ces régions, est améliorée. Nos résultats ont ainsi mis en évidence que les effets bénéfiques de la psychoéducation pourraient être sous-tendus par une modification du fonctionnement et de la microstructure du cerveau. Le renforcement du contrôle cognitif, frontal, sur la réactivité émotionnelle, limbique, pourrait être responsable de l'amélioration symptomatologique et de la stabilisation clinique obtenue par les patients BP ayant participé à un programme de psychoéducation. Des études complémentaires seront nécessaires pour évaluer si les effets observés se maintiennent à long terme. Toutefois, les résultats obtenus offrent d'ores et déjà des pistes intéressantes pour le développement de ce type d'interventions thérapeutiques dans le TB.

Références

A.P.A. (1980). *Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 3ième édition*: Authors.

A.P.A. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. Washington DC: Authors.

Abe, O., Takao, H., Gonoi, W., Sasaki, H., Murakami, M., Kabasawa, H., Kawaguchi, H., Goto, M., Yamada, H., & Yamasue, H. (2010). Voxel-based analysis of the diffusion tensor. Neuroradiology, 52(8), 699-710.

Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E.D. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. The Journal of Neuroscience, 26(1), 63-72.

Adler, C.M., Holland, S.K., Schmithorst, V., Tuchfarber, M.J., & Strakowski, S. (2004a). Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. Bipolar disorders, 6(6), 540-549.

Adler, C.M., Holland, S.K., Schmithorst, V., Wilke, M., Weiss, K.L., Pan, H., & Strakowski, S.M. (2004b). Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Bipolar disorders, 6(3), 197-203.

Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. Current opinion in neurobiology, 12(2), 169-177.

Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (1996). Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. The Journal of Neuroscience, 16(23), 7678-7687.

Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U., & Mohr, F. (1996). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophienia and first-episode affective disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, 94(2), 87-93.

Allin, M.P.G., Marshall, N., Schulze, K., Walshe, M., Hall, M.H., Picchioni, M., Murray, R.M., & McDonald, C. (2010). A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. Psychological medicine, 40(12), 2025-2035.

Alloy, L.B., Bender, R.E., Whitehouse, W.G., Wagner, C.A., Liu, R.T., Grant, D.A., Jager-Hyman, S., Molz, A., Choi, J.Y., & Harmon-Jones, E. (2012). High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: A prospective behavioral high-risk design. Journal of abnormal psychology, 121(2), 339.

Almeida, J.R.C., Versace, A., Hassel, S., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2010). Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. Biological psychiatry, 67(5), 414-421.

Almeida, J.R.C., Mechelli, A., Hassel, S., Versace, A., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2009a). Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging, 174(3), 195-201.

Almeida, J.R.C., Versace, A., Mechelli, A., Hassel, S., Quevedo, K., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2009b). Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. Biological psychiatry, 66(5), 451-459.

Almeida, J.R.C., Akkal, D., Hassel, S., Travis, M.J., Banihashemi, L., Kerr, N., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2009c). Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. Psychiatry Research: Neuroimaging, 171(1), 54-68.

Almeida, J.R.C., Mourao-Miranda, J., Aizenstein, H.J., Versace, A., Kozel, F.A., Lu, H., Marquand, A., LaBarbara, E.J., Brammer, M., & Trivedi, M. (2013). Pattern recognition analysis of anterior cingulate cortex blood flow to classify depression polarity. The British Journal of Psychiatry, 203(4), 310-311.

Altman, E.G., Hedeker, D., Peterson, J.L., & Davis, J.M. (1997). The Altman Self-Rating Mania Scale. Biological psychiatry, 42(10), 948-955.

Altschuler, L.L., & Townsend, J.D. (2012). Functional brain imaging in bipolar disorder. In S. M. Strakowski (Ed.), *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics* (pp. 53-77). New York: Oxford University Press.

Altshuler, L., Bookheimer, S., Townsend, J., Proenza, M.A., Sabb, F., Mintz, J., & Cohen, M.S. (2008). Regional brain changes in bipolar I depression: a functional magnetic resonance imaging study. Bipolar Disorders, 10(6), 708-717.

Altshuler, L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., Jimenez, T., Leight, K., Wilkins, J., Gerner, R., & Mintz, J. (2000). An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. Biological psychiatry, 48(2), 147-162.

Altshuler, L., Bookheimer, S., Proenza, M.A., Townsend, J., Sabb, F., Firestine, A., Bartzokis, G., Mintz, J., Mazziotta, J., & Cohen, M.S. (2005). Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. American Journal of Psychiatry, 162(6), 1211-1213.

Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Lowe, M.J., & Dzemidzic, M. (2009). Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. Psychiatry Research: Neuroimaging, 171(3), 189-198.

Anticevic, A., Brumbaugh, M.S., Winkler, A.M., Lombardo, L.E., Barrett, J., Corlett, P.R., Kober, H., Gruber, J., Repovs, G., & Cole, M.W. (2012). Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history. Biological psychiatry, 73(6), 565-573.

Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S.M., Ebmeier, K.P., & McIntosh, A.M. (2009). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. The British Journal of Psychiatry, 195(3), 194-201.

Aron, A.R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. Neuroscientist, 13(3), 214-228.

Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage, 38(1), 95-113.

Ashburner, J., & Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry-the methods. Neuroimage, 11(6), 805-821.

Ashburner, J., & Friston, K.J. (2005). Unified segmentation. Neuroimage, 26(3), 839-851.

Atmaca, M., Ozdemir, H., Cetinkaya, S., Parmaksiz, S., Belli, H., Kursad Poyraz, A., Tezcan, E., & Ogur, E. (2007). Cingulate gyrus volumetry in drug free bipolar patients and patients treated with valproate or valproate and quetiapine. Journal of psychiatric research, 41(10), 821-827.

Bammer, R., Auer, M., Keeling, S.L., Augustin, M., Stables, L.A., Prokesch, R.W., Stollberger, R., Moseley, M.E., & Fazekas, F. (2002). Diffusion tensor imaging using single-shot SENSE-EPI. Magnetic Resonance in Medicine, 48(1), 128-136.

Banks, S.J., Eddy, K.T., Angstadt, M., Nathan, P.J., & Phan, K.L. (2007). Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. Social cognitive and affective neuroscience, 2(4), 303-312.

Barkovich, A.J. (2000). Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. American Journal of Neuroradiology, 21(6), 1099-1109.

Barysheva, M., Jahanshad, N., Foland-Ross, L., Altshuler, L.L., & Thompson, P.M. (2013). White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. NeuroImage: clinical, 2, 558-568.

Basser, P.J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. Journal of Magnetic Resonance, Series B, 111(3), 209-219.

Basser, P.J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophysical journal, 66(1), 259-267.

Bassett, D.S., & Bullmore, E.D. (2006). Small-world brain networks. The neuroscientist, 12(6), 512-523.

Bauer, M.S., & Mitchner, L. (2004). What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. American Journal of Psychiatry, 161(1), 3-18.

Bearden, C.E., Glahn, D.C., Monkul, E.S., Barrett, J., Najt, P., Villarreal, V., & Soares, J.C. (2006a). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. Psychiatry Research, 142(2), 139-150.

Bearden, C.E., Glahn, D.C., Monkul, E.S., Barrett, J., Najt, P., Kaur, S., Sanches, M., Villarreal, V., Bowden, C., & Soares, J.C. (2006b). Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features. Journal of psychiatric research, 40(1), 47-58.

Bearden, C.E., Thompson, P.M., Dalwani, M., Hayashi, K.M., Lee, A.D., Nicoletti, M., Trakhtenbroit, M., Glahn, D.C., Brambilla, P., & Sassi, R.B. (2007). Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. Biological psychiatry, 62(1), 7-16.

Beauregard, M., Levesque, J., & Bourgouin, P. (2001). Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. The Journal of Neuroscience.

Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., & Smith, S.M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 360(1457), 1001-1013.

Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., & Liu, T.T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. Neuroimage, 37(1), 90.

Benedetti, F., Yeh, P.-H., Bellani, M., Radaelli, D., Nicoletti, M.A., Poletti, S., Falini, A., Dallaspezia, S., Colombo, C., & Scotti, G. (2011). Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. Biological psychiatry, 69(4), 309-317.

Bermpohl, F., Dalanay, U., Kahnt, T., Sajonz, B., Heimann, H., Ricken, R., Stoy, M., HÃ¤gele, C., Schlagenhauf, F., & Adli, M. (2009). A preliminary study of increased amygdala activation to positive affective stimuli in mania. Bipolar disorders, 11(1), 70-75.

Beyer, J.L., Young, R., Kuchibhatla, M., & Krishnan, K.R.R. (2009). Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review. International review of psychiatry, 21(4), 394-409.

Beyer, J.L., Taylor, W.D., MacFall, J.R., Kuchibhatla, M., Payne, M.E., Provenzale, J.M., Cassidy, F., & Krishnan, K.R.R. (2005). Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology, 30(12), 2225-2229.

Blair, K.S., Smith, B.W., Mitchell, D.G.V., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., Fridberg, D., Zametkin, A., Nelson, E.E., & Drevets, W.C. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. Neuroimage, 35(1), 430-440.

Blumberg, H.P., Kaufman, J., Martin, A., Whiteman, R., Zhang, J.H., Gore, J.C., Charney, D.S., Krystal, J.H., & Peterson, B.S. (2003a). Amygdala and hippocampal volumes in

adolescents and adults with bipolar disorder. Archives of General Psychiatry, 60(12), 1201-1208.
Blumberg, H.P., Leung, H.C., Skudlarski, P., Lacadie, C.M., Fredericks, C.A., Harris, B.C., Charney, D.S., Gore, J.C., Krystal, J.H., & Peterson, B.S. (2003b). A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state-and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Archives of General Psychiatry, 60(6), 601.
Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. Journal of affective disorders, 113(1), 1-20.
Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010a). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. Journal of affective disorders, 127(1), 1-9.
Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010b). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. Biological psychiatry, 67(11), 1097-1105.
Bora, E., Vahip, S., Gonul, A.S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica, 112(2), 110-116.
Botvinick, M.M., Nystrom, L.E., Fissell, K., Carter, C.S., & Cohen, J.D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. Nature, 402(6758), 179-181.
Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S., & Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. Psychological review, 108(3), 624.
Bozikas, V.P., Tonia, T., Fokas, K., Karavatos, A., & Kosmidis, M.H. (2006). Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders, 91(1), 53-56.
Brambilla, P., Bellani, M., Yeh, P.-H., Soares, J.C., & Tansella, M. (2009). White matter connectivity in bipolar disorder. International Review of Psychiatry, 21(4), 380-386.
Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Frank, E., Kupfer, D.J., Keshavan, M.S., & Soares, J.C. (2003). MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. Journal of psychiatric research, 37(4), 287-295.
Bruno, S.D., Cercignani, M., & Ron, M.A. (2008). White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. Bipolar disorders, 10(4), 460-468.
Bruno, S.D., Barker, G.J., Cercignani, M., Symms, M., & Ron, M.A. (2004). A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. Brain, 127(11), 2433-2440.
Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., & Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease Annals of the New York Academy of Sciences, 1124(1), 1-38.
Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nature Reviews Neuroscience, 10(3), 186-198.
Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends in cognitive sciences, 4(6), 215-222.
Bush, G., Whalen, P.J., Rosen, B.R., Jenike, M.A., McInerney, S.C., & Rauch, S.L. (1998). The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging - validation study with functional MRI. Human brain mapping, 6(4), 270-282.
Button, K.S., Ioannidis, J.P.A., Mokrysz, C., Nosek, B.A., Flint, J., Robinson, E.S.J., & Munafò, M.R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. Nature Reviews Neuroscience, 14(5), 365-376.
Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. Journal of cognitive neuroscience, 12(1), 1-47.

Calhoun, V.D., Maciejewski, P.K., Pearlson, G.D., & Kiehl, K.A. (2008). Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. Human brain mapping, 29(11), 1265-1275.

Caligiuri, M.P., Brown, G.G., Meloy, M.J., Eberson, S.C., Kindermann, S.S., Frank, L.R., Eyler Zorrilla, L., & Lohr, J.B. (2003). An fMRI study of affective state and medication on cortical and subcortical brain regions during motor performance in bipolar disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging, 123(3), 171-182.

Carter, C.S., & Van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 7(4), 367-379.

Caseras, X., Lawrence, N.S., Murphy, K., Wise, R.G., & Phillips, M.L. (2013). Ventral striatum activity in response to reward: differences between bipolar I and II disorders. American Journal of Psychiatry, 170(5), 533-541.

Cavanagh, J.T.O., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D.H.R. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. The British Journal of Psychiatry, 180(4), 320-326.

Cerullo, M.A., Fleck, D.E., Eliassen, J.C., Smith, M.S., DelBello, M.P., Adler, C.M., & Strakowski, S.M. (2012). A longitudinal functional connectivity analysis of the amygdala in bipolar I disorder across mood states. Bipolar disorders, 14(2), 175-184.

Chaddock, C.A., Barker, G.J., Marshall, N., Schulze, K., Hall, M.H., Fern, A., Walshe, M., Bramon, E., Chitnis, X.A., & Murray, R. (2009). White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. The British Journal of Psychiatry, 194(6), 527-534.

Chai, X.J., Castañón, A.N., Öngür, D., & Whitfield-Gabrieli, S. (2012). Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. Neuroimage, 59(2), 1420-1428.

Chai, X.J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A.K., Gabrieli, J.D.E., Castaon, A.N., McCarthy, J.M., Cohen, B.M., & Öngür, D. (2011). Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 36(10), 2009-2017.

Chang, Y.-H., Chen, S.-L., Lee, S.-Y., Hsu, Y.-W., Wu, J.Y.-W., Chen, S.-H., Chu, C.-H., Lee, I.H., Yeh, T.L., & Tzeng, N.-S. (2012). Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 37(2), 211-216.

Chen, C.H., Suckling, J., Lennox, B.R., Ooi, C., & Bullmore, E.T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. Bipolar Disorders, 13(1), 1-15.

Chen, C.H., Suckling, J., Ooi, C., Jacob, R., Lupson, V., Bullmore, E.T., & Lennox, B.R. (2010). A longitudinal fMRI study of the manic and euthymic states of bipolar disorder. Bipolar disorders, 12(3), 344-347.

Chen, C.H., Lennox, B., Jacob, R., Calder, A., Lupson, V., Bisbrown-Chippendale, R., Suckling, J., & Bullmore, E. (2006). Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. Biological Psychiatry, 59(1), 31-39.

Chen, X., Wen, W., Malhi, G.S., Ivanovski, B., & Sachdev, P.S. (2007). Regional gray matter changes in bipolar disorder: a voxel-based morphometric study. Australian and New Zealand journal of psychiatry, 41(4), 327-336.

Chepenik, L.G., Raffo, M., Hampson, M., Lacadie, C., Wang, F., Jones, M.M., Pittman, B., Skudlarski, P., & Blumberg, H.P. (2010). Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging, 182(3), 207-210.

Chuang, D.-M., & Manji, H.K. (2007). In search of the Holy Grail for the treatment of neurodegenerative disorders: has a simple cation been overlooked? Biological psychiatry, 62(1), 4.
Clark, L., Iversen, S.D., & Goodwin, G.M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry, 180(4), 313-319.
Cochran, S.D. (1984). Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 52(5), 873.
Cole, D.M., Smith, S.M., & Beckmann, C.F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. Frontiers in systems neuroscience, 4(8).
Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Arigoni, F., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2007). Mapping the updating process: common and specific brain activations across different versions of the running span task. Cortex, 43(1), 146-158.
Colom, F., & Vieta, E. (2006). *Psychoeducation manual for bipolar disorder*: Cambridge University Press.
Colom, F., Vieta, E., Tacchi, M.J., Sánchez-Moreno, J., & Scott, J. (2005a). Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. Bipolar disorders, 7(s5), 24-31.
Colom, F., Vieta, E., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Goikolea, J.M., & Gasto, C. (2003a). Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. The Journal of clinical psychiatry, 64(9), 1101.
Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., & Scott, J. (2005b). Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. Bipolar disorders, 7(s5), 32-36.
Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Popova, E., Bonnin, C.M., & Scott, J. (2009). Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. Journal of affective disorders, 112(1-3), 30-35.
Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., & Parramon, G. (2003b). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Archives of General Psychiatry, 60(4), 402.
Corbetta, M., & Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nature Reviews. Neuroscience, 3(3), 215-229.
Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Carew, J.D., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., & Meyerand, M.E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. American Journal of Neuroradiology, 22(7), 1326-1333.
Costa, R.T., Rangé, B.P., Malagris, L.E.N., Sardinha, A., Carvalho, M.R., & Nardi, A.E. (2010). Cognitive behavioral therapy for bipolar disorder. Expert review of neurotherapeutics, 10(7), 1089-1099.
Costafreda, S.G., Fu, C.H.Y., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M.J., & David, A.S. (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. Human brain mapping, 27(10), 799-810.
Cousson, F., Bruchon-Schweitzer, M., Quintard, B., Nuissier, J., & Rascle, N. (1996). Analyse multidimensionnelle d'une échelle de coping: validation française de la WCC (ways of coping checklist). Psychologie française, 41(2), 155-164.
Cremaschi, L., Penzo, B., Palazzo, M., Dobrea, C., Cristoffanini, M., Dell'Osso, B., & Altamura, A.C. (2013). Assessing working memory via N-back task in euthymic bipolar I disorder patients: a review of functional magnetic resonance imaging studies. Neuropsychobiology, 68(2), 63-70.

Cui, L., Chen, Z., Deng, W., Huang, X., Li, M., Ma, X., Huang, C., Jiang, L., Wang, Y., & Wang, Q. (2011). Assessment of white matter abnormalities in paranoid schizophrenia and bipolar mania patients. Psychiatry Research: Neuroimaging, 194(3), 347-353.

Curtis, V.A., Dixon, T.A., Morris, R.G., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Sharma, T., Murray, R.M., & McGuire, P.K. (2001). Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. Journal of affective disorders, 66(2), 111-121.

Daban, C., Mathieu, F., Raust, A., Cochet, B., Scott, J., Etain, B., Leboyer, M., & Bellivier, F. (2012). Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? Journal of affective disorders, 139(1), 98-101.

Dalley, J.W., Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. Neuron, 69(4), 680-694.

Damasio, A.R. (1994). *Descartes' error: Emotion, reason and the human brain*. New York: Grosset and Putnam

Davidson, R.J. (1998). Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. Cognition & Emotion, 12(3), 307-330.

Davidson, R.J., Putnam, K.M., & Larson, C.L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. Science, 289(5479), 591-594.

Delvecchio, G., Sugranyes, G., & Frangou, S. (2012a). Evidence of diagnostic specificity in the neural correlates of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. Psychological Medicine, 1(1), 1-17.

Delvecchio, G., Fossati, P., Boyer, P., Brambilla, P., Falkai, P., Gruber, O., Hietala, J., Lawrie, S.M., Martinot, J.L., & McIntosh, A.M. (2012b). Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. European Neuropsychopharmacology, 22(2), 100-113.

Donaldson, S., Goldstein, L., Landau, S., Raymont, V., & Frangou, S. (2003). The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry, 64(1), 86-93.

Egner, T., & Hirsch, J. (2005). The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. Neuroimage, 24(2), 539-547.

Eker, F., & Harkin, S. (2012). Effectiveness of six-week psychoeducation program on adherence of patients with bipolar affective disorder. Journal of affective disorders, 138(3), 409-416.

Ekman, C.J., Lind, J., Ryden, E., Ingvar, M., & Landén, M. (2010). Manic episodes are associated with grey matter volume reduction - a voxel-based morphometry brain analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica, 122(6), 507-515.

Ekman, P., & Friesen, W.V. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.

Elliott, R., Ogilvie, A., Rubinsztein, J.S., Calderon, G., Dolan, R.J., & Sahakian, B.J. (2004). Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania. Biological psychiatry, 55(12), 1163-1170.

Ellison-Wright, I., & Bullmore, E.D. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. Schizophrenia research, 117(1), 1-12.

Elvsåshagen, T., Westlye, L.T., Bøen, E., Hol, P.K., Andreassen, O.A., Boye, B., & Malt, U.F. (2013). Bipolar II disorder is associated with thinning of prefrontal and temporal cortices involved in affect regulation. Bipolar disorders, 15(8), 855-864.

Emsell, L., Leemans, A., Langan, C., Van Hecke, W., Barker, G.J., McCarthy, P., Jeurissen, B., Sijbers, J., Sunaert, S., & Cannon, D.M. (2013). Limbic and callosal white matter changes

in euthymic bipolar I disorder: an advanced diffusion magnetic resonance imaging tractography study. Biological psychiatry, 73(2), 194-201.
Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Archives of General Psychiatry, 33(6), 766.
Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Trends in cognitive sciences, 15(2), 85-93.
Etkin, A., Egner, T., Peraza, D.M., Kandel, E.R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. Neuron, 51(6), 871-882.
Even, C., Thuile, J., Kalck-Stern, M., Criquillion-Doublet, S., Gorwood, P., & Rouillon, F. (2010). Psychoeducation for patients with bipolar disorder receiving lithium: Short and long term impact on locus of control and knowledge about lithium. Journal of affective disorders, 123(1-3), 299-302.
Fava, G.A., Savron, G., Grandi, S., & Rafanelli, C. (1997). Cognitive-behavioral management of drug-resistant major depressive disorder. Journal of Clinical Psychiatry.
Fava, G.A., Bartolucci, G., Rafanelli, C., & Mangelli, L. (2001). Cognitive-behavioral management of patients with bipolar disorder who relapsed while on lithium prophylaxis. Journal of Clinical Psychiatry.
Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S., Conti, S., & Belluardo, P. (1998). Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. Archives of General Psychiatry, 55(9), 816-820.
Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T., & Polosan, M. (2014). *Impaired Fronto-Limbic Connectivity in Euthymic Bipolar Patients: A Combined Resting-State/DTI Study.* Paper presented at the Organization for Human Brain Mapping, Hamburg (Germany).
Ferrier, I.N., Stanton, B.R., Kelly, T.P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry, 175(3), 246-251.
Fleck, D.E., Kotwal, R., Eliassen, J.C., Lamy, M., Delbello, M.P., Adler, C.M., Durling, M., Cerullo, M.A., & Strakowski, S.M. (2011). Preliminary evidence for increased frontosubcortical activation on a motor impulsivity task in mixed episode bipolar disorder. Journal of affective disorders, 133(1), 333-339.
Fleck, D.E., Eliassen, J.C., Durling, M., Lamy, M., Adler, C.M., DelBello, M.P., Shear, P.K., Cerullo, M.A., Lee, J.-H., & Strakowski, S.M. (2012). Functional MRI of sustained attention in bipolar mania. Molecular psychiatry, 17(3), 325-336.
Foland-Ross, L.C., Bookheimer, S.Y., Lieberman, M.D., Sugar, C.A., Townsend, J.D., Fischer, J., Torrisi, S., Penfold, C., Madsen, S.K., & Thompson, P.M. (2012). Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. Neuroimage, 59(1), 738-744.
Foland, L.C., Altshuler, L.L., Bookheimer, S.Y., Eisenberger, N., Townsend, J., & Thompson, P.M. (2008a). Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. Psychiatry Research: Neuroimaging, 162(1), 27-37.
Foland, L.C., Altshuler, L.L., Sugar, C.A., Lee, A.D., Leow, A.D., Townsend, J., Narr, K.L., Asuncion, D.M., Toga, A.W., & Thompson, P.M. (2008b). Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. Neuroreport, 19(2), 221.
Fornito, A., Zalesky, A., & Breakspear, M. (2013). Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. Neuroimage, 80, 426-444.
Fornito, A., Yücel, M., Wood, S.J., Bechdolf, A., Carter, S., Adamson, C., Velakoulis, D., Saling, M.M., McGorry, P.D., & Pantelis, C. (2009). Anterior cingulate cortex abnormalities

associated with a first psychotic episode in bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry, 194(5), 426-433.
Fox, M.D., & Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nature Reviews Neuroscience, 8(9), 700-711.
Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., & Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102(27), 9673-9678.
Frank, E., Swartz, H.A., & Kupfer, D.J. (2000). Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. Biological psychiatry, 48(6), 593-604.
Frank, E., Kupfer, D.J., Ehlers, C.L., Monk, T.H., Cornes, C., Carter, S., & Frankel, D. (1994). Interpersonal and social rhythm therapy for bipolar disorder: integrating interpersonal and behavioral approaches. Behaviour Therapist, 17, 153-156.
Frank, E., Kupfer, D.J., Perel, J.M., Cornes, C., Jarrett, D.B., Mallinger, A.G., Thase, M.E., McEachran, A.B., & Grochocinski, V.J. (1990). Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Archives of General Psychiatry, 47(12), 1093-1099.
Frazier, J.A., Hodge, S.M., Breeze, J.L., Giuliano, A.J., Terry, J.E., Moore, C.M., Kennedy, D.N., Lopez-Larson, M.P., Caviness, V.S., & Seidman, L.J. (2008). Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 34(1), 37-46.
Friston, K.J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. Brain connectivity, 1(1), 13-36.
Friston, K.J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. Neuroimage, 19(4), 1273-1302.
Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S.J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Human brain mapping, 2(4), 189-210.
Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R.J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. Neuroimage, 6(3), 218-229.
Frith, U., & De Vignemont, F. (2005). Egocentrism, allocentrism, and Asperger syndrome. Consciousness and cognition, 14(4), 719-738.
Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex- an Update:Time is of the essence. Neuron, 30(2), 319-333.
Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. Journal of neurocytology, 31(3-5), 373-385.
Gay, C., & Colombani, M. (2013). *Manuel de psychoéducation-Troubles bipolaires*. Paris: Dunod.
Germana, C., Kempton, M.J., Sarnicola, A., Christodoulou, T., Haldane, M., Hadjulis, M., Girardi, P., Tatarelli, R., & Frangou, S. (2010). The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica, 122(6), 481-487.
Ghashghaei, H.T., Hilgetag, C.C., & Barbas, H. (2007). Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. Neuroimage, 34(3), 905-923.
Gitelman, D.R., Penny, W.D., Ashburner, J., & Friston, K.J. (2003). Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. Neuroimage, 19(1), 200-207.
Glahn, D.C., Robinson, J.L., Tordesillas-Gutierrez, D., Monkul, E.S., Holmes, M.K., Green, M.J., & Bearden, C.E. (2010). Fronto-temporal dysregulation in asymptomatic bipolar I patients: A paired associate functional MRI study. Human brain mapping, 31(7), 1041-1051.

Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(1), 253-258.

Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., & Schatzberg, A.F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. Biological psychiatry, 62(5), 429-437.

Gruber, O., Tost, H., Henseler, I., Schmael, C., Scherk, H., Ende, G., Ruf, M., Falkai, P., & Rietschel, M. (2010). Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. Human brain mapping, 31(1), 115-125.

Gruber, S.A., Rogowska, J., & Yurgelun-Todd, D.A. (2004). Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. Journal of affective disorders, 82(2), 191-201.

Ha, T.H., Ha, K., Kim, J.H., & Choi, J.E. (2009). Regional brain gray matter abnormalities in patients with bipolar II disorder: a comparison study with bipolar I patients and healthy controls. Neuroscience letters, 456(1), 44-48.

Ha, T.H., Her, J.Y., Kim, J.H., Chang, J.S., Cho, H.S., & Ha, K. (2011). Similarities and differences of white matter connectivity and water diffusivity in bipolar I and II disorder. Neuroscience letters, 505(2), 150-154.

Hafeman, D.M., Chang, K.D., Garrett, A.S., Sanders, E.M., & Phillips, M.L. (2012). Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. Bipolar Disorders, 14(4), 375-410.

Hajek, T., Kopecek, M., Kozeny, J., Gunde, E., Alda, M., & Höschl, C. (2009). Amygdala volumes in mood disorders-meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. Journal of affective disorders, 115(3), 395-410.

Hajek, T., Cullis, J., Novak, T., Kopecek, M., Blagdon, R., Propper, L., Stopkova, P., Duffy, A., Hoschl, C., & Uher, R. (2013). Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. Biological psychiatry, 73(2), 144-152.

Haldane, M., Cunningham, G., Androutsos, C., & Frangou, S. (2008). Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. Journal of Psychopharmacology, 22(2), 138-143.

Hallahan, B., Newell, J., Soares, J.C., Brambilla, P., Strakowski, S.M., Fleck, D.E., Kieseppä, T., Altshuler, L.L., Fornito, A., Malhi, G.S., McIntosh, A.M., Yurgelun-Todd, D.A., Labar, K.S., Verinder, S., MacQueen, G., Murray, R.M., & McDonald, C. (2011). Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. Biological psychiatry, 69(4), 326.

Hamilton, L.S., Altshuler, L.L., Townsend, J., Bookheimer, S.Y., Phillips, O.R., Fischer, J., Woods, R.P., Mazziotta, J.C., Toga, A.W., & Nuechterlein, K.H. (2009). Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. Human brain mapping, 30(12), 3958-3969.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 23(1), 56.

Hariri, A.R., Bookheimer, S.Y., & Mazziotta, J.C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. Neuroreport, 11(1), 43-48.

Harper, A., & Power, M. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOLBREF quality of life assessment. Psychological medicine, 28.

Harvey, P.D., Greenberg, B.R., & Serper, M.R. (1989). The affective lability scales: Development, reliability, and validity. Journal of Clinical Psychology, 45(5), 786-793.
Hassel, S., Almeida, J.R.C., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C.D., Fissell, K., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2008). Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. Bipolar disorders, 10(8), 916-927.
Haxby, J.V., Hoffman, E.A., & Gobbini, M.I. (2000). The distributed human neural system for face perception. Trends in cognitive sciences, 4(6), 223-233.
Haznedar, M.M., Roversi, F., Pallanti, S., Baldini-Rossi, N., Schnur, D.B., LiCalzi, E.M., Tang, C., Hof, P.R., Hollander, E., & Buchsbaum, M.S. (2005). Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. Biological psychiatry, 57(7), 733-742.
Hellige, J.B., Taylor, A.K., & Eng, T.L. (1989). Interhemispheric interaction when both hemispheres have access to the same stimulus information. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 15(4), 711.
Henry, C., M'Bailara, K., Poinsot, R., & Falissard, B. (2007). Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders: multidimensional assessment of thymic states (MAThyS). L'Encéphale, 33(5), 768.
Henry, C., Phillips, M.L., Leibenluft, E., M'Bailara, K., Houenou, J., & Leboyer, M. (2012). Emotional dysfunction as a marker of bipolar disorders. Frontiers in bioscience (Elite edition), 4, 2722-2730.
Henry, C., Van den Bulke, D., Bellivier, F., Roy, I., Swendsen, J., M'Baïlara, K., Siever, L.J., & Leboyer, M. (2008). Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. Psychiatry research, 159(1), 1-6.
Hirschfeld, R.M., Calabrese, J.R., Weissman, M.M., Reed, M., Davies, M.A., Frye, M.A., Keck Jr, P.E., Lewis, L., McElroy, S.L., & McNulty, J.P. (2003). Screening for bipolar disorder in the community. The Journal of clinical psychiatry, 64(1), 53-59.
Honig, A., Arts, B.M.G., Ponds, R., & Riedel, W.J. (1999). Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. International clinical psychopharmacology, 14(3), 167-171.
Houenou, J., Frommberger, J., Carde, S., Glasbrenner, M., Diener, C., Leboyer, M., & Wessa, M. (2011). Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. Journal of affective disorders.
Houenou, J., Wessa, M., Douaud, G., Leboyer, M., Chanraud, S., Perrin, M., Poupon, C., Martinot, J.L., & Paillere-Martinot, M.L. (2007). Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. Molecular psychiatry, 12(11), 1001-1010.
Javadapour, A., Malhi, G., Ivanovski, B., Chen, X., Wen, W., & Sachdev, P. (2010). Hippocampal volumes in adults with bipolar disorder. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 22(1), 55-62.
Jones, B.P., Duncan, C.C., Mirsky, A.F., Post, R.M., & Theodore, W.H. (1994). Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder. Neuropsychology, 8(1), 55.
Judd, L.L., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., Endicott, J., & Keller, M. (2003). Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 6(2), 127-137.
Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., & Keller, M.B. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II

disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. Archives of General Psychiatry, 62(12), 1322.
Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J.M., Nazarian, B., Roth, M., & Mazzola-Pomietto, P. (2009a). Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging, 173(1), 45-51.
Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J.M., Nazarian, B., Roth, M., Anton, J.L., & Mazzola-Pomietto, P. (2009b). Remission from mania is associated with a decrease in amygdala activation during motor response inhibition. Bipolar disorders, 11(5), 530-538.
Kalisch, R. (2009). The functional neuroanatomy of reappraisal: Time matters. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 33(8), 1215-1226.
Keightley, M.L., Winocur, G., Graham, S.J., Mayberg, H.S., Hevenor, S.J., & Grady, C.L. (2003). An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. Neuropsychologia, 41(5), 585-596.
Kempton, M.J., Geddes, J.R., Ettinger, U., Williams, S.C.R., & Grasby, P.M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. Archives of General Psychiatry, 65(9), 1017-1032.
Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W., Cho, R.Y., Stenger, V.A., & Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. Science, 303(5660), 1023-1026.
Kerr, N., Dunbar, R.I.M., & Bentall, R.P. (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. Journal of affective disorders, 73(3), 253-259.
Kessing, L.V., & Andersen, P.K. (2004). Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 75(12), 1662-1666.
Khadka, S., Meda, S.A., Stevens, M.C., Glahn, D.C., Calhoun, V.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., O'Neil, K., & Schretlen, D. (2013). Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. Biological psychiatry, 74(6), 458-466.
Klerman, G.L., & Weissman, M.M. (1994). *Interpersonal psychotherapy of depression: A brief, focused, specific strategy*. New York: Jason Aronson, Incorporated.
Kohler, C.G., Hoffman, L.J., Eastman, L.B., Healey, K., & Moberg, P.J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: A quantitative review. Psychiatry research, 188(3), 303-309.
Krabbendam, L., Honig, A., Wiersma, J., Vuurman, E., Hofman, P.A.M., Derix, M.M.A., Nolen, W.A., & Jolles, J. (2000). Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. Acta Psychiatrica Scandinavica, 101(4), 274-280.
Krawczyk, D.C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 26(6), 631-664.
Kronhaus, D.M., Lawrence, N.S., Williams, A.M., Frangou, S., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Andrew, C.M., & Phillips, M.L. (2006). Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. Bipolar disorders, 8(1), 28-39.
Kurtz, M.M., & Gerraty, R.T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology, 23(5), 551.
Lagopoulos, J., & Malhi, G.S. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of emotional Stroop in euthymic bipolar disorder. Neuroreport, 18(15), 1583.

Lagopoulos, J., Ivanovski, B., & Malhi, G.S. (2007). An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. Journal of psychiatry & neuroscience, 32(3), 174.

Lam, D.H., Bright, J., Jones, S., Hayward, P., Schuck, N., Chisholm, D., & Sham, P. (2000). Cognitive therapy for bipolar illness:"a pilot study of relapse prevention. Cognitive Therapy and Research, 24(5), 503-520.

Lam, D.H., Watkins, E.R., Hayward, P., Bright, J., Wright, K., Kerr, N., Parr-Davis, G., & Sham, P. (2003). A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. Archives of General Psychiatry, 60(2), 145-152.

Larsen, R.J., & Diener, E. (1987). Affect intensity as an individual difference characteristic: A review. Journal of research in personality, 21(1), 1-39.

Lawrence, N.S., Williams, A.M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M.J., Andrew, C., Frangou, S., Ecker, C., & Phillips, M.L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. Biological psychiatry, 55(6), 578-587.

Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nature Reviews Neuroscience, 4(6), 469-480.

Le Bihan, D., Mangin, J.F.o., Poupon, C., Clark, C.A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. Journal of magnetic resonance imaging, 13(4), 534-546.

Leahy, R.L., & Beck, A.T. (1988). *Cognitive therapy of depression and mania*. New York: Elsevier.

LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. Annual review of neuroscience, 23(1), 155-184.

Lemogne, C., le Bastard, G., Mayberg, H., Volle, E., Bergouignan, L., Lehéricy, S., Allilaire, J.-F., & Fossati, P. (2009). In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 4(3), 305-312.

Lennox, B.R., Jacob, R., Calder, A.J., Lupson, V., & Bullmore, E.T. (2004). Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. Psychological Medicine, 34(05), 795-802.

Leow, A., Ajilore, O., Zhan, L., Arienzo, D., GadElkarim, J., Zhang, A., Moody, T., Van Horn, J., Feusner, J., & Kumar, A. (2013). Impaired inter-hemispheric integration in bipolar disorder revealed with brain network analyses. Biological psychiatry, 73(2), 183-193.

Lin, F., Weng, S., Xie, B., Wu, G., & Lei, H. (2011). Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: A DTI tractography study. Journal of affective disorders, 131(1), 299-306.

Linke, J., King, A.V., Poupon, C., Hennerici, M.G., Gass, A., & Wessa, M. (2013). Impaired anatomical connectivity and related executive functions: differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. Biological psychiatry, 74(12), 908-916.

Liu, C.-H., Ma, X., Li, F., Wang, Y.-J., Tie, C.-L., Li, S.-F., Chen, T.-L., Fan, T.-t., Zhang, Y., & Dong, J. (2012a). Regional homogeneity within the default mode network in bipolar depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. PloS one, 7(11), e48181.

Liu, J., Blond, B.N., van Dyck, L.I., Spencer, L., Wang, F., & Blumberg, H.P. (2012b). Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. Bipolar Disorders.

Lochhead, R.A., Parsey, R.V., Oquendo, M.A., & Mann, J.J. (2004). Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. Biological psychiatry, 55(12), 1154-1162.

Lynall, M.-E., Bassett, D.S., Kerwin, R., McKenna, P.J., Kitzbichler, M., Muller, U., & Bullmore, E. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. The Journal of Neuroscience, 30(28), 9477-9487.

Lyoo, I.K., Dager, S.R., Kim, J.E., Yoon, S.J., Friedman, S.D., Dunner, D.L., & Renshaw, P.F. (2010). Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. Neuropsychopharmacology, 35(8), 1743-1750.

Lyoo, I.K., Kim, M.J., Stoll, A.L., Demopulos, C.M., Parow, A.M., Dager, S.R., Friedman, S.D., Dunner, D.L., & Renshaw, P.F. (2004). Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. Biological psychiatry, 55(6), 648-651.

M'Bailara, K., Demotes-Mainard, J., Swendsen, J., Mathieu, F., Leboyer, M., & Henry, C. (2009). Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. Bipolar Disorders, 11(1), 63-69.

MacQueen, G., & Young, T. (2003). Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. Bipolar disorders, 5(s2), 53-61.

Mahon, K., Burdick, K.E., & Szeszko, P.R. (2010). A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34(4), 533-554.

Mahon, K., Wu, J., Malhotra, A.K., Burdick, K.E., DeRosse, P., Ardekani, B.A., & Szeszko, P.R. (2009). A voxel-based diffusion tensor imaging study of white matter in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology, 34(6), 1590-1600.

Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Sachdev, P.S., Ivanovski, B., & Shnier, R. (2005). An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. Bipolar disorders, 7, 58-69.

Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Sachdev, P.S., Ivanovski, B., Shnier, R., & Ketter, T. (2007). Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. Bipolar disorders, 9(4), 345-357.

Manji, H.K., Moore, G.J., & Chen, G. (2001). Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. The British Journal of Psychiatry, 178(41), s107-s119.

Manove, E., & Levy, B. (2010). Cognitive impairment in bipolar disorder: an overview. Postgraduate medicine, 122(4), 7-16.

Marchand, W.R., Lee, J.N., Thatcher, G.W., Jensen, C., Stewart, D., Dilda, V., Thatcher, J., & Creem-Regehr, S.H. (2007). A functional MRI study of a paced motor activation task to evaluate frontal-subcortical circuit function in bipolar depression. Psychiatry Research: Neuroimaging, 155(3), 221-230.

Martinez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. American Journal of Psychiatry, 161(2), 262-270.

Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugue, E., & Daban, C. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar disorders, 6(3), 224-232.

Matsuo, K., Sanches, M., Brambilla, P., & Soares, C. (2012). Structural brain abnormalities in bipolar disorder. In S. Strakowski (Ed.), *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics* (pp. 17-51). New York: Oxford University Press.

Mayberg, H.S. (2009). Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. The Journal of clinical investigation, 119(4), 717.

Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., & Lancaster, J.L. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. American Journal of Psychiatry, 156(5), 675-682.

Mazzola-Pomietto, P., Kaladjian, A., Azorin, J.M., Anton, J.L., & Jeanningros, R. (2009). Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. Journal of psychiatric research, 43(4), 432-441.

McIntosh, A.M., Job, D.E., Moorhead, T.W.J., Harrison, L.K., Forrester, K., Lawrie, S.M., & Johnstone, E.C. (2004). Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. Biological psychiatry, 56(8), 544-552.

McIntosh, A.M., Whalley, H., McKirdy, J., Hall, J., Sussmann, J., Shankar, P., Johnstone, E., & Lawrie, S. (2008a). Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. American journal of psychiatry, 165(3), 378-384.

McIntosh, A.M., Maniega, S.M., Lymer, G.K.S., McKirdy, J., Hall, J., Sussmann, J.E.D., Bastin, M.E., Clayden, J.D., Johnstone, E.C., & Lawrie, S.M. (2008b). White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. Biological psychiatry, 64(12), 1088-1092.

Meda, S.A., Gill, A., Stevens, M.C., Lorenzoni, R.P., Glahn, D.C., Calhoun, V.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., & Thaker, G. (2012). Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. Biological psychiatry, 71(10), 881-889.

Mercer, L., & Becerra, R. (2013). A unique emotional processing profile of euthymic bipolar disorder? A critical review. Journal of affective disorders, 146(3), 295-309.

Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R., Petukhova, M., & Kessler, R.C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Archives of General Psychiatry, 64(5), 543.

Michalak, E.E., Yatham, L.N., Wan, D.D., & Lam, R.W. (2005). Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact. Can J Psychiatry, 50(2), 95-100.

Miklowitz, D.J., & Scott, J. (2009). Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. Bipolar disorders, 11, 110-122.

Monks, P.J., Thompson, J.M., Bullmore, E.T., Suckling, J., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Simmons, A., Giles, N., Lloyd, A.J., & Louise Harrison, C. (2004). A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. Bipolar disorders, 6(6), 550-564.

Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H.R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. Journal of affective disorders, 123(1), 264-269.

Montgomery, S.A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry, 134(4), 382-389.

Moore, G.J., Cortese, B.M., Glitz, D.A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J.A., Uhde, T.W., Drevets, W.C., & Manji, H.K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on

prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. The Journal of clinical psychiatry, 70(5), 699-705.
Morriss, R.K., Lobban, F., Jones, S., Riste, L., Peters, S., Roberts, C., Davies, L., & Mayes, D. (2011). Pragmatic randomised controlled trial of group psychoeducation versus group support in the maintenance of bipolar disorder. BMC psychiatry, 11(1), 114.
Mourao-Miranda, J., Oliveira, L., Ladouceur, C.D., Marquand, A., Brammer, M., Birmaher, B., Axelson, D.A., & Phillips, M.L. (2012a). Pattern recognition and functional neuroimaging help to discriminate healthy adolescents at risk for mood disorders from low risk adolescents. PloS one, 7(2), e29482.
Mourao-Miranda, J., Almeida, J.R.C., Hassel, S., de Oliveira, L., Versace, A., Marquand, A.F., Sato, J.R., Brammer, M., & Phillips, M.L. (2012b). Pattern recognition analyses of brain activation elicited by happy and neutral faces in unipolar and bipolar depression. Bipolar Disorders, 14(4), 451-460.
Nejad, A.B., Fossati, P., & Lemogne, C. (2013). Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. Frontiers in human neuroscience, 7, 666.
Nelson, H.E. (1982). The Nelson adult reading test (NART) manual. Windsor, England: NFER-Nelson.
Norman, K.A., Polyn, S.M., Detre, G.J., & Haxby, J.V. (2006). Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. Trends in cognitive sciences, 10(9), 424-430.
Nortje, G., Stein, D.J., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Horn, N. (2013). Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Journal of affective disorders, 150(2), 192-200.
Nugent, A.C., Milham, M.P., Bain, E.E., Mah, L., Cannon, D.M., Marrett, S., Zarate, C.A., Pine, D.S., Price, J.L., & Drevets, W.C. (2006). Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. Neuroimage, 30(2), 485-497.
O'Toole, A.J., Jiang, F., Abdi, H., Pénard, N., Dunlop, J.P., & Parent, M.A. (2007). Theoretical, statistical, and practical perspectives on pattern-based classification approaches to the analysis of functional neuroimaging data. Journal of cognitive neuroscience, 19(11), 1735-1752.
Ochsner, K.N., & Gross, J.J. (2005). The cognitive control of emotion. Trends in cognitive sciences, 9(5), 242-249.
Ochsner, K.N., & Gross, J.J. (2007). The neural architecture of emotion regulation. Handbook of emotion regulation, 87-109.
Öngür, D., & Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. Cerebral Cortex, 10(3), 206-219.
Öngür, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A.K., Menon, V., Cohen, B.M., & Renshaw, P.F. (2010). Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging, 183(1), 59-68.
Pajevic, S., & Pierpaoli, C. (1999). Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. Magnetic Resonance in Medicine, 42(3), 526-540.
Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L.B. (2005). The plastic human brain cortex. Annu. Rev. Neurosci., 28, 377-401.
Pearlson, G.D., Barta, P.E., Powers, R.E., Menon, R.R., Richards, S.S., Aylward, E.H., Federman, E.B., Chase, G.A., Petty, R.G., & Tien, A.Y. (1997). Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. Biological psychiatry, 41(1), 1-14.

Perlman, S.B., Almeida, J.R.C., Kronhaus, D.M., Versace, A., LaBarbara, E.J., Klein, C.R., & Phillips, M.L. (2012). Amygdala activity and prefrontal cortex-amygdala effective connectivity to emerging emotional faces distinguish remitted and depressed mood states in bipolar disorder. Bipolar disorders, 14(2), 162-174.

Perrone-Bertolotti, M., Lemonnier, S., & Baciu, M. (2013). Behavioral evidence for inter-hemispheric cooperation during a lexical decision task: a divided visual field experiment. Frontiers in human neuroscience, 7, 316.

Perry, A., Tarrier, N., Morriss, R., McCarthy, E., & Limb, K. (1999). Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. British Medical Journal, 318(7177), 149-153.

Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E.V. (2003). Replicability of diffusion tensor imaging measurements of fractional anisotropy and trace in brain. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 18(4), 427-433.

Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. Neuroimage, 16(2), 331-348.

Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J., Moore, G.J., Uhde, T.W., & Tancer, M.E. (2005). Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. Biological psychiatry, 57(3), 210-219.

Phillips, M.L., & Swartz, H.A. (2014). A Critical Appraisal of Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder: Toward a New Conceptualization of Underlying Neural Circuitry and a Road Map for Future Research. American Journal of Psychiatry, 171, 829-843.

Phillips, M.L., Ladouceur, C.D., & Drevets, W.C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Molecular psychiatry, 13(9), 833-857.

Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., & Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. Biological psychiatry, 54(5), 515-528.

Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., & Lane, R. (2003b). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. Biological psychiatry, 54(5), 504-514.

Pompei, F., Dima, D., Rubia, K., Kumari, V., & Frangou, S. (2011). Dissociable functional connectivity changes during the Stroop task relating to risk, resilience and disease expression in bipolar disorder. Neuroimage, 57(2), 576-582.

Procyk, E., & Goldman-Rakic, P.S. (2006). Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. The Journal of neuroscience, 26(44), 11313-11323.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., & Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98(2), 676-682.

Reverberi, C., Cherubini, P., Rapisarda, A., Rigamonti, E., Caltagirone, C., Frackowiak, R.S.J., Macaluso, E., & Paulesu, E. (2007). Neural basis of generation of conclusions in elementary deduction. Neuroimage, 38(4), 752-762.

Rey, G., Desseilles, M., Favre, S., Dayer, A., Piguet, C., Aubry, J.-M., & Vuilleumier, P. (2014). Modulation of brain response to emotional conflict as a function of current mood in bipolar disorder: Preliminary findings from a follow-up state-based fMRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging, in press.

Robbins, T.W. (2007). Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 362(1481), 917-932.

Roberts, G., Green, M.J., Breakspear, M., McCormack, C., Frankland, A., Wright, A., Levy, F., Lenroot, R., Chan, H.N., & Mitchell, P.B. (2012). Reduced inferior frontal gyrus activation during response inhibition to emotional stimuli in youth at high risk of bipolar disorder. Biological psychiatry, 74(1), 55-61.

Robinson, J.L., Monkul, E.S., Tordesillas-Gutierrez, D., Franklin, C., Bearden, C.E., Fox, P.T., & Glahn, D.C. (2008). Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: evidence for prefrontal hyperactivation. Psychiatry Research: Neuroimaging, 164(2), 106-113.

Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., & Moore, P.B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders, 93(1), 105-115.

Rolls, E.T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. Brain and cognition, 55(1), 11-29.

Rosso, I.M., Killgore, W.D.S., Cintron, C.M., Gruber, S.A., Tohen, M., & Yurgelun-Todd, D.A. (2007). Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. Biological psychiatry, 61(6), 743-749.

Rouget, B.W., & Aubry, J.M. (2007). Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. Journal of affective disorders, 98(1), 11-27.

Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. Neuroimage, 52(3), 1059-1069.

Rubinsztein, J.S., Michael, A., Paykel, E.S., & Sahakian, B.J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. Psychological medicine, 30(05), 1025-1036.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Ibrahim, H.M., Carmody, T.J., Arnow, B., Klein, D.N., Markowitz, J.C., Ninan, P.T., Kornstein, S., & Manber, R. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. Biological psychiatry, 54(5), 573-583.

Sánchez-Morla, E.M., Barabash, A., Martinez-Vizcaino, V., Tabarés-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Cabranes-Diaz, J.A., Baca-Baldomero, E., & Gomez, J.L.S. (2009). Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. Psychiatry research, 169(3), 220-228.

Sander, D., Grafman, J., & Zalla, T. (2003). The human amygdala: an evolved system for relevance detection. Reviews in the Neurosciences, 14(4), 303-316.

Sarrazin, S., Poupon, C., Linke, J., Wessa, M., Phillips, M., Delavest, M., Versace, A., Almeida, J., Guevara, P., Duclap, D., Duchesnay, E., Mangin, J.-F., Le Dual, K., Daban, C., Hamdani, N., D'albis, M.-A., Leboyer, M., & Houenou, J. (2014). A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar I disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity. JAMA psychiatry, 71(4), 388.

Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. Bipolar disorders, 7(3), 216-235.

Sbrana, A., Bizzarri, J.V., Rucci, P., Gonnelli, C., Doria, M.R., Spagnolli, S., Ravani, L., Raimondi, F., Dell'Osso, L., & Cassano, G.B. (2005). The spectrum of substance use in mood and anxiety disorders. Comprehensive psychiatry, 46(1), 6-13.

Scott, J., & Tacchi, M.J. (2002). A pilot study of concordance therapy for individuals with bipolar disorders who are nonâ€ adherent with lithium prophylaxis. Bipolar disorders, 4(6), 386-392.

Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T.F.D., Nugent, A.C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., & Sachdev, P.S. (2012). Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Bipolar disorders, 14(2), 135-145.

Simmonds, D.J., Pekar, J.J., & Mostofsky, S.H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. Neuropsychologia, 46(1), 224.

Smith, C.S., Reilly, C., & Midkiff, K. (1989). Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. Journal of Applied Psychology; Journal of Applied Psychology, 74(5), 728.

Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., Mackay, C.E., Watkins, K.E., Ciccarelli, O., Cader, M.Z., & Matthews, P.M. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. Neuroimage, 31(4), 1487-1505.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P.R., & Jacobs, G.A. (1993). Manuel de l'inventaire d'anxiété état-trait forme Y (STAI-Y). Adapté par M. Bruchon-Schweitzer et I. Paulhan. Paris: ECPA.

Sporns, O., Chialvo, D.R., Kaiser, M., & Hilgetag, C.C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. Trends in cognitive sciences, 8(9), 418-425.

Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*: Oxford University Press, USA.

Stafford, N., & Colom, F. (2013). Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting. Acta Psychiatrica Scandinavica, 127(s442), 11-18.

Stip, E., Dufresne, J., Lussier, I., & Yatham, L. (2000). A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. Journal of affective disorders, 60(3), 147-157.

Strakowski, S.M. (2012). Integration and consolidation. A neurophysiological model of bipolar disorder. In S. M. Strakowski (Ed.), *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics*
(pp. 253-274). New York: Oxford University Press.

Strakowski, S.M., Delbello, M.P., & Adler, C.M. (2005a). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Molecular psychiatry, 10(1), 105-116.

Strakowski, S.M., Adler, C.M., Holland, S.K., Mills, N., & DelBello, M.P. (2004). A preliminary FMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. Neuropsychopharmacology; Neuropsychopharmacology.

Strakowski, S.M., Adler, C.M., Holland, S.K., Mills, N.P., DelBello, M.P., & Eliassen, J.C. (2005b). Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. American Journal of Psychiatry, 162(9), 1697-1705.

Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Sax, K.W., Zimmerman, M.E., Shear, P.K., Hawkins, J.M., & Larson, E.R. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. Archives of General Psychiatry, 56(3), 254-260.

Strakowski, S.M., Fleck, D.E., DelBello, M.P., Adler, C.M., Shear, P.K., Kotwal, R., & Arndt, S. (2010). Impulsivity across the course of bipolar disorder. Bipolar disorders, 12(3), 285-297.

Strakowski, S.M., Adler, C.M., Cerullo, M.A., Eliassen, J.C., Lamy, M., Fleck, D.E., Lee, J.H., & DelBello, M.P. (2008). Magnetic resonance imaging brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. Early intervention in psychiatry, 2(4), 225-233.

Strakowski, S.M., Eliassen, J.C., Lamy, M., Cerullo, M.A., Allendorfer, J.B., Madore, M., Lee, J.H., Welge, J.A., DelBello, M.P., & Fleck, D.E. (2011). Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. Biological Psychiatry, 69(4), 381-388.

Strakowski, S.M., Adler, C.M., Almeida, J., Altshuler, L.L., Blumberg, H.P., Chang, K.D., DelBello, M.P., Frangou, S., McIntosh, A., & Phillips, M.L. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disorders, 14(4), 313-325.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18, 643-662.

Surguladze, S.A., Marshall, N., Schulze, K., Hall, M.H., Walshe, M., Bramon, E., Phillips, M.L., Murray, R.M., & McDonald, C. (2010). Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. Neuroimage, 53(1), 58-64.

Sussmann, J.E., Lymer, G.K.S., McKirdy, J., Moorhead, T.W.J., Maniega, S.M.o., Job, D., Hall, J., Bastin, M.E., Johnstone, E.C., & Lawrie, S.M. (2009). White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. Bipolar disorders, 11(1), 11-18.

Swayze, V.W., Andreasen, N.C., Alliger, R.J., Yuh, W.T.C., & Ehrhardt, J.C. (1992). Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. Biological psychiatry, 31(3), 221-240.

Thompson, J.M., Gallagher, P., Hughes, J.H., Watson, S., Gray, J.M., Ferrier, I.N., & Young, A.H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. The British Journal of Psychiatry, 186(1), 32-40.

Thompson, K., Kulkarni, J., & Sergejew, A.A. (2000). Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophrenia Research, 42(3), 241-247.

Thompson, R.A. (1994). Emotion regulation: A theme in search of definition. Monographs of the society for research in child development, 59(2-3), 25-52.

Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C.M., Baldessarini, R.J., Strakowski, S.M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., & Cohen, B.M. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. American Journal of Psychiatry, 157(2), 220-228.

Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., Malhi, G.S., Calabrese, J.R., Nolen, W.A., & Vieta, E. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar disorders, 11(5), 453-473.

Torrisi, S., Moody, T.D., Vizueta, N., Thomason, M.E., Monti, M.M., Townsend, J.D., Bookheimer, S.Y., & Altshuler, L.L. (2013). Differences in resting corticolimbic functional connectivity in bipolar I euthymia. Bipolar disorders, 15(2), 156-166.

Totterdell, P., & Kellett, S. (2008). Restructuring mood in cyclothymia using cognitive behavior therapy: an intensive time-sampling study. Journal of clinical psychology, 64(4), 501-518.

Townsend, J.D., & Altshuler, L.L. (2012). Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disorders, 14(4), 326-339.

Townsend, J.D., Bookheimer, S.Y., Foland-Ross, L.C., Sugar, C.A., & Altshuler, L.L. (2010). fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. Psychiatry Research: Neuroimaging, 182(1), 22-29.

Townsend, J.D., Torrisi, S.J., Lieberman, M.D., Sugar, C.A., Bookheimer, S.Y., & Altshuler, L.L. (2013). Frontal-Amygdala Connectivity Alterations During Emotion Downregulation in Bipolar I Disorder. Biological Psychiatry, 73(2), 127-135.

Townsend, J.D., Bookheimer, S.Y., Foland-Ross, L.C., Moody, T.D., Eisenberger, N.I., Fischer, J.S., Cohen, M.S., Sugar, C.A., & Altshuler, L.L. (2012). Deficits in inferior frontal cortex

activation in euthymic bipolar disorder patients during a response inhibition task. Bipolar disorders, 14(4), 442-450.
Van den Heuvel, M.P., & Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. The Journal of neuroscience, 31(44), 15775-15786.
Van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C.W., Stam, C.J., Kahn, R.S., & Pol, H.E.H. (2010). Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. The Journal of Neuroscience, 30(47), 15915-15926.
Van der Schot, A., Kahn, R., Ramsey, N., Nolen, W., & Vink, M. (2010). Trait and state dependent functional impairments in bipolar disorder. Psychiatry research, 184(3), 135.
Van Gent, E.M., & Zwart, F.M. (1991). Psychoeducation of partners of bipolar-manic patients. Journal of affective disorders, 21(1), 15-18.
Van Gorp, W.G., Altshuler, L., Theberge, D.C., & Mintz, J. (1999). Declarative and procedural memory in bipolar disorder. Biological Psychiatry, 46(4), 525-531.
Van Gorp, W.G., Altshuler, L., Theberge, D.C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. Archives of General Psychiatry, 55(1), 41.
Vargas, C., Lopez-Jaramillo, C., & Vieta, E. (2013). A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. Journal of affective disorders, 150(3), 727-735.
Vederine, F.-E., Wessa, M., Leboyer, M., & Houenou, J. (2011). A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 35(8), 1820-1826.
Versace, A., Almeida, J.R.C., Hassel, S., Walsh, N.D., Novelli, M., Klein, C.R., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2008). Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. Archives of general psychiatry, 65(9), 1041-1052.
Versace, A., Thompson, W.K., Zhou, D., Almeida, J.R.C., Hassel, S., Klein, C.R., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2010). Abnormal left and right amygdala-orbitofrontal cortical functional connectivity to emotional faces: state versus trait vulnerability markers of depression in bipolar disorder. Biological psychiatry, 67(5), 422-431.
Vita, A., De Peri, L., & Sacchetti, E. (2009). Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Bipolar disorders, 11(8), 807-814.
Voon, V., Derbyshire, K., Rück, C., Irvine, M.A., Worbe, Y., Enander, J., Schreiber, L.R.N., Gillan, C., Fineberg, N.A., & Sahakian, B.J. (2014). Disorders of compulsivity: a common bias towards learning habits. Molecular psychiatry, 1-8.
Vuilleumier, P., & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. Neuropsychologia, 45(1), 174-194.
Vuilleumier, P., Armony, J.L., Driver, J., & Dolan, R.J. (2001). Effects of Attention and Emotion on Face Processing in the Human Brain:: An Event-Related fMRI Study. Neuron, 30(3), 829-841.
Wang, F., Jackowski, M., Kalmar, J.H., Chepenik, L.G., Tie, K., Qiu, M., Gong, G., Pittman, B.P., Jones, M.M., & Shah, M.P. (2008a). Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. The British Journal of Psychiatry, 193(2), 126-129.
Wang, F., Kalmar, J.H., Edmiston, E., Chepenik, L.G., Bhagwagar, Z., Spencer, L., Pittman, B., Jackowski, M., Papademetris, X., & Constable, R.T. (2008b). Abnormal corpus callosum

integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Biological psychiatry, 64(8), 730-733.
Wang, F., Kalmar, J.H., He, Y., Jackowski, M., Chepenik, L.G., Edmiston, E.E., Tie, K., Gong, G., Shah, M.P., & Jones, M. (2009). Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. Biological psychiatry, 66(5), 516-521.
Ward, E., King, M., Lloyd, M., Bower, P., Sibbald, B., Farrelly, S., Gabbay, M., Tarrier, N., & Addington-Hall, J. (2000). Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: clinical effectiveness. Bmj, 321(7273), 1383-1388.
Wechsler, D. (1997). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale - 3rd edition: Administration and scoring manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
Wehr, T.A., Sack, D.A., & Rosenthal, N.E. (1987). Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. The American journal of psychiatry.
Wessa, M., Houenou, J., Paillère-Martinot, M.L., Berthoz, S., Artiges, E., Leboyer, M., & Martinot, J.L. (2007). Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/nogo task. American Journal of Psychiatry, 164(4), 638-646.
Wessa, M., Houenou, J., Leboyer, M., Chanraud, S., Poupon, C., Martinot, J.L., & Paillère-Martinot, M.L. (2009). Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. Bipolar disorders, 11(5), 504-514.
Whalen, P.J., & Phelps, E.A. (2009). *The human amygdala*. New York: Guilford Press.
Whalen, P.J., Bush, G., McNally, R.J., Wilhelm, S., McInerney, S.C., Jenike, M.A., & Rauch, S.L. (1998). The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. Biological psychiatry, 44(12), 1219-1228.
Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto Castañón, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. Brain Connectivity, 2(3), 125-141.
Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J.M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. Annual Review of Clinical Psychology, 8, 49-76.
Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., & LaViolette, P. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106(4), 1279-1284.
Wingo, A.P., Wingo, T.S., Harvey, P.D., & Baldessarini, R.J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. The Journal of clinical psychiatry, 70(11), 1588-1597.
Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., & Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. British Journal of Psychiatry, 133(5), 429-435.
Yucel, K., Taylor, V.H., McKinnon, M.C., MacDonald, K., Alda, M., Young, L.T., & MacQueen, G.M. (2007). Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. Neuropsychopharmacology, 33(2), 361-367.
Yücel, M., Wood, S.J., Fornito, A., Riffkin, J., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2003). Anterior cingulate dysfunction: Implications for psychiatric disorders? Journal of Psychiatry and Neuroscience, 28(5), 350.
Yurgelun-Todd, D.A., Silveri, M.M., Gruber, S.A., Rohan, M.L., & Pimentel, P.J. (2007). White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Bipolar disorders, 9(5), 504-512.

Yurgelun-Todd, D.A., Gruber, S.A., Kanayama, G., Killgore, W.D.S., Baird, A.A., & Young, A.D. (2000). fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. Bipolar Disorders, 2(32), 237-248.

Zanetti, M.V., Jackowski, M.P., Versace, A., Almeida, J.R.C., Hassel, S., Duran, F.b.L.S., Busatto, G.F., Kupfer, D.J., & Phillips, M.L. (2009). State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 259(6), 316-328.

Zarate, C.A., Tohen, M., Land, M., & Cavanagh, S. (2000). Functional impairment and cognition in bipolar disorder. Psychiatric Quarterly, 71(4), 309-329.

Zaretsky, A., Lancee, W., Miller, C., Harris, A., & Parikh, S.V. (2008). Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? Canadian journal of psychiatry, 53(7), 441-448.

Zhang, J., Wang, J., Wu, Q., Kuang, W., Huang, X., He, Y., & Gong, Q. (2011). Disrupted brain connectivity networks in drug-naive, first-episode major depressive disorder. Biological psychiatry, 70(4), 334-342.

Zimmerman, M., Chelminski, I., & Posternak, M. (2004a). A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. International clinical psychopharmacology, 19(1), 1-7.

Zimmerman, M., Posternak, M.A., & Chelminski, I. (2004b). Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. Journal of psychiatric research, 38(6), 577-582.

Zubieta, J.K., Huguelet, P., O'Neil, R.L., & Giordani, B.J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. Psychiatry research, 102(1), 9-20.

– ANNEXES –

ANNEXE I : L'Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle

1. Principes de l'IRMf

Bien que la mesure indirecte de l'activité cérébrale remonte à des siècles, notamment par la mesure du temps de réaction dans des tâches comportementales, les techniques permettant l'imagerie du cerveau humain sont apparues il y a quelques décennies avec l'IRM structurelle. Cependant, dès 1890, William James a décrit des expériences dans lesquelles l'activité intellectuelle corrélait avec l'augmentation du flux sanguin cérébral (James, 1890). L'IRM structurelle permet d'obtenir une image 3D de l'anatomie du cerveau. En revanche, l'IRM fonctionnelle permet d'obtenir une série d'images en trois dimensions reflétant l'activité cérébrale au cours du temps. Le développement des techniques de neuroimagerie fonctionnelle a révolutionné les neurosciences cognitives et cliniques en permettant l'étude du fonctionnement du cerveau humain, de manière non-invasive, en condition saine ou pathologique.

L'IRMf requière l'acquisition rapide de multiples images IRM, typiquement par l'utilisation d'une séquence EPI (*echo-planar imaging*) qui permet d'acquérir de nombreuses images dans un intervalle de temps très court. Cette acquisition rapide des images se fait au détriment de la qualité de leur résolution, qui est de bien moins bonne que celle des images d'IRM structurelle qui elles demandent plus de temps d'acquisition. Les études IRMf reposent sur la réponse BOLD (*blood oxygen level-dependent*) qui permet une corrélation entre les images EPI et l'activité cérébrale en cours.

1.1. Le signal BOLD

Le principe de l'IRMf repose sur un couplage local entre l'augmentation de l'activité neuronale et la réponse hémodynamique (i.e., couplage neurovasculaire). Le postulat sous-jacent est que le débit sanguin régional augmente à proximité d'une population neuronale dont l'activité électrique augmente. L'IRMf se base également sur les variations des propriétés magnétiques de l'hémoglobine (qui peut être oxygénée ou non) au niveau des vaisseaux autours des neurones activés. Ces modifications entraînent une variation de l'intensité du signal RMN (résonance magnétique nucléaire) que l'on mesure en IRM. Cela implique qu'en

IRMf on compare le signal RMN lors des deux états, un état de base (condition contrôle ou repos) et un état d'activité (condition activation) ; (Figure 16).

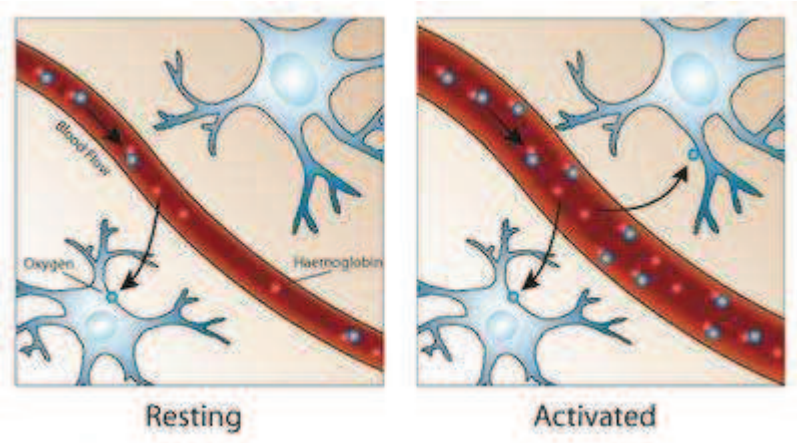


Figure 16. Représentation schématique du couplage neurovasculaire lors de la condition de repos (à gauche) et de la condition active (à droite). Une augmentation de l'activité neuronale provoque une augmentation locale de la perfusion sanguine.

La variation fonctionnelle des propriétés magnétiques du sang repose sur deux éléments majeurs : (1) le transporteur d'oxygène dans le sang (i.e., l'hémoglobine) peut ou non perturber un champ magnétique extérieur selon que l'oxygène est transporté ou non : l'oxyhémoglobine (oxygénée ; HbO2) est diamagnétique (i.e., elle perturbe le champ magnétique externe), alors que la désoxyhémoglobine (sans oxygène ; Hb) est paramagnétique (i.e., elle ne perturbe pas le champ magnétique externe) ; (2) Il existe un découplage ou déséquilibre lors d'une activation neuronale entre les augmentations locales de débit sanguin et la consommation en oxygène : l'augmentation relative du débit sanguin (quelques dizaines de pourcents) est nettement supérieure à l'augmentation de la consommation d'oxygène par les neurones activés (quelques pourcents), ce qui entraîne une diminution de la concentration de désoxyhémoglobine en aval des neurones activés.

Le paramètre biophysique auquel le signal RMN est sensible est la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intra-vasculaires et les espaces extra-vasculaires. La différence de susceptibilité magnétique entre ces deux milieux est induite par la désoxyhémoglobine présente dans le sang. Plus sa concentration est élevée, plus la différence de susceptibilité magnétique est importante. Cette différence de susceptibilité magnétique provoque autour des vaisseaux un champ magnétique perturbateur qui se superpose au champ magnétique statique. L'activation d'une population de neurones induira localement une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine, et donc une diminution de la

différence de susceptibilité magnétique qui va déterminer une diminution du champ magnétique perturbateur. Cette diminution entraîne une réponse RMN positive (augmentation de l'intensité du signal).

1.2. Paradigmes IRMf

Contrairement à d'autres types d'imagerie cérébrale fonctionnelle, comme la Tomographie par Emission de Positons (TEP), l'IRMf basée sur le signal BOLD ne mesure pas l'augmentation absolue du débit sanguin cérébral ou du métabolisme du cerveau. L'IRMf est basée sur une approche « soustractive » déterminant l'activation relative entre les régions cérébrales. Ceci nécessite de comparer l'intensité du signal entre deux images. Pour ce faire deux type de paradigmes expérimentaux sont couramment utilisé : le design de type « blocs » et le design de type « événementiel ».

1.2.1. Le « Bloc design »

Les designs de type « bloc » impliquent une présentation alternées de différentes tâches ou condition expérimentales pendant plusieurs minutes. La condition « active » consiste généralement en une tâche motrice ou cognitive, alors que la condition « contrôle » incorpore idéalement les aspects non désirés de la condition active. Les signaux issus des conditions actives et contrôles sont ensuite comparés (Figure 17).

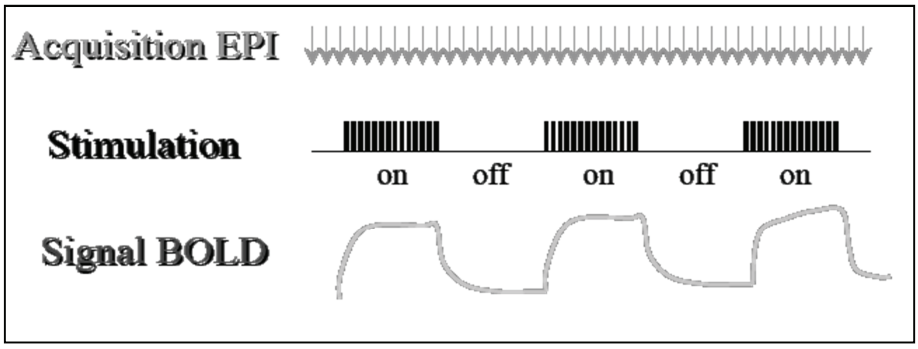


Figure 17. Illustration schématique du décours temporel des paradigmes de type « bloc » et de la réponse BOLD associée.

1.2.2. Le design « événementiel »

Dans les designs de type « événementiel », les essais de la condition active sont alternés de façon pseudo-aléatoire avec des essais contrôles. Ce type de design permet généralement l'utilisation de paradigmes expérimentaux plus sophistiqués, mais au détriment de la puissance du signal (Figure 18).

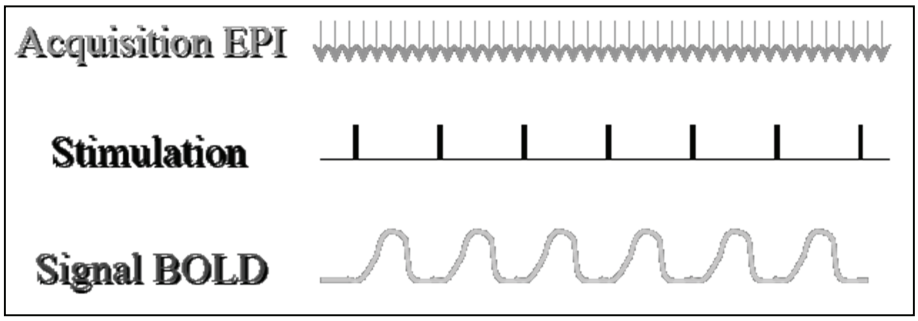


Figure 18. Illustration schématique du décours temporel des paradigmes de type « événementiels » et de la réponse BOLD associée.

L'analyse des données issues de l'IRMf nécessite de nombreux pré-traitement. Par exemple, la rapidité d'acquisition des images peut créer des distorsions géométriques qu'il est nécessaire de corriger *a posteriori*, tout comme les mouvements de la tête des sujets qui peuvent entraîner un bruit significatif dans les données (faux-positifs et -négatifs). Nous verrons dans la section suivante comment les prétraitements spatiaux permettent de pallier certaines difficultés, puis comment procéder à l'analyse statistique de ces images.

2. Analyse des données IRMf

Pour l'ensemble des études IRMf réalisées dans cette thèse, nous avons utilisé le logiciel SPM8 (*Statistical Parametric Mapping,* Welcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) (Friston et al., 1995) implémenté sous Matlab 7.9 (R2009b) ; (Mathworks, Natick, MA, USA) qui permet d'effectuer les prétraitements spatiaux nécessaires à l'étude des images IRMf ainsi que la modélisation statistique individuelle et les analyses de groupe.

2.1. Prétraitements spatiaux

2.1.1. Correction du décalage entre les coupes (« Slice Timing »)

Un volume fonctionnel est la résultante de l'acquisition d'un nombre défini de coupes axiales pour couvrir l'ensemble du cerveau pendant une durée de quelques secondes appelée temps de répétition (TR). Les coupes n'étant pas acquises simultanément mais successivement (mode séquentiel ou entrelacé), un décalage temporel non négligeable (de l'ordre du TR) se créé entre l'acquisition de la première coupe et de la dernière. L'étape de Slice Timing permet de corriger ce décalage par une interpolation temporelle. A l'issue de

cette étape, toutes les coupes d'un volume sont « ramenées » à instant temporel de référence choisi parmi une des coupes du volume, typiquement le milieu temporel (Figure 19).

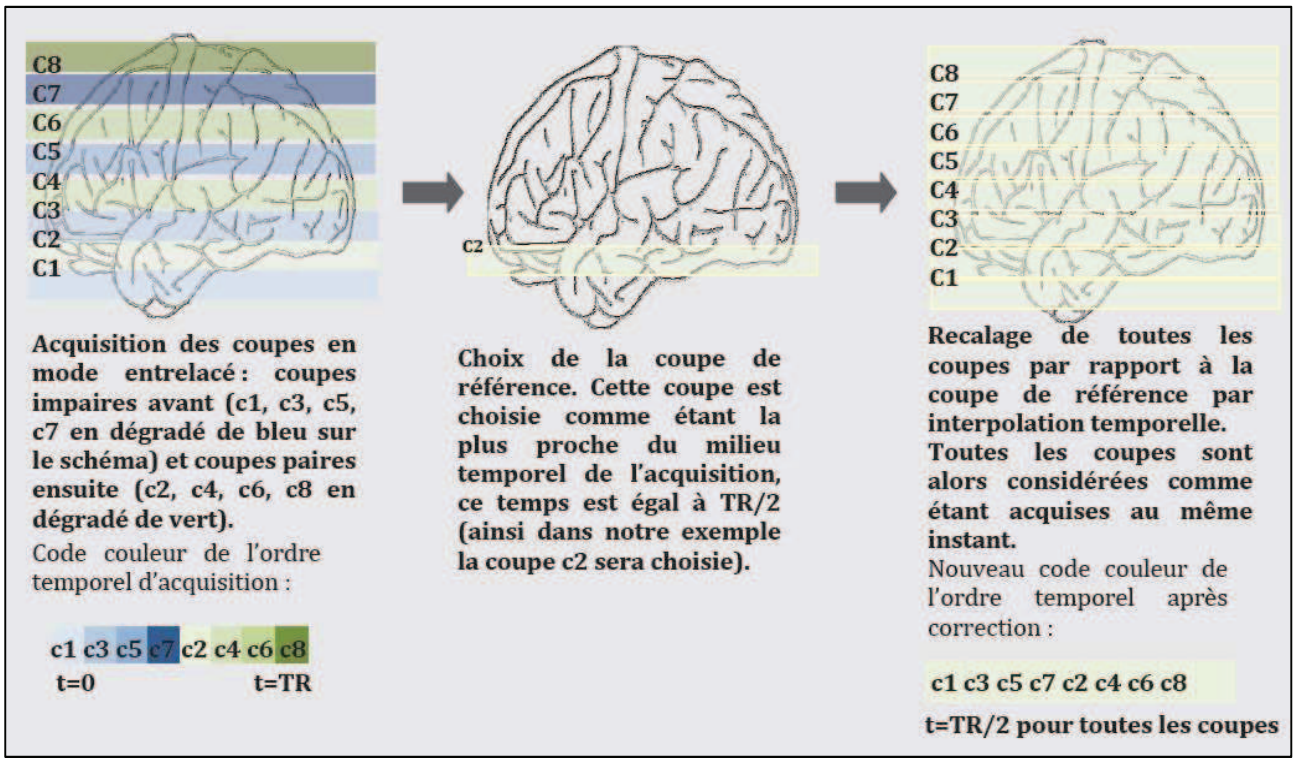


Figure 19. Illustration du principe du « Slice Timing » tel qu'il est effectué sous SPM. L'ensemble des coupes d'un même volume fonctionnel sont recalées sur une coupe de référence par interpolation temporelle.

2.1.2. Réalignement (« Realign »)

Le réalignement permet de réorienter les volumes fonctionnels afin d'éliminer l'effet des mouvements de la tête pouvant avoir lieu lors de l'acquisition. En effet, bien que la tête du sujet soit maintenue, il y a toujours des dérives minimes qui modifient l'orientation des volumes fonctionnels, ce qui peut grandement influencer les résultats. L'outil « Realign » de SPM calcul six paramètres de déplacements (3 paramètres de translation et 3 paramètres de rotation) pour chaque voxel par rapport à un volume de référence (le 1er volume de la série). A l'issue de ce traitement, tous les volumes sont dans la même orientation. On obtient également une image moyenne des volumes corrigés, qui nous servira par la suite pour recaler l'image anatomique avec les images fonctionnelles (Figure 20).

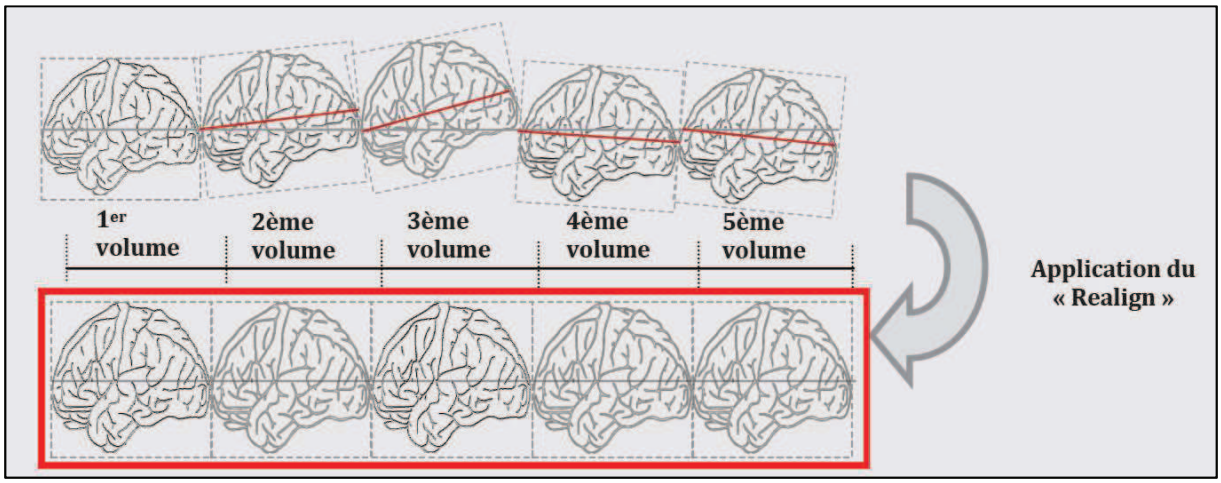


Figure 20. Illustration schématique de l'étape de réalignement. Dans cet exemple, les biais d'angles axiaux entraînés par les mouvements de tête du sujet lors de l'acquisition (en rouge sur les volumes avant correction) sont corrigés par réalignement de chaque volume sur le premier volume acquis. Une fois corrigés, tous les volumes sont alignés (cadre rouge).

2.1.3. Recalage (« Coregister »)

Cet outil permet de placer deux images IRM dans la même orientation. Typiquement, on l'utilise pour mettre en correspondance l'image anatomique (contraste T1) avec les images fonctionnelles (contraste EPI) d'un même sujet. Pour ce faire nous utilisons l'image moyenne des volumes EPI calculée précédemment à l'aide du réalignement pour réorienter l'image anatomique (l'acquisition de l'image anatomique étant généralement réalisée en distance, le décalage avec les volumes fonctionnels peut être important) ; (Figure 21).

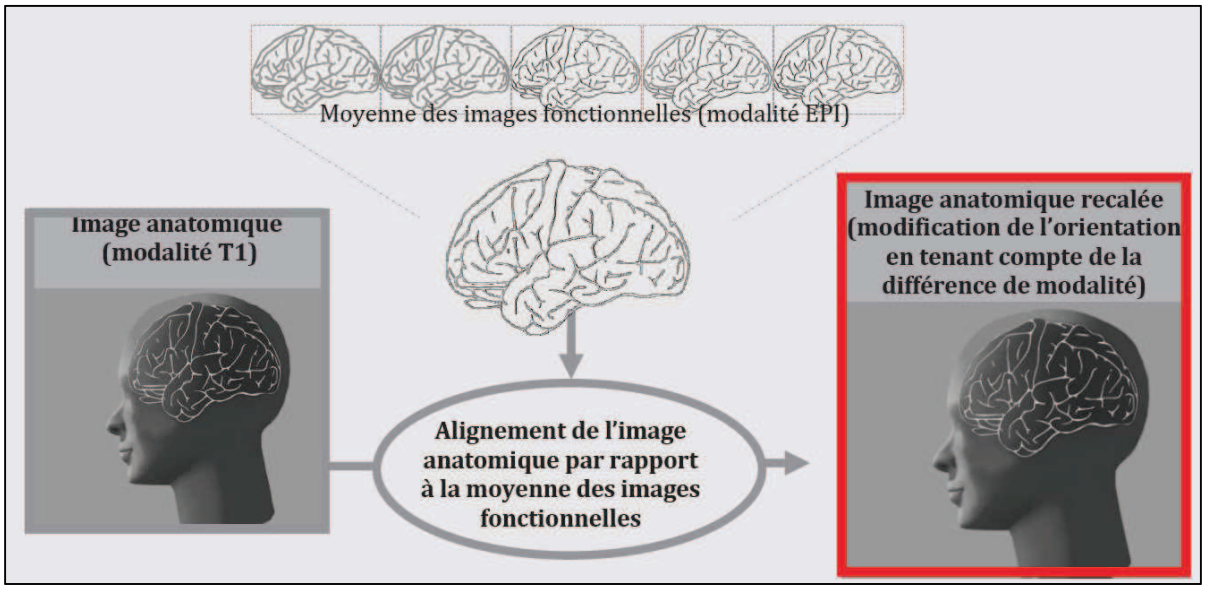


Figure 21. Illustration du principe du « recalage » entre la moyenne des images fonctionnelles (EPI) et l'image anatomique T1 du sujet.

2.1.4. Normalisation spatiale (« Normalize »)

La grande variabilité anatomique des cerveaux de différents individus rend leur comparaison très délicate. Afin d'étudier des effets de groupe, il est nécessaire de les placer dans un référentiel commun. Le but de la normalisation est de modeler et de repositionner les images IRM (volumes fonctionnels et image anatomique) afin qu'elle « rentrent » dans référentiel identique connu. Pour ce faire, l'étape de normalisation de SPM va s'appuyer sur un cerveau « modèle » que l'on appelle « *template* » (ou gabarit en français). Cette image de référence peut être de différentes formes. Il peut s'agir, selon les cas, d'un cadre stéréotaxique tel que défini par Talairach (c'est-à-dire une boîte tridimensionnelle sans référence à une image IRM), d'une image T1 d'un seul sujet, ou encore, d'une image IRM moyenne de plusieurs sujets comme celle proposée par le Montreal Neurobiological Institute (MNI). Le calcul des déformations se fait par l'intermédiaire d'une matrice de transformation entre les images IRM acquises et le template. Les transformations s'effectuent selon six paramètres de déplacement (comme pour le réalignement) et six paramètres de déformation (selon les trois axes en zoom et cisaillement) ; (Figure 22).

L'étape de normalisation permet ainsi d'obtenir des repères anatomiques au sein d'un espace de référence. Nous pourrons ensuite nous situer dans cet espace à l'aide de coordonnées géométriques, et donc situer les activations cérébrales de différents sujets en contournant les problèmes posés par la variabilité anatomo-fonctionnelle inter-individuelle.

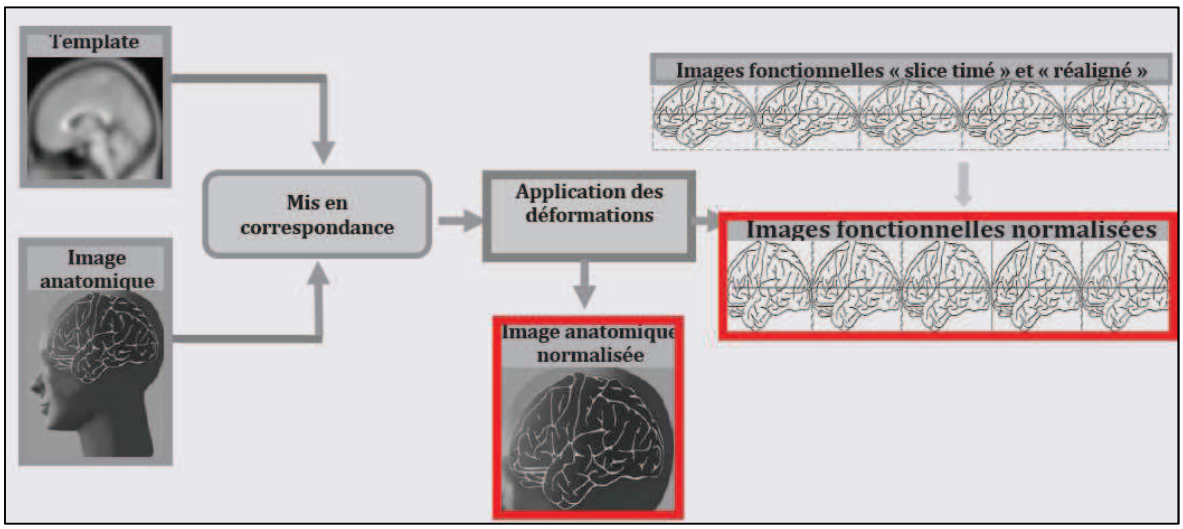


Figure 22. Illustration schématique de l'étape de normalisation. Une fois les volumes fonctionnels réalignés et l'image anatomique alignée sur ceux-ci, toutes les images sont modelées afin de se trouver dans un référentiel commun, palliant ainsi aux différences anatomiques inter-individuelles.

2.1.5. Lissage spatial (« Smoothing »)

Lors de cette étape, un lissage spatial gaussien est appliqué sur les volumes fonctionnels. Les données d'IRM fonctionnelle présentent de fortes corrélations spatiales (le signal acquis dans un voxel n'est pas indépendant du signal acquis dans les voxels voisins) qu'il est difficile d'estimer dans les analyses statistiques. Le lissage spatial avec un filtre passe-bas (gaussien) est appliqué de façon à ce que les corrélations spatiales soient connues. De plus, ce filtrage passe bas permet de limiter les hautes fréquences dans le signal et de neutraliser au maximum les différences résiduelles des particularités hémodynamiques et anatomiques de chaque sujet, augmentant ainsi le rapport signal/bruit. En outre, le lissage a la particularité d'accroître la normalité de nos données et donc d'augmenter la validité des tests statistiques paramétriques effectués par la suite (Figure 23).

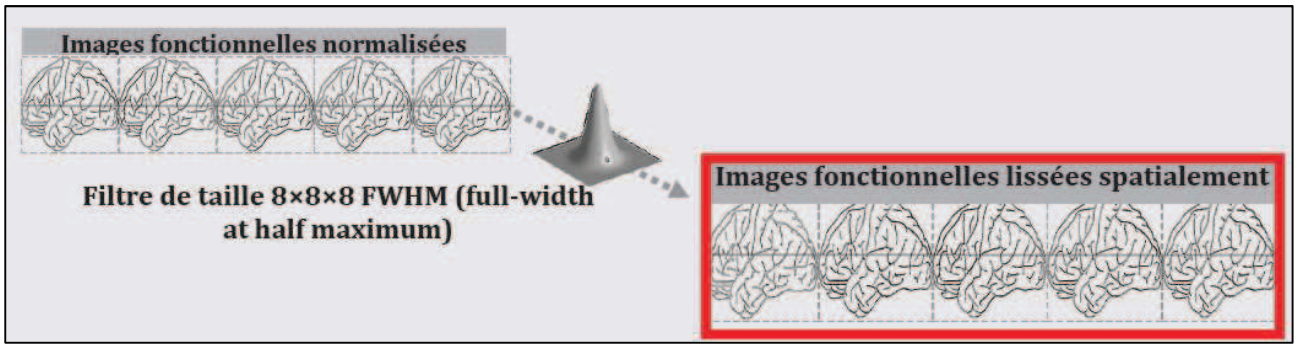


Figure 23. Illustration de l'étape de lissage appliquée aux volumes fonctionnels. Un filtre gaussien est appliqué sur chaque volume afin d'augmenter le rapport signal/bruit.

2.2. Traitement statistique

2.2.1. Le modèle linéaire général sous SPM

L'analyse statistique individuelle des données d'IRMf avec le logiciel « Statistical Parametric Mapping » (SPM) utilise une approche univariée de masse (les analyses statistiques sont effectuées sur chaque voxel indépendamment), basée sur le modèle linéaire général[3] (MLG ou GLM en anglais). Les inférences quant aux effets d'intérêt et de non intérêt sont basées sur des statistiques de type *t* de Student ou de type *F* de Fischer. Pour un élément de un voxel, le MLG se défini comme suis : $\mathbf{Y = \beta X + \varepsilon}$

[3] Le modèle linéaire général n'est autre qu'une équation qui exprime les évolutions temporelles des pixels en une combinaison linéaire de facteurs explicatifs (facteurs d'intérêt et facteurs de non-intérêt), auxquels se rajoute un terme d'erreur supposé fluctuer normalement.

- **Y** : données observées. Ce paramètre représente le décours temporel des données IRMf acquises et prétraitées, associé au voxel ;
- **β** : paramètres du modèle, ce sont les paramètres que le MLG estime et qui indiquent le degré d'implication du voxel par rapport au protocole expérimental;
- **X** : matrice de dessin ;
- **ε** : erreur résiduelle.

2.2.2. Analyses de premier niveau (« First-level »)

Les analyses statistiques réalisées sous SPM comprennent en général quatre étapes : (1) la spécification du modèle qui permet de décrire au mieux les données expérimentales ; (2) l'estimation des paramètres du modèle ; (3) la définition et l'estimation des contrastes (tests statistiques permettant de déterminer quelles sont les régions significativement activées détectée par le modèle) ; (4) la visualisation et l'interprétation des résultats.

2.2.2.1. Spécification de la matrice de dessin (i.e., design matrix en anglais) :

La matrice de dessin définit le dessin expérimental du protocole, adapté aux hypothèses hémodynamiques du cerveau. La matrice de dessin, est le reflet de la réponse hémodynamique considérée comme théoriquement idéale, mesurée sur une région du cerveau répondant favorablement aux stimuli présentés. Cette réponse idéale, pour un stimulus, est appelée fonction de réponse hémodynamique dite « canonique » (« Hemodynamic Response Function » - HRF) ; (Figure 24).

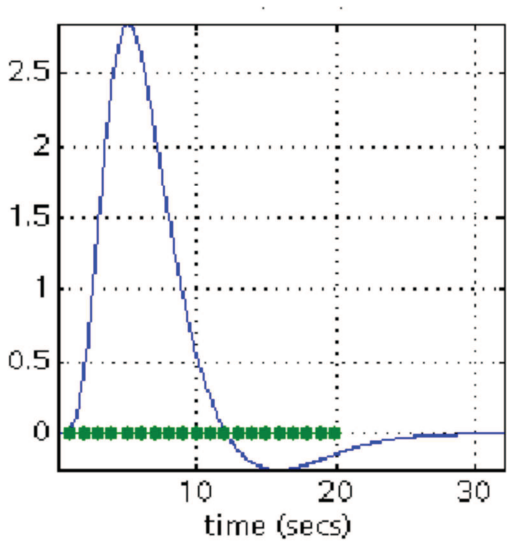


Figure 24. Fonction de réponse hémodynamique (HRF) telle qu'elle est implémentée sous SPM.

SPM modélise ainsi ce signal théorique en « convoluant » chaque départ des stimuli associés à une condition, avec ce signal de référence, comme le représente la Figure 25 ci-dessous :

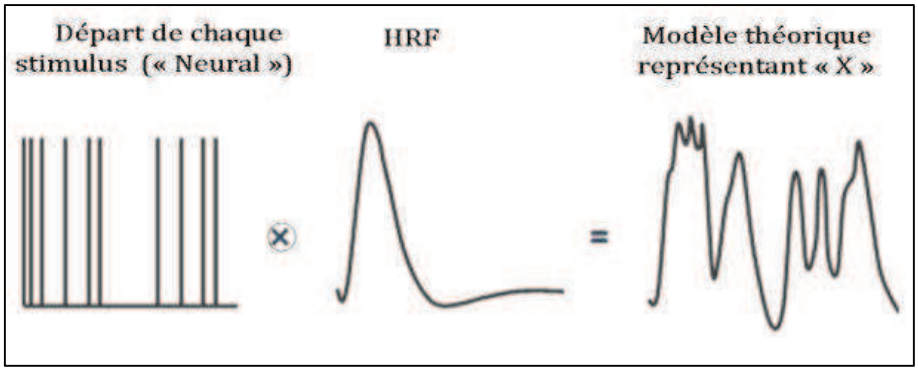


Figure 25. Construction d'une colonne de la matrice de dessin « X ».

La matrice de dessin est alors composée de l'association de ces modèles pour toutes les conditions du protocole expérimental. Ces modèles sont placés en colonne et sont appelés « regresseurs ». La matrice de dessin est alors intégrée au MLG pour être comparée aux données acquises (Figure 26).

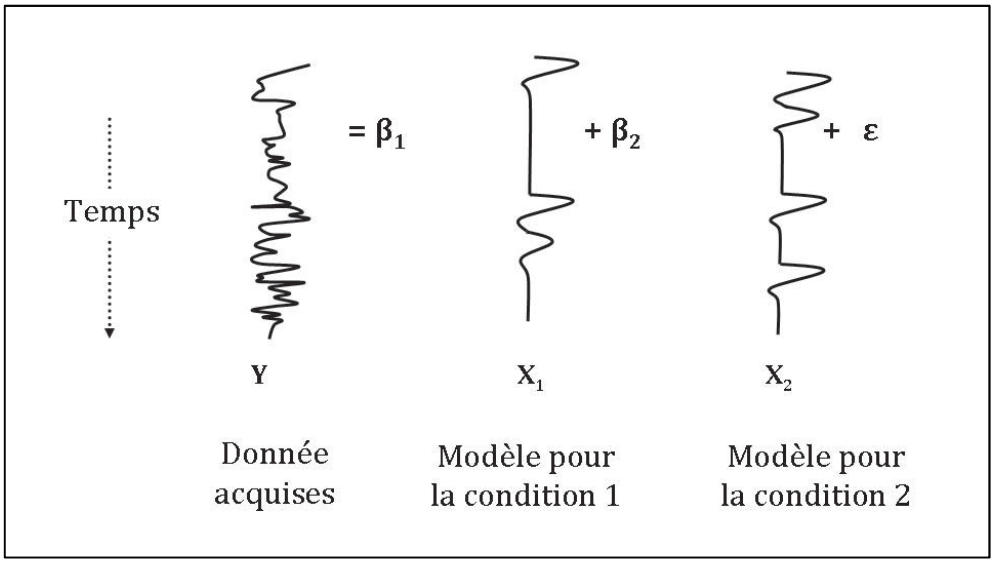


Figure 26. Schématisation du MLG pour un voxel avec la modélisation de deux conditions représentées par X1 et X2.

2.2.2.2. Estimation des paramètres β du GLM avec une approche classique.

L'étape d'estimation des paramètres β du modèle a pour objectif de faire correspondre au mieux les données acquises à la matrice de dessin, ou en termes mathématiques, de faire en sorte que la variance de l'erreur résiduelle E soit minimale. Une fois que les paramètres β ont été estimés, ils sont utilisés lors de l'étape de définition et d'estimation des contrastes

pour comparer statistiquement des différentes conditions expérimentales liées au protocole (tests statistiques de Student ou de Fisher)

2.2.2.3. Production des cartes statistiques paramétriques et visualisation des résultats :

Selon le seuil statistique choisi, une carte représentant les voxels ayant « persistants » après le test statistique, définis comme voxels « activés », est représentée dans un espace de référence en coordonnées MNI. Cette schématisation, est appelée « glass-brain » (i.e., cerveau transparent) et représente les activations projetées sur les trois coupes de références (axiales, coronales et sagittales) ; (Figure 27).

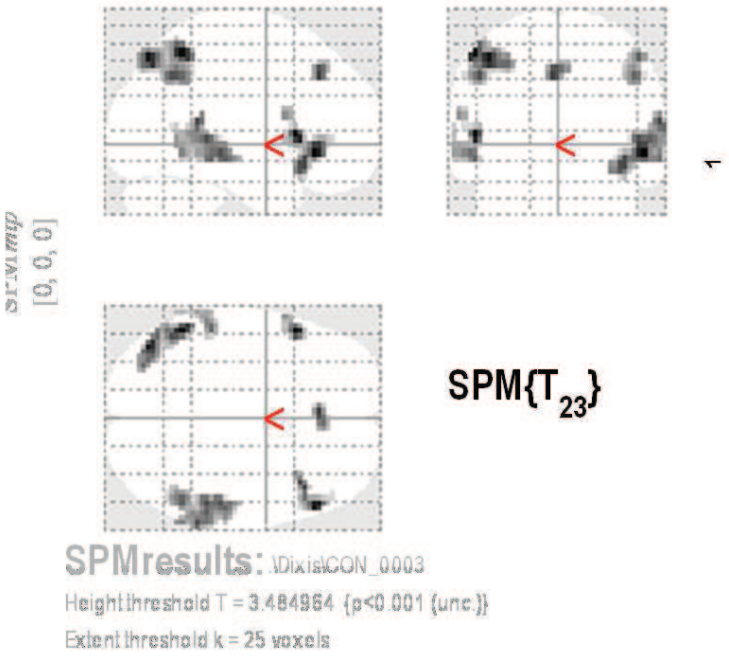


Figure 27. Carte d'activation de type « glass-brain » produite à l'issu des traitements statistiques.

2.2.3. Analyses de second niveau (« Second-Level »)

Les tests statistiques à ce niveau (tests de Student ou de Fisher) seront effectués sur les images de contrastes calculées lors des analyses individuelles. L'analyse à effets aléatoires prend en compte à la fois la variabilité intra-individuelle (« *within-subject variance* ») puisqu'elle utilise les résultats issus d'analyses individuelles, mais aussi la variabilité inter-individuelle (« *between-subjects variance* »). A ce titre, elle permet en théorie d'inférer des conclusions généralisables à l'ensemble de la population de laquelle est tiré le groupe de sujets sur lequel est conduite l'étude.

ANNEXE II : Resting-State et Connectivité Fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle examine les corrélations entre l'activité de différentes régions cérébrales. Les techniques permettant de l'étudier sont de plus en plus nombreuses et se développe de plus en plus. Les deux techniques les plus utilisées sont la *seed-based analysis* et l'analyse en composantes indépendantes (ICA pour *independent components analysis*). Parmi les autres méthodes on compte les analyses basées sur la théorie des graphes, sur l'amplitude des fluctuations basse-fréquence (ALFF pour *Amplitude of Low Frequency Fluctuation*) ou sur l'homogénéité régionale de l'activité (ReHo pour *Regional Homogeneity*). Nous détaillerons dans un premier temps la méthode « seed-based » que nous avons utilisée dans cette thèse pour l'analyse des données resting-state. Dans un second temps, nous détaillerons la méthode PPI (pour psychophysiological interactions), qui est également une méthode de connectivité fonctionnelle mais qui permet également d'explorer les différents patterns de connectivité en fonctions des différentes conditions expérimentales lors de la réalisation d'une tâche cognitive en IRMf.

1. Connectivité « Seed-to-voxels »

Une région initiale « *seed* » (i.e., source) est choisie et l'activité cérébrale de cette région (i.e., le signal temporel) est comparée à celle du reste du cerveau, par le biais d'une valeur de corrélation calculée pour chaque voxel à l'extérieur de la région seed. Ces données permettent d'identifier quelles régions présentent une corrélation significative avec la région seed (positive ou négative), et d'inférer alors que ces régions sont fonctionnellement connectées.

Cette technique implique de nombreuses source de bruit qu'il est nécessaire de prendre en compte. Il est par exemple nécessaire de considérer que certaines variables physiologiques comme la respiration ou les mouvements cardiaques qui peuvent entraîner des corrélations fallacieuses. Nous allons voir principales étapes de traitement pour ce type de données.

1.1. Prétraitements

Les étapes de prétraitements comprennent, comme pour les données d'IRMf classique, le slice-timing (très important lors des analyses de connectivité fonctionnelle car nous voulons observer des corrélations temporelles), le réalignement, la coregistration, la normalisation (dans le cas d'étude de groupe) et le smoothing.

Une étape de prétraitement supplémentaire, le filtrage, est nécessaire à l'étude de la connectivité fonctionnelle au repos. Un filtrage temporel à 0.1 Hz[4] des signaux temporels de tous les voxels est effectué. Ceci nous permet d'enlever les composantes hautes fréquences des signaux qui ne sont pas utiles pour des mesures de connectivité. En effet, il a été montré que les fréquences situées au-dessus de 0.1 Hz ne contribuent pas aux spécificités de corrélations en signal BOLD (Cordes et al., 2001). Ceci nous permet également d'enlever le bruit parasite situé dans les hautes fréquences (Figure 28).

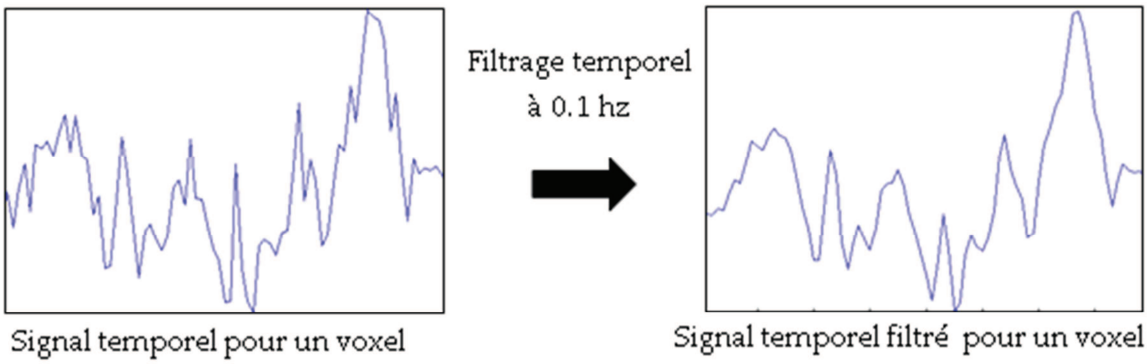


Figure 28. Signal temporel d'un voxel avant et après un filtrage temporel à 1 Hz.

1.2. Calcul des cartes de connectivité

Dans un premier temps, cette méthode nécessite le choix d'une région *a priori* qui servira de seed. Le choix cette région d'intérêt (ROI) peut être défini par une sphère construite autour d'un pic d'activation ou à partir d'une région anatomiquement prédéfinie dans un atlas (e.g., AAL ou BA). NB : pour une meilleure exactitude dans les résultats il est recommandé de « coregister » la ROI avec les volumes fonctionnels (afin qu'il soit de même résolution spatiale) et d'extraire les ROIs sur des données normalisées mais non lissées.

Le signal temporel est alors extrait de cette région puis moyenné pour chaque point du signal entre les voxels de la région (Rq : la première valeur « *eigenvariate* » peut également

[4] Dans la toolbox « CONN » un filtrage passe-band de 0.008 à 0.09 Hz est effectué

être choisie). Ces valeurs sont ensuite introduites dans une regression global sur le cerveau entier. La matrice de dessin inclue également le signal de la matière blanche et du LCR afin de contrôler le bruit physiologique ainsi que les paramètres de mouvements comme régresseurs de non-intérêt.

Nous obtenons ainsi une carte de connectivité (i.e., beta-maps ou r-maps) de la région seed choisie avec l'ensemble du cerveau pour chaque sujet (Figure 29).

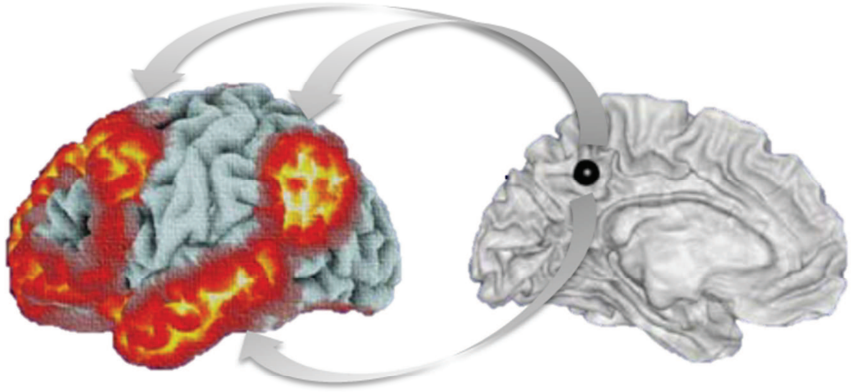


Figure 29. Illustration du principe de la connectivité « Seed to voxels ». La figure montre un exemple de la connectivité fonctionnelle du cortex cingulaire postérieur avec l'ensemble du cerveau.

NB : Cette méthode correspond à l'analyse classique de la connectivité « Seed-to-voxel ». La toolbox CONN (Whitfield-Gabrieli & Nieto Castañón, 2012) utilise une approche par composantes afin de contrôler le bruit physiologique lors des analyses de connectivité fonctionnelle, i.e., méthode « aCompCor » (Behzadi et al., 2007; Chai et al., 2012). Cette méthode permet d'une part d'augmenter la sensitivité et la spécificité des corrélations positives mais aussi d'éviter les anti-corrélations (i.e., corrélations négatives) artéfactuelles liées à la régression du signal global du cerveau.

1.3. Analyses de groupe

Une fois les cartes de connectivité définie pour chaque sujet, nous pouvons effectuer des analyses de groupe. Ceci nécessite une étape supplémentaire visant à « normaliser » des coefficients de corrélation *r* en scores *z*. Une transformée de Fisher est alors appliquée sur chaque carte de connectivité afin d'obtenir une « z-map ». Les analyses de second niveau peuvent alors être effectuées de manière similaire aux analyses IRMf classique.

2. Interaction Psychophysiologiques (PPI)

L'approche « seed to voxel » décrite précédemment permet l'estimation de corrélations sur la totalité d'une acquisition IRMf (i.e., qui ne changent pas en fonction de la tâche). Cependant, il peut être intéressant d'estimer les modulations de connectivité fonctionnelle au cours d'une tâche. Cette question peut être adressée par la méthode « Seed-to-voxel » mais nécessite la comparaison de corrélation entre différentes sessions, ce qui peut être problématique. L'approche PPI permet d'évaluer directement la connectivité d'une région seed en fonction de différents facteurs expérimentaux (Friston et al., 1997).

2.1. Principes

Dans les analyses PPI, la modélisation standard selon le MLG à laquelle on ajoute un régresseur modélisant l'interaction entre la tâche et le signal temporel de la région seed est utilisé au premier niveau de l'analyse individuelle. Par exemple, pour un modèle qui comprend un seul régresseur associé à la tâche (X), le MLG standard serait :

$$\boldsymbol{Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon}$$

Dans les analyses PPI, le modèle inclut également les régresseurs modélisant le signal de la région seed (R) et l'interaction entre la région seed et la tâche (i.e., les conditions expérimentales).

$$\boldsymbol{Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 R + \beta_3 X*R + \varepsilon}$$

NB : L'équation comprend généralement un régresseur supplémentaire $\boldsymbol{\beta_4}$ modélisant les sources de covariation (i.e., les paramètres de mouvement, l'effet de la session, etc.).

L'interaction entre la région seed et le contexte expérimental peut être interprétée de deux manières : (i) la connectivité de la région A et de la région B est influencée par le contexte expérimental ; (ii) la réponse d'une région A dans une condition expérimentale est modulée par une autre région B (Figure 30).

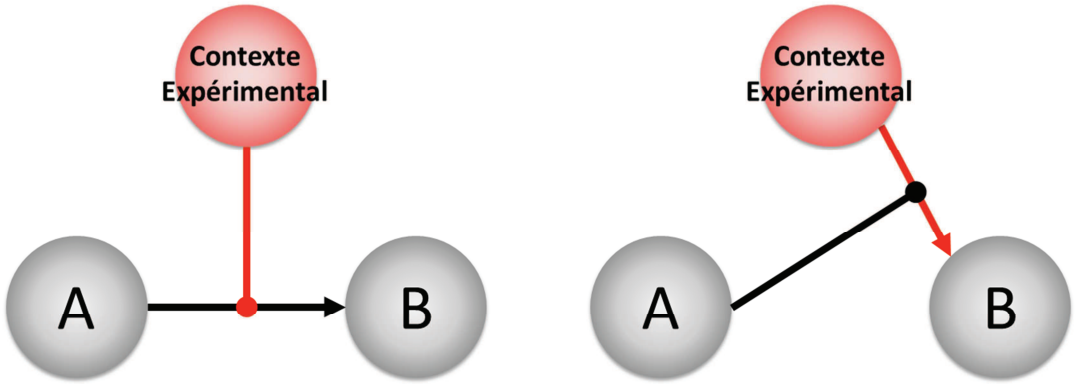


Figure 30. Illustration des deux interprétations possibles des effets PPI. Panel de gauche : l'effet de la région A sur la région B est modulé par le contexte expérimental ; Panel de droite : la réponse de la région B au contexte expérimental est modulé par la région A.

2.2. Analyses des données PPI

L'analyse PPI comprend généralement quatre étapes :

1) La réalisation d'une analyse GLM standard.
2) L'extraction du signal BOLD à partir d'une région d'intérêt identifiée lors de l'analyse GLM.
3) La définition du régresseur modélisant l'interaction entre la région seed et les conditions expérimentales (i.e., du terme d'interaction).
4) La réalisation d'une seconde analyse GLM comprenant le terme d'interaction, le signal de la région seed et le vecteur experimental dans la matrice de dessin.

   NB : L'inclusion du signal de la région seed ainsi que le vecteur expérimental repose sur le même principe que l'inclusion des effets principaux dans une ANOVA afin de pouvoir faire des inférences sur le sens de l'interaction.

L'un des problèmes inhérent à cette approche est que le signal BOLD extrait de la région seed est « convoluée » avec la fonction de la réponse hémodynamique. Or, notre but ici est de modéliser les interactions cérébrales au niveau neuronal et non au niveau hémodynamique. Une solution à ce problème a été proposée par Gitelman et al. (2003), et implique l'estimation de l'activité neuronale sous-jacente par *déconvolution* de la HRF (Figure 31).

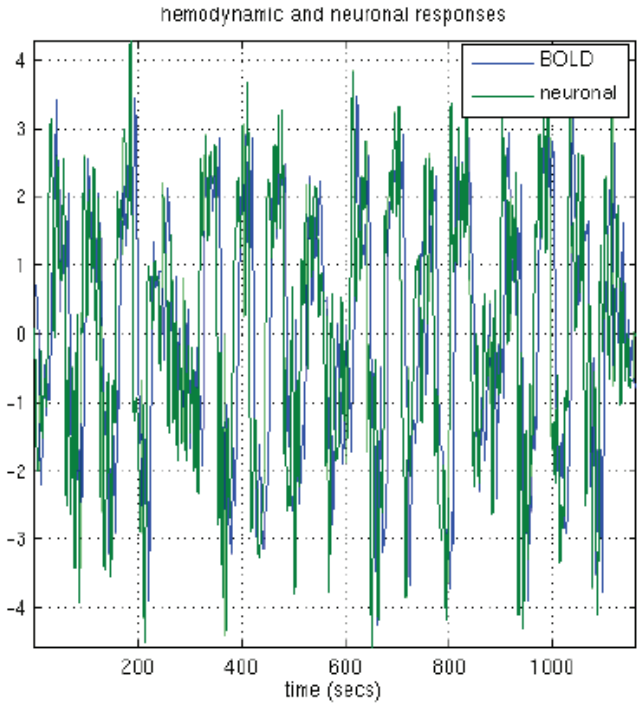


Figure 31. Exemple de déconvolution du signal BOLD

Une fois l'analyse PPI effectuée au niveau individuel pour chacun des sujets (i.e., définition du second GLM), les analyses à effets aléatoires de second niveau peuvent être effectuées de manière similaire aux analyses IRMf classiques (i.e., one or two-sample t-test, ANOVA, régression multiple, etc.).

ANNEXE III : Voxel-Based Morphometry

1. Principe de la méthode

La technique Voxel-Based Morphometry (VBM), est une méthode d'analyse des images IRM anatomique (T1) permettant d'évaluer les différences focales de morphologie cérébrale par l'utilisation de l'approche statistique de SPM (Friston et al., 1995). Les techniques de morphométrie traditionnelles utilisent le dessin de régions d'intérêt (ROI) afin de quantifier le volume des différentes régions cérébrales (i.e., segmentation manuelle ou semi-automatique). Bien que très précises, ces méthodes ont le désavantage d'être longues et laborieuses. De plus, elles ne permettent pas l'analyse sur de grandes surfaces (i.e., cerveau entier), par conséquent, de petites différences de volumes peuvent être négligées.

Plus récemment, de nombreuses études ont utilisé une technique basée sur la comparaison « voxel-par-voxel » afin d'identifier les différences de morphologie ou de volume cérébral entre différentes populations : la VBM. Cette technique est basée sur la comparaison d'intensité des voxels pour segmenter la substance grise (SG) et la substance blanche (SB). Les algorithmes de segmentation vont ainsi diviser le cerveau en SG, SB et LCR, attribuent à chaque voxel une probabilité d'appartenance à ces trois types de tissus sur la base de l'intensité du signal.

La comparaison inter-groupe est permise par la normalisation des images anatomiques sur un « cerveau standard » (i.e., *template*). Afin de normaliser les distorsions inévitablement induite par ce processus, le *template* doit être aussi représentatif que possible. L'avantage de la méthode VBM par rapport aux méthodes traditionnelles est qu'elle est complétement automatique et permet ainsi des analyses sur des échantillons très important. De plus, certains problèmes liés à la définition de limites structurelles entre les différentes régions sont évités. Les régions identifiées peuvent être directement localisées sur les atlas standard (i.e., Talairach ou AAL).

Toutefois, la multiplicité des comparaisons effectuées (i.e., sur chaque voxel) augmente significativement le risque d'erreurs de type I (i.e., de faux-positifs), un problème inhérent à l'ensemble des comparaisons statistiques en IRM basées sur le voxel (i.e., *voxel-wise comparisons*).

2. Traitement des données VBM

2.1. Prétraitements

L'analyse des données IRM anatomiques selon le pipeline VBM de SPM s'effectue généralement en six étapes (Ashburner & Friston, 2000) :

1) Réorientation : Avant les analyses, il est nécessaire de réaligner l'origine des images sur la commissure antérieure (AC).

2) Segmentation : Les images sont segmentées en fonction de six types de tissu par le biais de l'outil NewSegment (Ashburner & Friston, 2005) : la substance grise (SG), la substance blanche (SB), le liquide céphalo-rachidien (LCR), le crâne, d'autres tissus extérieur à l'encéphale (méninges, vaisseaux, etc.), du vide et d'autres substances à l'extérieur du crâne (Figure 32).

N.B. : Le volume total intracrânien (TIV) peut alors être calculé à partir de la sommation des masques de SB, SG et du LCR.

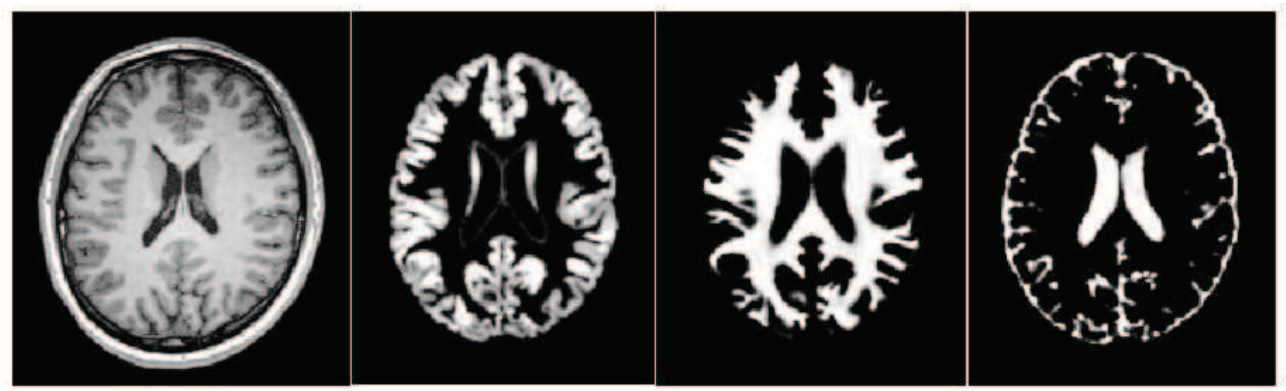


Figure 32. Illustration des masques de substance grise, de substance blanche et du liquide céphalo-rachidien obtenus après segmentation de l'image anatomique T1.

3) Création du template : Le template spécifique à l'étude est calculé par le biais de déformations non-linéaires des masques de SG et/ou SB de chaque sujet, ce qui permet d'obtenir les champs de déformation de chaque image (Ashburner, 2007).

4) Normalisation : Le template et les images de SG et/ou SB sont normalisés dans l'espace MNI par le biais de transformations affines.

5) Modulation : Une correction du changement de volume pouvant survenir suite à la normalisation est appliquée sur les masques de SG et/ou de SB (selon le déterminant Jacobien des champs de déformation).

6) Smoothing (Lissage) : Les images de SG et/ou SB sont lissées, de façon à ce que chaque voxels représente sa moyenne et celle de ces voisins.

2.2. Analyses statistiques

La comparaison statistique du volume de SG et/ou SB entre différentes populations peut alors être au niveau de chaque voxel selon le GLM, tel qu'il est implémenté dans SPM (i.e., analyse à effets aléatoires de second niveau : two-sample t-test, ANOVA, régression multiple, etc.).

N.B : Les analyses statistiques en VBM nécessitent de prendre en compte les différences inter-individuelles de volume total intracrânien (pour éviter que les différences observées soient dues aux différences de corpulence entre les sujet), d'âge (dégénérescence cérébrale normale avec l'âge) et de sexe (de nombreuses études ont montré un effet du sexe sur le volume cérébral).

ANNEXE IV : Imagerie du Tenseur de Diffusion

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) permet d'étudier l'organisation structurelle de la substance blanche (SB). Son utilisation permet l'étude de l'organisation cérébrale anatomique chez les sujets sains, au cours du développement ou du vieillissement normal par exemple, mais aussi l'étude de potentielles anomalies dans des pathologies telles que les maladies neurodégénératives ou les troubles psychiatriques.

1. Notions théoriques

La diffusion est un phénomène physique qui décrit les mouvements aléatoires de molécules dans un milieu donné. Dans le tissu cérébral, la diffusion des molécules d'eau est entravée par les tissus (membranes cellulaires, gaines de myéline, etc.). La diffusion peut se faire dans toutes les directions de l'espace (i.e., isotrope) comme dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou de façon préférentielle pour une direction donnée (i.e., anisotrope) comme dans la SB (Le Bihan, 2003). L'anisotropie de la diffusion est influencée par la densité des fibres de SB et leur diamètre (le degré de myélinisation et le diamètre individuel des fibres) (Barkovich, 2000). Les faisceaux de SB contraignent donc la diffusion des molécules d'eau le long de leur direction.

Du fait de l'anisotropie du milieu cellulaire au niveau cérébral, l'intérêt de mesurer la diffusion dans différentes directions s'est peu à peu imposé, conduisant à la mise au point de la technique du tenseur de diffusion qui permet de calculer la diffusion dans les directions primaires de l'espace (Basser et al., 1994). L'imagerie de diffusion permet d'étudier l'intégrité structurele de la SB qui sous-tend la connectivité fonctionnelle. Deux indices sont principalement évalués :

1) La diffusivité (MD pour *Mean Diffusivity*), grâce au coefficient de diffusion apparent (ADC) qui estime le coefficient de diffusion moyen indépendamment de la direction.

2) La fraction d'anisotropie (FA) qui évalue l'anisotropie des mouvements de diffusion et qui permet d'obtenir des informations sur la direction prédominante des faisceaux de la SB (Basser & Pierpaoli, 1996).

On peut également mesurer le coefficient de diffusion dans la direction principale (encore appelé D//) et le coefficient de diffusion moyen dans la direction perpendiculaire à la direction principale (encore appelé D⊥). Enfin, à partir des directions des faisceaux de SB, on peut reconstruire les faisceaux principaux, à l'aide d'algorithmes dits de « tractographie ».

1.1. Le tenseur de diffusion

Le tenseur de diffusion est une matrice symétrique de 3 × 3, qui regroupe les mesures de diffusion dans les différentes directions de l'espace. Si le milieu est isotrope comme dans le LCR, la diffusion des protons est la même dans toutes les directions à partir d'un point donné. L'ensemble des mouvements moléculaires est contenu dans une sphère. Si le milieu est anisotrope comme dans la SB, alors l'ensemble des mouvements est contenu dans un ellipsoïde, où le plus grand diamètre indique le sens de diffusion maximale (Figure 33, Figure 34).

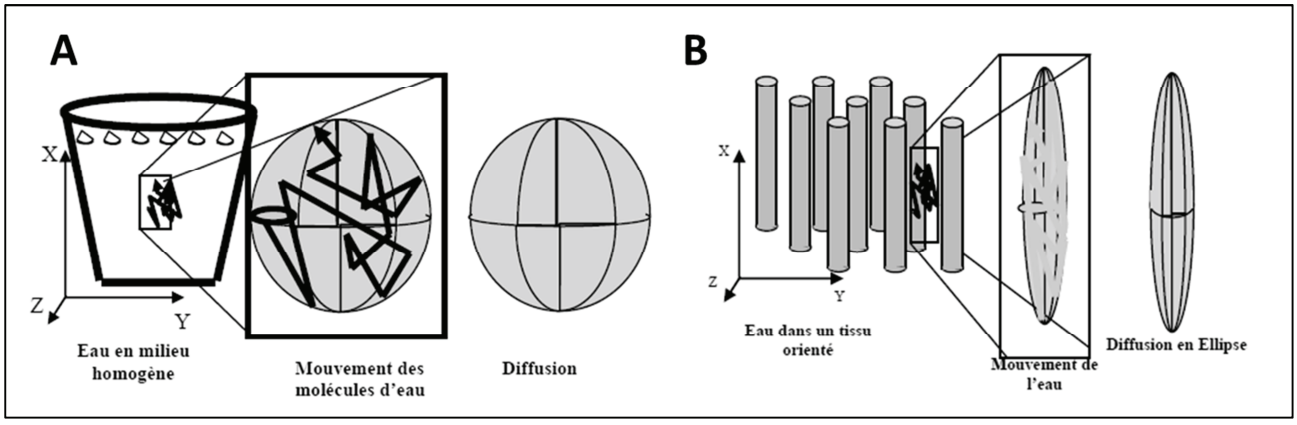


Figure 33. Illustration de la diffusion des molécules d'eau dans un milieu isotrope (Panel A) et dans un milieu anisotrope (B).

Le tenseur comprend six éléments scalaires indépendants (Basser et al., 1994).

$$\bar{D} = \begin{vmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{vmatrix}$$

À partir de cette matrice, on peut déterminer la direction où la diffusion est maximale en effectuant une opération mathématique appelée « diagonalisation », qui permet de chercher les directions principales du tenseur. Après diagonalisation, trois directions principales sont obtenues (les directions des diamètres de l'ellipsoïde ν1, ν2 et ν3) avec leurs

trois valeurs propres associées (liées aux longueurs de ces diamètres: λ1, λ2 et λ3) (Basser et al., 1994).

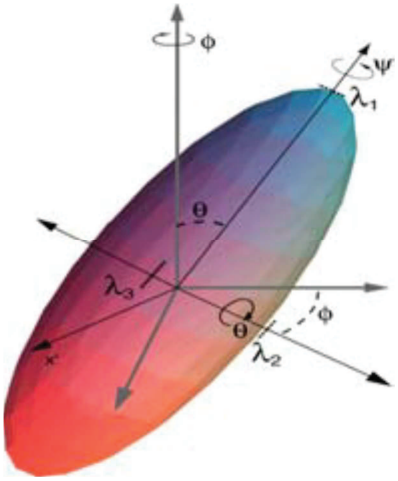


Figure 34. La diffusivité dans les trois dimensions modélisée sous forme d'une ellipsoïde.

1.2. Définition des mesures d'intérêt

La moyenne des valeurs propres (λ1 + λ2 + λ3)/3, correspond à la MD (ou ADC). Elle est indépendante de l'orientation de l'ellipsoïde (Basser et al., 1994). En absence de croisement de fibres, le vecteur propre associé à la plus grande valeur propre (λ1) est aligné avec la direction du faisceau de fibres (Bammer et al., 2002).

On quantifie l'anisotropie du milieu, correspondant à l'élongation de l'ellipsoïde, avec la fraction d'anisotropie (FA) qui traduit mathématiquement l'écart moyen à la sphère. En milieu isotrope, la FA vaut donc 0 et en milieu complètement anisotrope, elle vaut 1 (Basser, 1996). La mesure de l'anisotropie est un moyen de détecter le degré de dommage des fibres (Abe et al., 2010). Dans la SB « saine », les valeurs de FA varient considérablement (43%) suivant les régions du cerveau, allant de 0,70 dans le splenium à 0,54 dans le genou et 0,40 en centrum semi ovale (Pfefferbaum et al., 2003). Dans la substance grise, elle vaut entre 0.08 et 0.15 et dans le LCR, on obtient des valeurs proches de 0.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

La carte de FA colorée, obtenue après traitement de données de diffusion, illustre le degré d'anisotropie (brillance) et de la direction locale des fibres (couleurs). En effet, on peut

associer à l'image de FA l'information d'orientation principale de la fibre en chaque voxel avec un codage couleur: le rouge pour la direction droite gauche (x), le vert pour la direction antéro-postérieur (y) et le bleu pour la direction inférieur-supérieur (z) (Pajevic & Pierpaoli, 1999). Cette représentation est très utile car elle permet de distinguer visuellement les différents faisceaux de fibres (Figure 35).

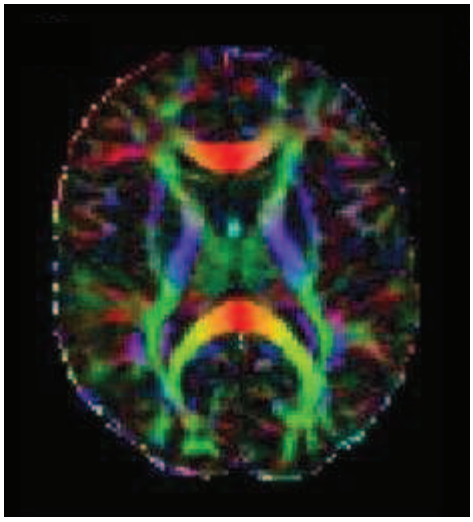


Figure 35. Exemple de carte de fraction d'anisotropie (FA) pouvant être obtenue grâce à l'imagerie du tenseur de diffusion. Le rouge code la direction droite-gauche, le vert la direction antéro-postérieur et le bleu la direction inférieur-supérieur.

2. Analyses des données DTI

Dans cette section, nous détaillerons uniquement le traitement des données DTI via le logiciel FSL (FMRIB ; http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html).

2.1. Prétraitements

La première étape consiste à corriger les distorsions induites par les courants de Foucault ainsi que les mouvements dans les images de diffusion. Chaque image est ensuite réalignée sur la première image pondérée en diffusion, choisie comme référence. Une fois les images corrigées et réalignées, l'image moyenne du cerveau est calculée afin d'en extraire le masque (sans le crâne). Ce masque est érodé puis appliqué aux images de diffusion corrigées, ce qui élimine les voxels du LCR restant après l'extraction du cerveau. On obtient ainsi une série d'images du cerveau (sans le crâne), corrigées et pondérées en diffusion.

L'outil « DTIFIT » permet ensuite la création des cartes de FA et de MD pour chaque sujets à partir des valeurs des directions de diffusions (« bvecs ») et des valeurs de b associées (« bvals ») ; (Figure 36).

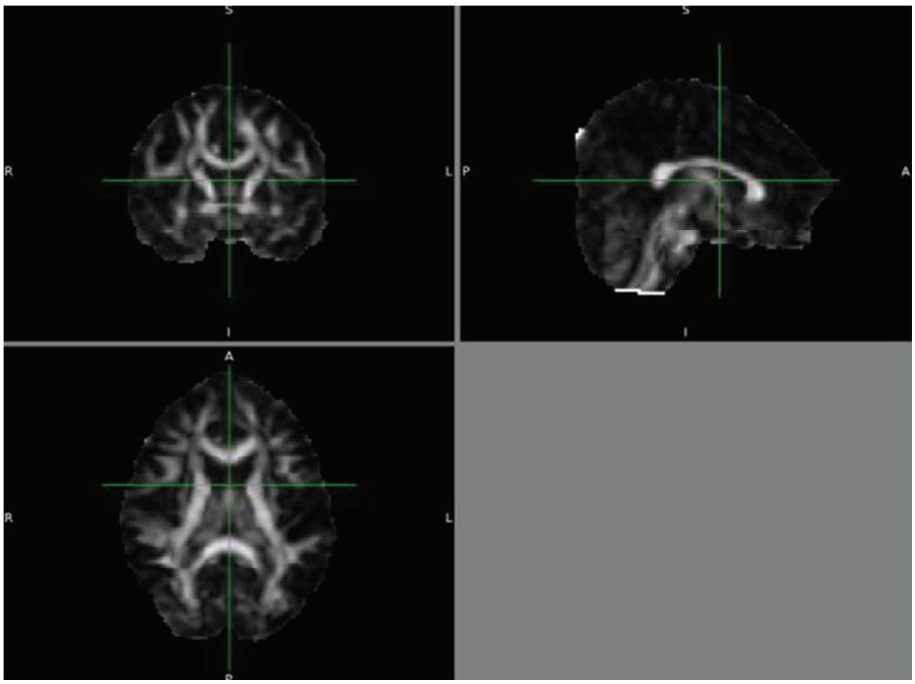


Figure 36. Exemple de carte de fraction d'anisotropie obtenue pour un sujet suite à l'utilisation du pipeline de FSL.

2.2. Analyses statistiques

2.2.1. Prétraitement

Les analyses statistiques de groupe sous FSL s'effectuent via le pipeline « Tract-Based Spatial Statistics » (TBSS) (S. M. Smith et al., 2006), selon quatre étapes :

1) La première étape consiste à appliquer un traitement basique sur les images tel que la mise à l'échelle des valeurs et la suppression des artéfacts résiduels.

2) L'ensemble des images (FA ou MD) des sujets sont coregistrées puis normalisées dans l'espace MNI selon un template de FSL (e.g., FMRIB-58 template). Suite à cette étape, nous obtenons une carte de FA (ou de MD) normalisé pour chaque sujet.

3) Dans cette étape, les images des sujets ainsi normalisées sont concaténées dans un fichier 4D. L'image moyenne, du masque moyen et du « *skeleton* » moyen sont ensuite créées. L'image du skeleton moyen est une représentation de l'ensemble des fibres moyennées entre

les sujets. Précisément, il s'agit du centre de toutes les fibres présentant une direction commune et où la variabilité inter-individuelle est minimum (Figure 37).

4) La dernière étape permet de seuiller l'image moyenne du skeleton (e.g., FA > 0.2).

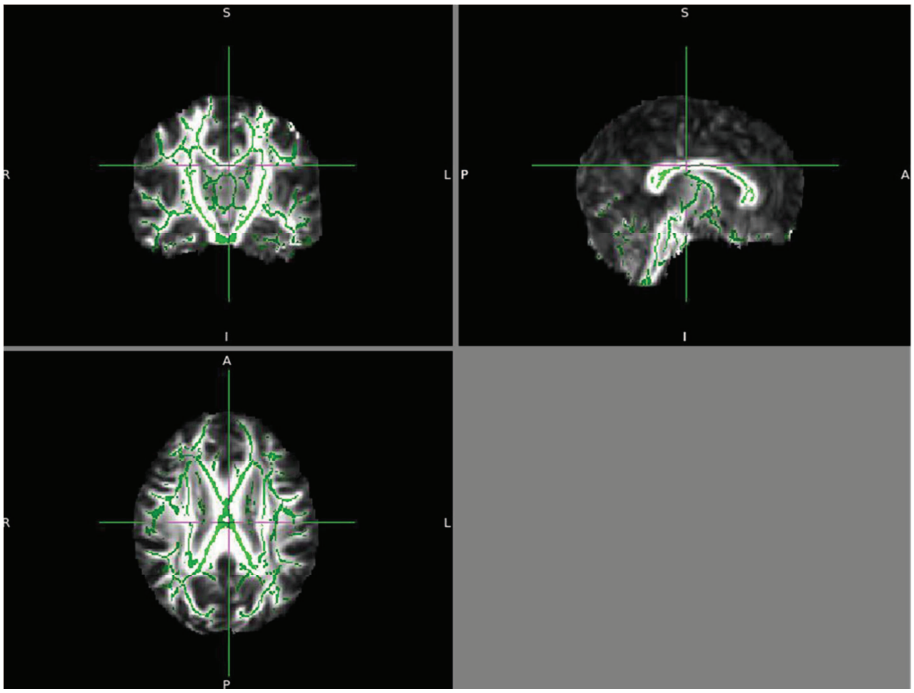


Figure 37. Exemple d'image du « skeleton » moyen pour un groupe de sujets

2.2.2. Tests statistiques

L'analyse statistique des données de diffusion s'effectue par le biais de test non paramétriques. La fonction « Randomize » de FSL permet la réalisation de tests statistiques basés sur des permutations (typiquement 5000 permutations).

ANNEXE V : Caractéristiques Démographiques et Cliniques des Participants Inclus dans l'Etude

Tableau 6. Informations démographiques de l'ensemble des participants

	Psychoéducation (PED) N = 30	Groupe de Parole (GDP) N = 15	Groupe Contrôle (CTL) N = 30
Age*	42.10 ± 10.85	44.20 ± 11.07	40.94 ± 11.58
Sexe (% femmes)	60 %	40 %	59.37 %
Type de TB			
Type I	51.72 %	23.08 %	
Type II	34.48 %	46.15 %	
Type non spécifié	17.24	46.15 %	
Age du premier épisode*	27.00 ± 9.00	27.75 ± 7.31	
Durée de la maladie*	14.86 ± 8.88	17.83 ± 11.07	
Episodes dépressifs*	4.08 ± 2.80	6.40 ± 6.38	
Episodes maniaques*	2.32 ± 2.32	1.50 ± 2.83	
Episodes hypomaniaques*	2.95 ± 3.05	3.00 ± 3.59	
Symptômes psychotiques	44.44 %	38.46 %	
Traitements			
Aucun	10.34 %	0 %	
Lithium	62.07 %	38.46 %	
Anticonvulsivants	51.72 %	30.77 %	
Antidépresseurs	34.48 %	38.46 %	
Antipsychotiques	6.90 %	15.38 %	
Comorbidités			
Troubles anxieux	30.03 %	15.38 %	
Troubles alimentaires	17.24 %	7.69 %	

** Moyenne (± Ecart-type)*

Tableau 7. Scores cliniques avant (t1) et après (t2) psychoéducation ou groupe de parole

	Psychoéducation (PED) N = 30		Groupe de Parole (GDP) N = 15	
	t1	**t2**	**t1**	**t2**
Evaluation thymique et émotionnelle				
Altman	1.88 ± 2.52	1.73 ±1.97	2.15 ± 3.48	2.92 ± 2.78
YMRS	2.54 ± 2.75	2.31± 2.91	2.38± 3.18	2.92 ± 4.35
QIDS-SR	8.12 ± 5.92	4.31 ± 3.52	10.54 ± 7.00	9.85 ± 7.69
MADRS	8.96 ± 7.30	4.38 ± 4.60	9.31 ± 1.85	6.85 ± 1.77
STAI-A	40.23 ± 15.52	33.73 ± 11.65	52.08 ± 19.00	50.00 ± 15.39
STAI-B	49.12 ± 15.45	39.85 ± 10.90	52.77 ± 16.04	51.77 ± 14.17
ALS	1.11 ± 0.61	0.97 ± 0.57	1.18 ± 0.48	1.27 ± 0.65
AIM	3.68 ± 0.66	3.61 ± 0.62	3.78 ± 0.59	3.95 ± 0.55
MAThyS	93.31 ± 22.38	109.17 ± 16.33	91.38 ± 28.86	85.64 ± 25.13
Caractéristiques spécifiques				
MARS	7.16 ± 2.37	7.92 ± 2.47	6.08 ± 1.85	6.85 ± 1.77
CSM	36.23 ± 6.56	39.92 ± 6.12		
EFG	72.92 ± 9.43	78.19 ± 8.07	67.42 ± 9.95	67.38 ± 11.13
QFS	58.27 ± 11.10	64.35 ± 6.79	53.62 ± 16.08	45.92 ± 13.66
Connaissance du TB	13.88 ± 3.43	18.38 ± 1.44	13.62 ± 2.57	14.31 ± 3.90
Représentation du TB	46.31 ± 11.59	38.58 ± 9.98	47.77 ± 13.40	49.15 ± 8.56
WCC Problème	25.60 ± 7.04	30.41 ± 6.06	26.08 ± 7.23	26.23 ± 7.53
WCC Emotion	22.56 ± 4.45	20.49 ± 3.55	24.15 ± 3.21	24.92 ± 4.07
WCC Support Social	23.20 ± 3.04	24.81 ± 3.23	24.46 ± 3.50	24.31 ± 5.15

** Moyenne (± Ecart-type)*

Visite N° ☐☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

Nom de l'investigateur _____

Centre _____

Date d'inclusion ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

Cahier d'observation patient

Evaluation du programme de psychoéducation

fondaMental
Fondation de Recherche et de Soins en Santé Mentale

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

V1 : VISITE D'INCLUSION, AVANT LA PSYCHOEDUCATION

La visite N°1 a lieu dans le mois qui précède le début de la psychoéducation

- Enquête sociobiographique ❑
- Antécédents des accès thymiques au cours des 6 derniers mois ❑
- Impressions cliniques globales (CGI) ❑
- Evaluation globale du fonctionnement (EGF) ❑
- Connaissance du trouble (Quizz BP) ❑
- Intensité de la symptomatologie maniaque (Altman)) ❑
- Intensité de la symptomatologie dépressive (QIDS) ❑
- Niveau d'anxiété état (STAI-A) ❑
- Niveau d'anxiété trait (STAI-B) ❑
- Questionnaire d'observance (MARS) ❑
- Représentations du trouble bipolaire (opinions adaptation de MRC-PACKS) ❑
- Fonctionnement social (QFS) ❑
- Coping face aux troubles bipolaires (adaptation WCC) ❑
- Qualité de vie (question 1 WHOQOL-26) ❑

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

ENQUETE SOCIOBIOGRAPHIQUE

Date d'inclusion : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐
jour *mois* *année*

Nom _____

Prénom _____

Numéro de téléphone: ☐☐ ☐☐ ☐☐ ☐☐ ☐☐

Sexe Féminin ❑ Masculin ❑

Date de naissance du patient : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐
jour *mois* *année*

Age lors de l'inclusion : ☐☐

Temps depuis le diagnostic ☐☐ ans

Age lors du diagnostic ☐☐

Type de trouble bipolaire I ❑ II ❑ Ne sais pas ❑

Nom du psychiatre référent……..

Statut marital Célibataire ❑ Marié/concubinage ❑ Séparé/divorcé ❑

Nombre d'enfants 0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ 3 ou + ❑

Niveau d'étude Inférieur au bac ❑ Supérieur au bac ❑

Activité professionnelle Oui ❑ Non ❑

Si oui, laquelle ? ……..

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

HISTOIRE DE LA MALADIE

6 mois avant la psychoéducation (avant T1)

Nombre d'épisodes thymiques ayant nécessité une prise en charge ☐☐

Parmi ces épisodes nombre d'épisodes ayant nécessité une hospitalisation ☐☐

Durée d'hospitalisation (en jours) : ……

Nombre de tentatives de suicide ☐☐

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

IMPRESSIONS CLINIQUES GLOBALES
(CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS) (**CGI)**

INSTRUCTIONS

Compléter l'item (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale et des évaluations suivantes. Les items 2 et 3 seront omis lors de l'évaluation initiale en cochant 0 (non évalué).

1. Gravité de la maladie

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, **quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?**

0. non évalué ☐
1. normal, pas du tout malade ☐
2. à la limite ☐
3. légèrement malade ☐
4. modérément malade ☐
5. manifestement malade ☐
6. gravement malade ☐
7. parmi les patients les plus malades ☐

2. Amélioration globale

Evaluer l'amélioration totale qu'elle soi ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

0. non évalué ☐
1. très fortement amélioré ☐
2. fortement amélioré ☐
3. légèrement amélioré ☐
4. pas de changement ☐
5. légèrement aggravé ☐
6. fortement aggravé ☐
7. très fortement aggravé ☐

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

3. Index thérapeutique

Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection.

Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" entourez 06.

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	**01**	**02**	**03**	**04**
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	**05**	**06**	**07**	**08**
Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	**09**	**10**	**11**	**12**
Nul ou aggravation	**13**	**14**	**15**	**16**

Non évalué = 00

Visite N° | | Date | | | | | | | |

EVALUATION GLOBALE DU FONCTIONNEMENT (EGF)

Evaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'un handicap du fonctionnement dû à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental. (Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié: p. ex. 45, 68, 72.)

Code

90 **Symptômes absents ou minimes** (p. ex. anxiété légère avant un examen)**, fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de**
81 **préoccupations que les soucis de tous les jours** (p.ex conflit occassionnel avec des membres de la famille)

80 **Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress** (p. ex. des difficultés de concentration après une dispute familiale) **; pas plus qu'un handicap léger du fonctionnement social, professionnel ou scolaire** (p. ex.
71 fléchissement temporaire du travail scolaire).

70 **Quelques symptômes légers** (p. ex. humeur dépressive et insomnie légère) **ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire** (p. ex. école buissonnière épisodique ou vol en famille) **mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient**
61 **plusieurs relations interpersonnelles positives.**

60 **Symptômes d'intensité moyenne** (p. ex. émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) **ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement**
51 **social, professionnel ou scolaire** (p. ex. peu d'amis, conflits avec les collègues de travail).

50 **Symptômes importants** (p. ex. idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) **ou handicap important dans le fonctionnement social,**
41 **professionnel ou scolaire** (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).

40 **Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication** (p. ex. discours par moments illogique, obscur ou inadapté) **ou handicap majeur dans plusieurs domaines, p. ex. le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur** (p. ex. un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de
31 travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provoquant à la maison et échoue à l'école).

30 **Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou de jugement** (par ex. parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) **ou incapable de fonctionner dans tous les**
21 **domaines** (par ex. reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).

20 **Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression** (p. ex. tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque). **Ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum** (p. ex. se barbouille d'excréments). **Ou**
11 **altération massive de la communication** (p. ex. incohérence indiscutable ou mutisme).

10 **Danger persistant d'hétéro-agression grave** (p. ex. accès répétés de violence) **Ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente**
1 **précise de la mort.**

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

QUESTIONNAIRE DE CONNAISSANCE SUR LES TROUBLES BIPOLAIRES

Pour chacune des phrases suivantes, cochez la case correspondant à votre réponse

1. Le pourcentage de patients atteints de troubles bipolaires en France est de 0.1%
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

2. Il existe une prédisposition génétique aux troubles bipolaires
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

3. Les hommes sont davantage atteints par les troubles bipolaires que les femmes
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

4. Les troubles bipolaires touchent surtout les milieux socio-économiques favorisés
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

5. Les épisodes de la maladie peuvent survenir sans facteur de stress apparent
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

6. Le début de la maladie se situe habituellement après 25 ans
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

7. Les symptômes d'hypomanie sont plus intenses que ceux de la manie
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

8. L'intensité maximale des symptômes d'excitation (manie ou hypomanie) permet de distinguer les troubles bipolaires de type 1 et de type 2
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

9. Les idées délirantes doivent être présentes pour poser le diagnostic de troubles bipolaires
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

10. La tristesse est toujours présente dans les phases dépressives mais jamais dans les phases maniaques
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

11. La tentative de suicide est une complication rare des troubles bipolaires
☐ Vrai ☐ Faux ☐ Je ne sais pas

12. La diminution du temps de sommeil sans sentiment de fatigue peut être un signe précurseur de manie

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

13. Lors des phases maniaques, on peut observer des actes inconsidérés (achats excessifs, problèmes avec la police …)

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

14. On n'observe jamais d'hallucinations lors des épisodes dépressifs ou maniaques

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

15. La prise d'antidépresseurs peut favoriser la survenue d'un épisode maniaque

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

16. Les évènements de vie stressants peuvent déclencher ou aggraver la maladie

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

17. La consommation d'alcool ou de cannabis peut déclencher la survenue d'un épisode de la maladie

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

18. Le lithium est le seul médicament ayant démontré son efficacité pour prévenir les rechutes du trouble bipolaire

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

19. Même en dehors des épisodes dépressifs ou maniaques, certains patients peuvent garder des symptômes

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

20. 50% des patients ayant un trouble bipolaire souffrent aussi d'un autre trouble psychiatrique (trouble anxieux, dépendance à l'alcool ou à une drogue)

□ Vrai □ Faux □ Je ne sais pas

(Etain, Cochet)

Visite N° | | Date | | | | | | | |

AUTO-QUESTIONNAIRE ALTMAN

Consignes

Choisir la proposition dans chaque groupe qui correspond le mieux à la manière dont vous vous êtes senti(e) la semaine dernière.

Veuillez noter : « parfois » utilisé ici signifie une ou deux fois,
« Souvent » signifie plusieurs,
« Fréquemment » signifie la plupart du temps

QUESTION 1 :

0. Je ne me sens pas plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude.
1. Je me sens parfois plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude.
2. Je me sens souvent plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude.
3. Je me sens plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude la plupart du temps.
4. Je me sens plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude tout le temps.

QUESTION 2 :

0. Je ne me sens pas plus sûr(e) de moi que d'habitude.
1. Je me sens parfois plus sûr(e) de moi que d'habitude.
2. Je me sens souvent plus sûr(e) de moi que d'habitude.
3. Je me sens plus sûr(e) de moi que d'habitude la plupart du temps.
4. Je me sens extrêmement sûr de moi tout le temps.

QUESTION 3 :

0. Je n'ai pas besoin de moins de sommeil que d'habitude.
1. J'ai parfois besoin de moins de sommeil que d'habitude.
2. J'ai souvent besoin de moins de sommeil que d'habitude.
3. J'ai fréquemment besoin de moins de sommeil que d'habitude.
4. Je peux passer toute la journée et toute la nuit sans dormir et ne toujours pas être fatigué(e).

QUESTION 4 :

0. Je ne parle pas plus que d'habitude.
1. Je parle parfois plus que d'habitude.
2. Je parle souvent plus que d'habitude.
3. Je parle fréquemment plus que d'habitude.
4. Je parle sans arrêt et ne je peux être interrompu(e).

QUESTION 5 :

0. Je n'ai pas été plus actif (ve) (que ce soit socialement, sexuellement, au travail, à la maison ou à l'école) que d'habitude.
1. J'ai parfois été plus actif (ve) que d'habitude.
2. J'ai souvent été plus actif (ve) que d'habitude.
3. J'ai fréquemment été plus actif (ve) que d'habitude.
4. Je suis constamment actif (ve), ou en mouvement tout le temps.

Visite N° | | Date | | | | | | | |

AUTO-QUESTIONNAIRE COURT SUR LES SYMPTÔMES DE LA DÉPRESSION
(Version française de la QIDS-SR16)

PARTIE 1 : *Pour chaque item, veuillez entourer l'affirmation qui correspond le mieux à votre situation des 7 derniers jours.*

1. Endormissement :
   0 Je ne mets jamais plus de 30 minutes à m'endormir.
   1 Moins d'une fois sur deux, je mets au moins 30 minutes à m'endormir.
   2 Plus d'une fois sur deux, je mets au moins 30 minutes à m'endormir.
   3 Plus d'une fois sur deux, je mets plus d'une heure à m'endormir.

2. Sommeil pendant la nuit :
   0 Je ne me réveille pas la nuit.
   1 J'ai un sommeil agité, léger et quelques réveils brefs chaque nuit.
   2 Je me réveille au moins une fois par nuit, mais je me rendors facilement.
   3 Plus d'une fois sur deux, je me réveille plus d'une fois par nuit et reste éveillé(e) 20 minutes ou plus.

3. Réveil avant l'heure prévue :
   0 La plupart du temps, je me réveille 30 minutes ou moins avant le moment où je dois me lever.
   1 Plus d'une fois sur deux, je me réveille plus de 30 minutes avant le moment où je dois me lever.
   2 Je me réveille presque toujours une heure ou plus avant le moment où je dois me lever, mais je finis par me rendormir.
   3 Je me réveille au moins une heure avant le moment où je dois me lever et je n'arrive pas à me rendormir.

4. Sommeil excessif :
   0 Je ne dors pas plus de 7 à 8 heures par nuit, et je ne fais pas de sieste dans la journée.
   1 Je ne dors pas plus de 10 heures sur un jour entier de 24 heures, siestes comprises.
   2 Je ne dors pas plus de 12 heures sur un jour entier de 24 heures, siestes comprises.
   3 Je dors plus de 12 heures sur un jour entier de 24 heures, siestes comprises.

5. Tristesse :
   0 Je ne me sens pas triste.
   1 Je me sens triste moins de la moitié du temps.
   2 Je me sens triste plus de la moitié du temps.
   3 Je me sens triste presque tout le temps.

6. Diminution de l'appétit :
   0 J'ai le même appétit que d'habitude.
   1 Je mange un peu moins souvent ou en plus petite quantité que d'habitude.
   2 Je mange beaucoup moins que d'habitude et seulement en me forçant.
   3 Je mange rarement sur un jour entier de 24 heures et seulement en me forçant énormément ou quand on me persuade de manger.

7. Augmentation de l'appétit :
   0 J'ai le même appétit que d'habitude.
   1 J'éprouve le besoin de manger plus souvent que d'habitude.
   2 Je mange régulièrement plus souvent et/ou en plus grosse quantité que d'habitude.
   3 J'éprouve un grand besoin de manger plus que d'habitude pendant et entre les repas.

8. Perte de poids (au cours des 15 derniers jours) :
   0 Mon poids n'a pas changé.
   1 J'ai l'impression d'avoir perdu un peu de poids.
   2 J'ai perdu 1 kg ou plus.
   3 J'ai perdu plus de 2 kg.

9. Prise de poids (au cours des 15 derniers jours) :
   0 Mon poids n'a pas changé.
   1 J'ai l'impression d'avoir pris un peu de poids.
   2 J'ai pris 1 kg ou plus.
   3 J'ai pris plus de 2 kg.

Visite N° | | Date | | | | | | | |

PARTIE 2 : *Pour chaque item, veuillez entourer l'affirmation qui correspond le mieux à votre situation des 7 derniers jours.*

10. Concentration/Prise de décisions :
    0 Il n'y a aucun changement dans ma capacité habituelle à me concentrer ou à prendre des décisions.
    1 Je me sens parfois indécis(e) ou je trouve parfois que ma concentration est limitée.
    2 La plupart du temps, j'ai du mal à me concentrer ou à prendre des décisions.
    3 Je n'arrive pas me concentrer assez pour lire ou je n'arrive pas à prendre des décisions même si elles sont insignifiantes.

11. Opinion de moi-même :
    0 Je considère que j'ai autant de valeur que les autres et que je suis aussi méritant(e) que les autres.
    1 Je me critique plus que d'habitude.
    2 Je crois fortement que je cause des problèmes aux autres.
    3 Je pense presque tout le temps à mes petits et mes gros défauts.

12. Idées de mort ou de suicide :
    0 Je ne pense pas au suicide ni à la mort.
    1 Je pense que la vie est sans intérêt ou je me demande si elle vaut la peine d'être vécue.
    2 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine pendant plusieurs minutes.
    3 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par jours en détail, j'ai envisagé le suicide de manière précise ou j'ai réellement tenté de mettre fin à mes jours.

13. Enthousiasme général :
    0 Il n'y pas de changement par rapport à d'habitude dans la manière dont je m'intéresse aux gens ou à mes activités.
    1 Je me rends compte que je m'intéresse moins aux gens et à mes activités.
    2 Je me rends compte que je n'ai d'intérêt que pour une ou deux des activités que j'avais auparavant.
    3 Je n'ai pratiquement plus d'intérêt pour les activités que j'avais auparavant.

14. Énergie :
    0 J'ai autant d'énergie que d'habitude.
    1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
    2 Je dois faire un gros effort pour commencer ou terminer mes activités quotidiennes (par exemple, faire les courses, les devoirs, la cuisine ou aller au travail).
    3 Je ne peux vraiment pas faire mes activités quotidiennes parce que je n'ai simplement plus d'énergie.

15. Impression de ralentissement :
    0 Je pense, je parle et je bouge aussi vite que d'habitude.
    1 Je trouve que je réfléchis plus lentement ou que ma voix est étouffée ou monocorde.
    2 Il me faut plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions et je suis sûr(e) que je réfléchis plus lentement.
    3 Je suis souvent incapable de répondre aux questions si je ne fais pas de gros efforts.

16. Impression d'agitation :
    0 Je ne me sens pas agité(e).
    1 Je suis souvent agité(e), je me tords les mains ou j'ai besoin de changer de position quand je suis assis(e).
    2 J'éprouve le besoin soudain de bouger et je suis plutôt agité(e).
    3 Par moments, je suis incapable de rester assis(e) et j'ai besoin de faire les cent pas.

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

QUESTIONNAIRE D'ANXIETE ETAT (STAI FORME Y-A)

CONSIGNES

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **actuels**.

		non	plutôt non	plutôt oui	oui
1	Je me sens calme.	☐	☐	☐	☐
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.	☐	☐	☐	☐
3	Je suis tendu(e), crispé(e).	☐	☐	☐	☐
4	Je me sens surmené(e).	☐	☐	☐	☐
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.	☐	☐	☐	☐
6	Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).	☐	☐	☐	☐
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.	☐	☐	☐	☐
8	Je me sens content(e).	☐	☐	☐	☐
9	Je me sens effrayé(e)	☐	☐	☐	☐
10	Je me sens à mon aise.	☐	☐	☐	☐
11	Je sens que j'ai confiance en moi.	☐	☐	☐	☐
12	Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.	☐	☐	☐	☐
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).	☐	☐	☐	☐
14	Je me sens indécis(e).	☐	☐	☐	☐
15	Je suis décontracté(e), détendu(e).	☐	☐	☐	☐
16	Je suis satisfait(e).	☐	☐	☐	☐
17	Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse) .	☐	☐	☐	☐
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).	☐	☐	☐	☐
19	Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).	☐	☐	☐	☐
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.	☐	☐	☐	☐

(Spielberger)

Visite N° ☐ Date ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

QUESTIONNAIRE D'ANXIETE TRAIT (STAI FORME Y-B)

CONSIGNES

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **généralement**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **habituels**.

		presque jamais	parfois	souvent	presque toujours
21	Je me sens de bonne humeur, aimable.	☐	☐	☐	☐
22	Je me sens nerveux (nerveuse) et agité (e).	☐	☐	☐	☐
23	Je me sens content(e) de moi.	☐	☐	☐	☐
24	Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être.	☐	☐	☐	☐
25	J'ai un sentiment d'échec.	☐	☐	☐	☐
26	Je me sens reposé(e).	☐	☐	☐	☐
27	J'ai tout mon sang-froid.	☐	☐	☐	☐
28	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.	☐	☐	☐	☐
29	Je m'inquiète à propos de choses sans importance.	☐	☐	☐	☐
30	Je suis heureux(se).	☐	☐	☐	☐
31	J'ai des pensées qui me perturbent.	☐	☐	☐	☐
32	Je manque de confiance en moi.	☐	☐	☐	☐
33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.	☐	☐	☐	☐
34	Je prends facilement des décisions.	☐	☐	☐	☐
35	Je me sens incompétent(e), pas à la hauteur.	☐	☐	☐	☐
36	Je suis satisfait(e).	☐	☐	☐	☐
37	Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.	☐	☐	☐	☐
38	Je prends les déceptions tellement à coeur que je les oublie difficilement.	☐	☐	☐	☐
39	Je suis une personne posée, solide,stable.	☐	☐	☐	☐
40	Je deviens tendu(e) et agité(e)quand je réfléchis à mes soucis.	☐	☐	☐	☐

(Spielberger)

Visite N° | | Date | | | | | | | |

ECHELLE D'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE (MARS)

Ce questionnaire consiste à mieux comprendre les difficultés liées à la prise de médicament. Votre aide nous sera précieuse pour mieux vous aider et améliorer, nous l'espérons, les résultats thérapeutiques.

Veuillez s'il vous plaît répondre à l'ensemble des questions en cochant la réponse qui correspond le mieux à votre comportement ou attitude vis à vis du traitement que vous preniez **durant la semaine précédente**.

	OUI	**NON**
[1] Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?		
[2] Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?		
[3] Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ?		
[4] Vous est il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant?		
[5] Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade.		
[6] Ce n'est pas naturel pour mon corps et mon esprit d'être équilibré par des médicaments.		
[7] Mes idées sont plus claires avec les médicaments.		
[8] En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber à nouveau malade.		
[9] Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie ».		
[10] Les médicaments me rendent lourd (e) et fatigué (e).		

Visite N° | | Date | | | | | | | | |

VOS OPINIONS SUR LE TROUBLE BIPOLAIRE

- Nous aimerions vous demander votre opinion personnelle concernant le trouble bipolaire
- Merci de répondre aux questions suivantes **en entourant le chiffre** qui décrit le mieux votre opinion concernant la manière dont vous vous sentez en ce moment

1. Dans quelle mesure votre trouble bipolaire affecte votre vie ?

Ne l'affecte pas du tout — **Affecte sévèrement ma vie**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Combien de temps pensez-vous que votre trouble bipolaire va continuer ?

Une très courte période — **Toujours**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3. Comment estimez-vous le contrôle que vous avez sur votre trouble bipolaire ?

Absolument aucun contrôle — **Contrôle considérable**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. Dans quelle mesure pensez-vous que votre traitement peut vous aider face à votre trouble bipolaire

Pas du tout — **Extrêmement aidant**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. Dans quelle mesure avez-vous des symptômes du trouble bipolaire ?

Aucun symptôme — **Beaucoup de symptômes sévères**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Visite N° | | Date | | | | | | | | |

6. Dans quelle mesure vous inquiétez-vous au sujet de votre trouble bipolaire?										
Pas du tout d'inquiétude ◄——————————————————————————————► **Inquiétude extrême**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

7. Dans quelle mesure comprenez-vous bien votre trouble bipolaire ?										
Pas de compréhension du tout ◄——————————————————————————————► **Compréhension très claire**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

8. Dans quelle mesure votre trouble bipolaire vous affecte t il émotionnellement ? (par exemple, vous rend-il en colère, effrayé, contrarié, peiné ?)										
Pas du tout affecté émotionnellement ◄——————————————————————————————► **Extrêmement affecté émotionnellement**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

9. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord avec votre diagnostic de trouble bipolaire ?										
Pas du tout d'accord ◄——————————————————————————————► **Totalement d'accord**										
0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

(adaptation MRC-PACKS, Pr Scott))

Visite N° | | Date | | | | | | | | |

QUESTIONNAIRE DE FONCTIONNEMENT SOCIAL (QFS)

Les questions suivantes évaluent votre fonctionnement social général au cours des deux dernières semaines. Il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. Lisez attentivement chacune des questions puis cochez la réponse appropriée.

ACTIVITES

Au cours de ces 2 dernières semaines à quelle fréquence avez-vous accompli l'une ou l'autre de ces activités (activités professionnelles, études, activités en atelier protégé ou dans une structure de soins, activités bénévoles, recherche d'emploi,...) ?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Une fois tous les 15 jours
- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) de la manière dont vous avez accompli ces activités au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

TACHES DE LA VIE QUOTIDIENNE

Au cours de ces 2 dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous réalisé l'une ou l'autre de ces tâches (ménage, achats, cuisine, éducation des enfants,...) ?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Une fois tous les 15 jours
- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) de la manière dont vous avez réalisé ces tâches au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

LOISIRS

Au cours de ces 2 dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous consacré du temps à vos loisirs (sport, activités artistiques ou culturelles, lecture, séance de cinéma,...) ?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Une fois tous les 15 jours

- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) des loisirs que vous avez eus au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

RELATIONS FAMILIALES ET DE COUPLE

Durant ces deux dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous eu des relations avec des membres de votre famille (parents, conjoint ou concubin, enfants, fratrie, cousins,...) ?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Une fois tous les 15 jours
- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) des relations que vous avez eues avec ces membres de votre famille au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

RELATIONS EXTRA-FAMILIALES

Au cours de ces deux dernières semaines, à quelle fréquences avez-vous eu des relations avec des personnes de votre entourage extra-familial (amis, voisins, partenaires sexuels occasionnels,...) ?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Une fois tous les 15 jours
- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) des relations que vous avez eues avec ces personnes de votre entourage extra-familial au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

GESTION FINANCIERE ET ADMINISTRATIVE

Au cours de ces deux dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous veillé à votre gestion financière et administrative (paiements, versements, classement,...)?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Un fois tous les 15 jours

- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) de la manière dont vous avez veillé à votre gestion financière et administrative au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

SANTE GENERALE

Au cours de ces deux dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous pris soin de votre santé générale (hygiène et présentation corporelle, alimentation, soins médicaux et dentaires de base,...) ?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Tous les 15 jours
- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) de la façon dont vous avez pris soin de votre santé générale au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

VIE COLLECTIVE ET INFORMATIONS

Au cours de ces deux dernières semaines, à quelle fréquence vous êtes vous tenu informé(e) et/ou avez-vous participé à la vie collective (participation à la vie politique, associative, culturelle de votre milieu de vie et information au sujet des actualités régionales et mondiales,...) ?

- ❑ Tous les jours
- ❑ Au moins deux fois par semaine
- ❑ Au moins une fois par semaine
- ❑ Une fois tous les 15 jours
- ❑ Jamais

Etes-vous satisfait(e) de la façon dont vous vous êtes tenu informé(e) et/ou avez participé à la vie collective au cours des 2 dernières semaines ?

- ❑ Très satisfait(e)
- ❑ Plutôt satisfait(e)
- ❑ Moyennement satisfait(e)
- ❑ Plutôt insatisfait(e)
- ❑ Très insatisfait(e)

(Weber Rouget & Zanello)

Visite N° | | Date | | | | | | | |

QUESTIONNAIRE DE COPING FACE AUX TROUBLES BIPOLAIRES

1. **Décrivez vos stratégies** pour vous adaptez au troubles bipolaires dont vous êtes atteints

1. Précisez l'intensité de malaise, de stress que suscite chez vous le trouble bipolaire:

1	2	3
Faible	**Moyen**	**Fort**

2. Indiquez pour chacune des stratégies suivantes, si oui ou non vous l'utilisez pour faire face à votre trouble bipolaire. Pour cela il suffit de cocher la case adéquate dans le tableau figurant à droite de la feuille. Vous avez le choix entre quatre réponses possibles (Oui, Plutôt Oui, Plutôt Non, Non).

Exemple :

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
J'ai essayé d'utiliser mes expériences passées pour résoudre le problème				

Visite N° | | Date | | | | | | | | |

Mettre une croix dans l'une des 4 cases, celle qui correspond le mieux à vos réactions à l'événement décrit ci-dessus.	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1. J'ai établi un plan d'action et je l'ai suivi.				
2. J'ai souhaité que la situation disparaisse ou finisse.				
3. J'ai parlé à quelqu'un de ce que je ressentais.				
4. Je me suis battu pour ce que je voulais.				
5. J'ai souhaité pouvoir changer ce qui est arrivé.				
6. J'ai sollicité l'aide d'un professionnel et j'ai fait ce qu'on m'a conseillé.				
7. J'ai changé positivement.				
8. Je me suis senti mal de ne pouvoir éviter le problème.				
9. J'ai demandé des conseils à une personne digne de respect et je les ai suivis.				
10. J'ai pris les choses une par une.				
11. J'ai espéré qu'un miracle se produirait.				
12. J'ai discuté avec quelqu'un pour en savoir plus au sujet de la situation.				
13. Je me suis concentré sur un aspect positif qui pourrait apparaître après.				
14. Je me suis culpabilisé.				
15. J'ai contenu (gardé pour moi) mes émotions.				
16. Je suis sorti plus fort de la situation.				
17. J'ai pensé à des choses irréelles ou fantastiques pour me sentir mieux.				
18. J'ai parlé avec quelqu'un qui pouvait agir concrètement au sujet du problème.				
19. J'ai changé des choses pour que tout puisse bien finir				
20. J'ai essayé de tout oublier.				
21. J'ai essayé de ne pas m'isoler.				
22. J'ai essayé de ne pas agir de manière précipitée ou de suivre la première idée.				
23. J'ai souhaité pouvoir changer d'attitude.				
24. J'ai accepté la sympathie et la compréhension de quelqu'un.				
25. J'ai trouvé une ou deux solutions au problème.				
26. Je me suis critiqué(e) ou sermonné(e).				
27. Je savais ce qu'il fallait faire, aussi j'ai redoublé d'efforts et j'ai fait tout mon possible pour y arriver.				

(adaptation W.C.C de Vitaliano et al.)

Visite N° | | Date | | | | | | | |

QUESTION SUR LA QUALITE DE VIE

Pour la question suivante, indiquez votre opinion en entourant le chiffre correspondant.

	Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne
1- Comment évaluez-vous votre qualité de vie ?	1	2	3	4	5

(adaptation WHOQOL-26)

Pauline FAVRE

PhD student | Cognitive sciences, Psychology, NeuroCognition

e-mail: pauline.favre@upmf-grenoble.fr

webpage: http://web.upmf-grenoble.fr/LPNC/membre_pauline_favre

phone : +33 (0)4 7682 3562

University Grenoble Alpes

Lab. of Psychology and NeuroCognition - CNRS UMR 5105

Bâtiment Sciences de l'Homme et Mathématiques, BP47, 38040 Grenoble Cedex 9, FRANCE

EDUCATIONAL BACKGROUND

Currently: PhD student in Cognitive Psychology (viva planned in December 2014)

Thesis title: Bipolar Disorders and Psychoeducation: Assessment by functional and anatomic neuroimaging

Grant: MENRT (French Ministry of National Education, Research and Technology)

Supervisor: Monica Baciu, MD (Neurology), PhD (Neurosciences), Professor at Grenoble University and member of the French University Institute

Co-supervisor: Mircea Polosan, MD (Psychiatry), PhD (Neurosciences), Psychiatrist in the Grenoble University Hospital

October-December 2013: "In-Doc" Research internship in the University of Cambridge (UK)

Institution: Dept. of Psychiatry, Behavioural and Cognitive Neuroscience Institute.

Supervisor: Dr Valerie Voon (MD, PhD)

2010-2011: Master 2 in Psychology, Specialty: Neuropsychology Research (UPMF, Grenoble)

2009-2010: Master 1 in Cognitive Psychology (UPMF, Grenoble)

2006-2009: License in Psychology (UPMF, Grenoble)

2005: Baccalaureate in Science (Biology), Academy of Grenoble, France

PUBLICATIONS

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. FMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. (2014). *Journal of affective disorders, 165*, 182-189.
doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.054

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., De Pourtalès, M.A., Fredembach, B., Garçon, S., Bougerol, T. & Polosan, M. Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. (2013). *Psychiatry Research: Neuroimaging, 214(3),* 285-295.
doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.07.007

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Perrin, A., Bougerol, T. & Polosan, M. Neuroanatomical predictors of the psychoeducation outcome in bipolar patients: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. (in revision).

Morris, L., Kundu, P., **Favre, P.**, Irvine, M., Harrison, N., Robbins, T., Daw, N., Bullmore, E. & Voon, V. Latent substrates of behavioural flexibility. (submitted).

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Baciu, M. Cerebral correlates of emotional conflict processing in euthymic bipolar patients: A functional MRI connectivity study. (in prep.).

Favre, P., Houenou, J., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. White-matter plasticity induced by psychoeducation in bipolar patients: A controlled diffusion tensor imaging study. (in prep.).

COMMUNICATIONS

Conferences Proceedings

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. Impaired Fronto-Limbic Connectivity in Euthymic Bipolar Patients: A Combined Resting-State / DTI Study. OHBM, Hamburg, Germany. *Human Brain Mapping*. 2014.

Favre, P., Baciu, M., Perrin, A., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. Neuroanatomical predictors of psychoeducation response in euthymic bipolar patients : A Voxel-Based Morphometric study. International Society for Bipolar Disorders, Seoul, South Korea. *Bipolar Disorders*. 2014**,** 16, 88-88.

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Baciu, M. Functional connectivity in euthymic bipolar patients: An fMRI resting-state study. 20th Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society, San Francisco, USA. *Journal of Cognitive Neurosciences*. 2013, 96-96.

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Baciu, M. Abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. *European Psychiatry*. 2013, 28(1): A1716.
doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(13)76698-7

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., De Pourtalès, M.A., Fredembach, B., Garçon, S., Bougerol, T. & Baciu, M. The psychoeducation modulates resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients: a preliminary study. *Brain Connectivity*. 2012, 2(4): A1-A156.
doi: http://dx.doi.org/10.1089/brain.2012.1500

Oral Communications

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. What can we learn with multimodal MRI ? Apport de l'IRM multimodal pour une vision intégrée du fonctionnement cognitif sain et pathologique : *exemple de l'étude de l'activité, de la connectivité et l'anatomie cérébrale dans la maladie bipolaire*. 5^{ième} rencontres du Pôle Cognition, Grenoble, France, Juin 2014.

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., De Pourtalès, M.A., Fredembach, B., Garçon, S., Bougerol, T. & Baciu, M. Psychoéducation et maladie bipolaire : Corrélats anatomofonctionnels avec IRMf. Journées de la recherche médicale, Grenoble, France, May 2012.

Pichat, C., Cousin, E., **Favre, P.**, Perrone-Bertolotti, M. & Baciu, M. Assessment of functional connectivity during fMRI resting-state: comparison of ROI- and ICA-based methods. Preliminary Result. Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, SFRMBM, Marseille, France, March 2012.

Posters in national and international conferences

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan. Etude de la connectivité cérébrale fonctionnelle et structurelle des régions fronto-limbique dans le trouble bipolaire. Journées de la recherche médicale, Grenoble, France, June 2014.

Perrin, A., **Favre, P.**, Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan. Prédicteurs neuroanatomiques de la réponse à la psychoéducation chez les patients bipolaires euthymiques : étude en IRM morphologique. Journées de la recherche médicale, Grenoble, France, June 2014.

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan. Etude de la connectivité cérébrale au repos chez les patients bipolaires euthymique. Journées de la recherche médicale, Grenoble, France, June 2013.

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Baciu, M. Frontal-amygdala alterations during emotional conflict processing in euthymic bipolar patients: a word-face Stroop fMRI study. 11ième Colloque de la Société des Neurosciences, Lyon, France, May 2013.

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., De Pourtalès, M.A., Fredembach, B., Garçon, S., Bougerol, T. & Baciu, M. Corrélats neurofonctionnels de la réponse à la psychoéducation chez les patients bipolaires stabilisés. Congrès de l'Encéphale, Paris, France, January 2012.

COLLABORATIONS

Dr Olivier David & Ms Astrid Kibleur	Grenoble Institute of Neurosciences, INSERM U836, Grenoble, France
Dr Josselin Houenou	Neurospin, CEA, Sacley & Hôpitaux Universitaires Mondor, INSERM U955, Creteil, France
Dr Sophie Achard	GIPSA lab, Grenoble, France
Dr. Shankland Rebecca	Inter-University Lab of Psychology (LIP), Grenoble, France

TEACHING

2012-2014 (128h): Teacher assistant in Psychology degree

Neuropsychology, 3rd degree; Lectures and tutorial classes (TC)

Cognitive psychology, 1st degree; TC

Statistics, 1st and 2nd degrees; TC

Psychology introduction, 1st degree; TC

Methodologies in social and human sciences, 1st degree; TC

Co-advising Master students:

Manon Commaret, Professional Master in Neuropsychology, (University of Savoie, Chambéry): *"Study of inter-hemispheric collaboration in bipolar patients"*, 2013-2014.

Alexandre Perrin, Medical intern and research Master student in Neuropsychology (CHU-UPMF, Grenoble): "*Evaluation of neuroanatomical markers of bipolar disorders with voxel-based morphometry (VBM-MRI)*", 2012-2014.

Lidwine Laurent, research Master student in Neuropsychology (UPMF, Grenoble): "*Evaluation of psychoeducation outcome in bipolar disorders with behavioural and neuroimaging approach (fMRI)"*, 2012-2013.

RESEARCH SKILLS

Experimental tasks design: Eprime software

Statistical analyses: Statistica and SPSS softwares

MRI analyses:

Functional neuroimaging (fMRI):

- Experimental design and programing;
- Data analysis with SPM (Matlab); experience with both block and event designs
- Visualization with Anatomist, MRIcron

Functional connectivity analyses (resting-state fMRI & PPI analyses):

- Seed-analysis with CONN (Matlab);
- ICA analysis with MELODICA (FSL) and GIFT (Matlab);
- Graph-Theory based analysis with CONN & Brain Connectivity Toolbox (Matlab);
- PPI analyses on SPM (matlab);

Pattern recognition analyses: PRoNTo (SPM toolbox on matlab)

Diffusion Tensor Imaging (DTI): Tract-Based Spatial statistics (TBSS, FSL)

Morphometry (MRI): Voxel-Based morphometry (DARTEL SPM and VBM8)

MRI images acquisition: Philips Achiveva TX scanner

Management of research projects (assistants' supervision and preparation of grants).

Presentation of findings at conferences

Manuscript preparation

OTHER

Trainings

Functional Brain Connectivity Course: Grenoble Institute of Neuroscience, France, September 2013.

JRFNI 2013: Inter-regional training in functional MRI and anatomical MRI, Grenoble Institute of Neuroscience, France, January 2013.

BrainVisa software: Use and application (NeuroSpin, CEA, Sacley, France), December 2011:.

Internship in Neuropsychology: University Hospital of Grenoble, (Grenoble, France). Supervisor: Mrs. Annick Charnallet (Neuropsychologist, PhD), Summer 2010.

Service Activities

PhD student representative (Lab. of Psychology and NeuroCognition)

Hobbies

Horse riding (Jumping)

Skiing; Hiking; Travelling; Cinema; Theatre; Music

Résumé

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie chronique de l'humeur, caractérisée par des perturbations du fonctionnement émotionnel et cognitif lors des périodes dépressives, maniaques, et intercritiques (euthymiques). L'essor récent des interventions psychosociales spécifiques, telles que la psychoéducation, dans la prise en charge du TB est dû à une efficacité considérable démontrée dans l'optimisation de la réponse et la stabilisation clinique des patients bipolaires (BP). L'objectif de cette thèse a été d'identifier le substrat cérébral, anatomique et fonctionnel, qui sous-tend (*i*) les troubles cognitifs et émotionnels persistants lors des périodes euthymiques, afin de dégager des marqueurs *traits* de la maladie ; (*ii*) l'amélioration symptomatique suite à l'application d'un programme de psychoéducation chez les patients BP. Nos résultats ont montré que le TB se caractérise par une dérégulation de l'activité et de la connectivité des régions préfrontales et limbiques, respectivement impliquées dans le contrôle cognitif et la génération/perception des émotions. Nous avons également mis en évidence, à la fois au repos et lors d'une tâche cognitivo-émotionnelle, une connectivité anormale chez les patients BP entre le « *default mode network* », qui sous-tend des processus mentaux égocentrés, et le « *task positive network* », qui est impliqué dans des processus cognitifs exocentrés. Suite à trois mois de psychoéducation, les anomalies d'activation fronto-limbique chez les patients BP étaient atténuées. De plus, la diffusivité au sein du faisceau unciné, qui relie ces régions, était améliorée. En outre, l'atteinte de la structure anatomique des régions fronto-limbiques ainsi que de leurs connexions, constituait un facteur prédictif de la réponse à la psychoéducation. L'ensemble de nos résultats suggèrent que les déficits de régulation émotionnelle et de contrôle attentionnel caractérisant le TB pourraient être modulés par l'amélioration du contrôle cognitif « top-down », induit par la participation à un programme de psychoéducation.

Mots-clés : Trouble bipolaire, psychoéducation, contrôle cognitif, émotions, IRMf, connectivité fonctionnelle, DTI, morphométrie, cortex préfrontal, système limbique.

Abstract

Bipolar disorder (BD) is a chronic mood disorder characterized by disturbances in emotional and cognitive processing during periods of depression, mania, and intercritical (euthymic) periods. Recently, the management of BD has been expanded by specific psychosocial interventions, such as psychoeducation, which showed high efficacy in improving BD symptoms. The aim of this thesis was to identify the anatomical and functional cerebral substrate related to (*i*) enduring cognitive and emotional impairments during euthymic periods, in order to identify *trait* markers of the disease; (*ii*) symptomatic improvement due to the participation in a psychoeducation program in BP patients. Our results showed that BD is characterized by dysregulation of the activity and the connectivity of prefrontal and limbic regions, responsible for the cognitive control and the generation/perception of emotions respectively. We also highlighted, both at rest and during a cognitive task, an abnormal cerebral connectivity between the "default mode network", which is involved in egocentric thought processes, and the "task positive network", which is involved in exocentric cognitive processes. After three months of psychoeducation, BD patients showed significant reduction of fronto-limbic abnormalities and better diffusivity along the uncinate fasciculus, which connects these regions. Furthermore, abnormalities of the anatomical structure of fronto-limbic regions, as well as of their connections, may be a predictor of psychoeducation outcome. We thus suggest that impairment of emotional regulation and attentional control that characterized BD could be modulated by the improvement of the "top-down" cognitive control induced by the participation in a psychoeducational program.

Keywords: Bipolar disorder, psychoeducation, cognitive control, emotions, fMRI, functional connectivity, DTI, morphometry, prefrontal cortex, limbic system.