

Année 2018/2019

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Valérian RAT**

Né(e) le 13/01/1990 à TOURS (37)

---

**Neurotransmission Dopaminergique dans le Trouble Bipolaire : Implications dans la physiopathologie, les caractéristiques cliniques du trouble et la réponse thérapeutique. Revue de la littérature**

---

Présentée et soutenue publiquement le **23 Octobre 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Wissam EL-HAGE, Psychiatrie Adultes, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie Adultes, Faculté de Médecine -Tours

Professeur Bénédicte GOHIER, Psychiatrie Adultes, CHU -Angers

Docteur Antoine BRAY, Psychiatrie Adultes, CHU -Tours

**Directeur de thèse : Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie Adultes, Faculté de Médecine -Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Dominique GOGA  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
POTIER Alain.....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUULT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie

IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
NICOGLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.  
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Wissam EL-HAGE, Président du Jury, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Bénédicte GOHIER, pour avoir pris le temps de juger ce travail et accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur Vincent CAMUS, pour avoir pris le temps de m'encadrer au cours de ce travail.

A Monsieur le Docteur Antoine BRAY, pour les conseils que vous m'avez apporté au cours de ma formation et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

## REMERCIEMENTS

A mes parents et grands-parents, pour m'avoir soutenu durant ces longues études.

A mon frère et à ma sœur, pour leur soutien malgré la distance.

A tout le reste de ma famille

A Matthieu LEMAIRE, Sélia EDWIGE, Marion MANIERE ainsi qu'aux autres médecins auprès desquels j'ai pu apprendre au cours de ma formation

A mes amis et co-internes : Simon, Isaure, Matthieu, Jocelyn, Emmanuelle, Jacques, Eléonore, François, Bertrand, Noémie, Kévin, Sophie, Jérémy, Maylis, Priscilla et tant d'autres.



## TABLE DES MATIÈRES

I-INTRODUCTION	11
II-MÉTHODE DE RECHERCHE	13
II.1-Modalités d'analyse des résultats des études.	13
II.2-Stratégie de recherche	13
II.3-Critères d'exclusion	14
III-OUTILS D'ÉTUDE DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE	15
III.1-La synthèse dopaminergique	15
III.2-Le catabolisme de la dopamine	15
III.3-Le transporteur de la dopamine	16
III.4-Les récepteurs dopaminergiques	16
IV-RÉSULTATS	18
V-RELATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES	20
V.1-La synthèse dopaminergique	20
V.2-Catabolisme de la dopamine	23
V.2.1-Influence de l'activité de COMT	23
V.2.2-La régulation épigénétique	24
V.2.3-Le polymorphisme Val158Met	25
V.2.4-Les autres polymorphismes	35
V.3-Le transporteur de la dopamine	35
V.5-Les Récepteurs dopaminergiques	43
V.5.1-Le récepteur dopaminergique D1	43
V.5.2-Le récepteur dopaminergique D2	47
V.5.3-Le récepteur dopaminergique D3	51
V.5.4-Le récepteur dopaminergique D4	54
V.5.5-Le récepteur dopaminergique D5	57
VI-SÉVÉRITÉ ET RÉCURRENCE DES ÉPISODES	58
VI.1-La synthèse dopaminergique	58
VI.2-Le catabolisme de la dopamine	58
VI.2.1-La sévérité des épisodes	58
VI.2.2-La fréquence des épisodes	61
VII-AGE DE DÉBUT DES TROUBLES	64
VIII-LA SYMPTOMATOLOGIE COGNITIVE	66

VIII.1-Le catabolisme de la dopamine	66
VIII.2-Les récepteurs dopaminergiques	69
IX-LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE	70
IX.1-La synthèse dopaminergique	70
IX.2-Le catabolisme de la dopamine	71
IX.3-Les récepteurs de la dopamine	72
X-DISCUSSION	74
X.1-La physiopathologie du trouble	74
X.2-Les implications cliniques	78
X.3-La réponse thérapeutique	80
XI-CONCLUSION	83
XII-BIBLIOGRAPHIE	84

#### TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : études réalisées autour de la DOPA Décarboxylase	22
Tableau 2 : études d'association de Val158Met	30
Tableau 2 : études d'association de Val158Met (suite)	31
Tableau 3 : Méta-analyses pour Val158Met	34
Tableau 4 : études d'association de DAT1	39
Tableau 5 : études de neuro-imagerie de DAT	42
Tableau 6 : études d'association de DRD1	46
Tableau 7 : études d'association de DRD2	49
Tableau 8 : études d'association de DRD3	52
Tableau 9 : études d'association de DRD4	56

#### TABLE DES FIGURES

Figure IV-1 : Flow-Chart	19
--------------------------	----

## I-INTRODUCTION

Le Trouble Bipolaire est un Trouble de l'humeur fréquent, dont la prévalence sur la vie entière est estimée selon les études de 1 % selon le National Health Institute [1] à 4 % (Ashok et al, 2017). Ce trouble est caractérisé par l'alternance au cours de l'évolution du trouble d'épisodes d'exaltation de l'humeur, pouvant entrer dans le cadre d'un épisode maniaque ou hypomaniaque, et des épisodes de baisse de l'humeur ou dépressifs (Rapport de la HAS, 2014).

Depuis la caractérisation de ce trouble par Kraepelin (Öngür et al, 2017) et sa distinction vis-à-vis de la Schizophrénie, plusieurs auteurs se sont intéressés à la physiopathologie de ce trouble.

Si le système dopaminergique a été particulièrement étudié, notamment dans la physiopathologie de la Schizophrénie dans le cadre de l'hypothèse dopaminergique de la Schizophrénie, l'hypothèse d'une implication des Catécholamines dans le Trouble Bipolaire, et plus précisément de la Norépinephrine, a longtemps été privilégiée (Cookson, 2013).

Plusieurs auteurs ont cependant postulé par la suite l'implication de la Dopamine dans sa physiopathologie, menant ainsi à l'hypothèse dopaminergique du Trouble Bipolaire [2][5].

Cette hypothèse était sous-tendue par plusieurs constats, et notamment de celui de l'efficacité clinique des antipsychotiques [2], et plus précisément celle de certains antipsychotiques spécifiques des récepteurs dopaminergiques (Gerner et al, 1976)[5]. De plus, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'efficacité potentielle des agonistes dopaminergiques dans la dépression, rapportant pour certains auteurs une efficacité clinique (Szmulewicz et al, 2017).

Ces constats cliniques ont ainsi amené à l'hypothèse dopaminergique du Trouble Bipolaire.

Cette hypothèse a amené à évoquer une possible majoration de la transmission dopaminergique dans les mécanismes responsables des épisodes maniaques, tandis qu'une réduction de la transmission de la dopamine pourrait être impliquée dans celle des épisodes dépressifs [2]

Les mécanismes selon lesquels la neurotransmission dopaminergique influence le Trouble Bipolaire font cependant toujours l'objet d'études, aux résultats parfois contradictoires. L'objectif de cette thèse était donc d'effectuer une revue de la littérature des différentes composantes du système dopaminergique et de leur impact sur le Trouble Bipolaire. Les composantes choisies étaient ici la synthèse de la dopamine, la régulation de la concentration synaptique par le transporteur de la dopamine (DAT) et la Catechol-O-méthyltransferase (COMT) et les différents récepteurs dopaminergiques. L'impact du Transporteur Vésiculaire des Monoamines n'a pas été inclus dans cette revue du fait du nombre restreint d'études à son sujet (Nikolaus et al, 2017).

Les modalités selon lesquelles ces différentes composantes seraient susceptibles d'interagir avec le Trouble Bipolaire étaient quant à elles la présence d'une relation physiopathologique, l'impact sur la sévérité des symptômes, la fréquence des récurrences, l'âge de début des troubles et la réponse thérapeutique.

## II-MÉTHODE DE RECHERCHE DES ÉTUDES

### II.1-Modalités d'analyse des résultats des études.

Plusieurs points ont été définis afin d'essayer de répondre à la question de l'influence du système dopaminergique sur le trouble bipolaire.

Le premier point a été celui des liens physiopathologiques entre ces deux troubles, avec notamment la place des études d'association entre les différents acteurs de la neurotransmission et le trouble.

Le deuxième point a été l'incidence sur l'évolution du trouble, et plus précisément sur l'âge de début des troubles, la récurrence des épisodes dépressifs et maniaques, et la sévérités de ces épisodes, notamment évaluée par la présence de symptômes psychotiques.

Le troisième point a été la présence de symptômes cognitifs et émotionnels lors des phases euthymiques du trouble.

Enfin, le dernier point considéré a été sur l'incidence de ce système dopaminergique sur la réponse thérapeutique des patients.

### II.2-Stratégie de recherche

Cette revue de la littérature a été réalisée entre septembre 2018 et juillet 2019 en recherchant les articles dont le sujet était les liens entre la neurotransmission dopaminergique et le trouble bipolaire.

La sélection des mots-clés utilisés pour cette revue a été effectuée en deux étapes.

La première recherche a consisté à rechercher dans plusieurs bases de données de la littérature scientifique les articles qui étaient retrouvés lors de l'utilisation des mots clés suivants : « Bipolar disorder » [All Fields] AND « dopamine ».

La deuxième étape consistait à réitérer cette recherche en utilisant cette fois comme mots clés les noms de plusieurs acteurs de la neurotransmission dopaminergique.

Cette deuxième sélection donnait ainsi comme formules de recherche :

- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «L DOPA»[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND « COMT »[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «Dopamine transporter»[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «L-DOPA»[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «DRD1»[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «DRD2 »[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «DRD3 »[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «DRD4 »[All Fields]
- « Bipolar disorder »[All Fields] AND «DRD5 »[All Fields]

Pour cette étude, les banques de données utilisées furent PUBMED et COCHRANE Library.

### II.3-Critères d'exclusion

à partir de cette première stratégie de recherche, les articles étaient exclus si :

- Le trouble bipolaire ne faisait pas partie des troubles considérés dans l'étude.
- L'article ne traitait pas du système dopaminergique
- Les études n'étaient pas réalisées chez des humains
- Une maladie touchant le système dopaminergique était comorbide
- Aucun résumé ou article n'était disponible
- L'article avait été retiré par les auteurs ou la revue.
- L'article ne répondait pas à l'une des questions posées

### III-OUTILS D'ÉTUDE DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

#### III.1-La synthèse dopaminergique

La Dopamine est synthétisée dans les neurones dopaminergiques à partir de la L-Dihydroxyphénylalanine, via l'action de la L-DOPA-Décarboxylase ou DDC (Børglum, 1999 ; Christenson et al, 1972), dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 7, en 7p11 (Scherer et al, 1992).

Les premières études sur ce sujet se sont intéressées aux associations potentielles entre le Trouble Bipolaire et des polymorphismes de la L-DOPA-Décarboxylase, dont l'un des rôles est notamment la synthèse de la Dopamine à partir de la L-Dihydroxyphénylalanine. L'un des outils d'étude de la synthèse de la dopamine est le radiotracteur la 6-Fluoro-[18F]-dihydroxyphénylalanine ou [18F]-FDOPA.

#### III.2-Le catabolisme de la dopamine

Le catabolisme de la dopamine a également fait l'objet d'études, et notamment autour de COMT, qui catabolise les catécholamines dont la dopamine synaptique. Le gène de COMT est localisé au niveau du locus 22q11, et il a été montré que plusieurs de ses polymorphismes influencent l'activité de cette enzyme, avec une expression différente selon les tissus considérés. Selon le promoteur du gène utilisé, la transcription puis la traduction peuvent donner deux protéines aux propriétés différentes, M-COMT qui serait exprimée principalement dans les neurones et S-COMT qui est exprimée dans les autres organes (Chen et al, 2004).

Plusieurs polymorphismes de ce gène ont également été caractérisés, notamment via leur influence sur l'activité de cette enzyme.

Le polymorphisme rs4680 a été particulièrement étudié. Il est caractérisé par une substitution d'une Méthionine (Met) à une Valine (Val) en position 108 sur S-COMT ou 158 sur M-COMT, ce qui amène à le retrouver également sous la dénomination Val158Met (Chen et al, 2004). L'action de ce polymorphisme sur l'activité enzymatique de COMT a fait l'objet de plusieurs études. Parmi celles-ci, l'étude de Chen, réalisée en post mortem sur des extraits de Cortex Dorso-Latéro-Pariéto-Frontal (DLPFC) a en effet retrouvé une activité relative de COMT significativement plus importante, respectivement de 38 % et 9 % chez les groupes présentant les

polymorphismes Val/Val et Val/Met par rapport à celui présentant le polymorphisme Met/Met pour le polymorphisme rs4680.

Ces constats ont amené plusieurs auteurs à étudier l'influence de ces polymorphismes géniques sur la physiopathologie de plusieurs troubles psychiatriques, dont le Trouble Bipolaire, et en particulier sur symptomatologie (Murphy et Wyatt, 1975).

### III.3-Le transporteur de la dopamine

Le transporteur de la dopamine est codé par le gène DAT1, localisé sur le bras long du chromosome 5 en 5p15.3 (Huang et al, 2015). ce transporteur est localisé en présynaptique, où il régule la neurotransmission dopaminergique en recaptant la dopamine synaptique (Keikhaee et al, 2005), ce qui a amené plusieurs auteurs à évoquer un rôle potentiel dans les déséquilibres de la transmission dopaminergique, et dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire.

Une méthode indirecte d'évaluation de l'activité du Transporteur de la Dopamine est l'utilisation en neuro-imagerie fonctionnelle de radiotraceurs spécifiques, et de quantifier le potentiel de fixation de ce radiotraceur. Plusieurs radiotraceurs existent pour quantifier ce transporteur, comme le [ $Tc^{99m}$ ]-TRODAT ou encore le [ $I^{123}$ ]-FP-CIT.

### III.4-Les récepteurs dopaminergiques

Plusieurs récepteurs de la dopamine ont été identifiés. La revue de Giros (Giros, 1991) mentionne les 5 gènes actuellement identifiés et localisés.

Parmi ceux-ci, se trouvent :

le récepteur D1 (DRD1), localisé sur le bras court du chromosome 5 en 5q31-34 (Severino et al, 2005), qui fut l'un des Le récepteur est l'un des premiers identifiés.

Le récepteur D2 (DRD2), localisé sur le bras court du chromosome en 11q23-24 (Serretti et al, 1999).

Le récepteur D3 (DRD3) localisé sur le bras court du chromosomes 3 , en 3q13.3.

Le récepteur D4 (DRD4), localisé sur le bras long du chromosome 11.

Le récepteur D5 (DRD5) a quant à lui été identifié et localisé sur le bras long du chromosome 5p15.1-3 (Eubanks et al, 1992).



L'interaction de ces récepteurs avec la dopamine synaptique et le fait qu'ils soient considérés comme une cible thérapeutique des neuroleptiques a amené à questionner leur rôle dans la physiopathologie des troubles psychotiques, ainsi que dans celle du Trouble Bipolaire.

Une méthode de quantification *in vivo* de ces récepteurs est l'utilisation de radiotraceurs spécifiques, et d'en mesurer le potentiel de fixation.

Parmi les radiotraceurs utilisés, peuvent être cités le [ $^{11}\text{C}$ ] SCH23390 pour les récepteurs DRD1 et le [ $^{11}\text{C}$ ] *N*-methylspiperone ou [ $^{11}\text{C}$ ]-NMSP pour les récepteurs DRD2.

## IV-RÉSULTATS

À partir des bases de données utilisées, 1320 études furent obtenues à l'issue de la première étape de sélection selon la répartition suivante :

1224 dans la base de données PUBMED.

159 dans la base de donnée COCHRANE, dont 63 étaient communes à la base de données PUBMED.

La deuxième étape de sélection a permis d'obtenir

L DOPA : 31 études dans la base PUBMED et 7 dans la base COCHRANE

DAT : 98 études dans la base PUBMED et 27 dans la base COCHRANE

DRD1 : 28 études dans la base PUBMED et 10 dans la base COCHRANE

DRD2 : 74 études dans la base PUBMED et 72 dans la base COCHRANE

DRD3 : 50 études dans la base PUBMED et 48 dans la base COCHRANE

DRD4 : 61 études dans la base PUBMED et 0 dans la base COCHRANE

DRD5 : 11 études dans la base PUBMED et 1 dans la base COCHRANE

Après exclusion de études en utilisant les critères d'exclusion définis précédemment, il était retenu un nombre de 140 études, comme montré dans montré sur la figure IV-1

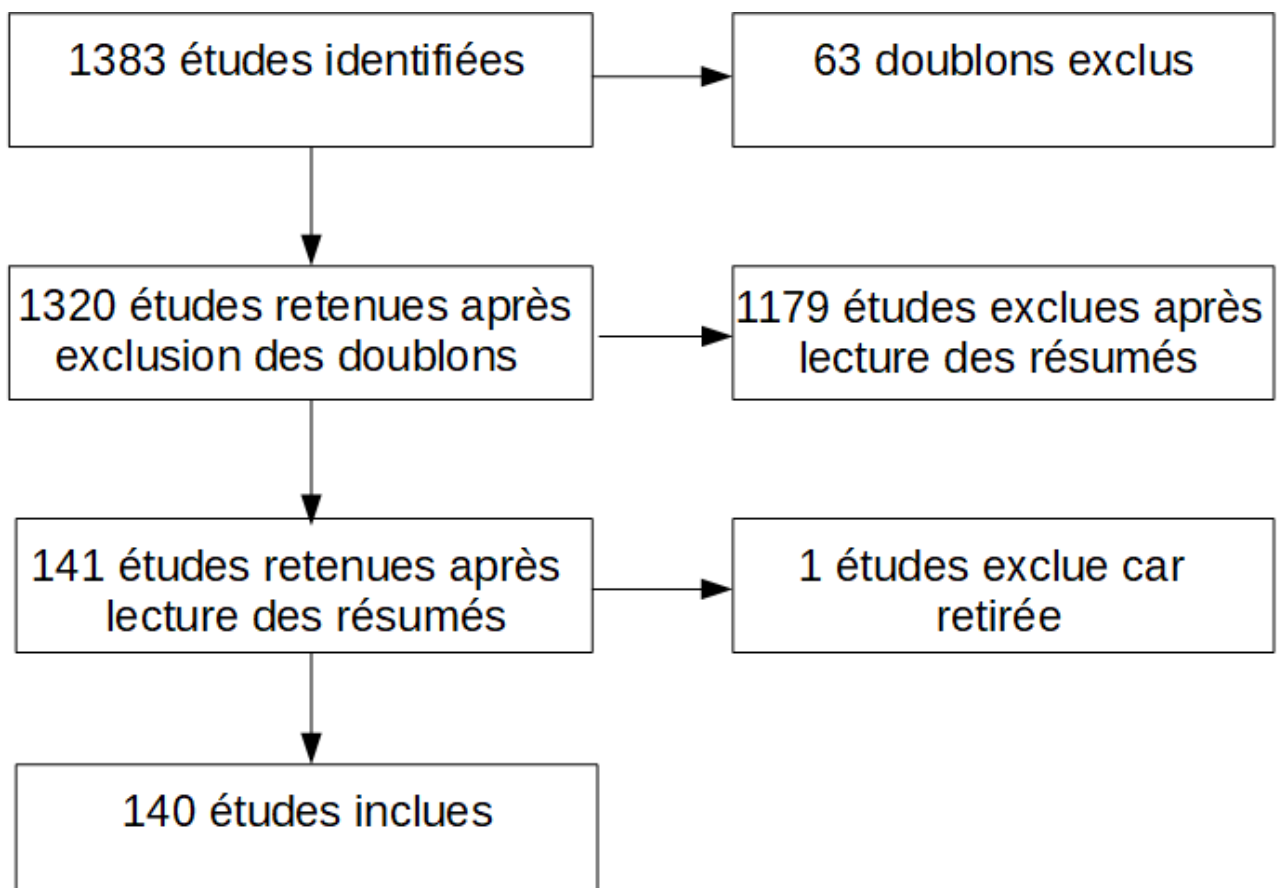


Figure IV-1 : Flow-Chart

## V-RELATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

### V.1-La synthèse dopaminergique

Les liens entre la synthèse dopaminergique et le Trouble Bipolaire ont fait l'objet de plusieurs études, celles-ci mesurant notamment l'association entre le trouble et plusieurs de ses polymorphismes. L'ensemble de ces études étaient mentionnées dans le tableau 1.

L'étude d'association de Børglum [9] s'est intéressée aux liens entre la synthèse dopaminergique et le trouble bipolaire chez 192 patients atteints de trouble bipolaire, dont 93 correspondant à un type I.

Après séquençage de la région correspondant au gène de la DDC, les auteurs ont identifié deux polymorphismes. La première variation retrouvée correspondait à la délétion de 4 nucléotides, correspondant à une séquence G-A-G-A, localisés en position 722 à 725 dans l'exon 1. La deuxième correspondait à la délétion d'un nucléotide Guanine en position 100, ce site ayant été identifié comme le début de la partie transcrite du gène par de précédents auteurs, cités dans cette étude (Le Van Thai et al, 1993).

Si les auteurs ne retrouvaient pas d'association significative entre la première variation identifiée et le Trouble Bipolaire ( $p = 0,133$ ), la deuxième variation était significativement plus fréquente dans la population de patients atteints de Trouble Bipolaire. L'Odd Ratio (OR) mesuré de l'allèle y était en effet de 1,48 ( $p = 0,037$ ) par rapport aux sujets contrôles.

Les auteurs mettaient en parallèle de ceux d'une étude précédente (Ewald et al, 1995), qui n'avait pas cependant retrouvé d'association entre le gène de la DDC et le Trouble Bipolaire, cette dernière ayant cependant considéré l'association chez des patients atteints de dépression bipolaire.

Les auteurs avaient également comparé ces résultats à ceux mesurés chez des patients atteints d'épisode dépressif majeur. Celle-ci était inférieure à celle mesurée chez les sujets contrôles (6,3 % contre 9,4%), sans être cependant statistiquement significative ( $p = 0,341$ ).

Une autre étude de ces mêmes variants, réalisée par Jahnes (Jahnes et al, 2002), n'a cependant pas réussi à répliquer les résultats de l'étude de Børglum[9].

Cette étude incluait 228 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 208 de type I et 20 de type II. La prévalence des deux variants était ensuite comparée à celle mesurée chez 183 sujets atteints d'épisode dépressif majeur et 234 sujets contrôles.

Les auteurs n'ont ici pas réussi à mettre en avant de différence significative d'association entre les groupes considérés ( $p > 0,14$ ).

Une troisième étude de ces deux polymorphismes (Børglum et al, 2003), a essayé de répliquer les résultats de l'étude de 1999, en incluant cette fois les résultats d'un troisième centre en Écosse.

Si les résultats concernant le premier polymorphisme étaient similaires, cette étude ne retrouvait ici plus d'association significative entre le deuxième polymorphisme et le Trouble Bipolaire.

Lorsque la population d'étude considérée était cependant restreinte aux patients ayant des apparentés partageant le même trouble, les auteurs retrouvaient une transmission plus importante de l'allèle porteur de la première délétion ( $p = 0,006$ ). Celle-ci n'était cependant retrouvée que pour l'allèle transmis chez le père.

Les données de ces études génétiques sur le gène de la DDC dans le Trouble bipolaire n'ont ainsi pas pu mettre en avant de prévalence accrue de polymorphismes chez les patients atteints de Trouble Bipolaire. Parmi ces études, une seule d'entre elle montrait des différences significatives [9].

L'autre moyen d'étude de la synthèse dopaminergique utilisé est l'imagerie fonctionnelle utilisant la [18F]-FDOPA. Deux études ont utilisé ce radiotracteur et mesuré la fixation striatale chez des patients atteints de Trouble Bipolaire.

La première étude (Yatham et al, 2002) comparait la fixation de la [18F]-FDOPA chez 13 patients présentant un épisode maniaque sans symptômes psychotiques par rapport à un groupe de 13 sujets contrôles. Cette comparaison était réalisée au niveau de l'ensemble du striatum, comprenant le striatum ventral et le striatum mésolimbique, et effectuée avant et entre 2 et 6 semaines après l'introduction d'un traitement thermorégulateur par Divalproate de Sodium.

Ici, les auteurs n'ont cependant pas mis en évidence de différence statistiquement significative de la fixation de la [18F]-FDOPA entre les sujets présentant un épisode maniaque et les sujets contrôles.

La deuxième étude (Jauhar et al, 2017) incluait 22 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 16 présentaient un épisode maniaque, et comparait ce groupe de patients à un groupe de patients atteints de schizophrénie et à un groupe de sujets contrôles.

Lorsque la fixation striatale des sujets du groupe Bipolaire était comparée à celle des sujets du groupe Contrôle, les auteurs retrouvaient une augmentation significative de la fixation de la [18F]-FDOPA, que celle-ci soit mesurée au niveau de l'ensemble du striatum ( $p = 0,002$ ) ou dans ses différentes composantes.

études	Type d'étude	Nombre de patients (type I / type II)	Résultats de l'étude
Børglum et al, 1999	Polymorphismes de la L-DOPA	192 (ND / ND)	OR =1,48 (p = 0,037) pour -100G
Jahnes et al, 2002	Polymorphismes de la L-DOPA	228(208/20)	Résultats non significatifs
Yatham et al, 2002	BP du [18F]-FDOPA	13 (13/0)	Résultats non significatifs
Jauhar et al, 2017	BP du [18F]-FDOPA	22(16/ND)	Augmentation de fixation striatale (p = 0,002)

Tableau 1 : études réalisées autour de la DOPA Décarboxylase

Les résultats étaient obtenus ici en considérant l'ensemble des patients atteints de Trouble Bipolaire inclus. De plus, lorsque ces résultats étaient comparés à ceux mesurés chez les patients atteints de Schizophrénie, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative de fixation ( $p = 0,73$ ).

## V.2-Catabolisme de la dopamine

### V.2.1-Influence de l'activité de COMT

Les liens entre COMT et le Trouble Bipolaire ont été initialement questionnés au travers de la mesure de l'activité de cette enzyme en intra-érythrocytaire.

Parmi les études sur le sujet, celle de Fährdrich (Fährdrich et al, 1980) mesurait l'activité de COMT en intra-érythrocytaire chez des patients présentant différents troubles mentaux, sans cependant considérer les différents polymorphismes de celui-ci.

Cette étude incluait 19 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 10 patients présentant un épisode maniaque et 9 patients présentant un épisode de dépression bipolaire. Si cette étude retrouvait contrairement aux précédentes études citées une activité significativement plus importante de COMT chez les sujets atteints de trouble bipolaire, Ils attribuaient toutefois la différence mesurée aux caractéristiques de l'échantillon des patients.

Les auteurs comparaient ces résultats à ceux de précédentes études sur ce sujet. Ils mentionnaient ainsi parmi ces études celles de Dunner (Dunner et al, 1971 ; Dunner et al, 1976), dans lesquelles les auteurs avaient mesuré l'activité de COMT en intra-érythrocytaire chez des patients atteints de différents troubles psychiatriques et comparés à des sujets contrôles. Pour le trouble bipolaire, il n'était pas retrouvé de différence significative, que cela soit vis-à-vis des sujets contrôles pour les sujets masculins ou vis-à-vis des autres Troubles psychiatriques comme la dépression unipolaire ou la schizophrénie. Des différences étaient cependant significatives chez les femmes incluses dans l'étude vis-à-vis des sujets contrôles et de la schizophrénie, avec une activité inférieure de COMT en intra-érythrocytaire. Ces résultats n'étaient cependant pas répliqués par la deuxième étude de Dunner [27], et ce malgré un effectif plus important de sujets (184 contre 88).

Une autre étude mentionnée par Fährdrich est celle de Ebstein (Ebstein et al, 1976), qui mesurait également l'activité de COMT en intra-érythrocytaire. Cette étude, selon les auteurs, ne

retrouvait pas non plus de différence significative d'activité de COMT entre les épisodes maniaques et dépressifs et les sujets contrôles.

L'étude de Tunbridge (Tunbridge et al, 2004), réalisée en post-mortem, a quantifié l'expression de COMT au niveau de plusieurs régions cérébrales, dont le cortex dorso-latéro-frontal, chez des patients atteints de Trouble Bipolaire, de schizophrénie, de dépression majeure et des sujets contrôles, et ont étudié l'impact de plusieurs polymorphismes sur la quantité de transcrit, dont -287 A/G et Val158Met.

Les auteurs ne montraient pas de différence significative de quantité de transcrit de COMT dans cette région, et ce pour l'ensemble des diagnostics étudiés. De même, lorsque les génotypes de COMT étaient considérés, il n'était pas montré d'association significative avec la quantité de transcrit mesurée ou avec le diagnostic.

#### V.2.2-La régulation épigénétique

L'étude de Abdolmaleky (Abdolmaleky et al, 2006) a comparé le niveau de méthylation du promoteur de forme MB-COMT entre une population contrôle et plusieurs populations de patients atteints de troubles psychiatriques, dont le trouble bipolaire et la schizophrénie.

Si les auteurs retrouvaient une hypométhylation du promoteur significativement plus marquée dans le Lobe Frontal des sujets du groupe bipolaire ( $p = 0,008$ ) par rapport aux sujets contrôles, cette différence était davantage expliquée par une baisse de la méthylation au niveau du Lobe Frontal Gauche ( $p = 0,002$ ), aucune différence statistiquement significative n'étant retrouvée au niveau du Lobe Frontal Droit ( $p = 0,350$ ). Ces résultats étant similaires à ceux obtenus pour les patients du groupe Schizophrénie, les auteurs postulaient que les différences étaient probablement secondaires à d'autres atteintes localisées au niveau du Lobe Frontal Gauche.

L'analyse du polymorphisme Val158Met fut également réalisée par les auteurs, avec cependant des résultats différents de ceux d'études précédentes. En effet, les auteurs retrouvaient une prévalence significativement moins importante de l'allèle Valine dans la population de sujets contrôles par rapport aux patients du groupe Bipolaire ( $p = 0,04$ ), tandis que l'allèle Méthionine était significativement plus prévalent dans la population des sujets contrôles ( $p = 0,04$ ), résultats que les auteurs relativisaient, évoquant un possible effet en lien avec la taille de l'échantillon d'étude.

Une autre étude a essayé de répliquer ces résultats. Nohesara (Nohesara et al, 2011) a évalué la méthylation du promoteur de MB-COMT dans la salive de patients atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire et l'a comparé à celle de sujets contrôles. Ainsi, les auteurs retrouvaient un niveau



de méthylation plus faible chez les patients atteints de schizophrénie et ceux atteints de trouble bipolaire, sans mettre en avant de différence significative entre ces deux derniers groupes. Ces résultats amenaient à postuler que l'hypométhylation retrouvée, et par conséquent l'augmentation de l'expression de MB-COMT, pourrait être à l'origine des dysfonctions cognitives retrouvées dans plusieurs études.

### V.2.3-Le polymorphisme Val158Met

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence potentielle du polymorphisme rs4680 sur le trouble bipolaire, avec toutefois des résultats contradictoires entre les études, ainsi que montré dans la revue de Szczepankiewicz (Szczepankiewicz, 2013).

Parmi les études retrouvant une association significative se trouvaient les études suivantes.

L'étude de Li (Li et al, 1997), retrouvait une association significative entre le Trouble bipolaire et le polymorphisme rs4680 ( $p=0,01$ ) chez une population de 93 Chinois Han atteints de Trouble Bipolaire vis-à-vis de 98 sujets contrôles.

Celle de Mynett-Johnson (Mynett-Johnson et al, 1998), réalisée chez 60 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I, ne retrouvait une association significative que chez les sujets de sexe féminin.

L'étude de Soronen (Soronon et al, 2008) fut réalisée sur 2 phases, au cours desquelles les patients étaient répartis entre le groupe du Spectre du Trouble Bipolaire et les Troubles Psychotiques. La première phase comprenait 63 familles, représentant 362 individus. La deuxième phase comprenait les sujets de la phase 1 ainsi que 361 patients supplémentaires originaires de 117 familles. La deuxième phase comprenait cette fois 214 sujets atteints de Trouble Bipolaire 1, 5 patients de type 2, et 2 patients de cyclothymie. Il faut cependant noter que les patients atteints de Trouble Bipolaire de type 1 avec des symptômes psychotiques étaient inclus dans le groupe des Troubles Psychotiques et non du Spectre du Trouble Bipolaire. Cette étude retrouvait une association significative pour rs4680 dans le groupe Bipolaire lors de l'utilisation de l'échantillon complet ( $p = 0,046$ ).

L'étude de Lee (Lee et al, 2011) s'est intéressée à l'influence selon le type de trouble bipolaire. Cette étude incluait 205 patients atteints de trouble bipolaire de type I et 270 de trouble

bipolaire de type II. Les auteurs retrouvaient une association entre rs4680 et le trouble bipolaire de type 1 ( $p = 0,006$ ), la prévalence de l'allèle Met et du génotype Met/Met y étant significativement plus importante par rapport aux sujets contrôles.

Ces résultats n'étaient cependant pas significatifs pour le groupe Bipolaire de type 2 ( $p = 0,079$  ;  $p = 0,2$ ).

Une autre étude (Massat et al, 2011), incluant 147 patients atteints de Trouble Bipolaire pour essayer de répliquer les résultats de la précédente étude, et retrouvait également une association significative entre les génotypes de rs4680 et le trouble bipolaire ( $p = 0,02$ ).

L'étude d'Ahmadi (Ahmadi et al, 2018) a mesuré la répartition des allèles pour deux polymorphismes de COMT, dont rs4680. Ceux-ci étaient significativement associés au trouble bipolaire ( $p = 0,02$ ), mais également pour dans la schizophrénie par rapport aux sujets contrôles.

Ces résultats ont cependant été contredits par plusieurs études.

L'étude de Gutiérrez (Gutiérrez et al, 1997), réalisée chez 88 patients atteints de trouble bipolaire et 113 sujets contrôles ne retrouvait pas de différence significative de prévalence pour les génotypes de rs4680. ( $p = 0,94$ ).

L'étude de Lachman (Lachman et al, 1996) ne retrouvait pas non plus d'association statistiquement significative chez les 63 patients inclus.

L'étude de Kunugi (Kunugi et al, 1997), réalisée chez 107 patients atteints de Trouble Bipolaire, 62 patients atteints de Dépression unipolaire et 121 sujets contrôles, ne retrouvait pas de différence significative concernant le génotype de COMT, ni la distribution des différents allèles.

L'étude de Shifman (Shifman et al, 2004) s'est intéressée à plusieurs polymorphismes de COMT dans la schizophrénie et dans le trouble bipolaire de type 1 au sein d'une population de juifs ashkénazes, sans retrouver d'association significative entre le trouble et le polymorphisme Val158Met ( $p = 0,093$ ).

Si la prévalence de l'allèle Val158 semblait plus importante dans la population de patients avec le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé, cette tendance n'était pas significative.

L'étude de Serretti (Serretti et al, 2004) comparait des variants de plusieurs gènes impliqués dans la régulation de la neurotransmission dopaminergique chez des patients atteints de Trouble bipolaire et leur influence quant à la survenue d'épisodes maniaques et hypomaniaques induits par les antidépresseurs. Les auteurs ont ainsi inclus 169 patients ayant présenté un virage maniaque ou hypomaniaque sous antidépresseur et 247 sujets contrôles sélectionnés aléatoirement parmi une population de patients atteints de trouble bipolaire.

Parmi les gènes considérés, les auteurs se sont intéressés à au variant Val158Met de COMT,. Ceux-ci ne retrouvaient pas de différence significative en terme de prévalence des différents génotypes ( $p = 0,66$ ), ni pour les fréquences des allèles ( $p = 0,35$ ) entre les patients ayant présenté des virages et les autres.

L'étude de Funke (Funke et al, 2005) comprenait 82 patients atteints de Trouble Bipolaire, 196 patients atteints de schizophrénie, 62 de trouble schizo-affectif, 30 d'épisode dépressif majeur et 467 sujets contrôles.

Les auteurs ont séquencé le génome des individus pour 4 polymorphismes de COMT, sans retrouver de différence significative pour rs4680 ( $p = 0,058$ ).

L'étude de Prata (Prata et al, 2006) a séquencé plusieurs gènes pour lesquels plusieurs études d'association antérieures avaient retrouvé un lien significatif avec le Trouble Bipolaire, dont COMT. Cette étude, réalisée chez 213 sujets ayant reçu un diagnostic de Trouble Bipolaire de type 1 et 197 sujets contrôles, ne retrouvait pas d'association significative pour le polymorphisme rs4680.

L'étude de Van Den Bogaert (Van Den Bogaert et al, 2006), incluant 182 patients atteints de Trouble Bipolaire d'origine suédoise, a comparé la prévalence des allèles de trois polymorphismes, respectivement de COMT, DRD3 et du Transporteur de la Sérotonine. Les auteurs ne retrouvaient ici pas de différence significative pour les fréquences de l'allèle A de Val158Met entre les sujets du groupe Bipolaire et ceux du groupe Contrôle ( $p = 0,6$ ). Les auteurs ne retrouvaient pas non plus d'influence significative lorsqu'ils considéraient les interactions entre ces trois polymorphismes.

L'étude de Burdick (Burdick et al, 2007), ne retrouvait pas de différence significative entre le trouble bipolaire de type 1 et Val158Met ( $p = 0,317$ ).

L'étude de Soronen avait étudié deux polymorphismes de COMT, rs4680 et rs165599 [35].

Les résultats étaient significatifs pour rs4680 dans le groupe Bipolaire lors de l'utilisation de l'échantillon complet ( $p = 0,046$ ). Concernant le polymorphisme rs165599, les résultats étaient significatifs seulement pour le premier échantillon, n'étant plus significatifs lorsque l'ensemble de l'échantillon était considéré ( $p = 0,829$  contre  $p = 0,003$ ).

Une étude (Dutt et al, 2009) fut réalisée chez des patient atteints de trouble psychotique, dont patients atteints de trouble bipolaire avec symptômes psychotiques, ne retrouvait pas de différence significative de volume hippocampique selon le génotype rs4680 de COMT. Il faut cependant noter que les résultats concernant le sous-groupe de patients atteints de trouble bipolaire n'étaient pas isolés de ceux des sujets ayant un trouble psychotique, ce qui limite l'extrapolation de ces résultats aux patients présentant un trouble bipolaire.

L'étude de Virit (Virit et al, 2011), réalisée chez 135 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I ou II, ne retrouvait pas de différence significative de prévalence entre les différents allèles de Val158Met ( $p = 0,498$ ), et ce indépendamment du sous-type de Trouble Bipolaire.

L'étude de Pandolfo (Pandolfo et al, 2015), qui s'intéressait à certains polymorphismes de COMT et à leur influence sur les troubles de l'humeur, a inclut 58 patients ayant reçu un diagnostic de Trouble Bipolaire et 54 patients ayant reçu celui d'épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV et 58 sujets contrôles. Si le génotype Val/Met158 était le plus fréquent dans les trois groupes, les auteurs n'ont cependant pas mis en avant de différence statistiquement significative, ce que les auteurs attribuaient à la faible puissance de l'étude. En revanche, si cette association été significative dès lors qu'il était associé à un autre polymorphismes, les auteurs retrouvaient alors une association statistiquement significative entre les sujets ayant simultanément un statut hétérozygote pour les Val158Met et Leu136Leu entre les groupe épisode dépressif caractérisé ( $p = 0,025$ ) et trouble Bipolaire ( $p = 0,009$ ).

Une autre étude d'interaction entre deux gènes a été réalisée avec COMT. L'étude de Wang (Wang et al, 2015), réalisée chez 531 patients atteints de Trouble Bipolaire de type 2 et 447 sujets contrôles, a mesuré la prévalence des polymorphismes Val158Met de COMT ainsi que celle d'un polymorphisme de la MéthylèneTetraHydroFolate. Cette enzyme aurait en effet comme rôle, selon les auteurs, la méthylation et la régulation de l'activité de COMT. Le polymorphisme alors

considéré est le C677T, la substitution d'une Tyrosine en lieu et place d'une Cytosine étant selon les auteurs cités dans l'étude associée à une réduction de l'activité de l'enzyme. Lors de l'étude séparée de ces deux polymorphismes, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative de prévalence des allèles de COMT entre les groupes Bipolaire et Contrôle ( $p = 0,45$ ).

L'étude de Lee (Lee et al, 2013), réalisée chez des patients atteints de trouble bipolaire et de trouble anxieux, ne retrouvait pas de différences significatives vis à vis des sujets contrôles concernant la prévalence des allèles Val et Met ( $p=0,61$ ), et ce tant chez les patients présentant un trouble anxieux comorbide et ceux chez lesquels cette comorbidité n'était pas retrouvée.

L'ensemble des études individuelles étaient citées dans le tableau 2. En plus de ces études, plusieurs méta-analyses ont été réalisées, incluant pour certaines plusieurs des études précédentes.

La méta-analyse de Craddock (Craddock et al, 2001) compilait 7 études de type Cas-Contrôle s'étant intéressées à l'influence du polymorphisme Val158Met de COMT sur le Trouble Bipolaire, incluant alors au total 910 sujets atteints de Trouble Bipolaire et 1069 sujets contrôles. Les auteurs retrouvaient alors l'existence d'une association statistiquement significative, avec un Odd Ratio mesuré de 1,18 [1,02-1,35, 95 %].

Si l'association était significative, les auteurs relativisaient cependant la force de cette association, l'intervalle de confiance à 95 % allant ici de 1,02 à 1,35, ce qui les amenait à évoquer un rôle modéré de COMT en terme de gène d'augmentation de la susceptibilité vis-à-vis du Trouble Bipolaire.

Celle de Massat (Massat et al, 2005) incluait 506 patients atteints de Trouble Bipolaire furent inclus sur plusieurs centres. Les auteurs ne mirent pas en avant de différence significative de prévalence des différents génotypes entre les sujets atteints de Trouble Bipolaire par rapport aux sujets contrôles. Les auteurs ne retrouvaient pas non plus de différence pour plusieurs sous-groupes de patients, caractérisés par la présence de symptômes psychotiques, de cycles rapides ou la présence d'une histoire familiale de trouble bipolaire.

études	Type d'étude	Patients (I/II) - contrôles	résultats
Li et al, 1997	cas-témoins	93 - 98	significatif (p= 0,01)
Gutierrez et al, 1997	cas-témoins	88-113	non significatif (p= 0,94)
Lachman et al, 1997	cas-témoins	63 patients	non significatif
Kunugi et al, 1997	cas-témoins	107-121	non significatif
Mynett-Johnson et al, 1998	cas-témoins	60	significatif chez les sujets féminins
Schifman et al, 2004	Étude de cohorte	217-1051	non significatif (p= 0,093)
Serretti et al, 2005	cas-témoins	169-247	non significatif (p= 0,66)
Funke et al, 2005	cas-témoins	82-247	non significatif (p= 0,058)
Prata et al, 2006	cas-témoins	213(213/0)-197	non significatif
Burdick et al, 2007	cas-témoins	52(52/0)-102	non significatif (p= 0,317)
Van Den Bogaert et al, 2006	cas-témoins	182(169/13)-364	non significatif (p= 0,6)
Soronen et al, 2008	cas-témoins	214(214/5/2)-197	non significatif

Tableau 2 : études d'association de Val158Met

études	Type d'étude	Patients (I/II) - contrôles	résultats
Dutt et al, 2009	cas-témoins	Trouble bipolaire avec symptômes psychotiques	non significatif
Zhang et al, 2009	cas-témoins	478 (399/79)-469	significatif (p = 0,000603)
Lee et al, 2011	cas-témoins	205-270	Élévation de Met (p = 0,006)
Virit et al, 2011	cas-témoins	135(114/21)-171	non significatif (p=0,6)
Massat et al, 2011	cas-témoins	147	association significative avec dépression bipolaire (p = 0,02)
Lee et al, 2013	cas-témoins	431-340	non significatif (p = 0,61)
Pandolfo et al, 2015	cas-témoins	58-54	non significatif
Wang et al, 2015	cas-témoins	531 (0-531)-447	non significatif
Ahmandi et al, 2018	cas-témoins	100-127	(p= 0,02)

Tableau 2 (suite) : études d'association de Val158Met

Celle de Zhang (Zhang et al, 2009), incluait 19 études. Les auteurs ont réalisé l'étude sur l'échantillon global, puis ont réalisé une deuxième méta-analyse avec cette fois stratification selon l'origine géographique afin de diminuer l'hétérogénéité des groupes, définis comme européens et asiatiques.

Les résultats de la première méta-analyse, incluant 2944 patients et 7079 sujets contrôles, concluaient à une augmentation statistiquement significative de prévalence de l'allèle A, associé à une activité réduite de l'enzyme, par rapport aux sujets contrôles, avec un Odd Ratio de 1.1272 [1.0172–1.2492]. Cette différence n'était cependant plus significative dans le groupe de sujets européens tandis qu'elle le restait dans le groupe incluant les sujets d'origine asiatique, avec des Odds Ratios respectifs de 1,0763 [0,9791-1,1833] et de 1,4353 [1,0506-1,961].

Les auteurs avaient également inclus en parallèle de cette méta-analyse 478 patients atteints de Trouble Bipolaire et 469 sujets contrôles, issus d'une population d'origine chinoise Han. Les résultats retrouvés étaient alors concordants avec ceux de la méta-analyse, avec une prévalence plus importante de l'allèle A chez les sujets du groupe Bipolaire par rapport aux sujets contrôles ( $p = 0,000603$ ), cette différence restant significative pour les génotypes ( $p = 0,002033$ ). Ces résultats n'étaient cependant significatifs que pour le Trouble Bipolaire de type I ( $p = 0,0007$ ), et non pour le Trouble Bipolaire de type II ( $p = 0,165$ )

Celle de Liu (Liu et al, 2016) comparant l'influence de rs4680 de COMT sur les troubles de l'humeur, comprenait 17 études sur le trouble bipolaire, dont plusieurs des études précédemment citées. Avec l'ensemble des études, les auteurs ne retrouvaient pas d'influence significative de ce polymorphisme sur le Trouble Bipolaire.

Les auteurs pondéraient cependant la portée de cette conclusion devant une hétérogénéité des résultats des études incluses. En effet, si les résultats étaient non significatifs concernant l'influence de l'allèle Met sur le trouble Bipolaire dans la population de sujets caucasiens, ils étaient significatifs dans les études réalisées dans des populations asiatiques avec un Odd Ratio de 1,42 ( $p < 0,001$ ) par rapport aux sujets homozygotes pour Val, ce qui était concordant avec la méta-analyse de Zhang.

De plus, les auteurs retrouvaient des différences selon le sous-type de Trouble Bipolaire. Les patients avec un trouble bipolaire de type 2 présentaient une prévalence significativement plus importante de l'allèle Met avec un Odd Ratio à 1,53 ( $p = 0,014$ ). En revanche, concernant le Trouble bipolaire de type 1, si l'Odd Ratio était de 1,18, la différence mesurée n'était pas significative ( $p = 0,129$ ).



Celle de Taylor (Taylor, 2018) incluait quant à elle 44 études, pour un échantillon total de 6041 patients atteints de Trouble Bipolaire. Les résultats de cette méta-analyse étaient concordants avec ceux des précédentes études, ne retrouvant pas d'association significative entre le polymorphisme Val158Met de COMT et le Trouble Bipolaire, à l'exception des études réalisées chez des populations d'origine asiatique.

Enfin, la revue de la littérature de Hosak (Hosak et al, 2007) sur les liens entre plusieurs troubles psychiatriques et le polymorphisme Val158Met de COMT mentionnait les études citées précédemment, dont celles de Lachman, Shifman, Gutiérrez, Kirov (Kirov et al, 1998) et Papolos, lesquelles pour la plupart ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative. Ces méta-analyses étaient regroupées dans le tableau 3

méta-analyse	nombre d'études	nombre de sujets	résultats
Craddock et al, 2001	7	910 patients 1069 contrôles	Significative : OR = 1,18 [1,02-1,35, 95 %]
Massat et al, 2004	13	506 patients 628 contrôles	non significative
Zhang et al, 2009	19	2944 patients 7079 contrôles 244 trios d'apparentés	significative (études asiatiques) : OR = 1,4353 [1,0506-1,961] non significative (études européennes) : OR = 1,0763 [0,9791-1,1833]
Liu et al, 2016	17	3027 patients 3108 contrôles	significative (études asiatiques) OR = 1,42 (p < 0,001) non significative (études européennes) :
Taylor et al, 2018	44	6041 patients	ensemble des études : non significatif : OR = 1,070 [0.766 – 1.332] études caucasiennes : non significatif OR = 1.014 [0.880 – 1.168] études asiatiques : significatif OR = 1.221 [1.062 – 1.403]

Tableau 3 : Méta-analyses pour Val158Met

#### V.2.4-Les autres polymorphismes

D'autres polymorphismes que le rs4680 ont également fait l'objet d'études.

Le polymorphisme rs165599 a fait l'objet de plusieurs études. Parmi les études citées précédemment, celles de Shifman ( $p = 0,0098$ ), Funke ( $p = 0,039$ ), Ahmadi ( $p = 0,001$ ) retrouvaient une association significative avec le trouble bipolaire [42][44][38], et plus précisément avec le trouble bipolaire de type I selon Burdick ( $p = 0,044$ )[47].

L'étude de Prata [45] ne retrouvait quant à elle pas de différence significative., de même que l'étude de Soronen [35]( $p = 0,829$ ), avec cependant les mêmes réserves quant à la portée des résultats que pour rs4680.

Enfin, l'étude de Behbahani (Behbahani et al, 2015), réalisée chez 100 patients atteints de Trouble Bipolaire et 100 patients atteints de Schizophrénie issus d'une population du Sud-Ouest de l'Iran, retrouvait une association significative entre le polymorphisme rs165599 et le trouble bipolaire.

Le polymorphisme rs737865 n'était pas significativement associé au trouble bipolaire dans les études de Burdick ( $p = 0,956$ ) et de Funke [47] [44]. Si l'étude de Shifman retrouvait une association significative avec le trouble bipolaire de type I dans une population de Juifs Ashkénazes ( $p = 0,049$ ), celle-ci ne restait pas significative lorsque tous les sujets contrôles étaient considérés ( $p = 0,14$ )[42]. Une méta-analyse de Seifuddin (Seifuddin et al, 2012) ne retrouvait quant à elle pas d'association significative pour le polymorphisme rs737865 après inclusion de 4 études ( $p = 0,341$ ).

Le polymorphisme rs2097063, aussi dénommé -287 A/G, n'était pas significativement associé au trouble bipolaire dans l'étude de Funke et dans celle de Burdick pour le trouble bipolaire de type I ( $p = 0,978$ ).

Le polymorphisme Leu136Leu était quant à lui significativement associé aux troubles de l'humeur, dont le trouble bipolaire dans l'étude de Pandolfo, avec chez les patients ayant un reçu un diagnostic d'épisode dépressif majeur un Odd Ratio de 2,3 et chez ceux ayant reçu celui de Trouble bipolaire un Odd Ratio de 1,9 [50].

Enfin, parmi les études incluses, les autres polymorphismes n'ont pas montré d'association significative avec le trouble bipolaire, notamment NiaIII ( Biomed European Bipolar Collaborative Group, 1996) ( $p = 0,28$ ), C256G qui n'était pas associé au trouble bipolaire dans l'étude de Gutiérrez ( $p = 0,63$ ).

### V.3-Le transporteur de la dopamine

Plusieurs études d'association se sont intéressées à différents polymorphismes du gène codant pour le transporteur de la dopamine, DAT 1. Ces études sont résumées dans le tableau 4

L'étude de Manki (Manki et al, 1996) s'est intéressée aux polymorphismes de plusieurs gènes impliqués dans la fonction dopaminergique. Parmi ceux-ci, le Transporteur de la Dopamine et en particulier par le gène DAT1. Les auteurs ne retrouvaient alors pas de différence statistiquement significative de prévalence entre les patients du groupe Bipolaire ( $n = 52$ ), les patients atteints de Dépression Unipolaire ( $n = 49$ ) et les sujets du groupe contrôle ( $n = 101$ ) concernant les polymorphismes étudiés.

Une autre étude d'association, réalisée par Souery (Souery et al, 1996), réalisée chez 69 patients atteints de Trouble Bipolaire, ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe de patients et le groupe de sujets contrôle pour plusieurs polymorphismes de DAT1.

L'étude de Bocchetta (Bocchetta et al, 1999), réalisée chez 53 patients atteints de Trouble Bipolaire et leurs apparentés, ne retrouvait pas non plus de différence significative pour plusieurs polymorphismes de DAT.

Les études de Greenwood (Greenwood et al, 2001; Greenwood et al, 2006), se sont intéressées à plusieurs polymorphismes caractérisés par des changements d'un nucléotide et à leur transmission chez des patients atteints de Trouble Bipolaire. La première étude retrouvait en effet pour certains d'entre eux un déséquilibre de transmission, et plus précisément pour un haplotype de 5 de ces polymorphismes localisé entre les exons 9 et 15 ( $p = 0,001$ ) chez 50 patients atteints de Trouble Bipolaire et leurs apparentés. La deuxième de ces études avait pour objectif de répliquer les résultats de la première, en incluant en plus un deuxième groupe de 70 patients et leurs apparentés, pour lesquels un génotypage de DAT1 était réalisé avec recherche des polymorphismes retrouvés dans la précédente étude, ainsi que ceux identifiés dans une autre de leurs études (Greenwood et al, 2002). Les résultats étaient alors concordants avec ceux de la première étude, les auteurs retrouvant

là encore un déséquilibre de transmission pour plusieurs haplotypes vis-à-vis du Trouble Bipolaire, avec un haplotype localisé entre les introns 5 et 7.

L'étude de Keikhaee [15] s'était intéressée au rôle d'un polymorphisme spécifique localisé dans le promoteur de DAT1, le polymorphisme rs2975226. Cette étude fut réalisée dans une population de 136 iraniens atteints de Trouble Bipolaire et 163 sujets contrôles. Ici, le génotype AA était le plus représenté dans le groupe de sujets contrôles, chez 49 % des sujets, tandis que les génotypes AT et TT étaient respectivement représentés chez 41,8 et 9,2 % des sujets.

Ces résultats étaient différents de ceux retrouvés chez les sujets atteints de Trouble Bipolaire, respectivement de 30,9 %, 55,1 % et 14 %.

L'allèle majeur T était donc plus représenté dans la population de sujets du groupe Bipolaire que chez les sujets contrôles, de 69,1 % contre 51 % ( $p < 0,003$ ), amenant les auteurs à évoquer un rôle potentiel de cet allèle vis-à-vis de la physiopathologie du Trouble Bipolaire.

L'étude de Pinsonneault (Pinsonneault et al, 2011) a considéré 7 polymorphismes du DAT1, et comparait leur prévalence chez 50 patients atteints de Trouble Bipolaire et chez 60 sujets contrôles.

Les auteurs ne trouvaient pas de différence significative pour la plupart de ces polymorphismes ( $p > 0,05$ ) à l'exception du polymorphisme rs27072 ( $p = 0,03$ ). Dans le groupe des patients atteints de Trouble Bipolaire, l'Odd Ratio de l'allèle mineur de ce polymorphisme y était de 2,19 [1,0-4,3]. Les auteurs avaient également comparé la prévalence de ces polymorphismes dans une population de 185 patients atteints de schizophrénie et 307 sujets contrôles, sans toutefois mettre en avant de différence significative entre les deux groupes ( $p > 0,29$ ). Les auteurs trouvaient également une prévalence plus importante de l'allèle du polymorphisme rs3836790, localisé au niveau de l'intron 8 du gène, avec toutefois des résultats à la limite de la significativité ( $p = 0,05$ ).

Les auteurs ont essayé de répliquer ces résultats dans une population de 166 patients atteints de Trouble Bipolaire et 247 sujets contrôles, en mesurant la prévalence des deux polymorphismes pour lesquels une association potentielle avait été retrouvée.

Ils trouvaient de nouveau une prévalence plus importante de l'allèle mineur du polymorphisme rs27072 dans le groupe de patients bipolaires, avec une prévalence de 19 % contre 13 %, l'Odd Ratio y étant de 1,65 [1,12-2,41].

Les résultats n'étaient cependant pas significatifs pour le polymorphisme de l'intron 8 ( $p = 0,11$ ).

L'étude de Huang [14] s'est intéressée à plusieurs polymorphismes de DAT1, dont certains mentionnés précédemment. L'étude incluait 492 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 374 de type I et 118 de type II, ainsi que 374 sujets contrôles.

Chez les patients du groupe Bipolaire, parmi les 18 polymorphismes considérés, seuls trois d'entre eux étaient significativement associés au trouble, ceux-ci correspondant à des allèles localisés au niveau du promoteur de DAT1.

Les auteurs retrouvaient ainsi une prévalence significativement plus importante des allèles mineurs pour les polymorphismes rs2550948 ( $p = 0,047$ ), rs2652511 ( $p = 0,018$ ) et rs2975226 ( $p = 0,034$ ) au sein de la population de patients atteints de Trouble Bipolaire.

Ces résultats étaient cependant en partie contradictoires avec ceux de précédentes études impliquant certains de ces polymorphismes.

Cette étude différait de celle de Keikhaee en ce qui concerne le polymorphisme rs2975226, et notamment vis-à-vis du rôle de l'allèle mineur. Sa prévalence y était plus importante chez les sujets atteints de Trouble Bipolaire avec un Odd Ratio de 1,27 par rapport aux sujets du groupe contrôle, au contraire de la précédente étude dans laquelle les résultats semblaient évoquer une participation de l'allèle majeur dans la physiopathologie de ce trouble, et au contraire un rôle protecteur de l'allèle mineur.

Ils différaient également de l'étude de Pinsonneault quant aux résultats concernant le polymorphisme rs27072, l'étude de Hang retrouvant une absence de différence statistiquement significative d'allèles entre les sujets du groupe Bipolaire et ceux du groupe contrôle, tandis que celle de Pinsonneault retrouvait une prévalence plus importante de l'allèle A chez les sujets atteints de Trouble Bipolaire, de 24,4 % contre 13,3 %, cette différence étant alors statistiquement significative ( $p = 0,03$ ).

Plusieurs études de neuro-imagerie fonctionnelle se sont également intéressées à l'influence du transporteur de la dopamine sur le Trouble Bipolaire, et étaient résumées dans le tableau 5. La plupart de ces études ont été regroupées dans deux revues de la littérature sur le sujet ont été réalisées

Celle d'Ashok [2] mentionne pour la partie concernant le transporteur de la dopamine plusieurs études citées précédemment, dont celles de Anand (Anand et al, 2011), Amsterdam (Amsterdam et Newberg, 2007) et Chang (Chang et al, 2010). À partir de ces études, les auteurs avançaient une probable participation du transporteur de la dopamine, et ce dans la physiopathologie des épisodes dépressifs et maniaques. Selon ces auteurs, la dépression bipolaire se caractériserait en effet par une élévation de la biodisponibilité du transporteur de la dopamine, qui

études	Type d'étude	Patients (I/II) - contrôles	résultats
Manki et al, 1996	cas-témoins	52-101	non significatif
Souery et al, 1996	cas-témoins	69	non significatif
Bocchetta et al, 1999	familiale	53 - apparentés	non significatif
Greenwood et al, 2001	familiale	50 patients et apparentés	Significatif pour haplotype exon 9- 15 (p = 0,001)
Greenwood et al, 2006	familiale	120 patients et apparentés	significatif
Keikhaee et al, 2005	cas-témoins	136-163	diminution significative de l'allèle mineur ( rs2975226) (p = 0,003)
Pinsonneault et al, 2011	cas-témoins	50-60  166-247	augmentation significative de l'allèle mineur de rs27072 (p = 0,03)  augmentation significative de l'allèle mineur de rs27072 OR = 1,65 [1,12 - 2,41]
Huang et al, 2015	cas-témoins	492(374/118)-374	augmentation significative de rs2550948 (p = 0,047), rs2652511 (p = 0,018) et rs2975226 (p = 0,034)

Tableau 4 : études d'association de DAT1

Serait secondaire à d'autres altérations de la neurotransmission dopaminergique et impliquant les récepteurs dopaminergiques. Il faut cependant relever que cette revue de la littérature ne prend pas en compte l'article d'Amsterdam (Amsterdam et al, 2012), dans lequel les auteurs ne pouvaient conclure à une différence significative. Le rôle quant aux phases maniaques et euthymiques fait cependant l'objet de conclusions différentes selon les études, avec une élévation de la disponibilité dans l'étude de Chang et une réduction dans celle d'Anand.

L'étude de Anand [71] a comparé la disponibilité du DAT au niveau des régions striatales chez 11 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 5 patients en phase euthymique et 6 patients en phase dépressive. Le sous-type de Trouble Bipolaire était précisé, avec 8 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I et 3 de type II.

Les auteurs retrouvaient une réduction significative de la fixation du DAT au niveau de certaines régions du striatum, dont le noyau Caudé Droit ( $p < 0,05$ ) et Gauche ( $p < 0,01$ ), sans différence significative au niveau des autres aires cérébrales considérées.

L'étude de Chang [73] retrouvait chez 17 patients ayant reçu un diagnostic de trouble bipolaire une disponibilité du transporteur de la dopamine plus importante que chez les sujets contrôles lorsque les patients étaient en phase euthymiques. Les auteurs ne retrouvaient cependant pas de différence significative de disponibilité entre les patients ayant reçu un diagnostic de Trouble bipolaire de type 1 et de type 2.

La méta-analyse de Nikolaus (Nikolaus et al, 2019), qui effectuait une revue de la littérature des dysfonctions de la neurotransmission dopaminergique des voies nigrostriée et mésolimbique, ont compilé les données d'étude de neuro-imagerie fonctionnelle, dont plusieurs ciblant le transporteur de la dopamine.

Une étude était mentionnée concernant l'implication du DAT chez des patients atteints d'épisode maniaques (Tolmunen et al, 2004), avec toutefois un effectif de 1 patiente présentant un épisode mixte au moment de l'étude, ainsi que 6 sujets contrôles.

Les auteurs retrouvaient dans cette étude une élévation plus marquée de la fixation du DAT chez la patiente par rapport aux sujets contrôles, décrite comme significative.

Les auteurs de la méta-analyse avaient également comparé cette fixation à celle mesurée chez des patients atteints de schizophrénie, décrite comme diminuée chez ces derniers par rapport aux épisodes maniaques sans toutefois être significative ( $p = 0,051$ ).



L'impact sur la dépression bipolaire avait cependant fait l'objet d'un nombre plus important d'études, cette revue mentionnant quatre études sur les liens entre le trouble bipolaire et le transporteur de la dopamine lors des phases dépressives.

Parmi celles-ci, deux d'entre elles, réalisées par l'équipe de Amsterdam et Newberg [72], se sont intéressées à la dépression bipolaire avec comme radiotracteur le [ $Tc^{99m}$ ]-TRODAT. La première étude incluait 5 patients atteints de Trouble Bipolaire. Cette étude retrouvait une différence significative de disponibilité du DAT entre les patients présentant une dépression bipolaire et ceux présentant une dépression unipolaire, celle-ci étant plus faible chez les patients présentant une dépression bipolaire, et ce quel que soit la région cérébrale considérée ( $p = 0,05$ ).

La deuxième étude de ces auteurs [74] incluait cette fois 15 patients atteints de dépression bipolaire dans le cadre d'un Trouble Bipolaire de type II, ainsi que 24 patients atteints de dépression unipolaire. Les auteurs n'ont ici cependant pas réussi à répliquer les résultats de leur première étude, ne mettant pas en avant de différence significative de fixation au niveau du striatum entre ces deux populations de patients ( $p > 0,05$ ).

Les autres études (Brunswick et al, 2003 ; Sarchiapone et al, 2006) ont été réalisées chez des patients atteints d'épisode dépressif, chez lesquels la fixation du radiotracteur était comparée à des sujets euthymiques.

L'étude de Brunswick incluait 5 patients atteints de Trouble Bipolaire de type II. Les auteurs retrouvaient une fixation plus importante du [ $Tc^{99m}$ ]-TRODAT au niveau de plusieurs régions du striatum chez les sujets du groupe patient, notamment au niveau du Putamen Antérieur Droit ( $p = 0,0002$ ), du Putamen Postérieur Droit ( $p=0,00009$ ) et Gauche ( $p = 0,02$ ), ainsi qu'au niveau du Noyau Caudé Gauche ( $p=0,0005$ ).

L'étude de Sarchiapone utilisait quant à elle le radiotracteur [ $I^{123}$ ]-FP-CIT. L'étude incluait 9 patients atteints d'épisode dépressif, dont 2 dans le cadre d'un Trouble Bipolaire de type II. Les auteurs retrouvaient ici une différence significative de fixation par rapport aux sujets contrôles, avec une disponibilité du DAT mesurée inférieure dans le groupe des patients ( $p < 0,05$ ) au niveau du striatum, ainsi qu'au niveau du Putamen et du Noyau Caudé.

Ces études présentaient des résultats contradictoires quant à l'implication de DAT dans la physiopathologie des épisodes dépressifs des patients atteints de Trouble Bipolaire, et particulier

	Nombre de Patients	Trouble considéré	Trouble bipolaire(I/II)	Résultats
Brunswick et al, 2003	15	Épisode dépressif	5(0/5)	
Tolmunen et al, 2004	1	Épisode maniaque		Augmentation significative dans le groupe bipolaire
Sarchiapone et al, 2006	11	Épisode dépressif	2(0/2)	
Amsterdam et Newberg, 2007	5	Depression Bipolaire	5(ND/ND)	Augmentation significative dans le groupe bipolaire : putamen postérieur droit +et noyau caudé gauche
Chang et al, 2010	17	euthymiques	17(7/10)	non significatif
Anand et al, 2011	11	euthymiques et phase dépressive	11(8/3)	Réduction significative du DAT au niveau du Noyau Caudé
Amsterdam et al, 2012	15	Depression Bipolaire	15(0/15)	non significatif
Nikolaus et al, 2019	46	Dépression Bipolaire	46(ND/22)	non significatif

Tableau 5 : études de neuro-imagerie de DAT

quant à l'existence d'une différence vis-à-vis des patients atteints de dépression unipolaire ou des sujets contrôles.

L'analyse de l'ensemble de ces études par les auteurs de la méta-analyse n'a finalement pas permis de mettre en avant de différence significative vis-à-vis des sujets contrôles pour les sujets atteints de dépression bipolaire après prise en compte de l'ensemble des études.

Enfin, si les auteurs ne retrouvaient pas non plus de différence significative de fixation vis-à-vis des patients atteints d'épisode dépressif majeur.

## V.5-Les Récepteurs dopaminergiques

Plusieurs études d'association de polymorphisme se sont intéressées à d'éventuels liens entre le Trouble Bipolaire et les différents récepteurs de la dopamine, et étaient synthétisées dans le tableau 6

### V.5.1-Le récepteur dopaminergique D1

Plusieurs études d'association se sont intéressées à un polymorphisme de DRD1, défini comme rs4532, caractérisé par la substitution d'une Guanine à une Adénine en position 48.

L'étude de Nöthen (Nöthen et al, 1992) incluait 56 patients atteints de Trouble Bipolaire et 69 sujets Contrôles, chez lesquels était mesurée la prévalence de deux polymorphismes pour DRD1 et DRD2. Les auteurs ne retrouvaient pas ici de différence significative de prévalence des allèles pour le polymorphisme rs4532 ( $p = 0,68$ ).

L'étude de Cichon (Cichon et al, 1994), qui comparait la prévalence de quatre polymorphismes chez 36 patients atteints de Schizophrénie, ainsi que chez 38 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I et 45 sujets Contrôles. Les auteurs ne retrouvaient pas non plus de différence significative entre les différents groupes pour l'ensemble des polymorphismes, de façon analogue aux résultats de l'étude de Nöthen.

Une autre étude des mêmes auteurs (Cichon et al, 1996), a recherché des mutations au niveau de la région du promoteur du gène de DRD1. L'étude fut réalisée chez les mêmes patients que lors de la première étude, avec cette fois 6 polymorphismes identifiés, correspondants à des substitutions d'un nucléotide. Les auteurs n'ont ici pas non plus mis en avant de différence significative.

Une étude de Shah (Shah et al, 1995), a séquencé le génome de 22 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I et de leurs apparentés pour le récepteur DRD1, sans retrouver de différence significative.

L'étude de Severino (Severino et al, 2005), a comparé la prévalence du polymorphisme rs4532 entre des patients atteints de Trouble Bipolaire de type I par rapport aux sujets Contrôles. Cette étude incluait 170 sujets atteints de Trouble Bipolaire et 129 sujets Contrôles. Les auteurs retrouvaient ici une prévalence significativement plus importante de l'allèle G dans le groupe Bipolaire ( $p = 0,019$ ), avec un Odd Ratio de 1,53 [1,08-2,16].

L'étude de Dmitrzak-Weglarz (Dmitrzak-Weglarz et al, 2006) avait comparé la prévalence de ce même polymorphisme chez des patients atteints de Trouble Bipolaire et de Schizophrénie. L'étude incluait 400 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 326 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I et 74 patients atteints de Trouble Bipolaire de type II, ainsi que 407 patients atteints de Schizophrénie et 399 sujets Contrôles.

Les auteurs retrouvaient une différence significative vis-à-vis des sujets contrôles pour les patients atteints de Trouble Bipolaire de type II, avec une prévalence plus importante de l'allèle G dans le groupe de patients ( $p = 0,008$ ). Ces résultats n'étaient pas retrouvés chez les patients atteints de Trouble Bipolaire de type I ( $p = 0,294$ ), ou lorsque l'ensemble des patients atteints de Trouble Bipolaire était considéré ( $p = 0,073$ ), ni chez les patients atteints de Schizophrénie ( $p = 0,41$ ). Ces résultats, si ils pouvaient évoquer un rôle de ce polymorphisme dans le trouble bipolaire, n'étaient retrouvés que dans le Trouble Bipolaire de type II. L'absence de différence significative chez les patients atteints de Trouble Bipolaire de type I, de façon contradictoire aux résultats des précédentes études.

L'étude de Del Zompo (Del Zompo et al, 2007) comparait quant à elle trois polymorphismes, dont le polymorphisme A48G. L'étude incluait une population de patients incluse dans l'étude de Cichon [80], ainsi que 229 trios d'apparentés dont un patient atteint de Trouble Bipolaire de type I. Les auteurs ne retrouvaient ici pas de différence significative pour l'ensemble des polymorphismes considérés.

La méta-analyse de Yao (Yao et al, 2013) a compilé les résultats de plusieurs études d'association entre le Trouble Bipolaire et le polymorphisme rs4532 du gène du récepteur dopaminergique D1 (DRD1), caractérisé par une substitution d'une Guanine à une Adénine en

position 48. Les auteurs incluaient ainsi les 5 études citées précédemment, obtenant ainsi une population de 834 patients atteints de trouble bipolaire et 1770 sujets contrôles.

Les auteurs retrouvaient ainsi une prévalence plus importante du génotype GG par rapport au génotype AA, avec un Odd Ratio de 2,10 [1,48 ; 2,99], différence qui n'était pas retrouvée entre les patients avec un statut hétérozygote (OR : 0,98 [0,69 ; 1,39]). Ces résultats étaient considérés pour l'ensemble des patients atteints de Trouble Bipolaire, sans distinction de sous-type de diagnostic, allant ainsi dans le sens de l'étude de Severino.

En revanche, les résultats de la méta-analyse concernant la Schizophrénie allaient dans le sens des études précédentes, avec une absence d'association de retrouvée.

Une autre étude, de Savoye (Savoye et al, 1998), non mentionnée dans la méta-analyse, ne retrouvait quant à elle pas de différence significative pour deux polymorphismes de DRD1 chez 50 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I.

L'étude de Ni (Ni et al, 2002), non mentionnée dans la méta-analyse précédente, a étudié plusieurs polymorphismes de DRD1 chez 286 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 193 de type I, 81 de type II et de 12 de Trouble Schizo-affectif.

Les auteurs se sont intéressés à certains polymorphismes cités dans l'étude de Cichon [79][80], les polymorphismes -800T/C, -48A/G et 1403T/C, sans toutefois retrouver de différence significative de prévalence des différents allèles entre les groupes. Les auteurs retrouvaient cependant une association significative entre un haplotype défini par -800C/48G/1403T et le Trouble Bipolaire ( $p = 0,0011$ ), de façon analogue avec ce qui avait été retrouvé pour plusieurs polymorphismes de COMT.

Une étude de 2014, réalisée en post-mortem (Kaalund et al, 2014) a mesuré la quantité de transcrits des gènes de DRD1 au niveau des cortex Dorso-Latéro-PréFrontal, de l'Hippocampe et du Noyau Caudé chez 61 patients atteints de Trouble Bipolaire. Les auteurs retrouvaient une augmentation significative de la quantité de transcrits chez les patients atteints de Trouble Bipolaire par rapport aux sujets contrôles et aux patients atteints de Schizophrénie au niveau du cortex Dorso-Latéro-PréFrontal ( $p < 0,0001$ )

Enfin, l'étude de Zhao (Zhao et al, 2015), réalisée chez 617 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I dont 242 avec présence de symptômes psychotiques, a comparé la prévalence des polymorphismes de plusieurs récepteurs dopaminergiques, sans retrouver de différence significative pour les DRD1.

études	Type d'étude	Patients (I/II) - contrôles	résultats
Nöthen et al, 1992	cas-témoins	56 (ND/ND) -69	non significatif
Cichon et al, 1994	cas-témoins	38(38/0)	non significatif (p = 0,62)
Shah et al, 1995	familiale	22(22/0)- apparentés	non significatif
Cichon et al, 1996	cas-témoins	38(38/0)	non significatif
Savoie et al, 1998	cas-témoins	50(50/0) - 205/223	non significatif
Ni et al, 2002	familiale	286(193/81)- apparentés	non significatif significatif pour l'haplotype -800C/ 48G/1403T (p = 0,0011)
Severino et al, 2005	cas-témoins	170(170/0)-129	significatif (p = 0,019)
Dmitrzak-Weglarz et al, 2006	cas-témoins	400(326/74)-399	significatif (p = 0,008) pour le Trouble Bipolaire de type II
Del Zompo et al, 2007	familiale	229(229/0) trios d'apparentés	non significatif
Yao et al, 2013	méta-analyse	834(ND/ND)-1770	significatif pour rs4532 OR : 2,10 [1,48 ; 2,99]
Kaalund et al, 2014	cas-témoins	61(ND/ND)-244	augmentation significative de DRD1 (p < 0,0001) dans le
Zhao et al, 2015	cas-témoins	617(617/0)	non significatif

Tableau 6 : études d'association de DRD1

Une revue des études de neuro-imagerie fonctionnelle réalisée par Cervenka (Cervenka, 2019), mentionnait une étude réalisée par Suhara (Suhara et al, 1992), mentionnée également dans la revue de Nikolaus [74]. Les auteurs incluaient 10 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 3 en phase dépressive, 1 patient en phase maniaque et 6 patients en phase euthymique. Le radiotracteur utilisé était le [ $C^{11}$ ] SCH23390.

Les auteurs retrouvaient alors une fixation significativement réduite du radiotracteur de DRD1 au niveau du cortex frontal chez les patients atteints de trouble bipolaire par rapport aux sujets contrôles, et ce indépendamment de la phase du trouble. Cette différence n'était cependant pas retrouvée au niveau du striatum.

Les résultats de cette étude étaient repris dans la méta-analyse de Nikolaus, qui comparait cette diminution mesurée de biodisponibilité de DRD1 aux patients atteints de Schizophrénie. Si les auteurs retrouvaient une réduction plus marquée chez les patients atteints de Dépression Bipolaire, celle-ci n'était pas significative ( $p = 0,058$ ).

#### V.5.2-Le récepteur dopaminergique D2

Plusieurs études d'association n'ont pas retrouvé de lien significatif entre le Trouble Bipolaire et le récepteur dopamine D2 (DRD2). L'ensemble des études d'association étaient résumées dans le tableau 7.

L'étude de Nöthen [78], mentionnée précédemment, avait également comparé la prévalence d'un polymorphisme de DRD2 chez des patients atteints de Trouble Bipolaire. Les auteurs n'avaient cependant pas mis en avant de différence significative de prévalence vis à vis des sujets Contrôles ( $p = 0,3$ ).

Une étude de Craddock (Craddock et al, 1995), avait comparé la prévalence d'un polymorphisme de DRD2, Ser311Cys, chez 82 patients atteints de Trouble Bipolaire et 72 sujets contrôles, sans retrouver de différence significative entre les deux groupes.

L'étude de Manki [63] s'est intéressée au polymorphisme Ser311Cys de DRD2 chez 52 patients atteints de Trouble Bipolaire et 100 sujets Contrôles, sans retrouver de différence significative entre les génotypes et les fréquences des allèles entre les sujets du groupe bipolaire et les sujets contrôles.

L'étude de Sasaki (Sasaki et al, 1996), incluait 63 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I. Les auteurs ne mettaient pas en évidence de différence significative pour le polymorphisme considéré, Ser311Cys, par rapport aux sujets contrôles, ce que les auteurs retrouvaient également chez les patients atteints de trouble psychotique inclus dans l'étude, de façon analogue à une autre étude des mêmes auteurs (Nanko et al, 1994).

L'étude de Stöber (Stöber et al, 1998) comparait la prévalence d'un polymorphisme caractérisé par la délétion -141C chez 70 patients atteints de Trouble Bipolaire, 260 sujets atteints de Schizophrénie et 290 sujets Contrôles, sans différence significative de mesurée.

L'étude de Furlong (Furlong et al, 1998), mesurait quant à elle la prévalence d'un polymorphisme localisé dans le promoteur de DRD2, chez 128 sujets atteints de Trouble Bipolaire et 262 sujets Contrôles, sans toutefois retrouver de différence significative.

Les résultats de l'étude de Li [33] étaient en accord avec ceux de l'étude de Manki, qui ne retrouvait pas de différence significative de prévalence entre les sujets du groupe bipolaire et les sujets contrôles pour le polymorphisme Ser311Cys ( $p = 0,24$ ). Les auteurs retrouvaient cependant des associations significatives pour un autre polymorphisme, TaqI A ( $p = 0,033$ ) chez les sujets d'origine chinoise Han, sans retrouver de différence significative chez les patients d'origine caucasienne, cette association encore étant retrouvée après correction de Bonferroni. Ces résultats étaient également concordants avec ceux de l'étude de Souery [65], mentionnée précédemment, ainsi qu'avec l'étude de Savoye [86], qui ne retrouvait pas non plus de différence significative de prévalence pour les polymorphismes de DRD2 pour TaqI.

Si les auteurs retrouvaient initialement une différence significative pour le polymorphisme -141C, mentionné précédemment, celle-ci était retrouvée seulement chez les sujets d'origine asiatique ( $p = 0,005$ ), l'application de la correction de Bonferroni ne permettait plus de retrouver de significativité chez les sujets d'origine caucasienne.

L'étude de Bocchetta [65], réalisée chez 53 patients atteints de Trouble Bipolaire et leurs apparentés, ne retrouvait pas de différence significative pour DRD2 pour les polymorphismes considérés.

L'étude de Leszczynska-Rodziewicz (Leszczynska-Rodziewicz et al, 2005), a comparé la prévalence d'un polymorphisme du récepteur D2 chez 339 patients atteints de Trouble Bipolaire et 366 sujets Contrôles, sans retrouver de différence significative.



études	Type d'étude	Patients (I/II) - contrôles	résultats
Nöthen et al, 1992	cas-témoins	56 (ND/ND) -69	non significatif (p = 0,3)
Craddock et al, 1995	cas-témoins	82-72	non significatif (p = 0,68) pour Ser311Cys
Manki et al, 1996	cas-témoins	52-100	non significatif pour Ser311Cys
Sasaki et al, 1996	cas-témoins	63(63/0)-255	non significatif pour Ser311Cys
Souery et al, 1996	cas-témoins	170(170/0)-129	significatif (p = 0,019)
Savoie et al, 1998	cas-témoins	50-163	non significatif pour TaqI
Stöber et al, 1998	cas-témoins	70-290	non significatif pour -141C
Furlong et al, 1998	méta-analyse	128-262	non significatif
Li et al, 1999	cas-témoins	121-196	non significatif pour Ser311Cys et -141C significatif pour TaqI (p = 0,033)
Bocchetta et al, 1999	familiale	53 - apparentés	non significatif
Leszczynska-Rodziewicz et al, 2005	cas-témoins	339-366	non significatif
Seifuddin et al, 2012	méta-analyse	815-1257	non significatif pour rs1799732 (p = 0,377)
Kaalund et al, 2014	cas-témoins	61(ND/ND)-244	augmentation significative d'un transcrit de DRD2 (p < 0,0001)

Tableau 7 : études d'association de DRD2

L'étude de Kaalund [88] avait également mesuré la quantité de transcrits de DRD2. Les auteurs avaient ainsi retrouvé une augmentation d'un transcrit de DRD2 au niveau du cortex Dorso-Latéro-PréFrontal ( $p < 0,0001$ ), ce transcrit étant généré par épissage alternatif et étant localisé préférentiellement en post-synaptique.

Une méta-analyse, réalisée par Seifuddin [62], mentionnée précédemment, compilait les résultats de 815 patients atteints de Trouble Bipolaire et 1257 sujets Contrôles à partir des résultats de 4 études. Cette étude ne retrouvait pas d'association significative pour DRD2 pour le polymorphisme rs1799732 ( $p = 0,377$ ). Les autres polymorphismes n'étaient cependant pas mentionnés par les auteurs.

Trois études de neuro-imagerie fonctionnelle ont été réalisées autour de l'implication des récepteurs dopaminergiques D2 dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire. Ces études utilisaient comme radiotracer le [11C]-NMSP.

la revue de Nikolaus mentionne l'étude de Yatham (Yatham et al, 2002), qui incluait 13 patients avec un Trouble Bipolaire en phase maniaque sans symptômes psychotiques. Les auteurs mesuraient le potentiel de fixation d'un radiotracer du récepteur D2 avant et après l'introduction d'un traitement par Divalproate de Sodium chez des sujets naïfs de tout traitement au cours de leur premier épisode maniaque.

Ainsi, les auteurs ne trouvaient pas de différence significative de fixation striatale du radiotracer entre les sujets contrôle et les patients du groupe bipolaire ( $p = 0,24$ ).

Une autre étude, non mentionnée par Nikolaus [74] et citée dans la revue de la littérature de Ashok [2], est celle de Pearlson (Pearlson et al, 1995), qui mesurait la fixation d'un radiotracer des récepteurs DRD2 chez des patients atteints de Trouble Bipolaire. Les auteurs trouvaient une fixation plus importante au niveau du noyau Caudé et du Putamen chez les patients atteints de Trouble Bipolaire par rapport aux sujets du groupe Contrôle.

L'étude de Wong (Wong et al, 1997), également citée par Nikolaus, incluait 14 patients atteints de Trouble Bipolaire, retrouvait des résultats comparables à ceux de la précédente étude. Les auteurs utilisaient le radiotracer [C11]-NMSP. Il était ici mis en évidence une augmentation significative de la fixation des récepteurs DRD2 au niveau du noyau Caudé chez les patients atteints de Trouble Bipolaire avec symptômes psychotiques et ceux atteints de Schizophrénie par rapport

aux sujets contrôles et aux autres patients atteints de Trouble Bipolaire sans symptômes psychotiques.

En revanche, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les patients atteints de Trouble Bipolaire sans symptômes psychotique et les sujets Contrôles.

### V.5.3-Le récepteur dopaminergique D3

Plusieurs études d'association se sont intéressées à plusieurs polymorphismes du récepteur de la dopamine D3 (DRD3), et en particulier au polymorphisme Ser9Gly. Ces études étaient résumées dans le tableau 8.

Une étude de 1995 mesurait sa prévalence chez 66 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 57 de type I et 9 de type II (Parsian et al, 1995). Cette étude retrouvait une association significative entre le polymorphisme et le Trouble Bipolaire, relativisée cependant par les auteurs qui n'excluaient pas un faux-positif devant la taille de l'échantillon.

L'étude de Savoye, mentionnée plus haut, ne retrouvait pas non plus de différence significative [86].

L'étude de Lee [36], réalisée chez 47 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I et 64 de Trouble Bipolaire de type II, retrouvait une association significative entre le polymorphisme Ser9Gly et le Trouble Bipolaire de type I ( $p = 0,045$ ), sans être cependant significative pour le type II.

L'étude de Lee [52], qui incluait 704 patients atteints de Trouble Bipolaire dont 268 de type I et 436 de type II, comparait également la prévalence du polymorphisme Ser9Gly chez ces sujets par rapport aux 260 sujets contrôles. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les trois groupes de patients ( $p = 0,75$ ), ce qui était rapproché par les auteurs des études de Shaikh (Shaikh et al, 1993), de Souery [65] et de Kirov (Kirov et al, 1999) ne retrouvant pas non plus de différence significative ( $p = 0,22$ ). Une association était cependant retrouvée lorsqu'était considérée l'interaction avec le polymorphisme Val66Met du gène de la Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF).

études	Type d'étude	Patients (I/II) - contrôles	résultats
Shaikh et al, 1993	cas-témoins	75-76	non significatif
Parsian et al, 1995	cas-témoins	66(57/9)-132	significatif
Gómez-Casero et al, 1996	cas-témoins	51-53	non significatif
Manki et al, 1996	cas-témoins	52-100	non significatif
Souery et al, 1996	cas-témoins	62-62	non significatif
Piccardi et al, 1997	cas-témoins	44 patients trios d'apparentés	non significatif
Savoie et al, 1998	cas-témoins	40-86	non significatif
Li et al, 1999	cas-témoins	121-196	non significatif
Kirov et al, 1999	cas-témoins	120 patients trios d'apparentés	non significatif
Chiaroni et al, 2000	cas-témoins	60-60	Significatif chez les femmes (p = 0,01)
Elvidge et al, 2001	cas-témoins	229-225	non significatif (p = 0,92)
Elvidge et al, 2001	méta-analyse	980-1100	non significatif OR = 1,04 [0,89 – 1,20]
Leszczynska-Rodziewicz 2005	cas-témoins	339-366	non significatif
Lee et al, 2012	cas-témoins	704(268/436)-260	non significatif (p = 0,75)

Tableau 8 : études d'association de DRD3

En effet, les sujets homozygotes Val/Val pour ce dernier et ayant par ailleurs un statut hétérozygote ( $p = 0,027$ ) ou homozygote Ser9Ser ( $p = 0,006$ ) étaient significativement moins prévalent dans le groupe de patients atteints de Trouble Bipolaire de type II, avec des Odd Ratios respectifs de 0,1 et 0,06. Ces résultats n'étaient cependant pas retrouvés chez les patients atteints de Trouble Bipolaire de type I ( $p = 0,14$  ;  $p = 0,06$ ).

L'étude de Manki [64], non citée par les auteurs, ne retrouvait pas de différence significative pour le polymorphisme Ser9Gly entre les sujets du groupe Bipolaire et les sujets Contrôles.

L'étude de Li [33], également non citée par Lee, ne retrouvait pas de différence significative pour le polymorphisme Ser9Gly, ce qui était concordant selon les auteurs avec les études de Gómez-Casero (Gómez-Casero et al, 1996), Piccardi (Piccardi et al, 1997), Manki et Savoye, qui retrouvaient des résultats similaires.

L'étude de Elvidge (Elvidge et al, 2001) mesurait également la prévalence de ce Ser9Gly chez 229 patients atteints de Trouble Bipolaire et chez 225 sujets Contrôles, sans retrouver de différence significative ( $p = 0,92$ ). Les auteurs ont également compilé les résultats de 10 études, représentant un total de 980 sujets atteints de Trouble Bipolaire et 1100 sujets Contrôles, là encore sans montrer de différence significative, avec un Odd Ratio de l'allèle mineur de 1,04 [0,89 – 1,20], ce qui était en accord avec la tendance générale des études précédentes.

L'étude de Leszczynska-Rodziewicz [98], mentionnée précédemment, ne retrouvait pas non plus d'association significative entre le polymorphisme Ser9Gly et le Trouble Bipolaire.

L'étude de Chiaroni (Chiaroni et al, 2000) incluait 60 patients atteints de Trouble Bipolaire et 60 sujets Contrôles. Si cette étude ne retrouvait pas de différence significative sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude, il était mis en avant une prévalence du génotype hétérozygote plus marquée chez le sous-groupe des patientes ( $p = 0,01$ ).

#### V.5.4-Le récepteur dopaminergique D4

Les études d'association de DRD4 étaient résumées dans le tableau 9.

La plupart des études retrouvaient une absence d'association significative entre des polymorphismes du gène du récepteur de la dopamine D4 (DRD4), le plus étudié consistant en une répétition de paires de bases au niveau de l'exon III du gène, les répétitions les plus étudiées concernant des répétitions de 2, 4 et 7 fois de ces paires de bases.

L'étude de Lim (Lim et al, 1994) retrouvait initialement chez 147 patients atteints de Trouble Bipolaire et 150 sujets Contrôles une prévalence significativement plus importante des polymorphismes caractérisés par 3 et 7 répétitions des paires de bases, cette différence n'était plus significative après application de la correction de Bonferroni.

L'étude de Manki [64] ne retrouvait pas de différence entre les sujets du groupe bipolaire et les sujets du groupe contrôle pour les différentes répétitions de paires de bases considérées, de 2 à 7 fois.

L'étude de Oruc (Oruc et al, 1997) incluait 42 patients atteints de Trouble Bipolaire et 70 sujets Contrôles. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative de prévalence pour les polymorphismes caractérisés par des répétitions de 2 à 10 paires de bases.

L'étude de Perez de Castro (Perez de Castro et al, 1997), incluant 64 patients atteints de Trouble Bipolaire et 46 sujets Contrôles et mesurant la prévalence pour des répétitions de 2 à 8 paires de base, ne retrouvait pas non plus de différence significative entre les groupes.

L'étude de Serretti (Serretti et al, 1999) incluait 210 patients atteints de Trouble Bipolaire et 471 sujets Contrôles. Si elle retrouvait initialement une association significative pour les patients atteints de Trouble Bipolaire ( $p = 0,001$ ) pour les répétitions de 2 et 4 paires de bases, celle-ci n'était plus significative après correction de Bonferroni.

L'étude de Bocchetta [66], mentionnée précédemment, ne retrouvait pas non plus de différence significative pour DRD4.

L'étude de Muglia (Muglia et al, 2002) retrouvait chez 140 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 104 de type I et 40 de type II, un excès de transmission des répétitions d'allèles.

Enfin, l'étude de Serretti (Serretti et al, 2002), réalisée chez 134 familles de patients atteints de trouble de l'humeur, dont 103 de Trouble Bipolaire, mesurait la prévalence des polymorphismes allant de 2 à 7 répétitions de paires de bases, sans ici retrouver de différence significative entre les patients et les sujets Contrôles

Deux méta-analyses reprenaient les résultats des études précédentes.

La plupart de ces études étaient incluses dans la méta-analyse de López León (López León et al, 2005), en excluant les études familiales mentionnées précédemment. Celle-ci incluait 7 études, pour un effectif total de 917 patients atteints de Trouble Bipolaire et de Dépression Unipolaire, ainsi que 1164 sujets Contrôles. Celle-ci ne retrouvait une différence significative que lorsque l'ensemble des polymorphismes était considéré, avec un Odd Ratio de 1,26 [1,01 – 1,57]. Lorsque les polymorphismes étaient considérés individuellement, les auteurs ne retrouvaient cependant plus de différence significative. Ces résultats étaient opposés à ceux pour la Dépression unipolaire, pour laquelle une association significative était retrouvée pour la double répétition de paires de bases ( $p = 0,0003$ ).

Une autre méta-analyse de 2013 [63] incluait quant à elle les mêmes études, pour un total de 483 patients et 812 sujets contrôles. Les auteurs retrouvaient ici des résultats similaires à ceux de la précédente méta-analyse.

Peu d'études ont été réalisées pour les autres polymorphismes. Parmi ceux-ci, le polymorphisme rs3758653 a également été étudié chez 617 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I, dont 242 avec symptômes psychotiques, et 475 sujets contrôles [89]. Les auteurs retrouvaient pour ce polymorphisme une association significative avec le Trouble Bipolaire de type I par rapport aux sujets du groupe Contrôle ( $p = 0,046$ ). Cette association était également retrouvée pour les patients présentant des symptômes psychotiques ( $p = 0,049$ ). Les patients atteints de Trouble Bipolaire présentaient ainsi une prévalence réduite de l'allèle mineur de ce polymorphisme, ce qui pouvait faire évoquer un effet protecteur de ce polymorphisme vis-à-vis du trouble. L'étude de Leszczynska-Rodziewicz, déjà mentionnée plus haut, n'avait pas non plus retrouvé de différence significative pour un autre polymorphisme, 521C/T [98].

études	Type d'étude	Patients (I/II) - contrôles	résultats
Lim et al, 1994	cas-témoins	147-150	non significatif
Manki et al, 1996	cas-témoins	104-200	non significatif
Oruc et al, 1997	cas-témoins	42-70	non significatif
Perez de Castro et al, 1997	cas-témoins	64-46	non significatif
Serretti et al, 1999	cas-témoins	210-471	non significatif
Bocchetta et al, 1999	familiale	53 patients trios d'apparentés	non significatif
Muglia et al, 2002	cas-témoins	140(104/40) patients trios d'apparentés	non significatif
Serretti et al, 2002	cas-témoins	121-196	non significatif
Leszczynska-Rodziewicz 2005	cas-témoins	339-366	non significatif
López León et al, 2005	cas-témoins	120 patients trios d'apparentés	significatif OR = 1,26 [1,01 – 1,57]
Seifuddin et al, 2012	cas-témoins	60-60	significatif OR = 1,26 [1,01 – 1,57]
Zhao et al, 2015	cas-témoins	375(375/0)-475	significatif

Tableau 9 : études d'association de DRD4



### V.5.5-Le récepteur dopaminergique D5

Peu d'études se sont intéressées aux liens entre le récepteur DRD5 et le Trouble Bipolaire.

L'étude de Kirov [104] avait également mesuré chez les 122 patients atteints de Trouble Bipolaire et leurs apparentés le taux de déséquilibre de transmission pour le gène DRD5, sans retrouver de différence significative.

L'étude de Ashershon (Ashershon et al, 1998) avait quant à elle séquencé les régions codantes et le promoteur du gène de DRD5 chez des patients atteints de Trouble Bipolaire et chez des patients atteints de Schizophrénie, sans retrouver de différence significative pour l'un ou l'autre.

L'étude de Muir (Muir et al, 2001) avait incluse 270 patients atteints de Trouble Bipolaire, pour lesquels elle avait mesuré la prévalence d'un polymorphisme de DRD5 et comparé à celle mesurée chez des sujets contrôles et des sujets atteints de Schizophrénie. Les auteurs n'avaient pas retrouvé d'association significative pour les patients du groupe Bipolaire par rapport aux sujets contrôles, tandis que ces deux prévalences étaient significativement inférieures à celle mesurée dans le groupe Schizophrénie.

Si ces études étaient peu nombreuses, leurs résultats montraient une tendance d'ensemble quant à une probable absence d'implication de DRD5 dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire.

## VI-SÉVÉRITÉ ET RÉCURRENCE DES ÉPISODES

### VI.1-La synthèse dopaminergique

L'étude de Jauhar [24] a également évalué l'impact de la synthèse dopaminergique sur la symptomatologie des épisodes maniaques, et notamment sur la présence de symptômes productifs. La fixation striatale globale était significativement corrélée ( $p = 0,03$ ) à la présence de symptômes psychotiques chez les 32 patients de l'étude présentant un épisode maniaque ou délirant, sans toutefois retrouver de corrélation avec la présence de symptômes négatifs, ni avec le score total de la PANSS.

Cette corrélation était également retrouvée lorsque les auteurs se focalisaient sur les patient présentant un trouble bipolaire. Ainsi, une association significative entre les symptômes productifs et la fixation striatale de la [18F]-FDOPA était retrouvée chez les 16 patients présentant un épisode manique ( $p = 0,01$ ), avec une significativité limite de cette association lorsqu'elle était effectuée sur l'ensemble des patients présentant un trouble bipolaire, incluant alors les 6 patients ne présentant pas d'épisode maniaque lors de l'étude ( $p = 0,05$ ).

La présence d'une augmentation de la synthèse dopaminergique au niveau de la région striatale chez des patients présentant un trouble bipolaire ne fait pas l'objet d'un consensus entre les études précédemment citées, il apparaît toutefois que celle-ci pourrait néanmoins être impliquée dans la physiopathologie de ce trouble.

Si l'étude de Yatham [99] ne mettait pas en avant d'augmentation de la synthèse dopaminergique au niveau striatal au contraire de l'étude de Jauhar, la diminution de la synthèse dopaminergique striatale après la mise en place d'un traitement thymorégulateur, tandis que l'étude de Jauhar montrait quant à elle une

### VI.2-Le catabolisme de la dopamine

#### VI.2.1-La sévérité des épisodes

La présence de symptômes psychotiques est un indicateur utilisé par plusieurs auteurs pour évaluer la sévérité des épisodes maniaques, avec des résultats contradictoires entre les études.

Parmi les études retrouvant une association significative, celle de Benedetti (Benedetti et al, 2010), effectuée chez 467 patients atteints de trouble bipolaire de type I présentant un épisode maniaque, comparait la prévalence de ces différents polymorphismes selon la présence ou l'absence de symptômes psychotiques. Les auteurs retrouvaient ainsi une prévalence plus importante du polymorphisme Val/Val dans le groupe de patients ayant présenté des symptômes psychotiques, de 30,4 % contre 28,5 % dans le groupe n'ayant pas présenté de symptômes psychotiques.

L'étude de Goghari (Goghari et Sponheim, 2008), qui étudiait l'influence de rs4680 sur le phénotype des décompensations présenté par les patients au cours de leur vie chez 31 patients atteints de trouble bipolaire, retrouvait cependant chez les sujets homozygotes pour la Méthionine une symptomatologie positive plus marquée ( $p = 0,02$ ), ce que les auteurs rapprochaient des résultats de Kirov et de Papolos[59][60], en s'écartant toutefois des résultats de l'étude de Benedetti, qui retrouvait une association avec l'autre allèle.

Les auteurs s'étaient également intéressés à l'influence de COMT et son polymorphisme Val158Met sur la symptomatologie au cours de l'ensemble de l'histoire de la maladie. Cette étude retrouvait une corrélation positive entre les différentes dimensions cliniques qu'étaient la présence de symptômes maniaques et dépressifs et le polymorphisme Val158Met de COMT. Si cette corrélation n'était toutefois pas significative pour les épisodes isolés, elle était cependant significative si la symptomatologie était considérée sur la vie entière des patients, ce qui amenait les auteurs à postuler quant à une plus grande influence de facteurs génétiques sur la symptomatologie sur l'ensemble de la vie du sujet, tout en reconnaissant la nécessité de répliquer les résultats de ces études.

D'autres études ne retrouvaient quant à elles pas de lien.

Celle de Davila (Davila et al, 2006), réalisée chez 42 patients atteints de Trouble Bipolaire, n'avait pas retrouvé de corrélation entre le statut génotypique pour Val158Met et la présence de symptômes psychotiques.

Celle de Basterreche (Basterreche et al, 2008) incluait quant à elle 160 patients ayant reçu le diagnostic de Trouble bipolaire de type I. Les auteurs ont mesuré la prévalence des symptômes psychotiques et leur caractère congruent ou non congruent à l'humeur dans 3 sous-groupes constitués selon le statut génotypique des patients pour le polymorphisme Val158Met de COMT. La prévalence des symptômes psychotiques n'était pas significativement différente entre les différents groupes ( $p = 0,190$ ), de façon analogue ce qui était mesuré pour le caractère congruent de ces symptômes lorsqu'ils étaient présents ( $p = 0,071$ ). L'absence de résultats significatifs amenait les auteurs à questionner l'interaction entre COMT et d'autres gènes de régulation du système dopaminergique.

Enfin, une méta-analyse de 2005, réalisée par Massat [54] et déjà mentionnée, concluait également à une non-significativité vis-à-vis des symptômes psychotiques à partir des 13 études incluses.

Plusieurs études de neuro-imagerie fonctionnelle ont également évalué l'impact de plusieurs composantes du système dopaminergique sur la présence de symptômes psychotiques.

L'étude de Wong [101], mentionnée précédemment, avait retrouvé une fixation striatale plus importante du [C11]-NMSP chez les patients atteints de Schizophrénie et de Trouble Bipolaire avec symptômes psychotiques par rapport à ceux n'en présentant pas.

L'étude de Jauhar [24], également mentionnée plus haut, avec quant à elle retrouvé une corrélation positive entre la présence de symptômes positifs et la fixation d'un radiotracer évaluant l'activité de la DDC, et donc avec la synthèse dopaminergique, avec une absence de différence significative vis-à-vis des patients atteints de Schizophrénie.

D'autres études ont utilisé l'échelle YMRS pour évaluer la sévérité des épisodes.

Ainsi, l'étude de Minassian (Minassian et al, 2017), a comparé les interactions des individus présentant un épisode maniaque avec leur environnement selon leur polymorphisme Val158Met . Les auteurs retrouvaient un temps plus important d'interactions vis-à-vis de leur environnement chez les patients présentant le génotype Met/Met. La sévérité des symptômes, qui n'était pas l'objectif principal de l'étude, a également été évaluée à l'aide de l'échelle YMRS, toutefois le score plus important dans le groupe Met/Met n'était ici pas significative par rapport aux groupes Val/Met et Val/Val.

Une autre étude, utilisant l'échelle YMRS, réalisée par Bortolato (Bortolato et al, 2017) en post-mortem, comparait l'activité de COMT mesurée au niveau de plusieurs régions cérébrales, dont le striatum, le cortex frontal et le cervelet chez 10 patients atteints de schizophrénie, 13 patients atteints de trouble bipolaire et 9 contrôles. Cette activité était ensuite corrélée à la sévérité des épisodes présentés par les patients au cours de la dernière semaine de vie, mesurée à l'aide des échelles Bipolar Inventory of Symptoms Scale (BISS), YMRS et la Hamilton Rating Scale for Depression (BPRS).

Si l'étude retrouvait une association significative entre l'activité striatale et plusieurs échelles, dont la BISS-Mania et la YMRS ( $p < 0,005$ ), ce qui amenait les auteurs à postuler l'existence d'une relation entre la sévérité des symptômes de maniaques et l'activité de COMT, ceux-ci n'ont pas mis en évidence de lien spécifique entre le diagnostic de trouble bipolaire et l'intensité de ses symptômes et l'activité de COMT.

En effet, la mesure de l'activité de COMT n'était significativement pas différente entre les trois groupes, et ce quel que soit la région d'intérêt considérée. De plus, des associations significatives pouvaient également être retrouvées entre l'activité de COMT et d'autres symptômes, dont anxieux via la BISS-anxiety. Enfin, les auteurs ne retrouvaient que l'association entre COMT et la sévérité des symptômes n'était pas affectée par le diagnostic des sujets.

Si l'analyse de l'ensemble de ces études montre des résultats contradictoires quant à une influence des polymorphismes de COMT sur la sévérité des décompensations du Trouble Bipolaire, la méta-analyse de Massat semble ne pas mettre en avant d'impact significatif sur la production de symptômes psychotiques, celle-ci n'avait pas été élaborée pour répondre à la question de l'impact sur les symptômes psychotiques. L'impact quant à la sévérité globale évaluée par l'échelle YMRS faisait quant à lui l'objet de résultats contradictoires.

#### VI.2.2-La fréquence des épisodes

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux liens entre COMT et la fréquence de survenue des épisodes de décompensation dans le Trouble Bipolaire.

L'étude de Benedetti [116], s'est quant à elle intéressée à l'influence du polymorphisme Val(108/158)Met de COMT sur la répétition des épisodes maniaques chez 163 patients atteints de Trouble Bipolaire de type 1, évaluée au cours de l'année précédente.

Les auteurs retrouvaient après génotypage une association statistiquement significative de l'allèle Val158 avec les récurrences d'épisodes maniaques, avec des taux de récurrence de 0,00709 et 0,0739 respectivement pour les génotypes Val/Val et Val/Met, sans différence significative toutefois entre les sujets homozygotes et hétérozygotes pour Val158.

Il n'était cependant pas retrouvé d'influence significative de ce polymorphisme pour la récurrence des épisodes dépressifs

Parmi les autres études, plusieurs se sont focalisées sur les liens entre COMT et le diagnostic de cycles rapides celui de cycles ultra-rapides. Les cycles rapides étaient ici définis comme la survenue de plus de 4 épisodes par an, tandis que les cycles ultra-rapides étaient définis par des alternances de cycles de 48 heures.

Une étude de Cusin (Cusin et al, 2002), qui comparait plusieurs polymorphismes de gènes associés à la neurotransmission dopaminergique, a comparé la prévalence des génotypes de COMT chez des patients atteints de Trouble Bipolaire.

Cette étude incluait 388 patients atteints de Trouble Bipolaire, 81 patients atteints de Cycles rapides et 663 sujets contrôles.

Les auteurs ne retrouvaient ainsi pas de différence significative de prévalence des allèles de COMT entre les patients ayant reçu le diagnostic de cycles rapides et les sujets des autres groupes, les sujets contrôles et les autres patients atteints de Troubles de l'humeur.

Une autre étude, réalisée par Kirov [59] s'est intéressée à une implication potentielle du polymorphisme Val108Met de COMT et la présence de cycles rapides. L'étude incluait 110 patients atteints de Trouble bipolaire sans cycles rapides et 55 patients atteints de cycles rapides.

Le génotypage pour le polymorphisme Val158Met retrouvait ici une fréquence de l'allèle Met significativement plus importante dans le groupe de patients ayant reçu le diagnostic de cycles rapides ( $p = 0,014$ ) par rapport à l'autre groupe de patients atteints de Trouble Bipolaire sans cycles rapides.

La troisième étude retrouvait des résultats proches, cette fois pour les cycles ultra-rapides. L'étude de Papolos [60] incluait 19 patients ayant reçu le diagnostic de cycles rapides et 6 patients le diagnostic de cycles ultra-rapides, a génotypé les sujets inclus pour le polymorphisme Val158Met. Les auteurs retrouvaient ainsi une prévalence significativement plus importante du génotype Met/Met par rapport aux autres génotypes (Val/Met et Val/Val) chez les patients atteints de cycles ultra-rapides ( $p < 0,002$ ).

Les résultats de ces études semblaient donc montrer une influence potentielle du polymorphisme de COMT, et plus précisément son polymorphisme Val158Met sur la survenue des cycles rapides et ultrarapides.

Une méta-analyse réalisée par Taylor [57] mentionnée précédemment, reprenait les résultats de ces trois dernières études, sans toutefois retrouver de différence significative ( $p = 0,163$ ), ce qui allait dans le sens de l'étude de Cusin.

En comparaison des études sur les liens entre COMT et le diagnostic de Trouble Bipolaire à cycles rapides, peu d'études d'association se sont intéressées aux gènes des récepteurs de la dopamine et à leur impact sur la récurrence des épisodes de décompensation.

Parmi les études citées précédemment, celle de Cusin [122] avait également comparé la prévalence de polymorphismes de deux gènes des récepteurs de la dopamine, DRD2 et de DRD4. Le génotypage fut réalisé chez les mêmes patients que ceux inclus dans l'étude. Toutefois, de façon analogue à ce qui avait été retrouvé pour les polymorphismes de COMT, les auteurs ne retrouvaient pas non plus de différence significative entre les patients avec diagnostic de cycles rapides et les sujets contrôles

## VII-L'AGE DE DÉBUT DES TROUBLES

Plusieurs auteurs ont mesuré l'association entre le polymorphisme Val158Met de COMT et l'âge de début précoce du Trouble Bipolaire, toutefois la majorité des études n'a pas mis en avant de différence significative entre les sujets avec un Trouble Bipolaire avec un début précoce et les autres.

L'étude de Geller (Geller et Cook, 2000) incluait 52 patients atteints de Trouble Bipolaire ayant débuté dans l'enfance ou l'adolescence, pour lesquels un génotypage de rs4680 était effectué. Les sujets contrôles inclus étaient constitués d'apparentés de ces patients, de patients atteints de Trouble Déficitaire de l'Attention/Hyperactivité et de sujets issus de la population générale. Les auteurs ne retrouvaient ainsi pas de différence significative entre les taux de transmission mesurés ( $p = 0,48$ ).

Les résultats de plusieurs études étaient considérés dans la méta-analyse de Massat [54], parmi lesquelles l'étude de Geller. Les auteurs ont ainsi étudié l'influence du polymorphisme Val158Met sur le début de l'âge des premières décompensations dans l'épisode dépressif majeur et du Trouble Bipolaire à l'aide d'une méta-analyse.

De façon concordante aux résultats de l'étude de Geller, les auteurs ne retrouvaient pas non plus de différence significative pour les patients avec un trouble Bipolaire à début précoce, ce qui n'était cependant pas le cas pour les dépressions majeures à début précoce où le génotype Val/Val et l'allèle Valine étaient significativement plus prévalents par rapport aux sujets contrôles ( $p = 0,01$  ;  $p = 0,009$ ).

Toutefois, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative vis-à-vis des patients du groupe épisode dépressif majeur.

Une autre étude des mêmes auteurs [37], a inclut 147 patients atteints de Trouble Bipolaire pour essayer de répliquer les résultats de la précédente étude.

Si il était retrouvé une association significative entre les génotypes de rs4680 et le trouble bipolaire ( $p = 0,02$ ), les auteurs retrouvaient également une différence significative entre les patients ayant présenté un début précoce des troubles et les autres patients pour le polymorphisme rs4680 ( $p = 0,004$ ), contrairement aux conclusions de leur précédente méta-analyse. Les auteurs ne retrouvaient cependant pas d'association significative pour le polymorphisme rs2075507.



Parmi les autres études sur les liens entre l'âge de début du Trouble Bipolaire et COMT, l'étude de Mick (Mick et al, 2009) réalisée chez 173 enfants atteints de Trouble Bipolaire de type 1 ne retrouvait pas d'association entre le trouble bipolaire et le polymorphisme Val158Met ( $p = 0,14$ ).

Ces résultats de ces trois études étaient repris dans la revue de la littérature de Pignoni, mentionnée précédemment, n'étaient ici pas en faveur d'une association significative entre les polymorphismes de COMT et le Trouble Bipolaire de début précoce.

Ces résultats étaient confortés par ceux d'une méta-analyse plus récente, réalisée par Kennedy (Kennedy et al, 2015). Cette méta-analyse mentionnait les études réalisées autour de l'influence de COMT sur l'âge de début du trouble bipolaire, et obtenait des résultats concordants avec ceux de la méta-analyse de Massat, ne retrouvant pas d'arguments pour un lien entre COMT et le début de l'âge du Trouble Bipolaire.

## VIII-LA SYMPTOMATOLOGIE COGNITIVE

### VIII.1-Le catabolisme de la dopamine

Les polymorphismes de COMT et leur influence sur les fonctions cognitives ont fait l'objet de plusieurs études.

L'étude de Szöke( Szöke et al, 2006) a comparé l'impact du polymorphisme Val158Me de COMT et d'un variant du transporteur de la Norépinéphrine NET sur les fonctions exécutives de patients atteints de Trouble Bipolaire et de Schizophrénie.

Cette étude incluait 318 patients, parmi lesquels 66 patients atteints de Schizophrénie ou de Trouble Schizo-affectif, 94 patients atteints de Trouble Bipolaire et 51 apparentés au 1<sup>er</sup> degré de patients atteints de Trouble Bipolaire, ainsi que 50 sujets contrôles.

Les fonctions exécutives furent évaluées à l'aide de l'échelle Wisconsin Card Sorting Test (WCST) et de la Trail Making Test (TMT) qui comprend deux parties A et B.

Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative dans les scores aux échelles WCST et TMT selon le génotype de COMT, et ce quel que soit le groupe considéré, avec toutefois une puissance de l'étude considérée comme insuffisante par les auteurs pour montrer des différences entre les différents groupes.

L'étude de Burdick [47], mentionnée précédemment, a évalué l'impact de plusieurs polymorphismes de COMT sur les fonctions cognitives chez 52 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I. Si les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les allèles Met et Val du polymorphisme rs4680, ils retrouvaient une association significative pour le polymorphisme rs165599 vis-à-vis des fonctions cognitives, avec des performances moindres pour la mémoire verbale associées à l'un des allèles de ce polymorphisme.

L'étude de Soronen [35] avait également mesuré l'impact des polymorphismes rs4680 et rs165599 sur les fonctions cognitives, parmi lesquelles les fonctions exécutives, les fonctions verbales, de mémoire et d'attention et les fonctions intellectuelles et visuospatiales.

Si une association était significative entre le polymorphisme rs165599 et les scores aux mesures des capacités visuospatiales, ce résultat était indépendant du groupe de patients ( $p = 2,3.10^{-5}$ ). Enfin, les auteurs ne retrouvaient pas d'association significative pour les autres fonctions cognitives.

Ancin (Ancin et al, 2011) a étudié l'influence des mêmes polymorphismes de COMT sur le déficit de filtrage d'information chez des patients atteints de trouble bipolaire.

Cette étude a comparé 238 patients atteints de trouble bipolaire, en phase euthymique définie par des scores YMRS et MADRS respectivement inférieurs à 6 et à 7, dont 122 ont expérimenté des explorations électrophysiologiques.

Ainsi, les auteurs retrouvaient un impact significatif de ces polymorphismes, avec une inhibition du système de filtrage de l'information plus marquée chez les sujets porteurs de l'allèle Valine chez les sujets porteurs de l'allèle Valine.

L'étude de Soeiro de Souza (Soeiro de Souza et al, 2012) a étudié l'impact des polymorphismes rs165599 et rs4680 sur les symptômes cognitifs lors des épisodes maniaques dépressifs et mixtes chez les patients atteints de Trouble Bipolaire de type 1.

72 patients ayant reçu le diagnostic de Trouble Bipolaire de type 1 furent recrutés pour cette étude. Parmi ceux-ci, 22 présentaient lors de l'étude un épisode maniaque, 21 un épisode mixte et 29 un épisode dépressif. Les auteurs ne rapportaient pas de symptômes psychotiques.

Plusieurs échelles furent utilisées pour évaluer les fonctions cognitives des patients.

Les différences significatives étaient retrouvées pour le WCST-PR ( $p = 0,02$ ), la WCST-P ( $p = 0,01$ ) et la RCFT-recall ( $p = 0,03$ ) entre les patients du groupe épisode maniaque et ceux du groupe dépression.

Au sein du groupe épisode maniaque, les auteurs retrouvaient une association significative entre l'absence de l'allèle G (Méthionine) pour rs4680 et de moindres performances cognitives aux tests WCST-P ( $p = 0,011$ ) et FAS-F ( $p = 0,037$ ) par rapport aux sujets porteurs d'au moins un exemplaire de cet allèle.

L'étude de Walshe (Walshe et al, 2012), avait quant à elle évalué le fonctionnement prémorbide de patients, dont des patients atteints de Trouble Bipolaire avec symptômes psychotiques, en utilisant comme échelle la Premorbid Adjustment Scale. Les auteurs n'avaient pas retrouvé d'impact significatif du polymorphisme Val158Met de COMT sur celui-ci, rapprochant ces résultats de ceux de Goghari[112] qui avaient également retrouvé des résultats similaires.

L'étude d'Arts (Arts et al, 2013) a évalué l'impact du polymorphisme rs4680 de COMT sur les fonctions cognitives chez 51 patients atteints de Trouble Bipolaire.

Les auteurs retrouvaient ainsi une interaction entre l'allèle Val de COMT et la présence d'un traitement antipsychotique, avec un impact de ces deux facteurs combinés sur les performances cognitives des patients ( $p < 0,001$ ).

L'étude de Hukic (Hukic et al, 2013) évaluait quant à elle l'impact de plusieurs polymorphismes de COMT sur les symptômes maniaques dits cognitifs chez des patients atteints de Trouble Bipolaire de type I. Ces symptômes maniaques cognitifs étaient définis par les auteurs comme la présence d'une distractibilité, une communicativité importante et des troubles de la pensée. Dans cette étude, 488 patients furent inclus et les symptômes précédents furent recherchés

au cours de l'épisode décrit comme le plus sévère, les patients ayant présenté l'ensemble des trois symptômes étant répartis dans le groupe Symptômes Cognitifs.

Ainsi, 215 patients furent inclus dans ce groupe, tandis que les 248 patients restant furent répartis dans un autre groupe. L'ensemble des sujets furent également comparés à un groupe de 1044 sujets contrôles. L'ensemble des sujets inclus reçurent également un séquençage de leur génome pour le génotype de COMT, 4 polymorphismes étant alors considérés, parmi lesquels Val158Met.

Si les auteurs ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative de prévalence pour le polymorphisme Val158Me ni pour le polymorphisme rs740601 entre les sujets du groupe Symptômes Cognitifs et ceux des deux autres groupes, des associations étaient retrouvées pour deux autres polymorphismes, rs5993883 et rs165599.

En effet, le polymorphisme rs5993883 caractérisé par la substitution d'une Guanine à une Thymine était significativement plus prévalent dans la population des sujets du groupe des Symptômes Cognitifs, avec un Odd Ratio de 1,37 ( $p = 0,025$ ) par rapport au deuxième groupe de patients, ainsi que par rapport aux sujets du groupe Contrôle avec un Odd Ratio de 1,45 ( $p = 0,0017$ ).

L'allèle Adénine du polymorphisme rs165599 était quant à lui plus prévalent dans la population des patients du groupe Symptômes Cognitifs par rapport aux sujets contrôles avec un Odd Ratio de 1,34 ( $p = 0,014$ ), sans différence significative avec le deuxième groupe de patients ( $p = 0,093$ ).

D'autres études plus récentes ont des résultats concordants, dont l'étude de Miskowiak (Miskowiak et al, 2016), réalisée chez 64 patients atteints de Trouble Bipolaire en phase euthymique, et qui retrouvait une association significative du génotype Val/Val avec mémoire de travail spatiale.

L'étude de Flowers (Flowers et al, 2016), a quant à elle évalué cette fois l'impact d'un autre polymorphisme de COMT sur les performances cognitives, ici rs5993883. Les auteurs retrouvaient ici un impact significatif de certains allèles de ce polymorphisme sur les fonctions cognitives, et notamment la cognition verbale et le contrôle cognitif

La revue de la littérature de Pigoni (Pigoni et al, 2019) revenait sur l'influence des polymorphismes de COMT vis-à-vis des symptômes cognitifs dans le Trouble Bipolaire.

Les auteurs mentionnaient ainsi l'impact mentionné par plusieurs auteurs du polymorphisme Val158Met sur la mémoire de travail, retrouvé dans plusieurs des études citées précédemment, notamment celles de Burdick[47], Dickerson ( Dickerson et al, 2006) et Miskowiak [132]

Si ces études retrouvaient pour la plupart un impact significatif de plusieurs polymorphismes, dont l'allèle Valine de COMT, vis-à-vis de plusieurs fonctions cognitives, l'analyse de l'ensemble de ces études met en avant plusieurs points importants.

Si l'impact sur le fonctionnement cognitif global fait l'objet de résultats contradictoires ( Szöke ; Soeiro de Souza), l'analyse des différentes fonctions cognitives semble montrer une tendance quant à un impact de cet allèle sur la mémoire visuospatiale [35][132] ou sur la mémoire de travail [134]).

De plus, ces résultats peuvent ne pas être spécifiques au Trouble Bipolaire. Plusieurs auteurs ont ainsi montré une absence de différence entre les différents groupes de patients [35][125], tout en montrant un impact des polymorphismes sur les fonctions cognitives considérées, ce qui peut faire évoquer un impact de la neurotransmission dopaminergique sur les fonctions cognitives indépendante des diagnostics considérés.

### VIII.2- Les récepteurs dopaminergiques

Les études sur les liens entre les récepteurs dopaminergiques et les fonctions cognitives chez les sujets atteints de Trouble Bipolaire étaient cependant moins nombreuses par rapport à celles réalisées pour COMT.

L'étude de Zhao [90] retrouvait une association entre un polymorphisme du récepteur DRD1, rs5326, et de moindres performances au test WCST, le taux d'erreur étant plus important avec l'allèle A de ce polymorphisme. Les auteurs retrouvaient également cette différence uniquement chez les patients atteints de Trouble Bipolaire de type I, et non chez les sujets du groupe Contrôle.

## IX-LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

### IX.1-La synthèse dopaminergique

Deux études de neuro-imagerie ont mesuré l'impact de l'activité de la DCC sur la réponse thérapeutique.

La première étude [23] citée précédemment et qui avait comparé la fixation de la [18F]-FDOPA chez 13 patients présentant un épisode maniaque sans symptômes psychotiques, avait également comparé l'impact d'un traitement par Divalproate de Sodium sur la fixation du radiotraceur.

Les auteurs retrouvaient chez les patients ayant reçu le Divalproate de Sodium présentait une diminution moyenne de la constante de fixation ou Ki de 11,3 % après la mise en place du traitement. Cette différence était significative ( $p = 0,002$ ), sans toutefois être corrélée cliniquement à l'évolution de l'intensité des symptômes présentés par les patients, mesurée par la Young Mania Rating Scale (YMRS).

Une deuxième étude, réalisée par Jauhar [24], évaluait ici l'activité de la DDC, également évaluée à l'aide de la mesure de la fixation de la [18F]-FDOPA, et son influence sur la réponse thérapeutique aux antipsychotiques.

L'étude incluait notamment 10 patients atteints de Trouble Bipolaire, 15 patients atteints de Schizophrénie et 1 patient atteint de Trouble Schizo-affectif.

Les auteurs ont ainsi mesuré une fixation striatale de la [18F]-FDOPA significativement plus importante chez les patients ayant répondu par rapport à ceux n'ayant pas répondu au traitement ( $p < 0,01$ ).

Ces résultats, si ils amenaient les auteurs à évoquer le rôle d'une dysrégulation dopaminergique dans la physiopathologie de certains épisodes aigus, présentaient plusieurs limitations quant à une extrapolation au Trouble Bipolaire. Ces résultats étaient ainsi obtenus sur l'ensemble des patients inclus, ne faisant pas de différence entre les patients atteints de Trouble Bipolaire et ceux de Schizophrénie.

De plus, une autre limitation, relevée par les auteurs, était la multiplicité des antipsychotiques considérés.

Ces deux études mettent ainsi en avant un potentiel rôle de l'activité de la DDC sur la réponse thérapeutique.

## IX.2- Le catabolisme de la dopamine

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact de COMT et de ses polymorphismes sur la réponse thérapeutique.

Ainsi, une étude de Lee (Lee et Kim, 2010) s'est intéressée à l'influence de COMT et de son polymorphisme Val158Met sur la réponse aux thermorégulateurs chez des patients présentant un épisode maniaque.

Cette étude incluait 144 patients ayant reçu le diagnostic d'épisode maniaque, défini ici par un score supérieur à 20 sur l'échelle YMRS, tandis que la réponse thérapeutique était définie par une réduction d'au moins 50 % du score initial après 6 semaines de traitement.

Ces patients étaient également comparés à 157 sujets contrôles pour le statut génotypique du polymorphisme.

Si dans cette étude le groupe témoin pouvait présenter une prévalence plus importante de l'allèle Valine par rapport aux patients du groupe bipolaire, défini par plusieurs auteurs comme ayant un rôle potentiellement protecteur vis-à-vis du Trouble Bipolaire, la différence mesurée de prévalence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes.

En revanche, l'influence de l'allèle Valine semblait avoir une influence sur la réponse thérapeutique. Les auteurs retrouvaient en effet une prévalence plus importante de celui-ci chez les patients ayant répondu au traitement, de 92,6 % contre 74 % chez les patients du groupe n'ayant pas répondu, cette différence étant alors statistiquement significative ( $p = 0,003$ ).

L'étude de Rybakowski (Rybakowski et al, 2012), qui incluait cette fois 101 patients chez lesquels était évalué l'impact de 14 polymorphismes différents sur la réponse thérapeutique prophylactique du Lithium. Les auteurs ont inclus le polymorphisme Val158Met de COMT, sans toutefois mettre en avant de différence significative.

L'étude de Davila [118], qui avait mesuré l'impact de ce même polymorphisme chez les 42 patients atteints de Trouble Bipolaire de type I, n'avait pas non plus retrouvé d'association significative après 28 jours de traitements par Lithium.

Parmi les traitements non médicamenteux, une étude s'est intéressée à la Stimulation Magnétique Transcrânienne (Malaguti et al, 2011). Les auteurs ont étudié l'impact de COMT sur la réponse antidépressive à la Stimulation Magnétique Transcrânienne, sans toutefois retrouver

d'association significative entre la réponse thérapeutique et le polymorphisme rs4680 chez des patients atteints de troubles de l'humeur, dont l'épisode dépressif majeur et le Trouble Bipolaire. Les auteurs ne précisaient cependant pas si il y avait une association significative avec le diagnostic de trouble bipolaire.

La tolérance aux traitements antipsychotiques a également fait l'objet d'études. L'étude de Lafuente (Lafuente et al, 2008) avait mesuré l'impact de polymorphismes de COMT sur la survenue de symptômes extrapyramidaux. L'étude incluait 80 patients sans symptômes extrapyramidaux et 188 patients présentant des symptômes extrapyramidaux. Les auteurs retrouvaient un effet protecteur des allèles caractérisés par une activité enzymatique moins importante du polymorphisme Val158Met chez les patients atteints de Trouble Bipolaire, avec une moindre présence de symptômes extrapyramidaux chez les patients porteurs de cet allèle. Aucune association n'était retrouvée pour un autre polymorphisme, A-278G.

Les études de Flowers et de Arts, mentionnée plus haut, avait également montré un impact de certains polymorphismes de COMT avec une interaction vis-à-vis de la présence d'atteintes cognitives chez les patients recevant un traitement antipsychotique [130][133].

### IX.3- Les récepteurs de la dopamine

L'étude de Rybakowski (Rybakowski et al, 2009) a mesuré l'impact du polymorphisme -48A/G de DRD1 sur la réponse thérapeutique au Lithium chez 92 patients atteints de Trouble Bipolaire. Ces derniers étaient répartis en trois catégories : Réponse Excellente ; Réponse Partielle ; Non Répondeurs. Cette réponse était établie à partir du nombre d'épisodes de décompensation sur une période de 1 an. Les auteurs retrouvaient ainsi une prévalence plus importante de l'allèle G chez les patients du groupe Non Répondeurs ( $p = 0,038$ ) par rapport aux autres patients.

L'étude de Rybakowski a également évalué l'impact de polymorphismes associés aux récepteurs dopaminergiques, dont le polymorphisme -48A/G. Les auteurs retrouvaient une prévalence accrue de l'allèle A chez les patients ayant présenté une réponse thérapeutique excellente par rapport aux autres patients ( $p < 0,05$ ), sans retrouver de différence significative pour les autres récepteurs.

Ces résultats étaient partiellement contredits par ceux de Manchia (Manchia et al, 2009). Cette étude incluait 155 patients atteints de Trouble Bipolaire, dont 71 de type I et 32 de type II. Les auteurs avaient également inclus 52 patients atteints de Trouble Schizo-affectif. La réponse thérapeutique était ici définie à l'aide de l'échelle de Grof (Grof et al, 2002), qui si elle comprenait



comme paramètre la réduction des épisodes de décompensation, incluait également la compliance des sujets ainsi que la présence d'autres traitements. Il n'était ici pas retrouvé de différence significative pour aucun des polymorphismes considérés, de DRD1, DRD2, DRD3 ainsi que de DAT1.

Une étude de Serretti [17] a évalué l'impact de polymorphismes des gènes des récepteurs dopaminergiques D2 et D4 sur la réponse thérapeutique au Lithium chez des patients atteints de trouble de l'humeur, dont 100 patients atteints de Trouble Bipolaire, sans mention du sous-type. Si les auteurs ne retrouvaient pas d'influence significative des différents polymorphismes étudiés, les résultats n'étaient cependant pas considérés séparément selon le diagnostic, ce qui limite l'extrapolation au seul Trouble Bipolaire, bien qu'il soit le diagnostic le plus représenté dans cette étude.

L'étude de Lafuente sur la survenue des symptômes extrapyramidaux avait également évalué l'impact de plusieurs polymorphismes de DRD2, sans toutefois retrouver d'impact significatif[139].

## X-DISCUSSION

Cette revue de la littérature avait pour objectif de faire le point sur l'impact du système dopaminergique sur le Trouble Bipolaire.

### X.1-La physiopathologie du trouble

L'analyse de l'ensemble des études incluses n'est pas en faveur de l'implication de plusieurs des composantes de la neurotransmission dopaminergique, et en particulier COMT et ses polymorphismes.

En effet, l'analyse des études d'association autour des polymorphismes de COMT, et plus particulièrement ceux des quatre méta-analyses incluses, n'ont pas permis de mettre en avant de différence statistiquement significative de prévalence des différents allèles entre les patients atteints de Trouble Bipolaire et les sujets contrôles, notamment celle de Liu, Taylor et Zhang[56][121][55]. Un point souligné par plusieurs auteurs était cependant la variabilité des résultats selon l'origine géographique des patients inclus. En effet, les méta-analyses, si elles n'ont pas pu mettre en avant d'impact significatif lorsque l'ensemble des études étaient considérées, un impact significatif était retrouvé lorsque n'étaient considérées que les études réalisées chez des populations d'origine asiatique, et plus précisément les populations d'origine chinoise Han. Cette stratification selon l'origine ethnique ne permettait cependant pas de mettre en avant d'influence significative pour les populations d'origine européenne, ce qui amenait les auteurs à considérer l'influence de COMT sur le trouble bipolaire comme associée à d'autres facteurs.

Les résultats étaient cependant plus contradictoires pour les autres études, avec notamment plusieurs limitations.

Si les résultats des études d'association autour des polymorphismes de la DDC identifiés dans l'étude de Børglum sont contradictoires, la plupart d'entre elles n'ont pas permis de mettre en avant de différence significative. Ces études étaient cependant peu nombreuses par rapport à celles réalisées pour COMT. De plus, une autre limitation est le faible nombre de polymorphismes considérés. En effet, si le principal polymorphisme considéré était Val158Met pour COMT, d'autres polymorphismes avaient également été considérés, tandis que les études d'association réalisées pour le gène de la DDC considéraient principalement les polymorphismes 1p et 4pb. Cette restriction de la plupart des études peut être un facteur limitant l'extrapolation des résultats de ces études à l'ensemble des polymorphismes de ce gène.

Les études basées sur un autre moyen d'étude de la DDC utilisé, la neuro-imagerie fonctionnelle avec comme radiotracteur la [18F]-FDOPA, ont pu montrer des résultats contradictoires quant à l'influence de la DDC sur la physiopathologie des épisodes maniaques.

Le nombre d'études était cependant restreint, avec seulement deux études dédiées (Yatham, Jauhar). Ces études présentaient également d'autres limitations. L'activité de la DDC étant susceptible d'être influencée par l'état clinique des patients, et notamment la phase thymique dans laquelle ils étaient au moment de l'étude, un impact plus marqué de cet état était donc possible par rapport aux études d'association.

Ce facteur peut ainsi être une des limitations des études précédentes. En effet, si l'étude de Yatham avait été réalisée chez des patients en phase de décompensation maniaque [23], celle de Jauhar [24], qui n'avait pas retrouvé de différence significative, n'incluait pas seulement des patients présentant un épisode maniaque mais également des patients présentant d'autres phases du trouble, ce qui limitait l'extrapolation de ces résultats à la physiopathologie des seuls épisodes maniaques.

Les résultats concernant le transporteur DAT étaient également contradictoires.

Si plusieurs études d'association ont pu mettre en avant une association significative entre certains polymorphismes et le Trouble Bipolaire [70], ces résultats étaient contredits par d'autres études [14][15][64][65].

Si deux études retrouvaient des différences significatives de prévalence entre les groupes de patients et les groupes contrôles pour l'un des polymorphismes, rs2975226, l'interprétation des résultats était différente entre les deux études, notamment quand au rôle protecteur de l'allèle mineur [15] ou favorisant vis-à-vis du Trouble Bipolaire [14].

Une des limitations des études d'association était le faible nombre d'études, ce qui ne permet actuellement pas de conclure quant à une potentielle implication de ses différents polymorphismes dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire.

Les résultats des études de neuro-imagerie ne permettaient pas non plus de conclure à une implication du transporteur de la dopamine dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire.

Les données concernant les épisodes de décompensation maniaque étaient peu nombreuses pour le transporteur de la dopamine, avec une étude [76] et une unique patiente incluse, ce qui limitait l'extrapolation de ces résultats à l'ensemble des décompensations maniaques.

Concernant l'impact sur les décompensations dépressives du trouble bipolaire, les études étaient plus nombreuses. La méta-analyse de Nikolaus [75] reprenant les résultats des 4 études ayant évalué l'activité du DAT par méthode de neuro-imagerie fonctionnelle. Les auteurs ne retrouvaient cependant pas de différence significative, que cela soit par rapport aux sujets contrôles ou aux sujets atteints de dépression unipolaire.

Plusieurs limites étaient présentes dans cette méta-analyse, parmi lesquelles le faible de nombre de patients inclus (n = 46). De plus, si la plupart des études utilisaient le radiotracteur [ $Tc^{99m}$ ]-TRODAT [72][74][77], une des études utilisait comme radiotracteur le [ $I^{123}$ ]-FP-CIT [78]. Enfin, cette étude ne faisait pas de différence selon le sous-groupe de Trouble Bipolaire.

L'impact des récepteurs dopaminergiques a fait l'objet de nombreuses études.

Le récepteur Dopaminergique D1 a fait l'objet de plusieurs études, notamment autour de l'un de ses polymorphismes, rs4532. Si les études ne retrouvaient pour la plupart pas de différence significative de prévalence des allèles entre les sujets atteints de Trouble Bipolaire, la méta-analyse de Yao retrouvait quant à elle une association significative à partir de la plupart des études réalisées autour de ce polymorphisme, ce qui n'était pas le cas pour la Schizophrénie. Cette méta-analyse n'incluait cependant pas deux études, qui n'avaient pas retrouvé de différence significative, ce qui limite la possibilité de généraliser ces résultats.

De plus, une seule étude retrouvait une différence significative uniquement chez les patients atteints de Trouble Bipolaire de type II et non chez ceux atteints de type I, ce qui était concordant avec les résultats des autres études quant à une absence d'association significative pour le Trouble Bipolaire de type I.

L'analyse des résultats de ces différentes études semble donc indiquer que d'autres études seraient nécessaires avant de pouvoir conclure à une éventuelle implication de ce polymorphisme dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire, et plus précisément du type II.

Les données de neuro-imagerie étaient également trop peu nombreuses, avec une seule étude de réalisée chez des patients atteints de trouble bipolaire. Ainsi, si cette étude retrouvait une fixation réduite du récepteur D1 au niveau frontal, il apparaît nécessaire de répliquer ces résultats avant de conclure.

L'analyse des études d'association autour des polymorphismes de D2 pour les récepteurs dopaminergiques D2 ne mettait pas en avant de résultats tendant vers une association significative entre les différents polymorphismes considérés et le Trouble Bipolaire, en particulier pour le polymorphisme Ser311Cys, pour lequel la plupart des études ne mettaient pas en avant d'association significative. Les résultats étaient plus contradictoires pour d'autres polymorphisme, dont TaqI, ce qui empêchait de conclure.

Le nombre des polymorphismes considérés, le caractère contradictoire de plusieurs des études, le faible nombre d'études consacrées et le manque de méta-analyses tendait cependant à relativiser la portée de ces résultats.

Les résultats des études de neuro-imagerie fonctionnelle étaient cependant davantage en faveur d'une implication des récepteurs dopaminergiques D2 du striatum dans la physiopathologie du

Trouble Bipolaire. Si l'étude de Wong [101] ne retrouvait pas de différence significative entre les patients atteints de Trouble Bipolaire et les sujets Contrôles au contraire de l'étude de Pearlson, une différence significative était retrouvée chez les patients présentant des symptômes psychotiques. Le rôle des récepteurs dopaminergiques D2, s'il ne peut être affirmé au vu du faible nombre d'études, ne peut être écarté au vu du résultat de ces études, que cela soit dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire ou dans la symptomatologie, notamment psychotique.

Le polymorphisme Ser9Gly du récepteur DRD3 a fait l'objet de plusieurs études d'association, qui pour la plupart ne mettaient pas en avant d'association avec le Trouble Bipolaire, à l'exception de deux études. L'étude de Parsian [102], si elle retrouvait une différence significative, amenait les auteurs à conclure à un résultat faussement positif. L'étude de Chiaroni, quant à elle, ne retrouvait une association que chez les sujets féminins [108].

Bien que le nombre d'études soit restreint par rapport à d'autres gènes, la relative homogénéité des résultats tend à renforcer l'hypothèse d'une absence d'association entre le gène DRD3 et le Trouble Bipolaire, avec toutefois comme limite présente le faible nombre de polymorphismes utilisés, ainsi que l'absence d'études de neuro-imagerie fonctionnelle.

Les polymorphismes de DRD4 étudiés étaient également peu nombreux, et concernaient principalement les répétitions de bases d'allèles localisées au niveau de l'exon III du gène. Si les études réalisées n'avaient pas mis en avant de différence significative, les deux méta-analyses de López León [115] et de Seifuddin [63], qui compilaient les résultats des mêmes études, retrouvaient cependant une association significative entre le Trouble Bipolaire et l'ensemble de ces répétitions de paires de bases, contrairement à la plupart des études. Les données des études sur les autres polymorphismes, non incluses dans ces méta-analyses, étaient cependant isolées, ce qui limitait la portée de leurs conclusions.

Les données sur l'implication des différentes composantes du système dopaminergique dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire sont donc dans leur ensemble contradictoire. Si le nombre d'études et de méta-analyses concernant le catabolisme de la Dopamine semblent permettre d'écarter son rôle dans la physiopathologie, le rôle éventuel du transporteur de la dopamine et des récepteurs reste à élucider. Si les études génétiques n'allaient pas dans le sens d'un rôle des récepteurs dopaminergiques dans le développement du Trouble, rejoignant ainsi les conclusions de la revue de la littérature de Cousins (Cousins et al, 2009), les études de neuro-imagerie disponibles pour DRD2 semblent évoquer une possible participation de ce dernier dans la physiopathologie des épisodes maniaques. Ces résultats amenaient Ashok [2] à postuler comme modèle une élévation de la densité striatale des récepteurs dopaminergiques DRD2 et DRD3, entraînant par rétroaction une élévation de la densité striatale du transporteur de la Dopamine [72][73]. Selon les auteurs, cette

augmentation de la densité du transporteur de la dopamine pourrait également participer dans la survenue des épisodes dépressifs. Cette hypothèse présente néanmoins plusieurs limites, l'une d'entre elles étant les résultats de la méta-analyse de Nikolaus [75], qui ne retrouvait pas de différence significative de fixation du DAT dans les phases dépressives des sujets atteints de Trouble Bipolaire par rapport aux sujets contrôles, se basant cependant sur 4 études aux résultats contradictoires. Une autre limite à ce modèle est l'absence de différence retrouvée de fixation des récepteurs DRD2 entre les patients présentant un épisode maniaque et les patients présentant un épisode dépressif majeur.

Enfin, un autre point souligné par plusieurs études et pour lequel d'autres études seraient requises est l'implication potentielle de l'interaction de plusieurs gènes entre eux vis-à-vis du Trouble Bipolaire, les données étant actuellement insuffisantes pour conclure. Ces données semblent venir renforcer l'hypothèse d'une composante polygénique du trouble, ainsi que souligné dans la revue de la littérature de Barnett (Barnett et al, 2009).

## X.2-Les implications cliniques

Les données sur l'implication du système dopaminergique sur les fonctions cognitives étaient principalement établies pour COMT, et notamment le polymorphisme Val158Met. L'ensemble des données recueillies allait dans le sens d'une influence probable de ce polymorphisme vis-à-vis des déficits cognitifs présents dans le Trouble Bipolaire.

Dans leur méta-analyse sur l'influence de COMT sur les fonctions cognitives, Pigoni [134] rappelait que l'activité de cette enzyme présente un impact important sur les concentrations de dopamine au niveau du cortex préfrontal, citant les études de Tan (Tan et al, 2007) et Fallon (Fallon et al, 2013), ce qui pouvait amener à supposer un impact négatif de l'allèle Valine du polymorphisme Val158Met sur les fonctions cognitives par rapport à l'allèle Methionine, ce dernier étant associé à une activité réduite de l'enzyme [12], et donc à une potentielle augmentation de la dopamine synaptique.

Cette influence potentielle de ce polymorphisme sur les fonctions cognitives des sujets atteints de Trouble Bipolaire était ici retrouvée dans plusieurs études, et notamment sur la mémoire de travail, sans retrouver de façon significative d'altération globale des fonctions cognitives. Ainsi que mentionné précédemment, les auteurs de la revue avançaient cependant plusieurs limites à ces études, et notamment l'influence probable du state thymique des patients au moment de l'étude, ainsi que le probable caractère trans-nosographique de cette influence de COMT, plusieurs études retrouvant une influence similaire dans d'autres troubles psychiatriques, comme la schizophrénie (Wirgenes et al, 2010).

Ces études n'ont pas permis de mettre en avant de liens significatifs entre l'âge de début des Troubles et le système dopaminergique. La plupart des études, réalisées avec comme cible COMT, ne retrouvaient pas d'association significative entre certains de ses polymorphismes et un début précoce du Trouble Bipolaire, à l'exception d'une étude. La tendance de ces résultats était confirmée par les méta-analyses de Kennedy [126] et Massat [54], ce qui tend donc à confirmer les hypothèses selon lesquelles COMT n'influencerait pas l'âge de début du trouble. Une limitation importante quant à l'extrapolation de ces résultats à l'ensemble du système dopaminergique était cependant le manque de données concernant les autres composantes de la neurotransmission dopaminergique, ce qui restreint ces conclusions l'influence de COMT.

Plusieurs études ont pu mettre en avant en revanche une influence probable de COMT, et plus précisément le polymorphisme Val158Met, sur le cours évolutif du trouble, et plus précisément sur la récurrence des épisodes de décompensation.

Trois études réalisées autour de la prévalence de ce polymorphisme chez les patients atteints de Trouble Bipolaire à cycles rapides et à cycles ultra-rapides. Si les études de Kirov [59] et de Papolos [60] retrouvaient un effet significatif de ce polymorphisme dans la survenue de Cycles rapides, ces résultats étaient contredits par l'étude de Cusin et la méta-analyse de Taylor, qui reprenait les résultats de ces trois études.

Une limite présente est le nombre limité d'études sur le sujet, ici de trois, ce qui empêche à ce jour de conclure quant à une absence d'association entre ce polymorphisme et cette forme clinique du Trouble Bipolaire. Les données étaient également trop peu nombreuses pour les autres composantes de la neurotransmission dopaminergique.

Enfin, l'impact du système dopaminergique sur la sévérité du Trouble Bipolaire reste encore à établir.

Les études ayant mesuré l'influence de la neurotransmission dopaminergique sur la sévérité des épisodes maniaques ne permettaient pas de mettre en avant d'impact significatif [120] ou, lorsqu'une association significative était présente, celle-ci n'était pas spécifique de la sévérité des symptômes maniaques, pouvant également être associée à celle des symptômes anxieux.

Les résultats des études d'association sur l'influence de Val158Met de COMT vis-à-vis de la présence de symptômes psychotiques sont contradictoires. Si deux études retrouvaient une association significative, les conclusions des auteurs étaient opposées, l'étude de Benedetti retrouvant un impact plus marqué du génotype Val/Val sur la survenue des symptômes psychotiques tandis que l'étude de Goghari [117] retrouvait une influence de l'allèle Met. Les autres études ne mettaient quant à elles pas en avant d'impact significatif de ce polymorphisme sur la présence de

symptômes psychotiques. Enfin, si la méta-analyse de Massat [37] concluait à une absence d'association significative, le nombre d'études dédiées restreints limite à ce jour de confirmer cette absence d'association.

D'autres études de neuro-imagerie, ne dépendant pas d'éventuels polymorphismes, pouvaient faire évoquer une participation de la neurotransmission dopaminergique, et en particulier l'étude de Wong, qui retrouvait une fixation plus importante du radiotracer [C11]-NMSP au niveau du striatum par rapport aux sujets atteints de Trouble Bipolaire sans symptômes psychotiques. Celle-ci était également comparable à celle mesurée au niveau du striatum chez les patients atteints de Schizophrénie selon les résultats de la méta-analyse de Nikolaus [75]. Ces résultats avaient amené l'équipe de Ashok [2] à évoquer une participation spécifique des récepteurs DRD2 et DRD3 dans les épisodes maniaques avec symptômes psychotiques. L'étude de Jauhar [24] retrouvait également des arguments, cette fois en faveur d'une association significative entre la présence de symptômes psychotiques et la fixation d'un radiotracer de la DDC, ce qui amenait les auteurs à évoquer un rôle trans-nosographique de la neurotransmission dopaminergique vis-à-vis des symptômes dopaminergiques et indépendant du diagnostic d'épisode maniaque, avançant également en ce sens la stabilité des résultats après prise en compte de la sévérité des épisodes. Le manque d'études restait cependant une limite importante pour conclure à une association significative, ce que soulignaient par ailleurs les auteurs.

Enfin, si le transporteur de la Dopamine DAT semblait quant à lui être présent en quantité plus importante chez les patients atteints de Trouble Bipolaire lors des phases dépressives et euthymiques [72][73], bien que certaines études puissent présenter des résultats contradictoires [71]. Ces résultats, bien qu'ils semblent montrer une tendance en faveur d'un rôle du DAT dans la physiopathologie, doivent donc être confirmés par des études supplémentaires.

### X.3-La réponse thérapeutique

Les données concernant l'influence de la neurotransmission dopaminergique sur la réponse thérapeutique étaient moins nombreuses.

Les études de neuro-imagerie fonctionnelle ont pu mettre en avant une influence de la DDC sur la réponse thérapeutique [24], une fixation importante des radiotraceurs avant la mise en place d'un traitement étant associée à une moindre réponse thérapeutique. Ces résultats semblaient concordants avec ceux de l'étude de Yatham [23], qui retrouvait au cours de la mise en place d'un traitement thymorégulateur par Divalproate de Sodium la réduction de la fixation striatale du radiotracer de la DDC après instauration du traitement.



Si l'ensemble des résultats de ces études semblait en faveur d'une influence de la synthèse dopaminergique sur la réponse des patients atteints de Trouble Bipolaire aux neuroleptiques et aux thymorégulateurs, le nombre d'études restreint limitait là encore la portée des conclusions de ces études.

Le catabolisme de la dopamine par COMT semblait également présenter un rôle dans la réponse thérapeutique aux thymorégulateurs, ce qui était mis en avant dans l'étude de Lee. Les auteurs avaient ainsi montré une association entre l'allèle Val du polymorphisme rs4680 de COMT et une meilleure réponse thérapeutique, ce qui semblait concordant avec l'hypothèse d'une implication de la dopamine dans la symptomatologie du Trouble Bipolaire, l'enzyme obtenue chez les sujets porteurs de cet allèle présentant en effet une activité enzymatique plus importante [12] et donc un catabolisme de la dopamine accru. Ce mécanisme pourrait également être à l'origine de l'impact de ce polymorphisme sur la tolérance neurologique aux neuroleptiques. Ces résultats étaient cependant contredits par l'étude de Rybakowski [140], qui ne retrouvait pas d'impact significatif de ce même polymorphisme pour le Lithium. Une limite à la comparaison de ces deux études est cependant la question des traitements considérés, et de l'impact potentiel que peut avoir ce polymorphisme vis-à-vis de chacun d'entre eux. L'étude de Lee [136] avait inclut des patients ayant reçu comme traitement du Lithium ou des Anticonvulsivants, tandis que celles de Rybakowski et de Davila [118] comprenaient des patients recevant un traitement par Lithium.

L'impact des récepteurs DRD1 est également discuté. Si les études de Rybakowski semblent en faveur d'une association significative de l'allèle A du polymorphisme -48A/G avec une meilleure réponse thérapeutique, l'étude de Manchia n'avait quant à elle pas mis en avant de différence quant à la réponse au Lithium.

Si les deux études observaient la réponse des sujets à un même traitement et pour une durée équivalente, le critère d'évaluation de la réponse présentait quelques différences, celui utilisé dans l'étude de Manchia [141] ayant été établi pour non seulement évaluer l'efficacité de la réponse thérapeutique, mais également l'imputabilité de celle-ci au traitement. Ces résultats nous amènent donc à proposer de réaliser d'autres études, notamment de neuro-imagerie, pour évaluer l'impact des récepteurs DRD1 sur la réponse thérapeutique.

Concernant les récepteurs dopaminergiques DRD2 et DRD4 et leur impact sur la réponse thérapeutique, les résultats des études étaient cependant plus concordants, notamment pour la réponse au Lithium. Les études de Rybakowski, de Manchia et de Serretti [17] n'avaient pas retrouvé d'association significative entre plusieurs polymorphismes et la réponse au traitement, et ce malgré des méthodes d'évaluation de l'efficacité parfois différentes. Les polymorphismes

considérés pouvaient cependant être différents selon les études, notamment pour D2. Si celles de Manchia et de Serretti considéraient Ser9Cys, celle de Rybakowski avait obtenu ses résultats pour le polymorphisme -141C. La durée de traitement était également différente dans l'étude de Serretti, où celle-ci était définie pour chaque patient comme le délai entre la date de l'étude et celle d'introduction du traitement. Ainsi, la durée moyenne de traitement y était de 47,73 mois chez les patients ayant reçu un génotypage de Ser9Cys.

## XI-CONCLUSION

Cette revue de la littérature a inclue 147 articles scientifiques sur le rôle des différentes composantes de la neurotransmission dopaminergique dans le Trouble Bipolaire.

Si les résultats de plusieurs études de neuro-imagerie fonctionnelle semblent conforter l'idée d'une implication de la dopamine dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire, celle-ci présente des différences importantes selon les différentes composantes.

Si la spécificité du rôle de COMT dans les fonctions cognitives pouvait être remise en question, cette revue a pu mettre en avant une tendance quant à une influence sur la récurrence des épisodes et la précocité du début du trouble.

Une autre tendance retrouvée était le rôle potentiel des récepteurs dopaminergiques DRD1 et de la DDC vis-à-vis de la réponse thérapeutique, de même que dans la physiopathologie de ce trouble, ce qui était sous-tendu par plusieurs études de neuro-imagerie, tandis que le rôle potentiel des récepteurs DRD2 dans la symptomatologie, et plus précisément la survenue de symptômes psychotiques, puisse également être évoquée. Le transporteur DAT semble quant à lui en quantité plus importante lors des phases euthymiques et dépressives, et ce malgré des études contradictoires, ce qui avait amené certains auteurs à évoquer un rôle de régulation dans l'hypertransmission dopaminergique associée aux épisodes maniaques et un potentiel rôle précipitant vis-à-vis des épisodes dépressifs

Cette revue présentait de nombreuses limitations. La première d'entre elles était le faible nombre d'études pour plusieurs composantes du système dopaminergique, dont les récepteurs DRD3, DRD4 et DRD5 en particulier. La focalisation sur certains polymorphismes ne permettait pas de généraliser ces résultats à l'ensemble des polymorphismes existants. Les études de neuro-imagerie, si elles permettaient de s'affranchir de ce problème de la variabilité des polymorphismes pour considérer l'activité ou la quantité de récepteur présente, avaient cependant comme limite des effectifs souvent restreints de patients, avec des études comprenant pour plusieurs des patients de différentes phases thymiques. Enfin, la variabilité des traitements utilisés ainsi que celle des critères d'évaluation de la réponse thérapeutique était la principale limite des études autour de l'influence de ces différents facteurs vis-à-vis de l'efficacité du traitement.

## XII-BIBLIOGRAPHIE

- [1]. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. NICE clinical guideline 185. Manchester: NICE; 2014.
- [2]. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*. 2017;22(5):666–679. doi:10.1038/mp.2017.16
- [3]. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours . Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
- [4]. Öngür D. Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and Bipolar Disorder- Never the Twain Shall Meet? *JAMA Psychiatry*. 2017 Dec 1;74(12):1187-1188. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2330.
- [5]. Cookson J., Dopamine Hypothesis of Mania, *Journal of Mood Disorders* 2013;3(Suppl. 1):S1-S3
- [6]. Gerner RH, Post RM, Bunney WE Jr. A dopaminergic mechanism in mania. *Am J Psychiatry*. 1976 Oct;133(10):1177-80.
- [7]. Szmulewicz AG, Angriman F, Samamé C, Ferraris A, Vigo D, Strejilevich SA. Dopaminergic agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jun;135(6):527-538. Doi: 10.1111/acps.12712.
- [8]. Nikolaus S, Müller HW, Hautzel H. Different patterns of dopaminergic and serotonergic dysfunction in manic, depressive and euthymic phases of bipolar disorder. *Nuklearmedizin*. 2017;56(5):191-200. doi: 10.3413/Nukmed-0893-17-04.
- [9]. Børghlum AD, Bruun TG, Kjeldsen TE, Ewald H, Mors O, Kirov G, Russ C, Freeman B, Collier DA, Kruse TA. Two novel variants in the DOPA decarboxylase gene: association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*. 1999 Nov;4(6):545-51.

- [10]. Christenson JG, Dairman W, Udenfriend S. On the identity of DOPA decarboxylase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase (immunological titration-aromatic l-amino acid decarboxylaseserotonin- dopamine-norepinephrine). *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; **69**: 343–347.
- [11]. Scherer LJ, McPherson JD, Wasmuth JJ, Marsh JL. Human dopa decarboxylase: localization to human chromosome 7p11 and characterization of hepatic cDNAs. *Genomics*. 1992 Jun;13(2):469-71.
- [12]. Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain [published correction appears in *Am J Hum Genet*. 2005 Jun;76(6):1089]. *Am J Hum Genet*. 2004;75(5):807–821. doi:10.1086/425589
- [13]. Murphy DL, Wyatt RJ. Neurotransmitter-related enzymes in the major psychiatric disorders: I. Catechol-O-methyl transferase, monoamine oxidase in the affective disorders, and factors affecting some behaviorally correlated enzyme activities. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1975;54:277-88. Review.
- [14]. Huang CC, Lu RB, Yen CH, Yeh YW, Chou HW, Kuo SC, Chen CY, Chang CC, Chang HA, Ho PS, Liang CS, Cheng S, Shih MC, Huang SY. Dopamine transporter gene may be associated with bipolar disorder and its personality traits. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Jun;265(4):281-90. doi: 10.1007/s00406-014-0570-0.
- [15]. Keikhaee MR, Fadai F, Sargolzaee MR, Javanbakht A, Najmabadi H, Ohadi M. Association analysis of the dopamine transporter (DAT1)-67A/T polymorphism in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 May 5;135B(1):47-9.
- [16]. Giros B., médecine/science, 1991, 7 : 609-11.
- [17]. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABA(A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Psychiatry Res*. 1999 Jul 30;87(1):7-19.
- [18]. Eubanks JH, Altherr M, Wagner-McPherson C, McPherson JD, Wasmuth JJ, Evans GA. Localization of the D5 dopamine receptor gene to human chromosome 4p15.1-p15.3,

centromeric to the Huntington's disease locus. *Genomics*. 1992 Mar;12(3):510-6.

[19]. Le Van Thai A, Coste E, Allen JM, Palmiter RD, Weber MJ. Identification of a neuron-specific promoter of human aromatic l-amino acid decarboxylase gene. *Brain Res Mol Brain Res* 1993; **17**: 227– 238.

[20]. Ewald H, Mors O, Eiberg H, Flint T, Kruse TA. No evidence of linkage between manic depressive illness and the dopa decarboxylase gene or nearby region on chromosome 7p. *Psychiatr Genet*. 1995 Winter;5(4):161-9.

[21]. Jahnes E, Müller DJ, Schulze TG, Windemuth C, Cichon S, Ohlraun S, Fangerau H, Held T, Maier W, Propping P, Nöthen MM, Rietschel M. Association study between two variants in the DOPA decarboxylase gene in bipolar and unipolar affective disorder. *Am J Med Genet*. 2002 Jul 8;114(5):519-22.

[22]. Børghlum AD, Kirov G, Craddock N, Mors O, Muir W, Murray V, McKee I, Collier DA, Ewald H, Owen MJ, Blackwood D, Kruse TA. Possible parent-of-origin effect of Dopa decarboxylase in susceptibility to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Feb;117B(1):18-22.

[23]. N Yatham, Lakshmi & Liddle, Peter & Shiah, I-Shin & Lam, Raymond & Ngan, Elton & Scarrow, Gayle & Imperial, Miguel & Stoessl, A Jon & Sossi, Vesna & Ruth, Thomas. (2002). PET Study of [ 18 F]6-Fluoro- l -Dopa Uptake in Neuroleptic- and Mood-Stabilizer-Naive First-Episode Nonpsychotic Mania: Effects of Treatment With Divalproex Sodium. *The American journal of psychiatry*. 159. 768-74. 10.1176/appi.ajp.159.5.768.

[24]. Jauhar S, Nour MM, Veronese M, Rogdaki M, Bonoldi I, Azis M, Turkheimer F, McGuire P, Young AH, Howes OD. A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Dec 1;74(12):1206-1213. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2943.

[25]. Fähndrich E, Coper H, Christ W, Helmchen H, Müller-Oerlinghausen B, Pietzcker A. Erythrocyte COMT-activity in patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1980 May;61(5):427-37.

- [26]. Dunner DL, Cohn CK, Gershon ES, Goodwin FD. Differential catechol-O-methyltransferase activity in unipolar and bipolar affective illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1971 Oct;25(4):348-53.
- [27]. Dunner, D. L., M. Levitt & T. Kumbaraci (1976): Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in primary affective disorder. *Bid. Psychiat*. 12, 237-244.
- [28]. Ebstein R, Belmaker RH, Benbenisty D, Rimon R. Electrophoretic pattern of red blood cell catechol-o-methyltransferase in schizophrenia and manic-depressive illness. *Biol Psychiatry*. 1976 Oct;11(5):613-23.
- [29]. Tunbridge E, Burnet PW, Sodhi MS, Harrison PJ. Catechol-o-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Synapse*. 2004 Feb;51(2):112-8.
- [30]. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, Smith CL, Shafa R, Aeali B, Carnevale J, Pan H, Papageorgis P, Ponte JF, Sivaraman V, Tsuang MT, Thiagalingam S. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 2006 Nov 1;15(21):3132-45.
- [31]. Nohesara S, Ghadirivasfi M, Mostafavi S, Eskandari MR, Ahmadkhaniha H, Thiagalingam S, Abdolmaleky HM. DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011 Nov;45(11):1432-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.06.013.
- [32]. Szczepankiewicz A. Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1573–1582. doi:10.2147/NDT.S28117
- [33]. Li T, Vallada H, Curtis D, Arranz M, Xu K, Cai G, Deng H, Liu J, Murray R, Liu X and Collier DA. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 349-353.
- [34]. Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P. Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet*. 1998 Winter;8(4):221-5.

- [35]. Soronen P, Silander K, Antila M, Palo OM, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Ellonen P, Wedenoja J, Turunen JA, Pietiläinen OP, Hennah W, Lönnqvist J, Peltonen L, Partonen T, Paunio T. Association of a nonsynonymous variant of DAOA with visuospatial ability in a bipolar family sample. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 1;64(5):438-42. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.028.
- [36]. Lee SY, Chen SL, Chen SH, Huang SY, Tzeng NS, Chang YH, Wang CL, Lee IH, Yeh TL, Yang YK and Lu RB. The COMT and DRD3 genes interacted in bipolar I but not bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 385-391.
- [37]. Massat I, Kocabas NA, Crisafulli C, Chiesa A, Calati R, Linotte S, Kasper S, Fink M, Antonijevic I, Forray C, Snyder L, Bollen J, Zohar J, De Ronchi D, Souery D, Serretti A, Mendlewicz J. COMT and age at onset in mood disorders: a replication and extension study. *Neurosci Lett*. 2011 Jul 12;498(3):218-21. doi:10.1016/j.neulet.2011.05.012.
- [38]. Ahmadi L, Kazemi Nezhad SR, Behbahani P, Khajeddin N, Pourmehdi-Boroujeni M. Genetic Variations of DAOA (rs947267 and rs3918342) and COMT Genes (rs165599 and rs4680) in Schizophrenia and Bipolar I Disorder. *Basic Clin Neurosci*. 2018 Nov-Dec;9(6):429-438. doi: 10.32598/bcn.9.6.429.
- [39]. Gutiérrez B, Bertranpetit J, Guillamat R, Vallès V, Arranz MJ, Kerwin R, Fañanás L. Association analysis of the catechol O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1997 Jan;154(1):113-5.
- [40]. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL and Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
- [41]. Kunugi H, Vallada HP, Hoda F, Kirov G, Gill M, Aitchison KJ, Ball D, Arranz MJ, Murray RM, Collier DA. No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-o-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry*. 1997 Aug 15;42(4):282-5.
- [42]. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté A, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Yakir B, Zak



NB, Darvasi A. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 Jul 1;128B(1):61-4.

[43]. Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Lorenzi C, Rossini D, Cusin C, Arnoldi A, Catalano M. Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Aug;174(4):504-11.

[44]. Funke B, Malhotra AK, Finn CT, Plocik AM, Lake SL, Lencz T, DeRosse P, Kane JM, Kucherlapati R. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct.* 2005 Oct 18;1:19.

[45]. Prata DP, Breen G, Munro J, Sinclair M, Osborne S, Li T, Kerwin R, St Clair D, Collier DA. Bipolar 1 disorder is not associated with the RGS4, PRODH, COMT and GRK3 genes. *Psychiatr Genet.* 2006 Dec;16(6):229-30.

[46]. Van Den Bogaert A, Slegers K, De Zutter S, Heyrman L, Norrback KF, Adolfsson R, Van Broeckhoven C, Del-Favero J. No allelic association or interaction of three known functional polymorphisms with bipolar disorder in a northern Swedish isolated population. *Psychiatr Genet.* 2006 Oct;16(5):209-12.

[47]. Burdick KE, Funke B, Goldberg JF, Bates JA, Jaeger J, Kucherlapati R, Malhotra AK. COMT genotype increases risk for bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. *Bipolar Disord.* 2007 Jun;9(4):370-6.

[48]. Dutt A, McDonald C, Dempster E, Prata D, Shaikh M, Williams I, Schulze K, Marshall N, Walshe M, Allin M, Collier D, Murray R, Bramon E. The effect of COMT, BDNF, 5-HTT, NRG1 and DTNBP1 genes on hippocampal and lateral ventricular volume in psychosis. *Psychol Med.* 2009 Nov;39(11):1783-97. Doi: 10.1017/S0033291709990316.

[49]. Virit O, Erdal ME, Savas HA, Barlas IO, Yumru M, Gokdogan T, Ozen ME and Herken H. Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158-Met polymorphism in bipolar disorder. *Neurol Psychiat Br* 2011; 17: 46-50.

- [50]. Pandolfo G, Gugliandolo A, Gangemi C, Arrigo R, Currò M, La Ciura G, Muscatello MR, Bruno A, Zoccali R, Caccamo D. Association of the COMT synonymous polymorphism Leu136Leu and missense variant Val158Met with mood disorders. *J Affect Disord*. 2015 May 15;177:108-13. doi: 10.1016/j.jad.2015.02.016.
- [51]. Wang LJ, Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS, Chen KC, Lee IH, Wang TY, Yang YK, Lu RB. A potential interaction between COMT and MTHFR genetic variants in Han Chinese patients with bipolar II disorder. *Sci Rep*. 2015 Mar 6;5:8813. doi: 10.1038/srep08813.
- [52]. Lee SY, Chen SL, Wang YS, Chang YH, Huang SY, Tzeng NS, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Lu RB. COMT and BDNF interacted in bipolar II disorder not comorbid with anxiety disorder. *Behav Brain Res*. 2013 Jan 15;237:243-8. doi: 10.1016/j.bbr.2012.09.039.
- [53]. Craddock N, Davé S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Dec;3(6):284-98. Review.
- [54]. Massat I, Souery D, Del-Favero J, Nothen M, Blackwood D, Muir W, Kaneva R, Serretti A, Lorenzi C, Rietschel M, Milanova V, Papadimitriou GN, Dikeos D, Van Broekhoven C, Mendlewicz J. Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry*. 2005 Jun;10(6):598-605.
- [55]. Zhang Z, Lindpaintner K, Che R, He Z, Wang P, Yang P, Feng G, He L, Shi Y. The Val/Met functional polymorphism in COMT confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from an association study and a meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009 Oct;116(10):1193-200. doi: 10.1007/s00702-009-0260-7.
- [56]. Liu J, Wu J, Nie G, Zeng W, Zhang M, Tan L, Fu P, Yang L. Catechol-O-methyl transferase SNP rs4680 influence risk of mood disorder: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(6):6152–65.
- [57]. Taylor S. Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018 Mar;177(2):199-210. doi: 10.1002/ajmg.b.32556.

- [58]. Hosák L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *Eur Psychiatry*. 2007 Jul;22(5):276-81.
- [59]. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 1998 Jul;3(4):342-5.
- [60]. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry*. 1998 Jul;3(4):346-9.
- [61]. Behbahani P, Kazemi-Nezhad SR, Foroughmand AM, Ahmadi L. Association study of single nucleotide polymorphism rs165599 of COMT gene, with schizophrenia and bipolar mood disorder in the south-west of Iran. *Mol Biol Res Commun*. 2015 Jun;4(2):67-72.
- [62]. No association between bipolar disorder and alleles at a functional polymorphism in the COMT gene. Biomed European Bipolar Collaborative Group. *Br J Psychiatry*. 1997 Jun;170:526-8.
- [63]. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, Goes FS, Potash JB, Zandi PP. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 Jul;159B(5):508-18. doi:10.1002/ajmg.b.32057.
- [64]. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, Ono Y, Chiba H, Shintani F, Nakamura M, Yagi G, Asai M. Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affect Disord*. 1996 Sep 9;40(1-2):7-13.
- [65]. Souery D, Lipp O, Mahieu B, Mendelbaum K, De Martelaer V, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J. Association study of bipolar disorder with candidate genes involved in catecholamine neurotransmission: DRD2, DRD3, DAT1, and TH genes. *Am J Med Genet*. 1996 Nov 22;67(6):551-5.

- [66]. Bocchetta A, Piccardi MP, Palmas MA, Chillotti C, Oi A, Del Zompo M. Family-based association study between bipolar disorder and DRD2, DRD4, DAT, and SERT in Sardinia. *Am J Med Genet.* 1999 Oct 15;88(5):522-6.
- [67]. Greenwood TA, Alexander M, Keck PE Jr et al. Evidence for linkage disequilibrium between the dopamine transporter and bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 145–151.
- [68]. Greenwood TA, Schork NJ, Eskin E, Kelso JR. Identification of additional variants within the human dopamine transporter gene provides further evidence for an association with bipolar disorder in two independent samples. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 125–133
- [69]. Greenwood TA, Alexander M, Keck PE, McElroy S, Sadovnick AD, Remick RA, Shaw SH, Kelsoe JR. Segmental linkage disequilibrium within the dopamine transporter gene. *Mol Psychiatry.* 2002;7(2):165-73.
- [70]. Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Kataki M, Bertolino A, Malhotra AK, Gu HH, Sadee W. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2011 Jul;36(8):1644-55. doi: 10.1038/npp.2011.45.
- [71]. Anand A, Barkay G, Dziedzic M, Albrecht D, Karne H, Zheng QH, Hutchins GD, Normandin MD, Yoder KK. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):406-13. Doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00936.x.
- [72]. Amsterdam JD, Newberg AB. A preliminary study of dopamine transporter binding in bipolar and unipolar depressed patients and healthy controls. *Neuropsychobiology.* 2007;55(3-4):167-70.
- [73]. Chang TT, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Huang HY, Yang YK, Lee IH, Lu RB. Higher striatal dopamine transporters in euthymic patients with bipolar disorder: a SPECT study with [Tc] TRODAT-1. *Bipolar Disord.* 2010 Feb;12(1):102-6. Doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00771.x.
- [74]. Amsterdam JD, Newberg AB, Soeller I, Shults J. Greater striatal dopamine transporter density may be associated with major depressive episode. *J Affect Disord.* 2012 Dec 10;141(2-3):425-31. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.007.

- [75]. Nikolaus S, Mamlins E, Hautzel H, Müller HW. Acute anxiety disorder, major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia are related to different patterns of nigrostriatal and mesolimbic dopamine dysfunction. *Rev Neurosci*. 2019 May 27;30(4):381-426. doi: 10.1515/revneuro-2018-0037.
- [76]. Tolmunen, T., Joensuu, M., Saarinen, P.I., Mussalo, H., Ahola, P., Vanninen, R., Kuikka, J., Tiihonen, J., and Lehtonen, J. (2004). Elevated midbrain serotonin transporter availability in mixed mania: a case report. *BMC Psychiatry* 4, 27.
- [77]. Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD, Newberg A. Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [99m Tc]TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiatry*. 2003 Oct;160(10):1836-41.
- [78]. Sarchiapone M, Carli V, Camardese G, Cuomo C, Di Giuda D, Calcagni ML, Focacci C, De Risio S. Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Res*. 2006 Oct 30;147(2-3):243-8.
- [79]. Nöthen MM, Erdmann J, Körner J, Lanczik M, Fritze J, Fimmers R, Grandy DK, O'Dowd B, Propping P. Lack of association between dopamine D1 and D2 receptor genes and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1992 Feb;149(2):199-201.
- [80]. Cichon S, Nöthen MM, Erdmann J, Propping P. Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). *Hum Mol Genet*. 1994 Jan;3(1):209.
- [81]. Cichon S, Nöthen MM, Stöber G, Schroers R, Albus M, Maier W, Rietschel M, Körner J, Weigelt B, Franzek E, Wildenauer D, Fimmers R, Propping P. Systematic screening for mutations in the 5'-regulatory region of the human dopamine D1 receptor (DRD1) gene in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*. 1996 Jul 26;67(4):424-8.
- [82]. Shah M, Coon H, Holik J, Hoff M, Helmer V, Panos P, Byerley W. Mutation scan of the D1 dopamine receptor gene in 22 cases of bipolar I disorder. *Am J Med Genet*. 1995 Apr 24;60(2):150-3.

- [83]. Severino G, Congiu D, Serreli C, De Lisa R, Chillotti C, Del Zompo M, Piccardi MP. A48G polymorphism in the D1 receptor genes associated with bipolar I disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 Apr 5;134B(1):37-8.
- [84]. Dmitrzak-Weglarz M, Rybakowski JK, Slopian A, Czerski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, Kapelski P, Kaczmarkiewicz-Fass M, Hauser J. Dopamine receptor D1 gene -48A/G polymorphism is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in a Polish population. *Neuropsychobiology.* 2006;53(1):46-50.
- [85]. Del Zompo M, De Luca V, Severino G, Ni X, Mulas S, Congiu D, Piccardi MP, Kennedy JL. Haplotype association study between DRD1 gene and bipolar type I affective disorder in two samples from Canada and Sardinia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Mar 5;144B(2):237-41.
- [86]. Yao J, Pan Y, Ding M, Pang H, Wang B. Meta-analysis shows dopamine receptor D1 gene polymorphism is associated with bipolar disorder but not with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 30;210(3):1324-5. doi: 10.1016/j.psychres.2013.08.031.
- [87]. Savoye C, Laurent C, Amadeo S, Gheysen F, Leboyer M, Lejeune J, Zarifian E, Mallet J. No association between dopamine D1, D2, and D3 receptor genes and manic-depressive illness. *Biol Psychiatry.* 1998 Oct 1;44(7):644-7.
- [88]. Ni X, Trakalo JM, Mundo E, Macciardi FM, Parikh S, Lee L, Kennedy JL. Linkage disequilibrium between dopamine D1 receptor gene (DRD1) and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2002 Dec 15;52(12):1144-50.
- [89]. Kaalund SS, Newburn EN, Ye T, Tao R, Li C, Deep-Soboslay A, Herman MM, Hyde TM, Weinberger DR, Lipska BK, Kleinman JE. Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Mol Psychiatry.* 2014 Dec;19(12):1258-66. doi: 10.1038/mp.2013.165.
- [90]. Zhao L, Lin Y, Lao G, Wang Y, Guan L, Wei J, Yang Z, Ni P, Li X, Jiang Z, Li T, Hao X, Lin D, Cao L, Ma X. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord.* 2015 Jan 1;170:85-90. doi: 10.1016/j.jad.2014.08.039.

- [91]. Cervenka S. PET radioligands for the dopamine D1-receptor: Application in psychiatric disorders. *Neurosci Lett*. 2019 Jan 19;691:26-34. doi:10.1016/j.neulet.2018.03.007.
- [92]. Suhara T, Nakayama K, Inoue O, Fukuda H, Shimizu M, Mori A, Tateno Y. D1 dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;106(1):14-8.
- [93]. Craddock N, Roberts Q, Williams N, McGuffin P, Owen MJ. Association study of bipolar disorder using a functional polymorphism (Ser311 → Cys) in the dopamine D2 receptor gene. *Psychiatr Genet*. 1995b; 5:63–65.
- [94]. Sasaki T, Macciardi FM, Badri F, Verga M, Meltzer HY, Lieberman J, Howard A, Bean G, Joffe RT, Hudson CJ, et al. No evidence for association of dopamine D2 receptor variant (Ser311/Cys311) with major psychosis. *Am J Med Genet*. 1996;67(4):415–417. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960726)67:4<415::AID-AJMG18>3.0.CO;2-M.
- [95]. Nanko S, Fukuda R, Hattori M, Sasaki T, Dai XY, Kanba S, Kato T, Kazamatsuri H. Linkage studies between affective disorder and dopamine D2, D3, and D4 receptor gene loci in four Japanese pedigrees. *Psychiatry Res*. 1994 May;52(2):149-57.
- [96]. Stöber G, Jatzke S, Heils A, Jungkunz G, Knapp M, Mössner R, Riederer P, Lesch KP. Insertion/deletion variant (-141C Ins/Del) in the 5' regulatory region of the dopamine D2 receptor gene: lack of association with schizophrenia and bipolar affective disorder. Short communication. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(1):101-9.
- [97]. Furlong RA, Coleman TA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. No association of a functional polymorphism in the dopamine D2 receptor promoter region with bipolar or unipolar affective disorders. *Am J Med Genet*. 1998a; 81:385–387.
- [98]. Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J, Dmitrzak-Weglarz M, Skibinka M, Czerski P, Zakrzewska A, Kosmowska M, Rybakowski JK. Lack of association between polymorphisms of dopamine receptors, type D2, and bipolar affective illness in a polish population. *Med Sci Monit*. 2005; 11:CR289–CR295.

- [99]. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Shiah IS, Lane C, Stoessl AJ, Sossi V, Ruth TJ. PET study of the effects of valproate on dopamine D(2) receptors in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive patients with nonpsychotic mania. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1718-23.
- [100]. Pearlson GD, Wong DF, Tune LE, Ross CA, Chase GA, Links JM et al. In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 471–477.
- [101]. Wong DF, Pearlson GD, Tune LE, Young LT, Meltzer CC, Dannals RF, Ravert HT, Reith J, Kuhar MJ, Gjedde A. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997 Mar;17(3):331-42.
- [102]. Parsian A, Chakraverty S, Todd RD. Possible association between the dopamine D3 receptor gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*. 1995 Jun 19;60(3):234-7.
- [103]. Shaikh S, Ball D, Craddock N, Castle D, Hunt N, Mant R, Owen M, Collier D, Gill M. The dopamine D3 receptor gene: no association with bipolar affective disorder. *J Med Genet*. 1993 Apr;30(4):308-9.
- [104]. Kirov G, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen MJ. Family-based association studies of bipolar disorder with candidate genes involved in dopamine neurotransmission: DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5. *Mol Psychiatry*. 1999 Nov;4(6):558-65.
- [105]. Gómez-Casero E, Pérez de Castro I, Sáiz-Ruiz J, Llinares C, Fernández-Piqueras J. No association between particular DRD3 and DAT gene polymorphisms and manic-depressive illness in a Spanish sample. *Psychiatr Genet*. 1996 Winter;6(4):209-12.
- [106]. Piccardi MP, Severino G, Bocchetta A, Palmas MA, Ruiu S, Del Zompo M. No evidence of association between dopamine D3 receptor gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*. 1997 Apr 18;74(2):137-9.
- [107]. Elvidge G, Jones I, McCandless F, Asherson P, Owen MJ, Craddock N. Allelic variation of a BclI polymorphism in the DRD3 gene does not influence susceptibility to bipolar disorder: results of analysis and meta-analysis. *Am J Med Genet*. 2001 May 8;105(4):307-11.



- [108]. Chiaroni P, Azorin JM, Dassa D, Henry JM, Giudicelli S, Malthiéry Y, Planells R. Possible involvement of the dopamine D3 receptor locus in subtypes of bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet.* 2000 Mar;10(1):43-9.
- [109]. Lim LC, Nöthen MM, Körner J, Rietschel M, Castle D, Hunt N, Propping P, Murray R, Gill M. No evidence of association between dopamine D4 receptor variants and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet.* 1994 Sep 15;54(3):259-63.
- [110]. Oruc L, Verheyen GR, Furac I, Jakovljević M, Ivezić S, Raeymaekers P, Van Broeckhoven C. Analysis of the tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor genes in a Croatian sample of bipolar I and unipolar patients. *Am J Med Genet.* 1997 Apr 18;74(2):176-8.
- [111]. Pérez de Castro I, Torres P, Fernández-Piqueras J, Saiz-Ruiz J, Llinares C. No association between dopamine D4 receptor polymorphism and manic depressive illness. *J Med Genet.* 1994 Nov;31(11):897-8.
- [112]. Serretti A, Lilli R, Di Bella D, Bertelli S, Nobile M, Novelli E, Catalano M, Smeraldi E. Dopamine receptor D4 gene is not associated with major psychoses. *Am J Med Genet.* 1999 Oct 15;88(5):486-91.
- [113]. Muglia P, Petronis A, Mundo E, Lander S, Cate T, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor and tyrosine hydroxylase genes in bipolar disorder: evidence for a role of DRD4. *Mol Psychiatry.* 2002;7(8):860-6.
- [114]. Serretti A, Cristina S, Lilli R, Cusin C, Lattuada E, Lorenzi C, Corradi B, Grieco G, Costa A, Santorelli F, Barale F, Nappi G, Smeraldi E. Family-based association study of 5-HTTLPR, TPH, MAO-A, and DRD4 polymorphisms in mood disorders. *Am J Med Genet.* 2002 May 8;114(4):361-9.
- [115]. López León S, Croes EA, Sayed-Tabatabaei FA, Claes S, Van Broeckhoven C, van Duijn CM. The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2005 May 1;57(9):999-1003.

- [116]. Benedetti F, Dallspezia S, Colombo C, Lorenzi C, Pirovano A, Smeraldi E. Association between catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism and psychotic features of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2010 Sep;125(1-3):341-4. doi: 10.1016/j.jad.2010.01.005.
- [117]. Goghari VM, Sponheim SR. Differential association of the COMT Val158Met polymorphism with clinical phenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2008 Aug;103(1-3):186-91. doi: 10.1016/j.schres.2008.05.015.
- [118]. Davila, R., Zumarraga, M., Basterreche, N., Arrue, A., Zamalloa, M.I., Anguiano, J.B. Influence of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on the plasma concentration of catecholamine metabolites and on clinical features in type I bipolar disorder—a preliminary report. *Journal of Affective Disorders* 92, 2006, 277–281.
- [119]. Basterreche N, Dávila R, Zumárraga M, Arrúe A, González-Torres MA, Zamalloa MI, Anguiano JB, Guimón J. Biological correlates of the congruence and incongruence of psychotic symptoms in patients with type 1 bipolar disorder. *Neuropsychobiology.* 2008;58(3-4):111-7. doi: 10.1159/000170391.
- [120]. Minassian A, Young JW, Geyer MA, Kelsoe JR, Perry W. The COMT Val158Met Polymorphism and Exploratory Behavior in Bipolar Mania. *Mol Neuropsychiatry.* 2018 Feb;3(3):151-156. Doi: 10.1159/000481822.
- [121]. Bortolato M, Walss-Bass C, Thompson PM, Moskowitz J. Manic symptom severity correlates with COMT activity in the striatum: A post-mortem study. *World J Biol Psychiatry.* 2017 Apr;18(3):247-254. doi: 10.1080/15622975.2016.1208844.
- [122]. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E. Association study of MAO-A, COMT, 5-HT2A, DRD2, and DRD4 polymorphisms with illness time course in mood disorders. *Am J Med Genet.* 2002 May 8;114(4):380-90.
- [123]. Taylor S. Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Mar;177(2):199-210. doi: 10.1002/ajmg.b.32556.

- [124]. Geller B, Cook EH Jr. Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with val/met COMT alleles. *Biol Psychiatry*. 2000 Apr 1;47(7):605-9.
- [125]. Mick E, Wozniak J, Wilens TE, Biederman J, Faraone SV. Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children. *BMC Psychiatry*. 2009 Feb 4;9:2. doi:10.1186/1471-244X-9-2.
- [126]. Kennedy KP, Cullen KR, DeYoung CG, Klimes-Dougan B. The genetics of early-onset bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2015 Sep 15;184:1-12. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.017.
- [127]. Szöke A, Schürhoff F, Méary A, Mathieu F, Chevalier F, Trandafir A, Alter C, Roy I, Bellivier F, Leboyer M. Lack of influence of COMT and NET genes variants on executive functions in schizophrenic and bipolar patients, their first-degree relatives and controls. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Jul 5;141B(5):504-12.
- [128]. Ancín I, Cabranes JA, Vázquez-Álvarez B, Santos JL, Sánchez-Morla E, García-Jiménez MÁ, Fernández C, Barabash A. Sensory gating deficit is associated with catechol-O-methyltransferase polymorphisms in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Aug;12(5):376-84. doi: 10.3109/15622975.2011.552192.
- [129]. Soeiro-de-Souza MG, Machado-Vieira R, Soares Bio D, Do Prado CM, Moreno RA. COMT polymorphisms as predictors of cognitive dysfunction during manic and mixed episodes in bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2012 Aug;14(5):554-64. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01030.x.
- [130]. Arts B, Simons CJ, Drukker M, van Os J. Antipsychotic medications and cognitive functioning in bipolar disorder: moderating effects of COMT Val108/158 Met genotype. *BMC Psychiatry*. 2013 Feb 19;13:63. doi: 10.1186/1471-244X-13-63.
- [131]. Hukic DS, Frisén L, Backlund L, Lavebratt C, Landén M, Träskman-Bendz L, Edman G, Schalling M, Ösby U. Cognitive manic symptoms in bipolar disorder associated with polymorphisms in the DAOA and COMT genes. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e67450. doi: 10.1371/journal.pone.0067450.

[132]. Miskowiak, Kamilla & Lie Kjærstad, Hanne & Støttrup, Mette Marie & Vinberg, Maj & Carvalho, Andre & Vieta, Eduard & Høffding, L.K. & Werge, T.M. & Kessing, Lars & Macoveanu, Julian. (2016). The effect of COMT Val158Met genotype on neural response and performance during spatial working memory in remitted patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 26. S440. 10.1016/S0924-977X(16)31422-5.

[133]. Flowers SA, Ryan KA, Lai Z, McInnis MG, Ellingrod VL. Interaction between COMT rs5993883 and second generation antipsychotics is linked to decreases in verbal cognition and cognitive control in bipolar disorder. *BMC Psychol*. 2016 Apr 2;4:14. doi: 10.1186/s40359-016-0118-3.

[134]. Pigoni A, Lazzaretti M, Mandolini GM, Delvecchio G, Altamura AC, Soares JC, Brambilla P. The impact of COMT polymorphisms on cognition in Bipolar Disorder: A review: Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders" Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2019 Jan 15;243:545-551. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.009.

[135]. Dickerson, F.B., Boronow, J.J., Stallings, C., Origoni, A.E., Cole, S., Leister, F., et al.. The catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism and herpes simplex virus type 1 infection are risk factors for cognitive impairment in bipolar disorder: Additive gene-environmental effects in a complex human psychiatric disorder. 2006 . *Bipolar Disord*. 8, 124–132.

[136]. Lee HY, Kim YK. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism affects therapeutic response to mood stabilizer in symptomatic manic patients. *PsychiatryRes*. 2010 Jan 30;175(1-2):63-6. doi: 10.1016/j.psychres.2008.09.011.

[137]. Rybakowski JK, Czerski P, Dmitrzak-Weglarz M, Kliwicki S, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda-Osip A, Skibinska M, Suwalska A, Szczepankiewicz A, Hauser J. Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. *J Psychopharmacol*. 2012 Mar;26(3):368-73. Doi: 10.1177/0269881111415736.

- [138]. Malaguti A, Rossini D, Lucca A, Magri L, Lorenzi C, Pirovano A, Colombo C, Smeraldi E, Zanardi R. Role of COMT, 5-HT(1A) , and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to Transcranial Magnetic Stimulation. *Depress Anxiety*. 2011 Jul;28(7):568-73. doi: 10.1002/da.20815
- [139]. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gasso P, Deulofeu R, Mane A, Catalan R, Carne X. Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res*. 2008 Nov 30;161(2):131-41. doi: 10.1016/j.psychres.2007.08.002.
- [140]. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Suwalska A, et al. Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:20–22. doi: 10.1055/s-0028-1085441
- [141]. Manchia M, Congiu D, Squassina A, Lampus S, Ardaù R, Chillotti C, Severino G, Del Zompo M. No association between lithium full responders and the DRD1, DRD2, DRD3, DAT1, 5-HTTLPR and HTR2A genes in a Sardinian sample. *Psychiatry Res*. 2009 Sep 30;169(2):164-6. doi: 10.1016/j.psychres.2008.12.004.
- [142]. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, Alda M. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002 Oct;63(10):942-7.
- [143]. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Dec;11(8):787-806. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00760.x. Review.
- [144]. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009 Nov 24;164(1):331-43. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.080.
- [145]. Tan, H.Y., Chen, Q., Sust, S., Buckholtz, J.W., Meyers, J.D., Egan, M.F., et al., 2007. Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (30), 12341–12536.

- [146]. Fallon, S.J., Williams-Gray, C.H., Barker, R.A., Owen, A.M., Hampshire, A., 2013. Prefrontal dopamine levels determine the balance between cognitive stability and flexibility. *Cereb. Cortex* 23, 361–369.
- [147]. Wirgenes KV, Djurovic S, Sundet K, Agartz I, Mattingsdal M, Athanasiu L, Melle I, Andreassen OA. Catechol O-methyltransferase variants and cognitive performance in schizophrenia and bipolar disorder versus controls. *Schizophr Res.* 2010 Sep;122(1-3):31-7. doi: 10.1016/j.schres.2010.05.007.
- [148]. Asherson P, Mant R, Williams N, Cardno A, Jones L, Murphy K, Collier DA, Nanko S, Craddock N, Morris S, Muir W, Blackwood B, McGuffin P, Owen MJ. A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 1998 Jul;3(4):310-20.
- [149]. Muir WJ, Thomson ML, McKeon P, Mynett-Johnson L, Whitton C, Evans KL, Porteous DJ, Blackwood DH. Markers close to the dopamine D5 receptor gene (DRD5) show significant association with schizophrenia but not bipolar disorder. *Am J Med Genet.* 2001 Mar 8;105(2):152-8.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

## **RAT Valérien**

106 pages.

1 figure

9 tableaux

### **Résumé :**

Si l'hypothèse d'une dysrégulation de la neurotransmission dopaminergique dans le Trouble Bipolaire est avancée depuis de nombreuses années, notamment devant des caractéristiques cliniques et des outils thérapeutiques proches de ceux de la schizophrénie, son rôle exact fait encore débat. L'objectif de ce travail était donc d'effectuer une revue de la littérature scientifique concernant les liens entre la neurotransmission dopaminergique et le trouble bipolaire, et plus précisément avec la physiopathologie du trouble, ses caractéristiques cliniques et la réponse thérapeutique.

Cette revue de la littérature a inclus 140 articles scientifiques sur le rôle des différentes composantes de la neurotransmission dopaminergique dans le Trouble Bipolaire.

Si les résultats de plusieurs études de neuro-imagerie fonctionnelle semblent conforter l'idée d'une implication de la dopamine dans la physiopathologie du Trouble Bipolaire, celle-ci présente des différences importantes selon les différentes composantes. Si COMT semble jouer un rôle non spécifique dans les fonctions cognitives, les récepteurs dopaminergiques D1 et la L DOPA Décarboxylase semblent jouer un rôle dans la réponse thérapeutique, tandis que les récepteurs D2 semblent davantage jouer un rôle dans la sévérité des épisodes. Les données concernant le DAT, si elles évoquent une augmentation probable lors des phases dépressives, étaient cependant contradictoires.

Cette revue présentait de nombreuses limitations. La première d'entre elles était le faible nombre d'études pour plusieurs composantes du système dopaminergique. Les études de neuro-imagerie, si elles permettaient de s'affranchir de ce problème de la variabilité des polymorphismes pour considérer l'activité ou la quantité de récepteur présente, avaient cependant comme limite des effectifs souvent restreints de patients, avec des études comprenant pour plusieurs des patients de différentes phases thymiques. Enfin, la variabilité des traitements utilisés ainsi que celle des critères d'évaluation de la réponse thérapeutique était la principale limite des études autour de l'influence de ces différents facteurs vis-à-vis de l'efficacité du traitement.

### **Mots clés :**

Trouble Bipolaire ; Dopamine ; COMT; DAT ; DRD1 ; DRD2 ; DRD3 ; DRD4 ;L DOPA ;

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Wissam EL-HAGE

Directeur de thèse : Professeur Vincent CAMUS

Membres du Jury : Professeur Bénédicte GOHIER

: Docteur Antoine BRAY

:

:

:

**: Date de soutenance : 23/10/2019**