



**HAL**  
open science

# Association entre les traumatismes dans l'enfance et les rechutes thymiques dans les troubles bipolaires : médiateurs cliniques et moléculaires

Diane Grillault-Laroche

## ► To cite this version:

Diane Grillault-Laroche. Association entre les traumatismes dans l'enfance et les rechutes thymiques dans les troubles bipolaires : médiateurs cliniques et moléculaires. Neurosciences. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5032 . tel-04131256

**HAL Id: tel-04131256**

**<https://theses.hal.science/tel-04131256>**

Submitted on 16 Jun 2023

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

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

# Université de Paris

**ECOLE DOCTORALE 563 MTCI : MEDICAMENTS – TOXICOLOGIE –  
CHIMIE – IMAGERIE**

**INSERM UMR-S 1144 : Optimisation Thérapeutique en  
Neuropsychopharmacologie**

**Equipe 1 : Biomarqueurs de réponse thérapeutique et de rechute dans les maladies  
neuropsychiatriques**

**ASSOCIATION ENTRE LES TRAUMATISMES DANS  
L'ENFANCE ET LES RECHUTES THYMIQUES DANS LES  
TROUBLES BIPOLAIRES :  
MEDIATEURS CLINIQUES ET MOLECULAIRES**

Par

**Diane GRILLAULT LAROCHE**

## **THESE DE DOCTORAT DE NEUROSCIENCES**

**Dirigée par : Pr Bruno ETAIN**

**Dr Cynthia MARIE-CLAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 22.09.2021

Devant un jury composé de :

Pr Thierry BAUBET, PU-PH, Université Paris 13, examinateur

Pr Emmanuelle CORRUBLE, PU-PH, Université Paris Sud, examinatrice

Pr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, PU-PH, Université Paris 13, examinatrice

Pr Bruno ETAIN, PU-PH, Université de Paris, Co-directeur de thèse

Pr Florian FERRERI, PU-PH, Université Paris Sorbonne, rapporteur

Dr Stéphane JAMAIN, CR, INSERM, examinateur

Dr Cynthia MARIE-CLAIRE, DR CNRS, Université de Paris, Co-directrice de thèse

Pr Céline VERSTUYFT, PU-PH, Université Paris Sud, rapporteur



Except where otherwise noted, this is work licensed under  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

## LISTE DES ÉLÉMENTS SOUS DROITS

Liste de **tous les éléments retirés** de la version complète de la thèse  
faute d'en détenir les droits

### Document à intégrer dans la version partielle de la thèse

#### Illustrations, figures, images...

Légende de l'image	N° de l'image	Page(s) dans la thèse
<u>Figure 3</u> : Cascade de signalisation de la voie du BDNF, conduisant soit à la neurogénèse ou au renouvellement cellulaire, soit à l'apoptose (tiré de (Palasz et al. 2020)).	3	30
<u>Figure 4</u> : Schéma simplifié des mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne chez les mammifères d'après (Arnulf et al. 2012)	4	34
<u>FIGURE 8</u> : Modèle développemental en deux étapes de la vulnérabilité à la psychose d'après Cannon et al	8	156

#### Articles, chapitres, entretiens cliniques...

Titre du document	N° (si numéroté)	Page(s) dans la thèse
Annexe 1 : CTQ		183 (version complète 181)
Annexe 2 : MADRS		183 (version complète 183)
Annexe 3 : YMRS		183 (version complète 187)
Annexe 4 : PSQI		183 (version complète 189)

## **REMERCIEMENTS**

Aux membres du jury qui me font l'honneur de participer à l'évaluation de cette thèse,

Monsieur le Professeur Florian FERRERI et Madame le Professeur Céline VERSTUYFT, je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse.

Monsieur le Professeur Thierry BAUBET, Madame le Professeur Emmanuelle CORRUBLE, Madame le Professeur Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Monsieur le Docteur Stéphane JAMAIN, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mes directeurs de thèse, je vous remercie du temps que vous avez consacré à ce travail de thèse, avec à la fois une bienveillance, une disponibilité et une rigueur scientifique qui m'ont portée tout au long de ces presque 4 années.

Monsieur le Professeur Bruno ETAIN, je vous remercie de m'avoir donné ma chance et encadrée avec une grande disponibilité pour ce travail de thèse. J'ai beaucoup appris de votre enseignement et de nos échanges.

Madame le Docteur Cynthia MARIE-CLAIRE, je te remercie de ta disponibilité, de ton indulgence, et de m'avoir transmis de précieuses connaissances sur le plan biologique.

Aux membres du laboratoire (notamment Calypso NEPOST et Cindie COURTIN pour la partie moléculaire) qui ont permis que ce travail puisse se faire.

A Monsieur le Docteur Emmanuel CURIS, pour sa disponibilité lors de mes questionnements statistiques.

A Monsieur le Professeur Frank BELLIVIER et Monsieur le Docteur Romain SICOT, pour m'avoir recrutée et encouragée dans ce travail de recherche.

A tous les collaborateurs de ce travail et des différents articles qui en sont issus.

A mes collègues hospitaliers, pour l'ambiance agréable et leur soutien dans ce travail de recherche.

A mes parents et ma sœur Axelle pour votre soutien indéfectible depuis toutes ces années.

A Fabien pour tes encouragements et ton soutien au quotidien depuis deux ans.

## PLAN DU MANUSCRIT

1. Introduction.....	7	
2. Le trouble bipolaire.....	8	
3. Les traumatismes affectifs dans l'enfance.....	12	
3.1 Généralités sur les traumatismes affectifs dans l'enfance.....	12	
3.2 Association des traumatismes dans l'enfance avec une morbi-mortalité somatique accrue en population générale.....	13	
3.3 Association des traumatismes dans l'enfance avec les pathologies psychiatriques de l'adulte.....	14	
4. Association entre traumatismes dans l'enfance et trouble bipolaire à l'âge adulte.....	16	
5. Traumatismes dans l'enfance et expression clinique des troubles bipolaires.....	18	
5.1 Traumatismes dans l'enfance et sévérité de l'expression clinique du trouble bipolaire.....	18	
5.2 Traumatismes dans l'enfance et rechute dans le trouble bipolaire.....	21	
6. Corrélats moléculaires des Traumatismes en psychiatrie.....	24	
6.1 Principales voies biologiques candidates	} <i>Gènes impliqués</i> <i>Dosages périphériques</i> <i>Méthylation</i> <i>Modèles animaux</i>	
6.1.1 Axe du stress HPA.....		24
6.1.2 Voie neurotrophique du BDNF.....		29
6.1.3 Système circadien.....	32	
6.2 Autres systèmes biologiques perturbés.....	35	
7. Objectifs et hypothèses.....	39	
8. Méthodes.....	40	
8.1 Populations étudiées.....	40	
8.1.1 Cohorte FACE-BD : base clinique des centres experts troubles bipolaires		
8.1.1.1 Mode de recrutement.....	40	
8.1.1.2 Critères d'inclusion.....	40	
8.1.1.3 Critères d'exclusion.....	40	
8.1.1.4 Déroulé de l'évaluation clinique.....	41	
8.1.1.5 Evaluation des traumatismes dans l'enfance.....	41	
8.1.1.6 Evaluation des comorbidités psychiatriques.....	43	
8.1.1.7 Définition du critère de jugement pour la récurrence thymique.....	44	
8.1.2 Cohorte GAN exploitée pour les analyses moléculaires.....	44	
8.1.2.1 Recrutement.....	44	
8.1.2.2 Critères d'inclusion.....	45	
8.1.2.3 Critères d'exclusion.....	45	
8.1.2.4 Evaluations.....	45	
8.2 Techniques moléculaires.....	46	
8.2.1 qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction).....	46	
8.2.2 Gènes étudiés pour l'analyse d'expression.....	47	
8.3 Analyses statistiques.....	49	
8.3.1 Etapes préliminaires.....	49	
8.3.2 Analyses univariées et multivariées classiques.....	49	
8.3.3 Analyses de survie.....	49	
8.3.4 Méthodes utilisées pour les comorbidités : analyses de groupe, analyses de réseaux, « heatmap ».....	50	
8.3.5 Analyses compositionnelles des données d'expression.....	51	
9. Résultats.....	53	

9.1 Etudes cliniques.....	53
9.1.1 Association entre les traumatismes dans l'enfance et la récurrence thymique dans les troubles bipolaires.....	53
<i>Article</i> .....	55
<i>Résultats principaux</i> .....	76
<i>Discussion</i> .....	77
9.1.2 Association entre les traumatismes dans l'enfance et les comorbidités psychiatriques des troubles bipolaires.....	79
<i>Article</i> .....	81
<i>Résultats principaux</i> .....	103
<i>Discussion</i> .....	104
9.2 Etudes moléculaires.....	107
<i>Introduction</i> .....	107
<i>Résultats</i> .....	109
9.2.1 Résultats pour l'axe HPA.....	110
<i>Article</i> .....	110
<i>Résultats principaux</i> .....	120
9.2.2 Résultats pour le système circadien.....	122
<i>Article</i> .....	122
<i>Résultats principaux</i> .....	139
9.2.3 Résultats pour l'axe neurotrophique du BDNF.....	140
<i>Discussion</i>	
9.2.4 Discussion autour des principaux résultats des études moléculaires.....	142
9.2.5 Forces communes aux études moléculaires.....	143
9.2.6 Limites communes aux études moléculaires.....	144
10. Discussion.....	146
10.1 Enjeux et principaux résultats.....	146
10.2 Principales limites méthodologiques et recommandations pour des études futures.....	148
10.3 Modèle explicatif : quels médiateurs cliniques et moléculaires ?.....	151
10.3.1 Médiateurs psychopathologiques.....	153
10.3.2 Médiateurs moléculaires.....	155
10.3.3 Modèle développemental des troubles psychiatriques.....	156
10.4 Perspectives.....	158
<i>Perspectives cliniques</i> .....	158
<i>Perspectives moléculaires</i> .....	159
11. Conclusion.....	162
12. Références bibliographiques.....	164
13. Annexes	
Echelle CTQ.....	183
Echelle MADRS.....	183
Echelle YMRS.....	183
Echelle PSQI.....	183

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

ADN : Acide désoxyribonucléique (DNA en anglais)  
ARN : Acide ribonucléique (RNA en anglais)  
CI : Confidence Interval (intervalle de confiance)  
CMF : Clinical Monitoring Form  
CTQ : Childhood Trauma Questionnaire  
CTQ sous-scores : EA = Emotional Abuse ; PA = Physical Abuse ; SA = Sexual Abuse ;  
EN = Emotional Neglect ; PN = Physical Neglect  
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
= Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux  
EBV : Epstein-Barr Virus  
ESPT : Etat de Stress Post-Traumatique (PTSD en anglais)  
GH : Hormones glucocorticoïdes  
GR : Récepteurs aux glucocorticoïdes  
HPA : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien)  
HR : Hazard Ratio  
MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale  
OR : Odds Ratio  
PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index  
qPCR : quantitative Polymerase Chain Reaction  
RNA seq : RNA sequencing ou séquençage de l'ARN  
SNP : Single Nucleotid Polymorphism  
TB : Trouble Bipolaire  
TCA : Trouble du Comportement Alimentaire  
TDAH : Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité  
TE : Trauma dans l'enfance  
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif  
YMRS : Young Mania Rating Scale

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b><u>TABLEAU 1</u></b> : Principales échelles utilisées dans l'évaluation du trouble bipolaire .....	10
<b><u>TABLEAU 2</u></b> : Liste des gènes de l'axe HPA, assay ID et détection des transcrits dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes (en anglais).....	47
<b><u>TABLEAU 3</u></b> : Liste des gènes circadiens, assay ID et détection des transcrits dans les lignées lymphoblastoïdes (en anglais).....	48
<b><u>TABLEAU 4</u></b> : Liste des gènes de l'axe neurotrophique (BDNF), assay ID et détection des transcrits dans les lignées lymphoblastoïdes (en anglais).....	48
<b><u>TABLEAU 5</u></b> : Population étudiée pour les analyses d'expression (N = 54) .....	109
<b><u>TABLEAU 6</u></b> : Corrélations entre les transcrits de la voie du BDNF et les scores de maltraitance exprimés en continu.....	140

## **LISTE DES FIGURES :**

<b><u>FIGURE 1</u></b> : Graphe combiné OR/Nb de patients réalisé à partir de la méta-analyse d'Agnew-Blais.....	19
<b><u>FIGURE 2</u></b> : Réseau d'interactions fonctionnelles entre les principaux acteurs de l'axe HPA..	25
<b><u>FIGURE 3</u></b> : Cascade de signalisation de la voie du BDNF, conduisant soit à la neurogénèse ou au renouvellement cellulaire, soit à l'apoptose (tiré de (Palasz et al. 2020)).....	30
<b><u>FIGURE 4</u></b> : Schéma simplifié des mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne chez les mammifères d'après (Arnulf et al. 2012).....	34
<b><u>FIGURE 5</u></b> : Corrélogramme du score de CTQ Total et d'expression des transcrits de l'axe HPA.....	120
<b><u>FIGURE 6</u></b> : Représentation graphique des données de co-expression des transcrits de l'axe des neurotrophines selon les scores de TE (CTQ Total et sous-scores, en continu).....	141
<b><u>FIGURE 7</u></b> : Schéma de modélisation des liens entre TE, expression des TB et médiateurs..	152
<b><u>FIGURE 8</u></b> : Modèle développemental en deux étapes de la vulnérabilité à la psychose d'après Cannon et al.....	156

## **1. Introduction**

Le trouble bipolaire (TB) est très fortement associé aux traumatismes affectifs dans l'enfance (TE). Cette association intervient à plusieurs étapes dans l'évolution du TB. Tout d'abord, les TE sont un facteur de risque de développer un TB à l'âge adulte. De plus, une fois le trouble de l'humeur déclaré, les patients ayant vécu des TE sont plus susceptibles de présenter des formes plus sévères et instables de la maladie.

Cependant, même si ces associations sont décrites dans la littérature, il n'y a, à ce jour, pas d'études prospectives qui se soit intéressée à cette association.

De même, il existe un manque de précision dans les connaissances actuelles sur les liens entre TB, TE et comorbidités psychiatriques (troubles anxieux, comorbidités addictives, tentatives de suicide...) ; autant dans leur prévalence que dans leur séquence d'apparition par rapport au TB.

Enfin, les TB et les TE sont associés dans la littérature à la perturbation, notamment sur le plan de l'expression génique, de plusieurs systèmes biologiques impliqués dans la réponse au stress, les processus neurotrophiques ou les rythmes circadiens. Ces corrélats moléculaires sont à l'heure actuelle insuffisamment décrits.

L'objectif de ce travail de thèse est de préciser et approfondir ces aspects majeurs des liens entre TB et TE, dans leurs corrélats cliniques et moléculaires, à l'aide d'une étude prospective et d'études rétrospectives.

## **2. Le trouble bipolaire**

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente (1 à 3% de la population générale), chronique, récurrente et handicapante. Le TB débute généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, se caractérise par l'alternance de phases de dépression, d'euthymie et de manie/hypomanie. Les principales formes cliniques de troubles bipolaires, les types 1 et 2, se distinguent l'un de l'autre par la présence d'épisodes maniaques (type 1) ou hypomaniaques associés aux épisodes dépressifs caractérisés (type 2). Même si le TB de type 1 est souvent décrit comme plus sévère du fait des épisodes maniaques, les patients présentant un TB de type 2 présenteraient des phases de dépression plus nombreuses et plus longues, source d'un handicap et d'un fardeau importants (Faurholt-Jepsen et al. 2019). Le sex-ratio est proche de 1, la pathologie touche donc autant d'hommes que de femmes, avec néanmoins une surreprésentation des femmes dans les formes de type 2.

L'évolution du TB est fréquemment marquée par des complications somatiques, en particulier cardio-vasculaires, et des comorbidités psychiatriques (notamment anxieuses) et/ou addictologiques qui aggravent le pronostic en termes de tentatives de suicide, ou de rechutes thymiques. En effet, jusqu'à 52% des patients avec un trouble bipolaire présentent un antécédent d'abus ou de dépendance à une substance (Zamora-Rodríguez et al. 2018) ; et selon une revue récente chez près de 80 000 patients bipolaires, le risque de tentative de suicide avoisinait les 31.1% [IC: 27.9-34.3] des sujets, ou 4.24 [3.78-4.70]% par année. Les risques et taux d'incidence de TS semblent similaires quel que soit le type de bipolarité (Tondo et al. 2016).

La réduction de l'espérance de vie est estimée à 10-15 ans (Kessing et al. 2015). Le risque de décès par suicide est 10 à 30 fois plus important qu'en population générale (Schaffer et al. 2015) et concerne jusqu'à 20% des sujets présentant un TB. Il s'agit pour la plupart de patients non traités (Dome et al 2019). Les autres déterminants principaux de cette réduction de l'espérance de vie sont les suivants : pathologies cardiovasculaires, respiratoires et cancers (Nielsen et al. 2019).

Par ailleurs, d'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les TB occupent le 6<sup>ème</sup> rang parmi les maladies pourvoyeuses de handicap à l'échelle mondiale, et particulièrement chez les 15-24 ans) (Lopez et al. 1998). Ces résultats ont été confirmés par une étude européenne récente sur l'impact des pathologies psychiatriques (Olesen et al. 2012).

Les TB sont des pathologies récurrentes. On estime que les patients, même sous traitement thymorégulateur, présentent en moyenne un épisode tous les ans et demi. Une étude prospective de cohorte sur 1469 patients avec TB symptomatiques à l'inclusion, suivis et traités, a retrouvé les résultats suivants : durant les 2 ans du suivi, 858 patients (58.4%) reviennent à l'état d'euthymie ; 416 (48.5%) d'entre eux présentent au moins une récurrence thymique, avec deux fois plus de rechute de polarité dépressive (298 soit 34.7%) que de rechute sur une modalité maniaque, hypomane ou mixte (118, soit 13.8%). Au terme de 21.4 semaines de suivi, 25% des individus avaient rechuté sur un mode dépressif tandis que le délai au terme duquel 25% des individus avaient rechuté sur un mode maniaque/hypomaniaque ou mixte était de 85 semaines, soit un peu plus d'un an et demi (Perlis et al. 2006). Pour évaluer l'humeur, à chaque visite de suivi, l'état thymique de chaque patient était caractérisé par 3 échelles (voir Tableau 1 ci-dessous) : la CMF (Clinical Monitoring Form), la YMRS (Young Mania Rating Scale) (Young et al. 1978) pour les symptômes (hypo)maniaques et la MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) pour les symptômes dépressifs (Montgomery et Asberg 1979). Pour rappel, les patients sont considérés comme euthymiques, en rémission, lorsque les scores à l'YMRS et la MADRS sont inférieurs à 8. En l'absence de traitement ou après son arrêt, le risque de rechute s'élèverait à 80% dans les 2 ans (CAMH, 2013).

**Tableau 1 :** Principales échelles utilisées dans l'évaluation du trouble bipolaire

	Signification	Seuil	Objectif
<b>CMF</b>	Clinical monitoring form	Score alternatif basé sur les modules du SCID (voir ci-dessous), avec chaque module thymique classé de -2 à 2	Standardiser les éléments cliniques recherchés lors de l'interrogatoire : symptômes thymiques, traitements psychotropes, effets secondaires, suivi, consommations de substances, stress extérieurs...(Sachs et al. 2002)
<b>SCID</b>	Structured Clinical Interview for DSM-IV	Interview semi-structuré Pour diagnostic de dépression majeure par exemple : « oui » à 5 questions ou plus	Aider à la recherche d'un syndrome psychiatrique caractérisé en uniformisant les symptômes recherchés.
<b>YMRS</b>	Young Mania Rating Scale	≤12 : euthymie 13-19 : symptômes minimaux 20-25 : manie légère 26-37 : manie modérée 38-60 : manie sévère	Coter les symptômes (hypo)maniaques
<b>MADRS</b>	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	≤7 : euthymie 8-13 : dépression légère 14-19 : dépression modérée 20-25 : dépression sévère ≥26 : dépression très sévère	Coter les symptômes dépressifs

Sur le plan physiopathologique, le TB résulte d'un ensemble de facteurs de risque génétiques (maladie polygénique) et environnementaux. L'héritabilité dans le trouble bipolaire est importante (Etain et al. 2008), et a été mise en évidence depuis plusieurs décennies, notamment initialement grâce aux études de jumeaux.

Pour rappel, l'héritabilité est la proportion du génotype dans le phénotype d'une population, ou encore, la part de la contribution des facteurs génétiques dans les différences interindividuelles pour un trait donné. Dans une étude de 2003 (McGuffin et al. 2003) incluant 30 paires de jumeaux monozygotes et 37 paires de jumeaux dizygotes, l'héritabilité était estimée à 85% (avec un IC95% entre 0.73 et 0.93) en utilisant une approche de concordance restrictive et 89% (IC95% = 0.61-1.0) avec une méthode de concordance plus large, sans effet propre détecté de l'environnement partagé. Dans une étude de jumeaux plus récente réalisée à l'aide des données d'un registre national suédois portant sur 804 jumeaux présentant un TB

et 91 604 jumeaux sains (mono ou di-zygotes dans les deux cas) (Johansson et al. 2019), l'héritabilité, après ajustement sur l'âge et le sexe, était estimée à 60.4% (IC95% = 50.3-70.5).

Cependant, les gènes qui participent à cette héritabilité ne sont à l'heure actuelle pas déterminés avec précision. Les SNP (single nucleotide polymorphisms) de gènes d'intérêt ont été explorés, et récemment des approches autour de PRS (Polygenic risk score ou score de risque polygénique) se sont multipliées pour essayer de mieux élucider cette héritabilité (Mistry et al. 2018). Des CNV (copy number variants) au sein de certains gènes seraient également impliqués, ainsi que des variants rares *de novo* (Neale et al. 2015).

Les pistes de recherche génétique ciblées portent principalement sur des gènes impliqués dans la voie du facteur neurotrophique *BDNF* (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) (Pereira et al. 2017), en particulier le polymorphisme Val66Met qui aurait un impact sur la volumétrie cérébrale ; les rythmes circadiens (Oliveira et al. 2018); la neurotransmission notamment les récepteurs sérotoninergiques comme *HTR2A* (5-Hydroxytryptamine Receptor 2A) (Tan et al. 2014) ou le transporteur de la sérotonine (Cho et al. 2005); des protéines impliquées dans le fonctionnement synaptique et la signalisation calcique (Neale et al. 2015). Quelques gènes spécifiques pourraient également être impliqués. Il s'agit par exemple de *ANK3* (Ankyrin3), *CACNA1C* (Calcium voltage-gated Channel Subunit Alpha1 C), *SYNE1* (Spectrin Repeat Containing Nuclear Envelope Protein 1), *TENM4* (Teneurin Transmembrane Protein 4), et *TRANK1* (Tetratricopeptide Repeat And Ankyrin Repeat Containing 1) (Shinozaki et al.2014). Ces régions de gènes ou variants identifiés pourraient concourir à un développement de la pathologie psychiatrique par leur influence sur le développement cérébral, dans ses aspects morphologiques et fonctionnels.

Parmi les facteurs de risque environnementaux, les traumatismes affectifs subis dans l'enfance représentent un facteur majeur de risque pour le TB (Belvederi Murri et al. 2016; Aas et al. 2016). Si ces facteurs ne sont pas spécifiques des TB, l'étude NESARC aux USA a démontré que les TB faisaient partie (avec le TDAH = Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité, l'ESPT = Etat de Stress Post-Traumatique - ou PTSD en anglais -, et les conduites suicidaires) des troubles psychiatriques les plus fortement associés aux traumas dans l'enfance.

### **3. Les traumatismes affectifs dans l'enfance**

#### **3.1 Généralités sur les traumatismes affectifs dans l'enfance**

Les traumatismes affectifs dans l'enfance sont une problématique fréquente en population générale : selon un rapport de l'OMS (WHO, 2006), les abus physiques seraient retrouvés chez 25 à 50% de la population générale, et les abus sexuels chez 6 à 20% des femmes, et 5 à 10% des hommes.

Par traumatismes dans l'enfance, on fait référence à toute situation de stress intense et/ou chronique vécue par un individu durant son jeune âge. Ceci inclut les pertes ou ruptures affectives (décès d'un parent ou séparation parentale), les négligences émotionnelles (EN pour Emotional Neglect) et physiques (PN pour Physical Neglect), les abus émotionnels (EA pour Emotional Abuse) et physiques (PA pour Physical Abuse), les abus sexuels (SA pour Sexual Abuse), et l'exposition à des actes de harcèlement dans le milieu scolaire ou sur les réseaux sociaux. Il existe de nombreux outils qui permettent d'évaluer la fréquence, la chronicité, et/ou l'âge de survenue de ces différents facteurs traumatiques. Il est souvent fait référence à la maltraitance dans l'enfance ou aux traumatismes dans l'enfance comme un terme générique, pour rendre compte de ces différents événements traumatiques.

Concernant les sous-types de traumatismes dans l'enfance, l'abus émotionnel renvoie à des attaques verbales concernant la valeur de l'enfant en tant que personne ou son sentiment de bien-être ainsi qu'à tout comportement humiliant, abaissant ou menaçant dirigé vers l'enfant par une personne plus âgée. L'abus physique renvoie à des agressions physiques dirigées vers l'enfant par une personne plus âgée, agressions impliquant des blessures ou un risque de blessure. L'abus sexuel se rapporte à des contacts ou à des comportements de nature sexuelle entre un enfant et une personne plus âgée ; le fait de contraindre explicitement l'enfant est un élément fréquent mais non essentiel de ce type d'abus.

La négligence émotionnelle fait référence à des situations où les personnes qui prennent soin de l'enfant ne répondent pas adéquatement à ses besoins psychologiques et affectifs de base, notamment l'amour, l'encouragement, le sentiment d'appartenance et le support. Enfin, la négligence physique fait référence à des situations où les personnes qui prennent soin de

l'enfant ne répondent pas adéquatement à ses besoins physiques, incluant le fait de nourrir, d'abriter, de superviser et de veiller à la santé et à la sécurité de l'enfant (Paquette et al. 2004).

### 3.2 Association des TE avec une morbi-mortalité somatique accrue en population générale

Les TE donnent lieu à une morbi-mortalité accrue, avec des pathologies somatiques plus fréquentes des individus, voire une mortalité plus importante et plus précoce. En effet, une étude menée sur 9508 adultes aux Etats-Unis (Felitti et al. 1998) montrait une association significative et proportionnelle entre la présence d'évènements adverses dans l'enfance (parmi les abus psychologique, physique ou sexuel, la violence contre leur mère ; ou le fait de vivre avec un parent abuseur de substances, ayant une pathologie psychiatrique ou des conduites suicidaires ou encore incarcéré) et tous les comportements à risque et pathologies examinés. Les individus qui avaient subi 4 types ou plus d'évènements adverses, parmi les 7 énoncés plus haut, présentaient, par rapport à ceux qui n'en avaient expérimenté aucun, un risque 4 à 12 fois plus élevé d'être fumeurs, de se considérer en « mauvais état de santé générale », et de contracter des maladies sexuellement transmissibles. Le risque était augmenté entre 1.4 et 1.6 fois de présenter une obésité sévère à l'âge adulte et une inactivité physique. Enfin, le nombre de catégories d'évènements adverses était associé de façon proportionnelle à la présence des pathologies pouvant entraîner un décès prématuré telles que : cardiopathies ischémiques, cancers, pathologies respiratoires et hépatiques chroniques, fractures osseuses. Les abus seraient particulièrement corrélés à un risque cardio-vasculaire plus élevé chez les femmes, expliquant jusqu'à 41% de la variance d'un tel risque dans une étude canadienne (Scott-Storey et al. 2019).

Une étude australienne sur 331 254 sujets retrouvait chez les individus qui avaient fait l'objet d'un signalement à la protection de l'enfance, soit 20%, un risque de mortalité au moment de l'étude 2 fois plus élevée que les autres (Hazard Ratio (HR) = 2.09, [IC95%] = 1.62-2.70) (Segal et al. 2021). Les causes caractérisées de mortalité précoce étaient l'empoisonnement, les conséquences de l'alcool ou d'autres substances (Incidence Rate Ratio (IRR) = 4.82 [IC95% = 3.31-7.01]), et le suicide (IRR = 2.82 [IC95% = 2.15-3.68]). De même en Angleterre, où dans une étude rétrospective portant sur 240 000 adultes environ dont 80 657 avec antécédent de maltraitance dans l'enfance, les TE étaient associés à un risque cardio-vasculaire et de

mortalité toutes causes accru durant l'étude par rapport au groupe non exposé : hypertension (IRR ajusté = 1.42, IC95% = 1.26-1.59), diabète de type 2 (IRR ajusté = 2.13, IC95% = 1.86-2.45), mortalité toutes causes (IRR ajustée 1.75, IC95% = 1.52-2.02) (Chandan et al. 2020). Cette morbi-mortalité cardiovasculaire augmentée chez les individus ayant vécu des traumatismes dans l'enfance est rapportée dans de nombreuses études (Ho et al. 2020) dont des revues (Murphy et al. 2017), chez les humains et les rongeurs, avec des modèles de stress précoces.

### 3.3 Association des TE avec les pathologies psychiatriques de l'adulte

Les TE sont associés à la fois à une augmentation de la prévalence de troubles psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte, et également à un cours évolutif plus défavorable lorsque la pathologie psychiatrique est présente.

Ces facteurs ne sont pas spécifiques des TB. En effet, l'étude NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) aux USA a démontré que les TB faisaient partie (avec le TDAH, l'ESPT et les conduites suicidaires) des troubles psychiatriques les plus fortement associés aux traumatismes dans l'enfance (Sugaya et al. 2012a). Dans cette étude menée sur 34 384 individus, 3097 avait subi un abus physique dans l'enfance. Les odds ratio (OR) pour ce sous-groupe, par rapport aux non traumatisés, de développer une pathologie psychiatrique à l'âge adulte, étaient les suivants : de 3.58 [3.14, 4.07] pour le trouble bipolaire, de 5.32 [4.36, 6.50] pour un TDAH, 4.01 [3.54, 4.54] pour un ESPT et 5.21 [4.35, 6.23] pour des conduites suicidaires.

Le fait d'avoir subi des TE est donc un facteur de risque de développer diverses pathologies psychiatriques, et il est suggéré que la nature du traumatisme impacte de façon diverse le cours évolutif de la maladie, et entraîne des comportements ou traits cliniques différents. Une revue recensant 44 articles sur les « stress précoces » ou « early-life stress » (Carr et al. 2013) a montré des associations spécifiques de certains stress précoces avec des pathologies psychiatriques diverses, en particulier : abus sexuels et physiques, et négligences de tout type avec troubles de l'humeur et troubles anxieux, abus émotionnels avec troubles de la personnalité et schizophrénie, et négligences physiques et troubles de personnalité.

Hors du cadre de la bipolarité, les différents types d'abus sont également reliés à des dimensions psychopathologiques et comportements addictifs et/ou transgressifs spécifiques. Parmi des patients présentant un abus de substance, une étude a observé que les abus sexuels dans l'enfance étaient associés à l'âge adulte à des comportements sexuels à risque, une consommation de cocaïne et d'héroïne plus fréquente, les abus physiques avec une dimension d'agressivité plus importante et les abus émotionnels avec une dysrégulation émotionnelle à l'âge adulte et une hypersensibilité au stress (Banducci et al. 2014).

Enfin, la dimension suicidaire quel que soit le cadre nosographique dans lequel elle s'intègre, semble augmentée à l'âge adulte chez les individus victimes de maltraitance, et en particulier d'abus sexuel. C'est ce que montre une étude australienne dans laquelle les jeunes qui avaient subis un abus sexuel avaient un taux de suicide 10.7 à 13 fois supérieur à la population générale australienne, 9 ans après le trauma. 32% des enfants abusés avaient tenté de se suicider, et 43% avaient eu des idées suicidaires après l'abus (Plunkett et al. 2001).

Ces données de la littérature nous permettent de constater que les TE ne constituent pas un facteur de risque spécifique à développer un TB, mais prédisposent plus largement à l'ensemble des pathologies psychiatriques.

#### **4. Association entre traumatismes dans l'enfance (TE) et TB à l'âge adulte**

Les TE sont à la fois retrouvés plus fréquemment chez les adultes avec TB, ce qui laisse penser qu'ils concourent à son développement, mais également associés à des formes cliniques plus graves et complexes, et au pronostic moins favorable.

Comme dit précédemment, le TB résulte de l'interaction de facteurs de risque génétiques et environnementaux, parmi lesquels les stress précoces, aussi appelés TE, sont un facteur de vulnérabilité majeur (Nemeroff 2016; Brietzke et al. 2012). En effet, les traumatismes dans l'enfance de tout type (abus et négligences, émotionnels, physiques et sexuels) sont rapportés plus fréquemment par les patients avec TB qu'en population générale (Watson et al. 2014a), avec une prédominance des abus émotionnels (Palmier-Claus et al. 2016) (Etain et al. 2008). De plus, on estime que 2/3 des patients décrivent des formes multiples de traumatismes (Etain et al., 2010) comparativement à un tiers des sujets sains. Plusieurs études ont identifié les abus émotionnels comme étant le sous-type de traumatisme le plus fortement associé à l'apparition d'un trouble bipolaire à l'âge adulte (Dualibe et al. 2017; Etain et al. 2010; 2013a).

Une étude s'est intéressée aux associations plus spécifiques existant entre certains sous-types de traumatismes et le type de bipolarité à l'âge adulte (Janiri et al. 2015). Les patients avec un TB, quel que soit le type, avaient en moyenne des scores de trauma total et d'abus émotionnel plus élevés que les contrôles. En stratifiant par type de bipolarité, les patients avec TB de type 1 différaient significativement des contrôles pour le sous-score d'abus sexuel, et les patients avec un TB de type 2 avaient significativement plus d'antécédents de négligence émotionnelle que les contrôles. Le faible nombre de patients (n=104) ne permettait pas de mettre en évidence de différence significative en termes de signature traumatique entre les patients avec un TB 1 versus un TB2.

Les liens entre traumatismes dans l'enfance et modification de l'expression clinique et de la trajectoire des TB sont très probablement médiés par des dimensions psychopathologiques (impulsivité, labilité émotionnelle, déficit d'inhibition...); avec un impact différentiel des sous-types de traumatismes sur ces dimensions et le cours évolutif du TB. Des études sur de grandes cohortes de patients bipolaires ont montré que l'abus émotionnel était associé à des

perturbations de nombreuses dimensions affectives et une impulsivité majorée, tandis que l'abus sexuel était corrélé à certaines dimensions affectives mais pas d'impulsivité ni d'hostilité (Etain et al. 2017). Les caractéristiques cliniques explorées étaient les suivantes : impulsivité (avec déficit d'inhibition lors de tests standardisés type Go/NoGo), labilité émotionnelle, propension à délirer, à commettre des passages à l'acte suicidaire, ou encore à consommer des toxiques. Dans une autre étude sur des patients avec TB à l'âge adulte, les antécédents d'abus émotionnel et d'abus sexuel étaient tous les deux indépendamment corrélés à un âge de début plus précoce du trouble ( $p = 0.002$  pour chaque sous-score), des tentatives de suicide plus fréquentes (OR = 1.60 [95% CI, 1.07 to 2.39],  $p = 0.023$ ; OR = 1.80 [IC95% : 1.14-2.86],  $p = 0.012$ , respectivement), tandis que l'abus sexuel était le plus robuste prédicteur de cycles rapides à l'âge adulte (OR = 2.04 [IC 95%, 1.21-3.42],  $p = 0.007$ ) (Etain et al. 2013).

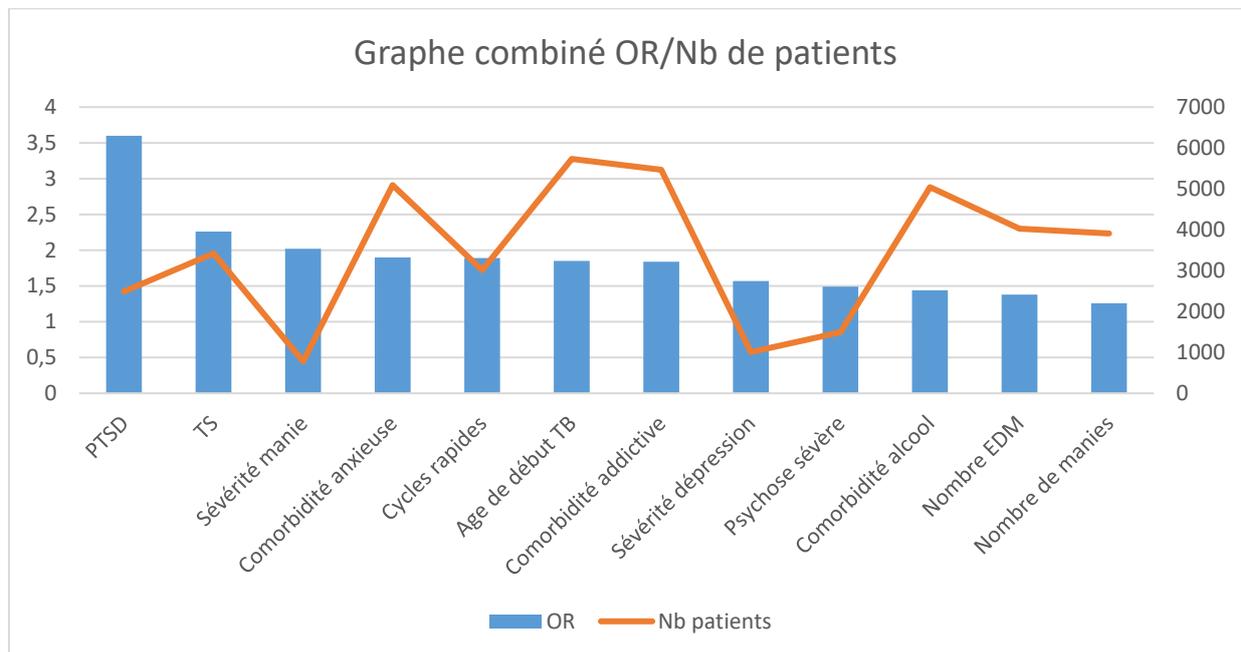
## **5. Traumas dans l'enfance et expression clinique des TB**

### **5.1 TE et sévérité de l'expression clinique du TB**

De nombreuses études montrent que les enfants victimes de négligences, d'abus ou de maltraitements dans l'enfance présentent, lorsqu'ils sont atteints de bipolarité à l'âge adulte, une aggravation du pronostic, et une propension à développer plus de comorbidités (Aas et al. 2017, 2014; Etain et al. 2013; Post et al. 2015; de Codt et al. 2016; Post et al. 2015b). En effet, on retrouve chez ces patients à l'âge adulte des formes cliniques marquées par des symptômes anxieux et dépressifs plus sévères, plus de symptômes psychotiques - délires, hallucinations - (Cakir et al. 2016), un âge de début des troubles plus précoce (Anand et al. 2015), une évolution plus instable avec plus de cycles rapides et d'épisodes mixtes (Etain et al., 2013, Etain et al., 2016) ; et plus de comportements suicidaires.

Ceci a été confirmé par une récente méta-analyse de 30 études (Agnew-Blais et Danese 2016). Cette méta-analyse s'est intéressée à l'incidence défavorable des TE sur le cours évolutif des TB à l'âge adulte, avec pour chaque variable clinique ou évolutive, un OR, une p-value et des calculs d'hétérogénéité. Le graphique ci-dessous résume les complications les plus fréquemment retrouvées, avec leur OR, et le nombre de patients inclus pour chaque facteur, sous la forme d'un graphe combiné.

**Figure 1:** Graphe combiné OR/Nb de patients réalisé à partir de la méta-analyse d'Agnew-Blais



Ce graphe réalisé à partir des données de la méta-analyse nous permet par exemple de noter que le facteur qui démontre l'OR le plus élevé (PTSD avec un OR à 3.6) est basé sur un nombre relativement faible de patients : 2494 patients issus de 8 études. Après le PTSD, l'OR le plus élevé descend ensuite à 2.26 pour les tentatives de suicide.

Cette méta-analyse comporte de nombreuses forces : elle inclut 30 études sur le sujet, après un examen de 527 études, et s'intéresse à de nombreuses comorbidités ou issues péjoratives (n= 12). En réaffirmant le lien significatif via une revue systématique et une méta-analyse avec de nombreux critères de qualité entre TE et évolution défavorable, cette étude incite à être particulièrement vigilants sur la détection de TE chez les patients atteints de TB, et la prise en charge plus intensive de ces patients à risque d'aggravation. Elle fait également remarquer aux lecteurs que les TE impactent différemment le cours évolutif qu'il s'agisse d'un TB de type 1 ou 2. La recherche systématique et exhaustive des biais de publication par différents tests statistiques et graphiques est également à mettre au crédit de l'étude.

Cependant, nous pouvons souligner quelques limites à cette étude. Tout d'abord, le TE est recherché par mots-clefs sur Pubmed, et peut être « un EA, PA, SA, EN, PN ou conflit familial »,

sans que l'on ne puisse déterminer s'ils sont mesurés avec une échelle validée spécifique comme le CTQ (Childhood Trauma Questionnaire, qui sera détaillé plus bas), ou par une question générale lors d'un entretien, ou par auto-déclaration dans le dossier médical des patients. L'autre corollaire est la signification de « trauma » comme impactant le cours évolutif du TB : parfois dans les études conservées dans la méta-analyse, il y a un lien significatif entre un sous-type de trauma et une comorbidité, et le résultat est affiché comme « trauma », ce qui pourrait faire penser qu'on parle du score total, sans démembrer plus finement les différents sous-types de trauma. Alors qu'il est désormais postulé, comme décrit plus haut, que tous les TE ne sont pas équivalents en termes de répercussions cliniques.

On peut également souligner l'absence de précision quant à certaines comorbidités. Par exemple pour les troubles d'usage de substances en général (OR = 1.84), et d'alcool en particulier (OR = 1.44), il s'agit des phénotypes vie-entière, ce qui ne donne pas d'indication sur la temporalité, ni la durée de consommation ou les quantités consommées par exemple. Or, pour ce qui est de l'alcool par exemple, le retentissement sur l'humeur et les cognitions est variable si les consommations sont précoces et chroniques, ou ponctuelles et en faible quantité. Les auteurs soulignent l'importante hétérogénéité entre les études, non expliquée par leur qualité intrinsèque. De même, il n'est pas fait mention (ni fait d'ajustement) sur les pathologies psychiatriques de l'enfant, alors que certaines pathologies comme le TDAH peuvent s'associer à un risque augmenté d'exposition aux maltraitances infantiles.

Les TE pourraient également être associés à une moindre réponse aux traitements psychotropes. Par exemple, la présence de traumatismes dans l'enfance est un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement par lithium chez les patients bipolaires (Etain et al. 2016). Ils sont probablement impliqués dans une résistance, ou du moins une moindre efficacité, vis-à-vis des traitements psychotropes en général (Cakir et al. 2016; Etain et al. 2008).

Cet impact sur la sévérité des formes cliniques à l'âge adulte n'est pas spécifique aux TB. L'impact des TE sur le cours évolutif des pathologies psychiatriques en général a été largement étudié, et ceux-ci ont été régulièrement associés avec des formes plus instables de la pathologie psychiatrique, et par un nombre plus important d'épisodes thymiques dans des

études rétrospectives. Ainsi, une méta-revue de 10 études systématiques a montré que les traumatismes dans l'enfance, au même titre que les symptômes résiduels sous traitement, et les antécédents de récurrence thymique, étaient les indicateurs prédictifs les plus forts de rechute ou récurrence dans le trouble dépressif unipolaire (Buckman et al. 2018). Une méta-analyse plus ancienne mettait en évidence les TE comme prédicteur de mauvais pronostic dans l'évolution du trouble unipolaire (Nanni et al. 2012). En effet, les auteurs retrouvaient via la méta-analyse de 16 études épidémiologiques (23 544 sujets) une association entre les TE et le risque accru de développer des épisodes dépressifs récurrents et résistants (OR=2.27, IC95% =1.80 –2.87). De plus, la méta-analyse de 10 essais cliniques regroupant un total de 3098 individus, révélait que les maltraitances dans l'enfance étaient significativement associées à une absence de réponse ou de rémission sous traitement antidépresseur (OR=1.43, IC 95% =1.11–1.83).

## 5.2 TE et rechute dans le TB

Pour ce qui est de la rechute, nous n'avons pas trouvé d'études prospectives s'intéressant spécifiquement à l'impact des TE sur la rechute thymique dans le TB. Les récurrences thymiques (ou les rechutes) conditionnent le pronostic évolutif des TB, étant associées aux hospitalisations, aux conduites suicidaires, au déclin cognitif et aux conséquences psychosociales de la maladie. Si les principaux déterminants de la rechute sont la faible adhérence au traitement prophylactique par thymorégulateurs et une rémission symptomatique incomplète de l'épisode index, les données récentes de la littérature suggèrent que des facteurs environnementaux précoces seraient également associés à un risque plus élevé de rechutes thymiques.

Une méta-analyse regroupant 12 études naturalistiques avec un total de 5837 patients atteints de TB retrouvait plusieurs facteurs comme étant associés à la rechute, c'est-à-dire un nouvel épisode thymique caractérisé. Le trouble bipolaire de type 2 était associé à une rechute plus précoce que pour le trouble bipolaire de type 1 (HR = 1.49, IC95% = 1.21-1.84,  $p < 0.01$ ), la polarité dépressive d'entrée dans la maladie bipolaire était également associée à une rechute plus précoce (HR = 1.41, IC95% = 1.16-1.71,  $p < 0.0001$ ). Le délai avant un nouvel

épisode thymique était significativement réduit chez les patients ayant des symptômes résiduels au moment de l'inclusion dans l'étude (HR = 2.17, IC95% = 1.77-2.65,  $p < 0.001$ ). Les facteurs suivants n'étaient pas associés significativement à la rechute : l'âge, le sexe (Radua et al 2017).

Si les données manquent sur l'association entre TE et rechute dans le TB, l'impact des TE sur la rechute a été étudié dans d'autres pathologies psychiatriques. Quelques auteurs ont étudié de manière prospective l'association entre les maltraitances dans l'enfance et les rechutes ou récurrences dans la dépression unipolaire et les troubles addictifs.

Dans la dépression unipolaire, une étude longitudinale sur 2 ans incluant 110 patients (Opel et al. 2019) montrait que les TE étaient significativement associés aux rechutes dépressives durant le suivi. Une autre étude longitudinale menée sur 203 adultes présentant un trouble dépressif retrouvait que la présence de traumatismes dans l'enfance prédisait de façon significative une première rechute thymique plus précoce au cours du suivi (Harkness et al. 2012).

Dans une étude prospective portant sur 124 patients avec trouble d'usage de cocaïne, un antécédent d'abus émotionnel sévère dans l'enfance était associé à un risque augmenté de rechute chez les femmes (Hyman et al. 2008).

Dans la schizophrénie, la littérature sur l'impact du TE sur la rechute est discordante. Dans une revue systématique incluant 7 études, deux révélaient une association positive entre les TE et une rechute nécessitant une hospitalisation, deux études montraient une association négative, et trois d'entre elles ne rapportaient pas de différence significative (Petros et al. 2016).

En résumé de ces données cliniques, les traumatismes dans l'enfance, fréquents en population générale, le sont encore plus chez les patients atteints de pathologies psychiatriques à l'âge adulte. Ils semblent être à la fois un déclencheur de l'apparition des pathologies psychiatriques, et particulièrement du TB auquel nous nous intéressons dans ce travail ; mais également un facteur d'évolution défavorable une fois que le trouble s'est développé. Les patients avec TB aux antécédents de TE présentent ainsi des formes plus complexes, instables, comorbides de la maladie, avec une moindre réponse aux traitements thymorégulateurs.

L'association entre TE et rechute thymique dans le TB n'a pas encore été explorée de manière prospective, mais plusieurs études rétrospectives ont montré un lien entre traumatismes et augmentation du nombre d'épisodes thymiques.

D'autre part, il semble nécessaire de s'attacher à la granularité des sous-types de traumatismes, afin d'apporter un éclairage sur les liens spécifiques entre la nature des comorbidités psychiatriques développées en fonction des sous-types de maltraitance.

C'est pourquoi nous avons décidé d'explorer dans ce travail ces deux corrélats cliniques d'intérêt : la rechute évaluée de manière prospective et les comorbidités psychiatriques.

## **6. Corrélats moléculaires des Traumas en psychiatrie**

Afin de mieux comprendre les effets des traumas précoces dans l'enfance sur l'apparition et le développement de troubles psychiatriques, il est important de s'intéresser aux perturbations qu'ils sont susceptibles d'induire sur de nombreux systèmes biologiques, dans leur fonctionnement, leur régulation, avec notamment des altérations de niveaux d'expression de certains gènes.

Ces systèmes biologiques candidats sont principalement ceux de l'axe HPA (axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien) de réponse au stress, la voie du facteur neurotrophique *BDNF*, les gènes circadiens impliqués dans le fonctionnement des rythmes de l'horloge biologique, les systèmes de la neurotransmission et de l'immuno-inflammation. (Jaworska-Andryszewska et al. 2016; Tatham et al. 2016)

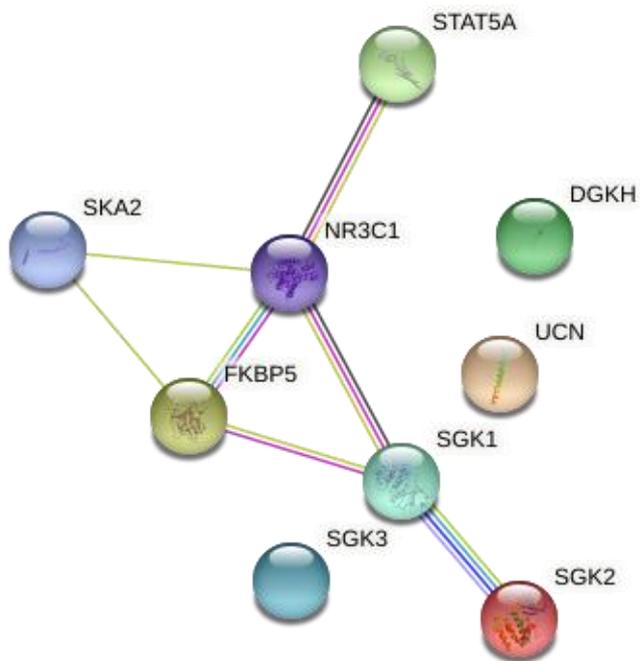
### **6.1 Principales voies biologiques candidates**

#### **6.1.1 Axe du stress HPA**

##### *Gènes impliqués*

Cette voie est particulièrement importante dans la régulation des réponses neuro-endocriniennes au stress. Les hormones glucocorticoïdes ((GH), cortisol et corticostérone) sont les hormones effectrices du système neuro-endocrine HPA. Les GH sont de puissants régulateurs de tous les systèmes physiologiques des mammifères, dont le système nerveux central (SNC). Ces effets de régulation dépendent d'une combinaison dynamique et complexe de niveaux circulants d'hormones circadiennes, ultradiennes et de GH en réponse aux stress (Spencer et al. 2017). La figure 2 présente les principaux acteurs de cette voie. Ils ont été étudiés tant d'un point de vue des conséquences de leur mutation que de leurs niveaux d'expression dans divers tissus.

Figure 2 : Réseau d'interactions fonctionnelles entre les principaux acteurs de l'axe HPA



Dans cette voie, plusieurs gènes d'intérêt ont été identifiés, notamment *NR3C1* codant pour un récepteur aux glucocorticoïdes (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1), *FKBP5* (FK506 Binding Protein), ou encore *CRHBP* (*Corticotropin releasing Hormone binding Protein*) (Kim et al. 2016; Roy et al. 2012; Tyrka et al. 2015). L'expression d'un autre gène de l'axe HPA, *SGK1* (*Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1*), codant pour la kinase inducible par les glucocorticoïdes 1, a été retrouvée altérée en présence de traumatismes. En effet, une augmentation significative de l'ARNm de *SGK1* était observée dans le sang périphérique des patients avec dépression, de même que dans l'hippocampe de rats soumis soit à un stress prénatal, soit à un modèle de stress chronique imprévisible (UCMS pour Unpredictable Chronic Mild Stress) (Anacker et al. 2013a). A l'inverse, l'expression de *SGK1* était down-régulée en post mortem dans le CPF (cortex préfrontal) de sujets PTSD dans une étude (Licznarski et al. 2015). *DGKH* (*Diacylglycerol kinase eta*) code pour une isoforme de kinase diacylglycerol, impliquée dans la voie de l'inositol phosphate. Certains de ses variants ont été associés chez l'humain avec un risque augmenté de développer un TB (Takata et al. 2011; Frazier et al. 2014; Whalley et al. 2012; Weber et al. 2011).

Une revue sur *UCN* codant pour l'urocortine, a identifié son rôle dans la régulation de l'humeur dans les situations de stress (Kozicz et al. 2011) et retrouvé une altération des quantités d'*UCN*

dans les cerveaux de personnes dépressives décédées par suicide. Dans une étude portant sur des rats, un antécédent de séparation maternelle était associé à un niveau augmenté d'expression d'urocortine 1 dans certains neurones (Gaszner et al. 2009).

### *Dosages périphériques*

Dans une méta-analyse récente, le trouble bipolaire a été suggéré comme associé à des niveaux significativement plus élevés de cortisol, basal et post test à la dexaméthasone, ainsi que d'ACTH (adreno-corticotrophic hormon). Des études menées sur des enfants ayant subi des traumatismes dans l'enfance montrent, pour l'une des taux salivaires basaux de cortisol anormalement élevés chez ceux ayant un score élevé au CTQ, notamment concernant les abus émotionnels, comparés aux autres enfants ; et pour l'autre une hyperréactivité de l'axe HPA lors d'expositions à des stress aigus. La production d'hormones corticotropes serait modifiée de façon basale, avec de surcroît une hyperréactivité de l'axe HPA entraînant des taux élevés de cortisol lors d'une exposition à des stress aigus (Houtepen et al. 2016) (Kuhlman et al. 2017). Une étude sur 500 sujets a permis de faire un lien entre risque accru de dépression récurrente, TE et anomalies de la quantité de cortisol capillaire (Duncko et al. 2019).

La dysrégulation progressive de l'axe HPA pourrait donc être secondaire aux traumatismes, et nécessiter un autre déclencheur, environnemental par exemple, pour concourir à l'apparition du trouble bipolaire. Cette dysfonction serait, une fois la maladie déclenchée, associée à la dégradation cognitive des patients bipolaires au cours de leur vie (Belvederi Murri et al. 2016).

Dans une méta-analyse de 41 études ciblée sur le TB et l'axe HPA, le TB était associé avec des niveaux de cortisol et d'ACTH plus élevés, mais pas de CRH. La dysrégulation de l'axe HPA dans le TB semblait également influencée par des facteurs de risque environnementaux comme les TE (Belvederi Murri et al. 2016).

Une étude a mis en lien les TE, en particulier la négligence émotionnelle, avec une modification de la taille de la glande hypophyse antérieure (Farrow et al. 2020). Cependant, les données des dosages sont discordantes puisque l'exposition aux TE a été associée à la fois à une activité amplifiée et inhibée de l'axe HPA. Cette hétérogénéité peut être expliquée par des différences dans la sévérité des traumatismes subis, et leur caractère unique ou répété dans le temps (Tyrka et al. 2016).

## Méthylation

*NR3C1* (*Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1*), le gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes (GR), a été largement étudié. Certains auteurs ont trouvé des modifications épigénétiques de l'exon 1F de *NR3C1*, et en particulier une hyperméthylation, associée aux TE, et influant sur la réactivité cortisolique au stress (Alexander et al. 2018). Cet exon non codant est un promoteur alternatif qui est situé dans une région riche en sites CpGs.

Un article montre qu'à la fois les TE et un épisode dépressif majeur (EDM) sont des prédicteurs d'une hyperméthylation de *NR3C1*, et par conséquent d'une expression diminuée du récepteur, révélée par une diminution du taux d'ARNm (Bustamante et al. 2016). Cette hyperméthylation a été retrouvée au niveau de 4 îlots CpG de cette région promotrice de *NR3C1*, les îlots 1-4 pour les TE, et 5 à 9 pour l'EDM. D'autres auteurs trouvent une relation dose-réponse entre les niveaux de méthylation de *NR3C1* sur un CpG et la sévérité des abus dans l'enfance chez les femmes, recensés par un questionnaire évaluant la fréquence des abus dans le passé (Shields et al. 2016).

Des études retrouvent la même hyperméthylation de la région *NR3C1*-1F, associée à des sous-types particuliers de maltraitance : abus physiques durant l'enfance (Romens et al. 2015) et abus sexuels, avec une corrélation positive entre le niveau d'hyperméthylation d'un côté - CpG 6-13 -, et la sévérité et le nombre d'abus sexuels d'un autre côté (Perroud et al. 2011). Cette étude incluait des patients atteints de trouble borderline et des patients présentant un EDM (épisode dépressif majeur), et rapportait également une corrélation entre statut de méthylation et négligence physique.

Ces résultats sur *NR3C1* issus d'échantillons plasmatiques ont été confirmés sur des études post-mortem de prélèvements hippocampiques obtenus sur des individus décédés par suicide : une hyperméthylation de la région promotrice et une quantité diminuée d'ARNm de *NR3C1* étaient retrouvées chez ceux qui avaient subi des TE par rapport à ceux qui n'en avaient pas subi (McGowan et al. 2009).

D'autre part, une étude sur des patients avec un PTSD actuel ou passé, d'origines diverses, montrait une libération matinale plus basse de cortisol, une surexpression d'ARNm de NR3C1, et des niveaux globaux diminués de méthylation sur les promoteurs 1B et 1C de ce gène. Ces modifications étaient retrouvées même si les patients ne présentaient plus de symptômes de PTSD (Labonté et al. 2014).

Une revue se focalisant sur l'adversité dans l'enfance (Tyrka et al. 2015) a mis en évidence une régulation épigénétique des gènes impliqués dans l'homéostasie de l'axe HPA, précisément NR3C1, et FKBP5 qui code pour une protéine chaperon. Une hypométhylation de 3 CpG localisés sur l'exon 7 de FKBP5 était retrouvée en cas d'antécédent de TE, corrélée au score de CTQ total, mais aussi aux sous-scores d'abus physique et sexuel (Klengel et al. 2013). Une hyperméthylation de 3 îlots CpG de FKBP5 (2 dans l'intron 7 et un dans l'intron 2) a été retrouvée chez les patients bipolaires, en particulier ceux qui présentaient un stade avancé de la pathologie (Fries et al. 2014).

### *Modèles animaux*

Des expériences ont été menées chez les animaux, en particulier les rongeurs, en recréant des modèles de stress précoce, soit par séparation maternelle, soit par « stress imprévisible chronique » en secouant les cages des rongeurs notamment. Les auteurs ont ensuite étudié les conséquences comportementales et biologiques chez ces rongeurs traumatisés.

Une étude a montré que le taux de cortisol retrouvé dans le pelage des souris, à l'image du cortisol dosé dans les cheveux chez l'homme, était un bon marqueur du niveau de stress chronique (Heimbürge et al. 2019). Une séparation maternelle précoce entraînerait chez les rongeurs des anomalies d'expression (Nishi 2020): le promoteur de *Egr1* (Early Growth Response 1, facteur de transcription) reste méthylé en l'absence de soins maternels, provoquant une diminution de l'expression des GR (récepteurs aux glucocorticoïdes) dans l'hippocampe, ce qui génère une anxiété plus élevée chez ces rongeurs en déficit d'attachement parental. Une expérience sur des rats KO (knocked-out) pour le transporteur de la sérotonine a montré qu'un stress précoce était associé à une hyperméthylation de l'ADN

dans la région promotrice du gène *Ucn1* (van der Doelen et al. 2017). L'ensemble de ces résultats suggèrent que les effets de l'exposition aux TE observés sur les taux périphériques de plusieurs acteurs de l'axe HPA pourraient être sous-tendus par des effets épigénétiques et transcriptomiques à long terme.

### 6.1.2 Voie neurotrophique du *BDNF*

#### *Gènes impliqués*

Le facteur neurotrophique *BDNF* joue un rôle clef dans la modulation de la résilience et de la vulnérabilité au stress (Kim et al. 2017). *BDNF* ainsi que les autres gènes avec lesquels il interagit directement (voir Figure 3) jouent un rôle crucial dans la survie, la différenciation, la croissance et la plasticité du système nerveux central. L'équilibre entre leurs niveaux d'expression va orienter le devenir des cellules neuronales vers le renouvellement cellulaire et la neurogénèse, ou au contraire vers l'apoptose. *BDNF* est synthétisé sous forme de pro-*BDNF*, qui est ensuite transformé en *BDNF* mature (*BDNFm*) et un pro-domaine (Yang et al. 2020). Le pro-*BDNF* et le *BDNFm* jouent des rôles opposés dans le remodelage neuronal, la transmission synaptique et la plasticité synaptique (Fan et al. 2008). Le pro-*BDNF* entraîne des effets inverses à ceux du *BDNFm* en se liant à NGFR (Nerve Growth Factor Receptor) et au co-récepteur de la sortiline. La voie de signalisation *BDNF/TrkB* (Tropomyosin receptor kinase B) agit pour la survie et la croissance neuronale tandis que la voie pro*BDNF*/NGFR/sortiline peut induire l'apoptose neuronale, la disparition des neurites et l'inhibition de la neurogénèse (Palasz et al 2020).

Figure 3 : Cascade de signalisation de la voie du BDNF, conduisant soit à la neurogénèse ou au renouvellement cellulaire, soit à l'apoptose (tiré de (Palasz et al. 2020)).

*« élément sous droit, diffusion non autorisée »*

### *Dosages périphériques*

Une méta-analyse, regroupant 20 études, des taux de BDNF sériques chez les patients présentant un ESPT a récemment retrouvé des niveaux significativement plus faibles chez ces patients (Mojtabavi et al. 2020) par rapport aux sujets contrôles. Cependant, dans la réponse au stress chronique modéré, une revue a retrouvé que les taux de BDNF et de son ARN messager précurseur seraient augmentés dans certaines régions cérébrales comme l'amygdale, et diminués dans d'autres comme la région CA3 de l'hippocampe, avec une densité d'épines dendritiques modifiée de façon concordante à la quantité de BDNF (Bennett et al. 2014). Une étude portant sur 323 sujets atteints de TB ou schizophrénie montrait que des antécédents de TE ou le fait d'être porteur de l'allèle Met du Val66Met *BDNF* était associé

à une diminution de la quantité d'ARNm du *BDNF* en périphérie. Un effet additif était observé et les patients avec un antécédent de TE (en particulier abus sexuel ou physique) et porteurs de l'allèle Met du Val66Met avaient les plus faibles niveaux d'expression de *BDNF* (Aas et al., 2014). Cela s'accompagnait sur le plan morphologique d'un volume hippocampique significativement réduit dans le gyrus denté régions CA2/3 et CA4. Une autre étude menée sur 1446 sujets (589 patients avec schizophrénie, 254 patients avec TB et 603 sujets contrôles) révélait des taux sériques de *BDNF* plus bas significativement chez les patients avec schizophrénie ( $p = 0.002$ ) et chez ceux présentant un TB ( $p = 0.003$ ) par rapport aux sujets contrôles (Aas et al., 2019). Parmi les patients, un taux plasmatique de *BDNF* diminué était associé à plus d'épisodes dépressifs ( $p = 0.04$ ). Le sous-score d'abus sexuel était associé à des taux de *BDNF* plus bas ( $p = 0.049$ ).

### *Méthylation*

Comme dans le cas des gènes de l'axe HPA, des études épigénétiques montrent des effets de l'exposition aux traumatismes sur les gènes de la voie du BDNF. Ainsi, une étude menée chez des vétérans montre des modifications épigénétiques, avec des taux élevés de méthylation sur 4 sites CpG du promoteur du gène du *BDNF*, chez ceux qui présentent des éléments de stress post-traumatique (Kim et al. 2017). Dans l'étude citée précédemment (Bennett et al. 2014), en cas de stress chronique modéré, les phénomènes de méthylation semblent différenciellement augmentés ou diminués selon les régions cérébrales.

### *Modèles animaux*

Dans une revue sur des modèles animaux de séparation maternelle précoce, les résultats étaient parfois discordants, avec selon les études des quantités soit augmentées soit diminuées de *Bdnf* dans l'hippocampe et le CPF (cortex préfrontal) médian des rongeurs (Miao et al. 2020). Les résultats contradictoires étaient probablement dus à l'âge des animaux, à la souche choisie, et à la durée du stress, et/ou au type de stress subi. Les stress vécus semblent avoir un effet cumulatif sur les modifications épigénétiques et la modulation de l'expression des ARNm et protéines impliqués dans la neurotroficité cérébrale. Dans une étude chez des rats soumis à un stress unique prolongé (immobilisation pendant 2 heures, puis nage forcée),

l'expression de l'ARNm et le taux de la protéine Bdnf étaient significativement diminués chez les rats traumatisés par rapport aux contrôles (Sun et al. 2021). Parmi les rongeurs traumatisés, ceux qui avaient subi également un stress précoce par un modèle de séparation maternelle avaient une expression de Bdnf significativement diminuée par rapport à ceux qui n'avaient pas subi de stress précoce. Les niveaux d'ARN et de protéine Bdnf étaient dosés dans le tissu cérébral hippocampique.

Une autre étude menée sur 57 souris montrait que celles qui avaient subi un stress imprévisible chronique présentaient des modifications comportementales évocatrices de dépression, et sur le plan moléculaire une augmentation significative de la production de protéines de pro-Bdnf, Ngfr et Sortiline (voie pro-apoptotique) tandis que les quantités de protéines des acteurs protéiques de la voie de la neurogénèse (Bdnfm et TrkB) étaient diminuées, au niveau du cortex et spécifiquement de l'hippocampe (Yang et al. 2020). Les quantités d'ARN étaient modifiées de façon concordante à l'expression protéique.

### 6.1.3 Système circadien

#### *Gènes impliqués*

Des modèles chronobiologiques du TB ont récemment proposé que ce trouble puisse être considéré comme une pathologie de l'horloge biologique (Milhiet et al. 2014). Les modèles chronobiologiques du TB postulent que les anomalies biologiques altérant le système circadien causent des perturbations du sommeil et des rythmes circadiens, entraînant un impact sur la neurotransmission au sein du SNC et de ce fait une susceptibilité accrue de présenter des épisodes thymiques. Plusieurs études ont aussi suggéré que certains variants de gènes circadiens comme *RORA* (*RAR Related Orphan Receptor A*), *TIMELESS* (*Timeless Circadian Regulator*) ou *ASMT* (*Acetylserotonin O-Methyltransferase*), étaient associés à des altérations des paramètres circadiens ou du sommeil (Etain et al. 2012, 2014), et que certains variants étaient liés à un risque augmenté de développer un TB (Landgraf et al. 2014; Takaesu et al. 2018). De même, certains polymorphismes des gènes *CSNK1* (*Casein Kinase 1*) (Lee et al. 2018) et *RORB* (*RAR Related Orphan Receptor B*) (McGrath et al. 2009), et *PER3* (*Period Circadian Regulator 3*) (Karthikeyan et al. 2014) seraient impliqués dans le développement du

TB. Le gène *CRY2* (*Cryptochrome Circadian Regulator 2*) serait lui impliqué, via plusieurs polymorphismes, dans un risque accru de présenter des cycles rapides une fois le TB installé (Sjöholm et al. 2010) ; tandis qu'un variant de *CRY1* (*Cryptochrome Circadian Regulator 1*) serait pourvoyeur de plus de rechutes dépressives dans le TB (Drago et al. 2015).

Des facteurs environnementaux comme les TE pourraient également contribuer à altérer le fonctionnement de l'horloge biologique via des modifications de méthylation et/ou d'expression des gènes circadiens. Des études rapportent que des expositions répétées à des TE serait associées à une mauvaise qualité de sommeil confirmée par une analyse des paramètres actigraphiques (Brindle et al. 2018; Schäfer et al. 2013).

D'autre part, des interactions gène x environnement (GxE) ont été observées avec le gène *RORA*. En effet, le variant SNP rs893290 de *RORA* était retrouvé comme étant un prédicteur significatif dans la trajectoire de haut risque d'ESPT. L'interaction GxE de ce polymorphisme et de l'abus physique dans l'enfance pour un haut risque de développer un ESPT était significative (Lowe et al. 2015).

Ci-dessous, un schéma présente les principaux acteurs impliqués dans le système circadien.

Figure 4 : Schéma simplifié des mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne chez les mammifères d'après (Arnulf et al. 2012)

« élément sous droit, diffusion non autorisée »

### *Modèles animaux*

Plusieurs études ont mis en évidence des phénomènes de modulation des gènes circadiens dans des modèles animaux de stress aigu et chronique. Dans les deux types de stress, les niveaux d'expression des gènes circadiens sont altérés (Bolsius et al. 2021). Les modifications d'expression semblent être différentes selon les régions cérébrales. Chez les souris soumises à un stress chimique ciblant le SNC, l'expression de *Per1* était diminuée dans certaines régions limbiques et hypothalamiques, mais augmentée dans 2 noyaux hypothalamiques, tandis que son expression était inchangée dans les noyaux suprachiasmatiques (Al-Safadi et al. 2015). Une étude soumettant des rats à un stress de contrainte physique montrait que ce stress aigu induisait une augmentation de l'expression de *Per2* uniquement dans certaines structures cérébrales comme le cortex orbito-ventral et le noyau paraventriculaire (Chun et al. 2018). Dans des modèles animaux de stress intenses (immobilisation ou décharge électrique), (Pawlyk et al. 2008), des troubles du sommeil étaient observés chez les rongeurs, particulièrement pendant les phases de sommeil paradoxal.

Dans des modèles de stress chronique comme le stress imprévisible chronique, des altérations d'expression des gènes circadiens dans différentes régions cérébrales étaient également observées. Notamment, les transcrits de *Per1* et *Per2* étaient augmentés dans les régions hippocampiques, et ceux de *Arntl* (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like*, anciennement *Bmal1= brain and muscle ARNt-like protein*) non affectés ou diminués. L'expression n'était pas modifiée dans les régions néocorticales (Christiansen et al. 2016). Une autre étude montrait en réponse au stress chronique une diminution de la production protéique de *Clock* et *Arntl* dans le cortex préfrontal des rongeurs, s'accompagnant d'une diminution des niveaux d'expression protéique de *Per1*, *Per2*, *Cry1* et *Cry2* (Calabrese et al. 2016).

Nous n'avons pas trouvé de données portant sur le lien entre TE et répercussions sur l'expression ou les modifications épigénétiques induites dans le système circadien chez les humains.

## 6.2 Autres systèmes biologiques perturbés

### *Gènes impliqués*

Les autres systèmes biologiques impliqués sont essentiellement les systèmes de la neurotransmission et de l'immuno-inflammation. (Jaworska-Andryszewska et al.2016; Tatham et al. 2016).

### *Dosages périphériques*

Plusieurs études ont suggéré qu'un dysfonctionnement du système immunitaire inné pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du TB. Il s'agirait notamment d'un niveau élevé de cytokines pro-inflammatoire (Rosenblat et al., 2016). L'augmentation du niveau de cytokines pro-inflammatoire durant les épisodes thymiques aigus contribuerait à une diminution des cellules neurotrophiques de soutien (Muneer 2016), notamment le TNF (Tumor necrosis factor) alpha (Brietzke et al. 2008). Les modifications des acteurs de l'inflammation dans le TB auraient lieu au niveau sanguin périphérique, cérébral avec une activation microgliale, avec une possible implication du microbiote (Fries et al., 2019).

Concernant les TE, plusieurs méta-analyses récentes retrouvent une élévation de marqueurs inflammatoires (interleukine 6, interleukine 1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , et interféron  $\gamma$ ) chez des patients ayant subi des traumatismes et présentant un état de stress post-traumatique (Baumeister et al. 2016) (Passos et al. 2015). Une méta-analyse a retrouvé des niveaux significativement plus élevés de marqueurs inflammatoires périphériques : CRP (Fisher's  $z=0.10$ , 95% IC 95%=0.05-0.14), IL-6 ( $z=0.08$ , IC95% =0.03-0.14) et TNF- $\alpha$  ( $z=0.23$ , IC 95% =0.14-0.32) chez des patients ayant subi des TE. Les analyses ont montré que les différents sous-types de traumatismes impactaient de façon différentielle l'expression de ces marqueurs de l'inflammation (Baumeister et al. 2016).

Les neurotransmetteurs sont altérés dans de nombreuses pathologies psychiatriques, que ce soit en termes de quantité ou de fonctionnement. Une revue a montré que si les quantités de sérotonine 5HT étaient diminuées en phase dépressive chez les individus atteints de TB, elles le seraient également en période d'euthymie, en faisant ainsi un trait de la maladie bipolaire (Mahmood et al. 2001). De même, une dysrégulation dopaminergique pourrait selon certains auteurs être en cause dans le TB, avec un rôle d'une quantité de dopamine augmentée dans la constitution de la phase maniaque puis son évolution vers un épisode dépressif (Berk et al. 2007). Les TE, notamment la négligence maternelle précoce, seraient également associés, d'après une revue, à une activation réduite de la dopamine mésocortico- limbique dans le système de récompense des enfants, ainsi qu'à des taux diminués d'ocytocine (Strathearn 2011). Certaines études présentent des résultats discordants avec cette hypothèse la plus répandue, d'activation dopaminergique réduite (Dahoun et al. 2019). Par ailleurs, les récepteurs glutamatergiques NMDA pourraient jouer un rôle dans l'étiologie du trouble bipolaire (Fountoulakis 2012). Dans une étude portant sur des patients dépressifs, ceux qui avaient un antécédent d'abus émotionnel dans l'enfance présentaient une neurotransmission occipitale glutamatergique augmentée, et des niveaux de glutamate et glutamine augmentés (Averill et al. 2020).

Nous n'avons pas retrouvé de données de méthylation concernant ces systèmes biologiques et les TE ou le TB.

## *Modèles animaux*

Dans une revue systématique de 46 études (Dutcher et al. 2020), des rongeurs exposés de façon précoce à des séparations maternelles répétées présentaient un état pro-inflammatoire de plusieurs organes, avec notamment au niveau cérébral une activation microgliale accrue, et un niveau augmenté de cytokines pro-inflammatoires dans des régions cérébrales impliquées chez l'humain dans des pathologies psychiatriques.

Il existe certainement d'autres voies biologiques, non caractérisées clairement à l'heure actuelle, qui sont altérées par les traumatismes dans l'enfance et jouent un rôle dans le développement et la trajectoire de pathologies psychiatriques telles que le trouble bipolaire. Différentes études en population générale ont mis en évidence des modifications épigénétiques tant quantitatives que qualitatives chez les personnes ayant vécu des maltraitances dans l'enfance. Ainsi, une étude a montré des niveaux de méthylation plus élevés sur l'ensemble du génome des individus ayant subi des traumatismes dans l'enfance (Houtepen et al. 2016). D'autres auteurs ont quantifié la méthylation de l'ADN dans des cellules buccales de jeunes adultes, parmi lesquels 2/3 rapportaient au minimum une forme de maltraitance dans l'enfance, répertoriée par le CTQ. Ils ont mis en évidence des variations selon le type et la durée des TE, avec le sous-score d'abus physique associé de façon la plus forte avec des modifications méthylomiques (Cecil et al. 2016). Les perturbations observées impliquent donc des modifications globales de profils de méthylation. Les modifications ciblées de certaines voies biologiques ont également été étudiées.

En résumé de ces données moléculaires, les traumatismes affectifs dans l'enfance impactent de nombreux systèmes biologiques.

Si des modifications épigénétiques, notamment des modifications de la méthylation de l'ADN, ont été identifiées dans tout le génome, les systèmes particulièrement impactés et auxquels nous nous intéresserons dans ce travail sont les suivants : l'axe HPA, le système neurotrophique et le système circadien. Les TE impacteraient différenciellement l'expression génétique selon le sous-type (abus et/ou négligence).

Les modifications d'expression de ces systèmes biologiques semblent liées aux symptômes auxquels sont souvent confrontés les patients avec TB, et ceux ayant subi des TE : stress chronique et hyperréactivité émotionnelle au stress, troubles du sommeil et rythmes circadiens perturbés, atteintes neurocognitives avec une moindre flexibilité cognitive...

De plus, les TE semblent agir de façon cumulative chez les patients atteints de TB à l'âge adulte et accentuer les anomalies d'expression sur ces axes-clefs.

Chez les rongeurs soumis à des modèles de stress, ces altérations d'expression ont pu être mises en lien avec des modifications comportementales. Il est à noter également qu'un trauma pouvait entraîner des hyper ou hypo expressions géniques selon la zone cérébrale chez les rongeurs. Nous n'aurons pas la possibilité d'étudier cette expression différentielle selon les zones cérébrales chez l'homme, seules les données des lignées lymphoblastoïdes issues des patients pourront être analysées dans notre échantillon.

Par ailleurs, il faut noter que les axes évoqués plus haut : système circadien, axe des neurotrophines et axe du stress, sont en interaction et de nombreux rétrocontrôles existent entre ces systèmes biologiques.

## **7. Objectifs et hypothèses**

Les objectifs de ce travail de thèse sont les suivants :

Sur le plan clinique :

- Etudier le caractère prédictif des traumatismes dans l'enfance sur la récurrence thymique dans les troubles bipolaires dans le cadre d'une étude prospective.
- Etudier l'association entre les traumatismes dans l'enfance et les comorbidités psychiatriques dans les troubles bipolaires, en termes de fréquence, chronologie d'âge de début et niveau de symptômes à l'inclusion.

Sur le plan moléculaire :

- Décrire l'association entre les traumatismes dans l'enfance et les niveaux d'expression génique, au sein de trois voies candidates, que sont l'axe HPA, le système circadien et la voie du BDNF.

Nous formulons trois hypothèses principales :

- les patients atteints de troubles bipolaires et ayant subi des traumatismes dans l'enfance présentent une évolution péjorative, marquée par une récurrence thymique plus précoce au cours du suivi.
- les patients atteints de troubles bipolaires et ayant subi des traumatismes dans l'enfance présentent des comorbidités psychiatriques plus fréquentes, d'apparition plus précoce et présentent plus de symptômes actifs de ces comorbidités lors de l'inclusion.
- chez les patients atteints de troubles bipolaires, les traumatismes dans l'enfance sont associés à des anomalies d'expression des gènes impliqués dans la régulation de l'axe du stress, du système circadien et de la neuroplasticité.

## **8. Méthodes**

### **8.1 Populations étudiées**

#### **8.1.1 Cohorte FACE-BD: base clinique des centres experts troubles bipolaires**

C'est la cohorte que nous avons exploitée pour les analyses cliniques prospectives (TE comme facteurs prédictifs de la récurrence thymique), ainsi que pour les analyses portant sur les liens entre les TE, et les comorbidités psychiatriques dans les TB.

##### **8.1.1.1 Mode de Recrutement**

L'échantillon était constitué de patients évalués en ambulatoire au sein du réseau des centres experts (CE) troubles bipolaires (cohorte FACE-BD pour FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders) entre 2009 et 2018 (Henry et al. 2017).

##### **8.1.1.2 Critères d'inclusion**

Pour être inclus dans la cohorte, les patients devaient avoir 16 ans ou plus, présenter un TB selon les critères du DSM IV (American Psychiatric Association 2000), quel que soit le type [I, II, ou not otherwise specified: NOS]. La stabilité thymique au moment de l'inclusion était définie par l'absence d'hospitalisation, l'absence d'épisode thymique caractérisé et l'absence de modifications des traitements psychotropes dans les 4 semaines précédant l'inclusion (mais pas par l'absence de symptômes thymiques).

Le protocole d'évaluation a été approuvé par le CPP (Comité de Protection des Personnes) d'Ile-de-France IX, le 18 janvier 2010, en accord avec la législation française sur les études non-interventionnelles. Seule une lettre d'information était donc requise pour l'utilisation des données cliniques.

##### **8.1.1.3 Critères d'exclusion**

Les patients devaient ne pas être hospitalisés au moment de l'inclusion et ne devaient pas remplir lors de l'inclusion les critères DSM-IV d'un épisode actuel dépressif, hypomane, mixte ou maniaque. Le seul critère d'exclusion clinique était la présence d'une démence ou d'une pathologie apparentée (maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale, démence à corps de Lewis) ou un retard mental. Dans ce cas, les individus étaient évalués par d'autres procédures cliniques et n'étaient pas inclus dans cette cohorte.

#### 8.1.1.4 Déroulé de l'évaluation clinique

L'évaluation clinique consistait en plusieurs étapes standardisées, réalisées dans les 12 centres participants. A l'inclusion, les patients étaient évalués cliniquement par une équipe multidisciplinaire (composée de psychiatres et (neuro)-psychologues), à l'aide du SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders) (First 2000), et les informations suivantes étaient systématiquement collectées : âge, sexe, éducation, statut marital, âge de début et cours évolutif du TB, et comorbidités psychiatriques. Les traitements psychotropes prescrits à l'inclusion étaient enregistrés.

Les symptômes thymiques à l'inclusion étaient évalués avec la MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) (Montgomery et al. 1979) pour les symptômes dépressifs, et la YMRS (Young Mania Rating Scale) (Young et al. 1978) pour les symptômes (hypo)maniaques.

#### 8.1.1.5 Évaluation des traumatismes dans l'enfance

L'exposition aux traumatismes dans l'enfance était évaluée à l'aide du CTQ (Childhood Trauma Questionnaire) (Bernstein et al. 1994).

##### 8.1.1.5.1. L'échelle CTQ : sous-scores

L'échelle CTQ permet de rechercher la présence, et de coter l'intensité, de différents traumatismes de l'enfance, à savoir : négligence émotionnelle, négligence physique, abus physique, abus sexuel, abus émotionnel. Elle permet de coter le trauma selon un score continu ou de façon dichotomique, selon des seuils définis : trauma présent versus absent ; ou trauma absent ou faible versus modéré ou sévère. Il s'agit d'une échelle rétrospective, sous forme d'auto-questionnaire, fréquemment utilisée dans la littérature pour évaluer, « quantifier » les traumatismes dans l'enfance, et préciser leur intensité. Chaque question est cotée sur une échelle de type Likert sur 5 points, avec des options de réponse allant de « jamais vrai » à « très souvent vrai ». Les scores de chaque abus ou négligence sont compris entre 5 et 25, et le score total va donc de 25 à 125. Des seuils spécifiques sont définis pour chaque sous-score, afin de définir si le trauma est absent, faible, modéré ou sévère.

La version initialement développée comporte 70 items évaluant des expériences traumatiques, abus et négligences, subies dans l'enfance et/ou l'adolescence (Bernstein et al. 1994). Elle s'intéresse à l'environnement affectif et matériel de la personne durant l'enfance,

aux soutiens et personnes ressource dont l'enfant pouvait bénéficier, à la stabilité de son environnement et de ses repères, à la façon dont il a pu se construire ; mais également aux violences physiques, sexuelles, verbales et psychologiques subies par l'enfant ou infligées à des membres de son entourage en sa présence, aux comportements de mise en danger durant l'enfance notamment.

La majorité des items sont formulés de façon factuelle et objective (« des membres de ma famille me traitaient d'« idiot », de « fainéant » ou de « laid » »), tandis que d'autres items laissent plus de place au ressenti et à une évaluation subjective (« lorsque j'étais jeune, je pense que j'ai été abusé émotionnellement »). Les instructions pour répondre à l'échelle CTQ impliquent « les expériences vécues quand j'étais jeune » et, dans le cas des adolescents, ne permet pas de faire la distinction entre des maltraitements passés ou actuelles. La passation du CTQ nécessite environ 10 à 15 minutes. A titre informatif le questionnaire CTQ est présenté en annexe (Annexe 1).

L'échelle CTQ a été conçue par Bernstein (Bernstein et al. 1994). La version française a été validée, aussi bien dans sa version courte que classique (Paquette et al. 2004).

#### 8.1.1.5.2 Qualités psychométriques

Comme tout auto-questionnaire, et de plus du fait des items évalués, cette échelle comporte certains biais, notamment le biais de rappel et de sous-déclarations. Trois items sont insérés dans le questionnaire et constituent l'échelle de minimisation/déni. Elle est cotée de 0 à 3 et comporte par exemple les items suivants : « j'ai eu une enfance parfaite », ou encore « j'ai eu la meilleure famille au monde ». Cependant, cette sous-échelle de « déni et minimisation » est rarement utilisée, et une étude combinant 24 échantillons de patients dans le monde entier, soit un total de 9,652 participants, a montré que ce biais de minimisation était fréquent, plus que celui de maximisation. D'après les auteurs, l'impact de ce biais sur la validité interne du CTQ chez la sous-population d'individus avec une pathologie psychiatrique resterait à déterminer (MacDonald et al. 2016).

Cependant, la fiabilité de cette échelle, ses validité et cohérence interne ont été démontrées dans plusieurs études en différentes langues via des analyses factorielles confirmatoires

(Aloba et al. 2020 ; Kongerslev et al. 2019). La première étude réalisée avec cette échelle sur 398 adolescents avec pathologie psychiatrique (Bernstein et al. 1997) avait permis de montrer que la cohérence interne était importante, avec un indice de fidélité de Cronbach de 0.97 pour le CTQ total, de 0.90 pour CTQ PA, 0.95 pour CTQ EA, 0.91 pour CTQ SA, 0.81 pour CTQ PN et 0.94 pour CTQ EN.

La validité interne du CTQ a été testée dans plusieurs études dans différents pays (Thombs et al. 2009; Bernstein et al. 2003). Si cette validité interne a été largement démontrée, peu d'études ont testé la validité externe en utilisant des informations extérieures comme des témoignages de proches, des rapports de police... Nous avons identifié une étude menée sur 398 adolescents, qui a montré une bonne validité externe de cette échelle. Les scores obtenus au CTQ par auto-évaluation des adolescents ont été comparés aux évaluations des thérapeutes les ayant reçus, avec de bonnes sensibilité et spécificité, et également corroborés lorsque c'était possible par des éléments factuels rapportés par de multiples sources, tels que les extraits de jugements, les enquêtes des services de protection de l'enfance, les comparutions au tribunal et les placements hors du foyer parental (Bernstein et al. 1997).

#### 8.1.1.6 Évaluations des comorbidités psychiatriques

Les comorbidités psychiatriques vie entière étaient recherchées à l'aide des sections spécifiques de la SCID. Pour l'analyse menée sur les comorbidités, nous avons analysé les données concernant les troubles anxieux (phobie spécifique, phobie sociale, agoraphobie, TOC (Trouble Obsessionnel Compulsif), ESPT, trouble anxiété généralisée, trouble panique), les troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie, hyperphagie boulimique), les troubles d'usage de substances (alcool et cannabis et autres drogues) et les tentatives de suicide. Chaque comorbidité était renseignée dans la base de données, sur sa présence vie-entière selon les critères du DSM-IV, son âge de début, et son statut actif actuellement (défini par la présence de symptômes de la comorbidité en question durant le dernier mois avant l'inclusion).

#### 8.1.1.7 Définition du critère de jugement pour la récurrence thymique

La récurrence thymique était définie par tout nouvel épisode thymique quelle que soit sa polarité (maniaque, hypomaniaque, mixte ou dépressif) selon les critères du DSM-IV et évaluée par la SCID durant le suivi, comme décrit dans une étude récente (Etain et al. 2021). Si un patient était en rémission lors de son inclusion, la première récurrence thymique pouvait survenir à n'importe quel moment du suivi. Si un patient présentait des symptômes thymiques cliniquement significatifs lors de son inclusion (score de MADRS ou YMRS supérieur à 8), la première récurrence thymique pouvait survenir seulement après 8 semaines consécutives sans symptômes dépressifs ou maniaques caractérisés. Les recommandations de l'ISBD (International Society for Bipolar Disorders : Société Internationale pour les Troubles Bipolaires) ont été utilisées pour cette définition. Elles indiquent que la rechute thymique et la récurrence thymique sont définies comme un nouvel épisode thymique intervenant respectivement au cours des 8 semaines ou plus de 8 semaines après avoir atteint l'état de rémission suivant l'épisode index (Tohen et al. 2009).

Pour les analyses prospectives, nous avons utilisé les données jusqu'à 2 ans de suivi. Les patients étaient évalués à un an puis à deux ans de façon systématique et la récurrence était documentée si elle survenait entre les évaluations programmées. La date exacte de début de la récurrence thymique n'était pas informée dans la base de données.

#### 8.1.2 Cohorte GAN exploitée pour les analyses moléculaires

Nous avons utilisé cette cohorte (GAN pour Génétique Actigraphy et Neuropsychologie dans les troubles bipolaires : PHRC obtenu en 2012) pour les analyses compositionnelles concernant les différents systèmes biologiques d'intérêt : axe HPA, gènes circadiens, axe neurotrophique du BDNF.

##### 8.1.2.1 Recrutement

Les patients étaient issus des centres experts bipolaires, et recrutés entre 2012 et 2019.

### 8.1.2.2 Critères d'inclusion

Pour être inclus, les patients devaient avoir 18 ans ou plus, présenter un TB de type 1 ou 2 selon les critères du DSM-IV, être caucasiens et euthymiques au moment de l'inclusion, c'est-à-dire présenter un score inférieur à 8 à la MADRS (Montgomery et Asberg 1979) et à la YMRS (Young et al. 1978).

Le protocole d'évaluation (numéro IDRCB2008-A01465-50) a été approuvé par le CPP d'Ile-de-France VI et mené en accord avec la législation en vigueur. Un consentement écrit était obtenu de la part de chaque participant avant l'inclusion dans l'étude.

### 8.1.2.3 Critères d'exclusion

Les patients devaient pour être inclus ne pas avoir présenté d'épisode thymique caractérisé au cours des 3 mois précédents.

### 8.1.2.4 Evaluations

Dans le cadre de cette thèse, nous avons exploité les données démographiques et les scores de CTQ utilisés pour caractériser le trauma. Nous avons également analysé les données du PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) de qualité du sommeil dans notre étude des gènes circadiens, pour le mettre en lien avec l'expression des transcrits circadiens et les scores de CTQ. Voici un résumé des caractéristiques de cette échelle :

Signification		Seuil	Objectif
<b>PSQI</b>	Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al. 1989)	Echelle de 24 items Auto-questionnaire Score >5 : troubles du sommeil	Recherche durant les 4 semaines passées: qualité du sommeil, durée du sommeil, latence à l'endormissement, efficacité du sommeil, perturbations du sommeil, usage d'hypnotiques, symptômes diurnes...

## 8.2 Techniques moléculaires

### 8.2.1 qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction)

La première étape consiste en la préparation de l'échantillon biologique.

Il s'agit de d'immortaliser des lymphocytes prélevés chez les patients à l'aide du virus EBV (Epstein-Barr Virus). Cette étape est réalisée au CRB de l'Hôpital Cochin. Les lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCLs) obtenues sont cultivées au laboratoire dans un milieu RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute medium) contenant 2mM de L-glutamine, 10% de sérum de veau fœtal (SVF) et 1% de pénicilline/streptomycine (Life Technologies, France) dans un incubateur à 37°C humidifié à 5% de CO<sub>2</sub>. Les cellules sont mises en culture à 2×10<sup>5</sup> cellules/ml. Quatre jours plus tard, les cellules sont récoltées par centrifugation. L'ARN total est ensuite extrait en utilisant le miRNeasy Mini Kit (Qiagen) et quantifié avec un spectrophotomètre NanoDrop One (ThermoFisher Scientific, France). Puis l'ARN total est conservé à -80°C jusqu'aux manipulations.

La deuxième étape est la PCR quantitative à proprement parler. Elle consiste à rétro-transcrire l'ARN en ADNc (complémentaire), puis amplifier à l'aide d'amorces hexamères aléatoires. La reverse transcription de l'ARN total est ensuite effectuée à l'aide de la préparation iScript™ Reverse Transcription Supermix (Biorad). Après la reverse transcription, l'ADNc est conservé à -20°C. Des plaques de 384 puits sur mesure sont utilisées (Prime PCR Arrays, Biorad).

Les plaques sont pré-remplies avec les différents gènes d'intérêt et les gènes de référence choisis. Par exemple, pour l'axe HPA, les plaques contenaient les 16 gènes d'intérêt et 5 gènes de référence. L'amplification est réalisée en temps réel avec un appareil 7900HT Thermofischer, à l'aide du produit SYBR Green Supermix (Biorad).

Intervient ensuite le « contrôle qualité » : la spécificité des produits de PCR est vérifiée avec une étape d'analyse de courbe de fusion (pour vérifier qu'un autre transcrit non souhaité n'a pas été amplifié). Les contrôles sont effectués en double. Les gènes de référence étaient préalablement déterminés via une analyse GeNorm à l'aide du logiciel CFX Maestro.

Certains gènes n'ont pas été conservés dans les analyses ultérieures car leurs niveaux d'expression étaient trop bas pour être analysés (Cycle Threshold CT > 35).

## 8.2.2 Gènes étudiés pour l'analyse d'expression

Nous avons pour chaque système biologique d'intérêt, analysé un certain nombre de transcrits dont le rôle nous semblait important dans le fonctionnement et la régulation de ces différents axes. Ci-dessous, les tableaux représentant les transcrits d'intérêts, leur signification et leur niveau de détection pour les trois axes candidats principaux.

**Tableau 2** : Liste des gènes de l'axe HPA, assay ID et détection des transcrits dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes (en anglais)

Gènes	Nom	Assay ID	Détection
CRH	Corticotropin Releasing Hormone	qHsaCED0045377	Nd
CRHBP	Corticotropin Releasing Hormone Binding Protein	qHsaCID0018405	Nd
CRHR1	Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1	qHsaCED0033981	Nd
CRHR2	Corticotropin Releasing Hormone Receptor 2	qHsaCED0043131	Nd
<b>DGKH</b>	<b>Diacylglycerol Kinase Eta</b>	<b>qHsaCID0006455</b>	<b>X</b>
<b>FKBP5</b>	<b>FK506 binding protein 5</b>	<b>qHsaCID0009633</b>	<b>X</b>
<b>NR3C1</b>	<b>Nuclear Receptor subfamily 3 group C member 1</b>	<b>qHsaCID0023212</b>	<b>X</b>
NR3C2	Nuclear Receptor subfamily 3 group C member 2	qHsaCED0036640	Nd
<b>SKA2</b>	<b>Spindle And Kinetochore Associated Complex Subunit 2</b>	<b>qHsaCED0047540</b>	<b>X</b>
<b>SGK1</b>	<b>Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1</b>	<b>qHsaCED0043783</b>	<b>X</b>
<b>SGK2</b>	<b>Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 2</b>	<b>qHsaCID0009449</b>	<b>X</b>
<b>SGK3</b>	<b>Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 3</b>	<b>qHsaCID0010319</b>	<b>X</b>
<b>STAT5A</b>	<b>Signal Transducer And Activator Of Transcription 5A</b>	<b>qHsaCED0002322</b>	<b>X</b>
<b>UCN</b>	<b>Urocortin</b>	<b>qHsaCED0046134</b>	<b>X</b>
UCN 2	Urocortin 2	qHsaCED0019951	Nd
UCN 3	Urocortin 3	qHsaCED0047314	Nd

Nd: non détectable, en gras: gènes dont l'expression était détectable

Tableau 3 : Liste des gènes circadiens, assay ID et détection des transcrits dans les lignées lymphoblastoïdes (en anglais)

Gènes	Noms (en anglais)	Assay ID
ARNTL2	Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like 2	qHsaCED0042043
BHLHE40	Basic Helix-Loop-Helix Family Member E40	qHsaCID0010785
BHLHE41	Basic Helix-Loop-Helix Family Member E41	qHsaCED0006964
CLOCK	Clock Circadian Regulator	qHsaCED0044575
CRY1	Cryptochrome Circadian Regulator 1	qHsaCID0014000
CRY2	Cryptochrome Circadian Regulator 2	qHsaCID0006336
CSNK1D	Casein Kinase 1 Delta	qHsaCID0022384
CSNK1E	Casein Kinase 1 Epsilon	qHsaCID0022847
DBP	D-Box Binding PAR BZIP Transcription Factor	qHsaCED0043077
GSK3B	Glycogen Synthase Kinase 3 Beta	qHsaCID0010097
NPAS2	Neuronal PAS Domain Protein 2	qHsaCID0011719
NR1D1	Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1	qHsaCID0015596
PER1	Period Circadian Regulator 1	qHsaCID0014451
PER2	Period Circadian Regulator 2	qHsaCID0010055
PER3	Period Circadian Regulator 3	qHsaCID0010356
PPARGC1A	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha	qHsaCID0006418
RORA	RAR Related Orphan Receptor A	qHsaCED0042282
RORB	RAR Related Orphan Receptor B	qHsaCID0015215
TIMELESS	Timeless Circadian Regulator	qHsaCID0011616

Tableau 4: Liste des gènes de l'axe neurotrophique (BDNF), assay ID et détection des transcrits dans les lignées lymphoblastoïdes (en anglais)

Gènes	Noms (en anglais)	Assay ID
ARHGAP33	Rho GTPase Activating Protein 33	qHsaCED0041885
<b>BDNF</b>	<b>Brain Derived Neurotrophic Factor</b>	<b>qHsaCED0047199</b>
<b>CNTF</b>	<b>Ciliary Neurotrophic Factor</b>	<b>qHsaCED0003093</b>
CNTFR	Ciliary Neurotrophic Factor Receptor	qHsaCED0036480
CREB1	CAMP Responsive Element Binding Protein 1	qHsaCID0012593
GSK3B	Glycogen Synthase Kinase 3 Beta	qHsaCED0057061
MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase	qHsaCID0012480
NGF	Nerve Growth Factor	qHsaCID0016983
<b>NGFR</b>	<b>Nerve Growth Factor Receptor</b>	<b>qHsaCED0042206</b>
<b>NGFRAP1</b>	<b>Nerve Growth Factor Receptor-Associated Protein 1</b>	<b>qHsaCED0002128</b>
NTF4	Neurotrophin 4	qHsaCED0004940
<b>NTRK1</b>	<b>Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1</b>	<b>qHsaCED0048310</b>
<b>NTRK2</b>	<b>Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2</b>	<b>qHsaCED0045395</b>
NTRK3	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 3	qHsaCID0008847
S100A10	S100 Calcium Binding Protein A10	qHsaCED0037581
<b>SORT1</b>	<b>Sortilin 1</b>	<b>qHsaCID0014682</b>

En gras, les gènes détectables

## 8.3 Analyses statistiques

### 8.3.1 Etapas préliminaires

Plusieurs étapes ont été nécessaires avant de commencer les analyses sur les données cliniques. Tout d'abord une étape a consisté en un contrôle qualité des différentes bases de données avec élimination des valeurs aberrantes.

Par la suite, les variables ont été examinées de façon exploratoire, pour examiner notamment leur distribution et déterminer lesquelles répondaient à la loi normale et quels tests statistiques pouvaient de ce fait être utilisés.

Pour les variables relatives au CTQ, que ce soit le score total ou les sous-scores, leurs distributions ne suivaient pas une loi normale et étaient difficilement normalisables (notamment par la log-transformation, fréquemment employée).

Les scores du CTQ ont été également utilisés en classes d'intensité pour certaines analyses, et non uniquement en variables continues. Il en était de même pour le PSQI.

### 8.3.2 Analyses univariées et multivariées classiques

Des analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.5.1, univariées d'abord, puis multivariées avec correction des tests multiples. Nous avons utilisé des tests de Chi2 pour la comparaison de deux variables catégorielles et des test paramétriques ou non paramétriques pour les comparaisons de groupes pour les variables continues.

### 8.3.3 Analyses de survie

Après une première partie exploratoire effectuée avec Jamovi (The jamovi project. *jamovi* (Version 1.4) [Computer Software]), les analyses de survie ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4 ; SAS Statistical Institute, Cary, NC) et avec R version 3.6.0. Les variables catégorielles étaient décrites par des nombres et pourcentages, et les variables quantitatives par des moyennes et déviations standard (SD), ou par des médianes et écarts inter-quartiles (IQR) selon les cas.

Comme l'intervalle de temps durant lequel la récurrence thymique survient est connu, mais pas la date exacte de survenue de l'évènement, nous avons utilisé des analyses de survie à

intervalle censuré pour étudier l'association entre les facteurs de risque potentiels et le délai jusqu'à la première récurrence thymique durant le suivi. L'extension de Turnbull de la méthode Kaplan-Meier était utilisée pour les données à intervalle censuré afin d'estimer la probabilité cumulative de récurrence thymique au cours du temps. Pour déterminer les facteurs pouvant prédire une récurrence thymique durant les 2 ans de suivi, des modèles de risque proportionnels étaient utilisés pour toutes les variables disponibles dans le cadre d'analyses univariées. Puis des modèles multivariés étaient réalisés pour tester l'association entre TE et le délai avant la récurrence thymique en ajustant sur d'éventuels facteurs confondants.

#### 8.3.4 Méthodes d'analyses utilisées pour les comorbidités : analyses de groupe, analyses de réseaux, « heatmap »

Pour l'étude des comorbidités psychiatriques en lien avec le TB et les TE, chaque comorbidité était décrite en termes de prévalence vie-entière, de statut actuel (comorbidité active ou non, c'est-à-dire présence de symptômes significatifs le mois précédent), et d'âge de début.

Les scores de CTQ total étaient divisés en quartiles. Les associations entre quartiles de CTQ, prévalence et activité actuelle des comorbidités étaient testées à l'aide de tests exacts de Fisher ou de tests du  $\chi^2$ . Le test de Mann-Whitney (Wilcoxon) était utilisé pour comparer l'âge médian de survenue de chaque comorbidité en fonction de la sévérité du CTQ en quartiles.

Nous avons ensuite effectué des régressions logistiques pour évaluer l'association entre chaque comorbidité et les 5 sous-scores du CTQ (utilisés comme variables catégorielles en deux classes de sévérité selon les seuils définis par Bernstein : absent/faible versus modéré/sévère) en ajustant sur l'âge, le sexe, le type de bipolarité et les symptômes dépressifs actuels (score à la MADRS). Les résultats de ces associations entre comorbidités et sous-scores de CTQ ont été présentés sous forme de « heatmap » (carte de points chauds).

Puis, nous avons effectué des analyses de réseau pour modéliser les liens entre les sous-types de maltraitance et les comorbidités psychiatriques. Pour harmoniser les données pour l'analyse de réseau, nous avons utilisé une approche recommandée récemment pour les

variables dichotomiques, en codant de façon binaire « +1 » versus « -1 » selon la présence ou l'absence d'une comorbidité donnée. Par la suite, la stratégie adaptée pour les réseaux en données binaires, à savoir l'estimation technique nommée eLASSO (least about shrinkage and selection operator) basée sur la procédure IsingFit, a été employée. Le modèle examine les variables pouvant avoir deux conditions, avec une sélection finale du modèle basée sur une extension bayésienne (eBIC = extended Bayesian Information Criterion). Enfin, nous avons généré des diagrammes de réseau à l'aide des algorithmes de Fruchterman et Reingold.

Des analyses de centralité ont également été réalisées, elles permettent de montrer si une comorbidité ou un sous-score de CTQ a une ou plusieurs associations avec d'autres comorbidités et/ou d'autres sous-scores de CTQ, et quelle est la force de cette association. Les variables les plus connectées à d'autres apparaissent de façon plus centrale dans le réseau. Les paramètres estimés étaient : l'interconnexion (ou betweenness en anglais), c'est-à-dire le nombre de fois où un nœud est relié au chemin le plus court entre deux autres nœuds ; la proximité (ou closeness en anglais), à savoir la distance moyenne du nœud à tous les autres nœuds du réseau (cette distance est aussi appelée « Manhattan » ; et la force (strength en anglais) qui est la somme absolue des poids des arêtes connectées au nœud, qui aide à estimer la participation totale d'un nœud au réseau.

Ces analyses de réseau ont été réalisées avec les logiciels SAS (version 9.4 SAS Statistical Institute, Cary, NC), et R version 3.4.4. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux.

### 8.3.5 Analyses compositionnelles des données d'expression

Une contrainte expérimentale très forte est imposée dans la qRT-PCR : l'expérience est réalisée sur une quantité fixe d'ARN. Bien qu'elle soit nécessaire, cette contrainte a des conséquences importantes sur les résultats qui peuvent être obtenus puisqu'ils sont de nature compositionnelle. Ceci impose que seuls des changements de ratios peuvent être interprétés. Afin de tenir compte de ceci, une méthode a été développée dans notre équipe pour réaliser des analyses compositionnelles de réseaux de gènes dont l'expression est mesurée en RT-qPCR (Curis et al. 2019) et implémentée dans R sous la forme du package SARP.compo.

Brièvement, le principe consiste à comparer l'expression relative de chaque transcrit en utilisant des ratios entre 2 conditions (trauma absent versus présent par exemple), en utilisant un test de Student sur des ratios log-transformés. Un graphique est alors construit d'après les résultats de ces tests : chaque nœud représente un gène, et 2 nœuds sont liés si le ratio correspondant n'est pas modifié significativement par la variable introduite. Une différence dans l'expression comparative des gènes est donc définie visuellement par des ensembles disjoints de gènes. Le seuil optimal est calculé via une extension du package. Dans ce travail, les conditions étudiées en association avec l'expression génique étaient le niveau global de trauma CTQ total et la présence des sous-types de traumas en score quantitatif ou en tant que variables binaires selon les cut-offs de sévérité définis par Bernstein.

## 9. Résultats

### 9.1 Etudes cliniques

#### 9.1.1 Association entre les TE et la récurrence thymique dans les TB

##### Introduction

Au-delà de représenter un facteur de vulnérabilité à développer un TB, comme nous l'avons exposé plus haut, les traumatismes dans l'enfance sont également associés dans la littérature à des expressions cliniques plus sévères, instables et complexes de la maladie. De ce fait, les TE pourraient être considérés comme un « modificateur de la maladie » (traduction littérale de "disease modifier") car leur présence participerait à expliquer la variabilité dans la survenue, l'évolution et la sévérité des formes cliniques du TB. En effet, de nombreuses études indépendantes ont suggéré que, lorsqu'ils ont été exposés à des maltraitances dans l'enfance, les individus atteints de TB présenteraient une expression clinique de la maladie caractérisée par un âge d'entrée dans la maladie plus précoce ; des symptômes dépressifs, maniaques et psychotiques plus fréquents ; plus de cycles rapides et d'épisodes mixtes ; des comorbidités anxieuses plus fréquentes ; et enfin plus de troubles d'usage des substances et de tentatives de suicide (Aas et al. 2014; 2017; Cakir et al. 2016; Etain et al. 2013b; Etain et al. 2017; Post et al. 2015; Watson et al. 2014b; Duarte et al. 2020). Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de 30 études détaillée plus haut (Agnew-Blais et al. 2016).

Bien que les TE aient été constamment associés à une forme plus instable de la maladie dans de nombreuses études indépendantes (et plus précisément un nombre d'épisodes thymiques vie-entière plus élevé), seules des études rétrospectives ont mis en évidence cette association entre les TE et le cours évolutif du TB. A ce jour, aucune étude prospective n'a testé formellement le lien entre maltraitance dans l'enfance et risque ultérieur de récurrence thymique dans le TB.

L'objectif de cette étude était donc de tester l'association entre les TE et l'activité des troubles bipolaires mesurée par la survenue d'un nouvel épisode thymique au cours du suivi dans une large cohorte de sujets atteints d'un TB. Nous formulons l'hypothèse que les TE, et plus spécifiquement les abus, soient associés à un délai plus court avant la récurrence thymique, même après ajustement sur les principaux prédicteurs connus de récurrence, tels que le cours

évolutif antérieur du TB (en termes d'âge de début, de nombre d'épisodes thymiques antérieurs) et les symptômes dépressifs résiduels.

**Childhood maltreatment as a disease modifier in bipolar disorders: a survival analysis of mood recurrences.**

D. Grillault Laroche <sup>1,2</sup>, O. Godin <sup>3,4,5</sup>, R. Belzeaux <sup>5,6,7</sup>, B. Aouizerate <sup>5,8,9</sup>, V. Aubin <sup>5,10</sup>, P. Courtet <sup>5,11</sup>, C. Dubertret <sup>5,12,13,14</sup>, E. Haffen <sup>5,15</sup>, P.M. Llorca <sup>5,16</sup>, E. Olie <sup>5,11</sup>, C. Passerieux <sup>5,17,18</sup>, M. Polosan <sup>5,19</sup>, R. Schwan <sup>5,20</sup>, the FACE-BD collaborators, M. Leboyer <sup>4,5,21</sup>, F. Bellivier <sup>1,2,5,12</sup>, C. Marie-Claire <sup>2</sup>, B. Etain\* <sup>1,2,5,12</sup>

**Affiliations**

1 AP-HP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU Neurosciences, Hôpital Fernand Widal, Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Paris, France

2 INSERM UMRS 1144, Paris, France

3 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, INSERM, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris, France

4 INSERM U955, Equipe de Psychiatrie Translationnelle, Créteil, France

5 Fondation FondaMental, Créteil, France

6 Pôle de Psychiatrie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

7 INT-UMR7289, CNRS Aix-Marseille Université, Marseille, France

8 Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux, France

9 Université de Bordeaux, Centre Hospitalier Charles Perrens, Laboratoire NutriNeuro (UMR INRA 1286), Université de Bordeaux, Bordeaux, France

10 Pôle de Psychiatrie, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

11 Department of Emergency Psychiatry and Acute Care, CHU Montpellier, INSERM U1061, Montpellier University, Montpellier, France

12 Université de Paris, Paris, France

13 AP-HP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU ESPRIT, Service de Psychiatrie et Addictologie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France

14 Inserm U894, Université de Paris, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, France

15 Département de Psychiatrie Clinique, CIC-1431 INSERM, CHU de Besançon, Besançon, France; EA481 Neurosciences, Université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France.

16 Centre Hospitalier et Universitaire, Département de Psychiatrie, 63000 Clermont-Ferrand, France; Université d'Auvergne, EA 7280, 63000 Clermont-Ferrand, France.

17 Centre Hospitalier de Versailles, Service Universitaire de Psychiatrie d'adulte et d'addictologie, Le Chesnay, EA 4047 HANDIReSP, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

18 Equipe « PsyDev », CESP, Université Paris-Saclay, Inserm, Villejuif, France

19 Université Grenoble Alpes, CHU de Grenoble et des Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences (GIN) Inserm U 1216, Grenoble, France

20 Université de Lorraine, CHRU de Nancy et Pôle de Psychiatrie et Psychologie Clinique, Centre Psychothérapique de Nancy, Nancy, France

21 Université Paris-Est Créteil, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France

**List of FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) collaborators:**

**FACE-BD Clinical Coordinating Center** (Fondation FondaMental): B. Etain, E. Olié, M. Leboyer, PM Llorca;

**FACE-BD Data Coordinating Center** (Fondation FondaMental): V. Barteau, S. Bensalem, O. Godin, H. Laouamri, and K. Souryis;

**FACE-BD Clinical Sites and Principal Collaborators in France;**

AP-HP, DHU PePSY, Pôle de Psychiatrie et d'Addictologie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France : S. Hotier, A. Pelletier, JP. Sanchez, E. Saliou, C. Hebbache, J. Petrucci, L. Willaume and E. Bourdin;

APHP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU Neurosciences, Département de Psychiatrie et Médecine Addictologie, Hôpital Fernand Widal, Paris, France : F. Bellivier, M. Carminati, B. Etain, E. Marlinge, J. Meheust, C. Zekri-Lachgar;

Hôpital C. Perrens, Centre Expert Trouble Bipolaire, Service de Psychiatrie Adulte, Pôle 3-4-7, Bordeaux, France : B. Antoniol, A. Desage, S. Gard, A. Jutant, K. Mbailara, I. Minois, and L. Zanouy;

Département d'Urgence et Post Urgence Psychiatrique, CHRU Montpellier, Montpellier, France : C. Abettan, L. Bardin, A. Cazals, P. Courtet, B. Deffinis, D. Ducasse, M. Gachet, A. Henrion, E. Martinerie, F. Molière, B. Noisette, E. Olié and G. Tarquini;

Pôle de Psychiatrie, addictologie et pédopsychiatrie, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France : J. M. Azorin, R. Belzeaux, N. Correard, J. L. Consoloni, F. Groppi, L. Lescalier, J. Montant, M. Rebattu and N. Viglianese;

Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France : R. Cohen, G. Gross, R. Schwan, T. Schwitzer, and O. Wajsbrot-Elgrabli;

Service Universitaire de Psychiatrie, CHU de Grenoble et des Alpes, Grenoble, France : T. Bougerol, B. Fredembach, A. Suisse, B. Halili, Z. Gaoua, and M. Polosan

Centre Hospitalier de Versailles, Service Universitaire de Psychiatrie d'adultes et d'addictologie, Le Chesnay, France : A.S. Cannavo, A.M. Galliot, I. Grévin, N. Kayser, G. Liaskovski, C. Passerieux, and P. Roux;

Service de Psychiatrie, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco : V. Aubin, I. Cussac, M.A Dupont, J. Loftus, and I. Medecin ;

APHP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU ESPRIT, Service de psychiatrie et addictologie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France : C. Dubertret, N. Mazer, C. Portalier, C. Scognamiglio, A. Bing.

**\* Corresponding author:**

Professeur Bruno ETAIN

Centre Expert Troubles Bipolaires,

Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique,

Hôpital Fernand Widal, 200, rue du Faubourg Saint Denis, 75010 Paris Cedex, France

Email : bruno.etain@inserm.fr

## **Abstract**

**Background:** Childhood maltreatment, also referred as Childhood Trauma (CT), increases the clinical severity of Bipolar Disorders (BD). Childhood abuses and neglects have been retrospectively associated with a more recurrent profile of BD; however prospective studies are still lacking.

**Methods:** A cohort of 2008 individuals with BD was assessed clinically and for CT at baseline, and followed-up for two years. Turnbull's extension of the Kaplan-Meier analysis for interval-censored data was used to estimate the cumulative probability of mood recurrence over time, including CT as a whole, and then CT subtypes, as predictors, and potential confounding factors for adjustment.

**Results:** The median duration of follow-up was 22.3 month (IQR: 12.0 – 24.8). Univariable analyses showed that CT, and more specifically all types of abuses (emotional, physical and sexual), were significantly associated with a shorter time to relapse (all p values <0.001). When including potential confounding factors in multivariable analyses, the association between CT and a shorter time to recurrence was borderline significant (HR=1.00 [1.00-1.01]; p=0.055). However, physical abuse remained significantly associated to a shorter time to recurrence (HR=1.05 [1.02-1.09]; p=0.0045) after adjustment. Among confounding factors, the contributors to a shorter time to recurrence were the lifetime number of mood episodes, residual depressive and hypomanic symptoms, current use of antidepressants and of atypical antipsychotics.

**Conclusions:** Childhood maltreatment, and more specifically physical abuse, increased the risk for a subsequent recurrence in BD. This leads to the recommendations of more scrutiny and denser follow-up of the individuals being exposed to such early life stressors.

## **Keywords**

Bipolar disorder, Childhood trauma, childhood maltreatment, physical abuse, sexual abuse, emotional abuse, mood recurrence, course, survival analyses

## Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic and burdensome psychiatric condition and results from gene-environment interactions. Among environmental risk factors, childhood maltreatment (also referred as childhood trauma (CT)) has been proposed as a major vulnerability factor for BD (Etain et al., 2008; Nemeroff, 2016; Etain and Aas, 2020). Indeed, abuses and neglects during childhood are associated with the occurrence of BD in adulthood. All subtypes of childhood maltreatment are more often reported by individuals with BD than in the general population, with a predominance of emotional abuse (Etain et al., 2010; Carr et al., 2013). In addition, two thirds of these patients describe the exposure to multiple types of maltreatment, more frequently than what is observed in healthy individuals (Etain et al., 2010). A review of 44 articles on early life-stress (ELS) showed some specific associations of ELS and psychiatric disorders, including physical and sexual abuses, and unspecified neglect with mood disorders (Carr et al., 2013). Moreover, the implication of childhood maltreatment has been further demonstrated by a meta-analysis of 19 studies showing that all subtypes of childhood maltreatment were over-reported in individuals with BD, but more specifically emotional abuse (Palmier-Claus et al., 2016).

Beyond being a vulnerability factor for developing BD, childhood maltreatment has also been associated with a more severe, unstable and complex clinical expression of the disorder. As such, childhood trauma might be qualified as a 'disease modifier' since its presence can explain the variability in onset, progression, severity, and clinical expression of BD. Indeed, several independent studies have suggested that, when exposed to childhood maltreatment, individuals with BD will develop a clinical expression that is characterized by a younger age at onset, more severe symptoms of depression, mania, and psychosis, more frequent rapid cycling and mixed episodes, and more comorbidities with anxiety disorders, substance use disorders and suicide attempts (Etain et al., 2013; Aas et al., 2014; Watson et al., 2014; Post et al., 2015a; Post et al., 2015b; Cakir et al., 2016; Aas et al., 2017; Etain et al., 2017a; Duarte et al., 2020). These findings have been confirmed by a meta-analysis of 30 studies (Agnew-Blais and Danese, 2016). Childhood maltreatment has also been suggested to be associated with resistance to medication (Cakir et al., 2016; Etain et al., 2017a; Cascino et al., 2021), such as a lower response to lithium.

Although childhood maltreatment has been consistently associated with a more unstable form of the disorder (i.e. a higher lifetime number of mood episodes), only retrospective studies have been published so far when specifically considering this association with disease activity. No previous longitudinal study has formally tested for the association between childhood maltreatment and the risk of subsequent mood recurrence in BD. Interestingly, a few studies used such a prospective design to test for the association between childhood maltreatment and relapses or recurrences in other psychiatric conditions (mainly in depressive disorders). As examples, in unipolar depression, a 2-year longitudinal study including 110 patients showed that childhood maltreatment was significantly associated with depressive relapses during follow-up (Opel et al., 2019). Another longitudinal study including 203 adults outpatients with MDD (major depressive disorder) found that childhood maltreatment significantly predicted a shorter time to a first recurrence over follow-up (Harkness et al., 2012). A meta-review showed that childhood maltreatment, as well as post-treatment residual symptoms, and past history of recurrence, were the strongest prognostic indicators for relapse or recurrence in unipolar depression (Buckman et al., 2018). In schizophrenia, there are some discrepancies regarding the impact of childhood trauma on relapse. In a systematic review including seven studies, two studies revealed a positive association between CT and relapse requiring hospital admission, two studies found a negative relationship and three studies reported no significant difference (Petros et al., 2016). Even if sometimes conflicting (in the case of schizophrenia, but not in recurrent depression), these findings suggested that childhood maltreatment may represent a risk factor that predisposes individuals to earlier relapses or recurrences in several psychiatric conditions, but with no available evidence yet in BD.

The objective of the present study is therefore to test for the association between childhood maltreatment and disease activity as measured by the occurrence of a new mood episode during follow-up in a large sample of individuals with BD. We hypothesize that childhood maltreatment, and more specifically abuse, might be associated to a shorter time to a new mood recurrence, even after adjustment for potential important known predictors of recurrences, such as previous course of BD and residual depressive symptoms.

## **Material and Methods**

### ***Study sample***

The study sample consisted in patients who were clinically assessed within the French network of FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) from 2009 to 2018. This network has been developed under the aegis of the FondaMental Foundation and is supported by the French Ministry of Health, to provide standardized and specialized assessment and care for individuals with BD. All outpatients aged 16 years or older who have been diagnosed with BD according to DSM-IV criteria (all bipolar subtypes [I, II, and not otherwise specified: NOS]), were assessed at baseline using a standardized assessment and enrolled in the FACE-BD cohort. Patients were followed up at one year, and two years in each center. All these 12 Centers of Expertise used a previously described package of standardized clinical assessment (Henry et al., 2011).

The assessment protocol was approved by the institutional review board (Comité de Protection des Personnes Ile de France IX; January 18, 2010), in accordance with the French laws for non-interventional studies and requires only an informational letter.

### ***Clinical psychiatric assessment***

At baseline, a specialized team (psychiatrist and psychologist ) interviewed the patients using the SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders) (First et al., 1995), and systematically recorded information related to the patient's education, marital status, onset and course of BD, and any kind of psychiatric comorbidities. Information regarding current psychotropic treatments (first-generation neuroleptics, antidepressants, atypical antipsychotics, mood stabilizers including lithium and anticonvulsants) were recorded. Current mood symptoms at baseline (residual depressive and hypomanic symptoms) were respectively assessed with the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978; Montgomery and Asberg, 1979). Sleep disturbances at baseline were measured by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PQSI) (Buysse et al., 1989). Childhood maltreatment was assessed using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) that is a 28-item self-report questionnaire. This questionnaire, developed and validated by Bernstein (Bernstein et al., 1994), provides details about the presence and severity of five subtypes of childhood maltreatment: emotional neglect (EN), emotional abuse

(EA), physical neglect (PN), physical abuse (PA) and sexual abuse (SA). For analyses, CTQ (sub)-scores were used as continuous variables. When not analyzed continuously, each subtype of trauma (EA, PA, SA, EN and PN) was characterized dichotomously with the cut-offs from Bernstein (Bernstein et al., 1994): none or low versus moderate or severe abuse or neglect.

### ***Definition of the outcome***

A mood recurrence was defined as any newly occurring mood episode of any polarity (manic, hypomanic, mixed or depressive) defined according to DSM-IV criteria and assessed using the SCID (First et al., 1995) during the follow-up. If a given patient has been included in remission, the first mood recurrence was allowed to occur at any time. If a given patient has been included with current depressive or manic symptoms (MADRS or YMRS scores above 8), the first mood recurrence was allowed to occur only after 8 consecutive weeks without clinically significant depressive or (hypo)manic symptoms. In this study, we used the guidelines of the International Society for Bipolar Disorders that recommend that relapse and recurrence are defined as a new episode occurring within 8 weeks and >8 weeks, respectively, after having achieved symptomatic remission from the index episode (Tohen et al., 2009).

### ***Statistical analyses***

These statistical analyses were performed with SAS (release 9.4; SAS Statistical Institute, Cary, NC) and R version 3.6.0. Categorical variables were described as numbers and percentages, and continuous variables as mean and standard deviations (SD) or median and interquartile (IQR) when appropriate.

As the time interval during which the first mood recurrence occurred is known, but not the exact starting date, interval-censored survival analysis was used to examine the association between risk factors and time to first recurrence during follow-up. Turnbull's extension of the Kaplan-Meier analysis for interval-censored data was used to estimate the cumulative probability of relapse over time. To determine factors that might predict recurrence over the 2 years of follow-up, interval-censored proportional hazards models were performed for all available variables (univariable analyses) and then multivariate models were performed to adjust the associations between childhood trauma and the time to relapse for any relevant confounding factors.

For the graphical representations of survival (See Figures 1A and 1B), Turnbull survival analyses were performed with CTQ total (cut-off at the median of the CTQ total score) and sub-scores used as ordinal variables in 4 levels of trauma severity, with the cut-offs established by Bernstein (none or minimal, low to moderate, moderate to severe and severe to extreme).

## **Results**

### ***Population***

The characteristics of population are detailed in supplementary Table S1. The study population consisted in 2008 individuals with BD, with a majority of women (60.7%). The mean age of inclusion was 41.5 years old (+/- 12.7). Bipolar disorder type 1 was the most frequent diagnosis in this sample (48.0%), followed by BD type 2 (42.1%) and NOS (no otherwise specified, 9.9%). The mean age of onset (AAO) of BD was 24.3 years old (+/- 9.8). The mean number of total number of lifetime mood episodes was 8.99 (+/- 9.4).

The mean CTQ total score was 42.3 (+/-14.3). More than a half of the sample (58.5%) had at least one abuse subtype during childhood (emotional, physical and/or sexual) and 67.7% had one or two neglects subtypes (emotional and/or physical).

The mean duration of follow-up was 18.3 month (+/-7.5) (median=22.3 IQR 12.0 – 24.8). 68.5% of the patients were seen at 6 months, 76.1% of them at 12 months and 53.5 % at 24 months. During the follow-up, 55.8% of the patients experienced at least one mood episode and the mean time before recurrence was 11.6 months (+/- 8.03) (median=9.2; IQR 4.35 – 18.38).

Supplementary Table 1: Characteristics of the included population (N = 2008)

	Mean/N	Std deviation/%
<b><i>Socio-demographical variables</i></b>		
Age	41,5	12,7
Sex (women)	1215	60,7 %
Living alone	846	47,6 %
Body Mass Index (BMI)	26,0	5,17
<b><i>Variables related to Bipolar Disorder</i></b>		
Bipolar Disorder (Type 1)	964	48,0 %
Bipolar Disorder (Type 2)	845	42,1 %
Bipolar Disorder (NOS)	198	9,9 %
Age at Onset (AAO)	24,3	9,83
Duration of the illness	17,1	11,2
Lifetime number of mood episodes	8,99	9,37
Rapid cycling	282	16,2 %
MADRS score	10.2	9.0
YMRS score	2.5	3.8
PSQI score	7.1	3.8
<b><i>Psychiatric comorbidities</i></b>		
Anxiety disorders	818	44,5 %
Current smoker	841	43,4 %
Alcohol use disorders	434	23,4 %
Cannabis use disorders	324	17,4 %
<b><i>Current psychotropic medication</i></b>		
Antidepressants	631	39,4 %
Second generation antipsychotics	598	37,4 %
Lithium	516	32,3 %
Mood stabilizers	852	53,3 %
<b><i>Variables linked to relapse</i></b>		
Relapse during follow up	1119	55,8 %
Mean time to a first recurrence	11,6	8,03
<b><i>Variables linked to childhood maltreatment</i></b>		
CTQ Total score	42,3	14,3
CTQ Emotional Abuse	10,1	5,17
CTQ Physical Abuse	6,46	2,96
CTQ Sexual Abuse	6,44	3,37
CTQ Emotional Neglect	12,2	5,0
CTQ Physical Neglect	7,16	2,73
Abuse (any subtype)	1174	58,5 %
Neglect (any subtype)	1358	67,7 %

***Univariable survival analyses between the time to a first mood recurrence and childhood maltreatment.***

The results were obtained with univariable survival analyses with the CTQ total score, and all the CTQ sub-scores being used as continuous variables (See Table 1). After correction for multiple testing, childhood maltreatment was associated with a shorter time to a first mood recurrence for most CTQ (sub)-scores: CTQ total score (HR = 1.01 [1.00-1.02];  $p < 0.0001$ ), emotional abuse (HR = 1.03 [1.01-1.04];  $p < 0.0001$ ), physical abuse (HR = 1.04 [1.02-1.06];  $p < 0.0001$ ), sexual abuse (HR = 1.03 [1.02-1.05];  $p < 0.0001$ ). The associations with emotional neglect and physical neglect did not remain significant after correction for multiple testing (respectively  $p = 0.002$  and  $p = 0.048$ ).

The following factors were also associated to earlier relapse in the univariable analyses after correction for multiple testing and were: living alone (HR = 1.22 (1.08-1.39),  $p = 0.001$ ), lifetime number of episodes (HR = 1.02 (1.01-1.02),  $p < 0.0001$ ), rapid cycling (HR = 1.70 (1.43-1.99),  $p < 0.0001$ ), anxiety disorders (HR = 1.36 (1.19-1.55),  $p < 0.0001$ ), depressive symptoms (MADRS, HR = 1.03 (1.03-1.04),  $p < 0.0001$ ), manic symptoms (YMRS, HR = 1.05 (1.03-1.06),  $p < 0.0001$ ), and sleep disturbances (HR = 1.05 (1.03-1.07),  $p < 0.0001$ ).

Some factors were also associated with the time to a first recurrence but the associations did not remain significant after correction for multiple testing (BD subtype, alcohol use disorders, current use of antidepressants and second-generation antipsychotics)

**Table 1: Univariable analyses with interval-censored proportional hazards models**

	HR (95% CI)	P values
<b>Childhood Trauma and subtypes</b>		
CTQ Total score	1.01 (1.00-1.02)	<0.0001
CTQ Emotional Abuse	1.03 (1.01-1.04)	<0.0001
CTQ Physical Abuse	1.04 (1.02-1.06)	<0.0001
CTQ Sexual Abuse	1.03 (1.02-1.05)	<b>0.0001</b>
CTQ Emotional Neglect	1.02 (1.01-1.03)	0.002
CTQ Physical Neglect	1.02 (1.00-1.04)	0.048
<b>Socio-demographic and clinical variables</b>		
Gender Female	1.09 (0.96-1.22)	0.18
Age	1.00 (0.99-1.00)	0.20
<b>Living alone</b>	<b>1.22 (1.08-1.39)</b>	<b>0.001</b>
Body Mass Index	0.99 (0.98-1.01)	0.78
<b>Bipolar type 2 versus 1</b>	<b>1.16 (1.02-1.31)</b>	0.02
Bipolar type NOS versus 1	1.07 (0.87-1.32)	0.52
Illness duration	1.00 (0.99-1.00)	0.78
<b>Number of lifetime episodes</b>	<b>1.02 (1.01-1.02)</b>	<0.0001
<b>Rapid cycling</b>	<b>1.70 (1.43-1.99)</b>	<0.0001
<b>Anxiety disorders</b>	<b>1.36 (1.19-1.55)</b>	<0.0001
Current smoker	1.11 (0.98-1.26)	0.11
<b>Alcohol Use disorders</b>	<b>1.23 (1.06-1.43)</b>	0.007
Cannabis use disorder	1.17 (0.99-1.39)	0.06
Substance use disorders (other than alcohol)	1.02 (0.8-1.3)	0.85
<b>Depressive symptoms (MADRS)</b>	<b>1.03 (1.03-1.04)</b>	<0.0001
<b>Manic symptoms (YMRS)</b>	<b>1.05 (1.03-1.06)</b>	<0.0001
<b>Sleep disturbances (PSQI)</b>	<b>1.05 (1.03-1.07)</b>	<0.0001
<b>Antidepressants</b>	<b>1.20 (1.05-1.37)</b>	0.009
<b>Second generation antipsychotics</b>	<b>1.16 (1.01-1.32)</b>	0.04
Lithium	0.91 (0.79-1.05)	0.20
Mood stabilizers (other than Li and APA)	1.00 (0.88-1.15)	0.96

In bold significant p values after correction for multiple testing (<0.0019)

HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, CTQ: Childhood Trauma Questionnaire, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, Li: lithium, APA: Atypical Antipsychotics Agents (second generation antipsychotics)

***Multivariable survival analyses between the time to a first mood recurrence and childhood maltreatment.***

Multivariate analyses were then performed with an adjustment for potential confounding factors that met a broad criterion for selection in these analyses ( $p < 0.20$  in the univariable analyses) and adjusted for age and gender. Therefore, gender, age, living alone, BD subtype, rapid cycling, anxiety disorders, alcohol use disorders, cannabis use disorders, current smoker, lifetime number of mood episodes, MADRS and YMRS scores, sleep disturbances, current use of antidepressants, atypical antipsychotics or lithium were included in the model. Two models were performed, the first one including the CTQ total score, and the second only including all CTQ sub-scores, as continuous variables.

When adjusting for potential confounding factors, the association between the CTQ total score and the time to a first mood recurrence was borderline significant (HR = 1.00 [1.00-1.01];  $p = 0.055$ ). Among the different sub-types of maltreatment, only physical abuse remained significantly associated to a shorter time to a first mood recurrence (HR = 1.05 [1.02-1.09];  $p = 0.0045$ ), after adjustment for confounding factors.

In both models (including CTQ total score or all CTQ sub-scores), the others factors that were consistently associated with the time to a first mood recurrence were the lifetime number of mood episodes, MADRS and YMRS scores, current use of antidepressants, and current use of atypical antipsychotics.

**Table 2: Multivariate analyses with interval-censored proportional hazards models (CTQ total score (left columns) and sub-scores (right columns) as continuous variables)**

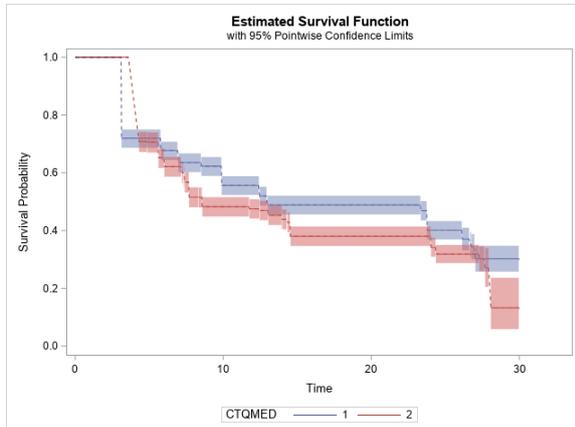
	Model with CTQ total score			Model with CTQ sub-scores	
	HR (95% CI)	P value		HR (95% CI)	P value
Gender (female)	0.99 (0.83 - 1.18)	0.87		0.99 (0.83 - 1.20)	0.98
Age	1.00 (0.99 - 1.00)	0.51		0.99 (0.99 - 1.00)	0.49
Living alone	1.14 (0.96 - 1.36)	0.12		1.14 (0.96 - 1.36)	0.12
BD type 2 vs type 1	0.98 (0.82 - 1.19)	0.76		0.98 (0.81 - 1.18)	0.76
BD NOS vs Type 1	0.91 (0.66 - 1.25)	0.56		0.90 (0.66 - 1.24)	0.54
Rapid cycling	1.18 (0.94 - 1.48)	0.14		1.19 (0.95 - 1.49)	0.13
Anxiety disorders	1.14 (0.95 - 1.35)	0.15		1.16 (0.97 - 1.38)	0.10
Alcohol use disorder	1.18 (0.95 - 1.46)	0.13		1.18 (0.95 - 1.46)	0.14
Cannabis use disorder	1.05 (0.82 - 1.35)	0.70		1.04 (0.81 - 1.33)	0.77
Current smoker	1.07 (0.88 - 1.28)	0.48		1.06 (0.88 - 1.28)	0.50
<b>Lifetime number of episodes</b>	<b>1.01 (1.00 - 1.02)</b>	<b>0.02</b>		<b>1.01 (1.00 - 1.02)</b>	<b>0.025</b>
<b>MADRS score</b>	<b>1.02 (1.02 - 1.04)</b>	<b>&lt;0.0001</b>		<b>1.02 (1.01 - 1.04)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>YMRS score</b>	<b>1.03 (1.01 - 1.05)</b>	<b>0.02</b>		<b>1.03 (1.00 - 1.05)</b>	<b>0.025</b>
Sleep disturbances (PSQI)	1.01 (0.99 - 1.04)	0.29		1.01 (0.99-1.04)	0.26
<b>Antidepressant</b>	<b>1.20 (1.01 - 1.43)</b>	<b>0.04</b>		<b>1.20 (1.01 - 1.43)</b>	<b>0.05</b>
<b>Atypical Antipsychotics</b>	<b>1.23 (1.03 - 1.47)</b>	<b>0.02</b>		<b>1.21 (1.01 - 1.44)</b>	<b>0.03</b>
Lithium	0.96 (0.80 - 1.16)	0.66		0.95 (0.79 - 1.15)	0.60
<b>CTQ Total score</b>	<b>1.00 (1.00 - 1.01)</b>	<b>0.055</b>			
			CTQ EA	0.99 (0.97 - 1.01)	0.42
			<b>CTQ PA</b>	<b>1.05 (1.02 - 1.09)</b>	<b>0.0045</b>
			CTQ SA	1.01 (0.99 - 1.04)	0.35
			CTQ EN	1.00 (0.98 - 1.03)	0.53
			CTQ PN	0.99 (0.95 - 1.03)	0.47

BD: Bipolar Disorder, NOS: not Otherwise specified, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, CTQ: Childhood Trauma Questionnaire, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index.

For a visual representation of main results, survival curves are presented for CTQ total score (cut-off at the median value) (figure S1A) and for physical abuse sub-score (absent/low versus moderate/severe) (S1B) without adjustment. The higher the level of CT was, the earlier the

recurrence (respectively HR=1.22 (1.08-1.38), p=0.00012 for CTQ total score and HR=1.44 (1.21-1.73), p<0.0001 for physical abuse).

**Figure S1A: Survival plots (time to first recurrence) in individuals with CTQ total score below or above the median**



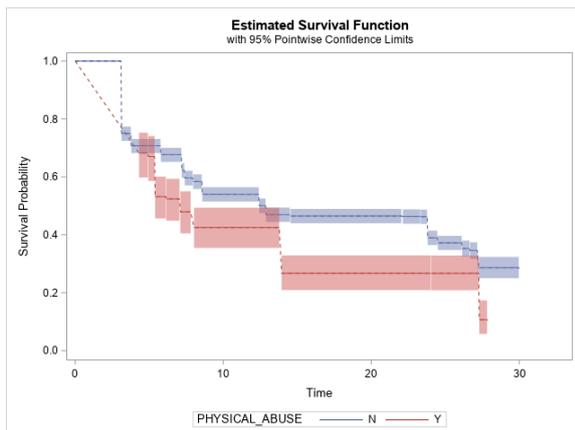
CTQMED 1 = CTQ total score below the median

CTQMED 2 = CTQ total score above the median

HR=1.22 (1.08-1.38), p=0.0001

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire

**Figure S1B: Survival plots (time to first recurrence) in individuals with CTQ no/low versus moderate/severe physical abuse**



Physical abuse N: no/low physical abuse

Physical abuse Y: moderate/severe physical abuse

HR=1.44 (1.21-1.73), p<0.0001

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire

## Discussion

The aim of this study was to examine whether the exposure to CT was predictive of the time to a first mood recurrence over a 2-year period in a large sample of adult individuals with BD. We found that a history of CT was associated with an earlier recurrence. More specifically, physical abuse was the only significant predictor of recurrence among all CT subtypes. Another aim was to identify other clinical factors being associated to mood recurrence. We mainly identified the lifetime number of mood episodes and residual symptoms (depressive and manic), and possibly the current use of antidepressants or atypical antipsychotics as being associated with an earlier recurrence. This study therefore suggested that childhood maltreatment might be considered as a disease modifier in BD.

In this cohort of 2008 patients with BD, 55.8% of the patients experienced a mood recurrence during the follow-up and the median time before relapse was 9.2 months (IQR 4.35 – 18.38). This finding is consistent with previous data of the literature. In a prospective naturalistic study, 204 of 300 patients with BD (68%) relapsed within 4 years, with a mean of 208 days (SD = 356.2) until the next mood episode (Simhandl et al., 2014). A systematic review of 10 naturalistic studies (3904 patients, followed up to 2.1 years) further identified that the pooled recurrence rate was 55.2% (26.3%/year) (Vazquez et al., 2015). In a meta-analysis on 5837 patients, the median time to subsequent mood episode in adults with BD after an index episode was 1.44 years. The risk of a relapse was 44% during the first year, and then the risk was lowered to 19% in the second year for those who did not relapse during the first year (Radua et al., 2017). Finally, in a smaller sample from the same cohort (FACE-BD n: 1135) with a mean duration of follow-up around 15 months, we identified a mood recurrence in 54.1% of individuals with BD type I and 51.6% of those with BD type II (Etain et al., 2021). All these findings highlighted that BD is very recurrent by nature, and that prediction and prevention of mood recurrences are main targets of the care plan.

Beyond some usual predictors of mood recurrences in BD (that are lifetime number of mood episodes and residual depressive symptoms), we identified childhood abuse as a predictor of the time to a new mood recurrence. Furthermore, some factors being identified in the univariable analyses, were not retained as significant in the multivariable. This is in particular the case for rapid cycling, anxiety disorders and sleep disturbances, all of them having been

previously associated with CT (Etain et al., 2013; Agnew-Blais et al., 2016; Aubert et al., 2016; Aas et al., 2017). This tends to suggest that these factors are not predictors of recurrences per se, but that their potential effects on the time to a recurrence are mediated by childhood maltreatment.

Several hypotheses might explain the association between CT and mood recurrence. First, the links between CT and the density of mood episodes/year of duration has been suggested to be mediated by some psychological dimensions. For example, affective instability significantly mediated the association between childhood abuse and both number of depressive and manic episodes/illness year, while impulsivity significantly mediated the association between childhood abuse and manic episodes/illness year (Etain et al., 2017b; Marwaha et al., 2020). This implies that CT may induce a greater proneness of rapid affective daily fluctuations and a greater impulsivity that predispose individuals to faster recurrences. For example, greater affective dysregulation has been associated with a higher lifetime number of mood episodes (Henry et al., 2008). CT is also recognized as a powerful modifier of gene expression (mainly through epigenetics mechanisms) in several biological pathways. These pathways include the HPA axis, the circadian system, but also those involved in neuroplasticity and immune-inflammation (Aas et al., 2016; Etain et al., 2020). We have shown that emotional abuse was associated with a significant decreased expression of two transcripts, DGKH (diacylglycerol kinase eta) and NR3C1 (glucocorticoid receptor gene) within the HPA axis (Grillault Laroche et al., 2020). Similar disruptions in presence of childhood trauma within the circadian system have also been recently reported (Grillault Laroche et al., 2021). HPA axis reactivity and circadian system disruption can render individuals more sensitive to stressors, and/or to irregular circadian rhythms, these being associated with further mood changes and potentially to mood recurrences. CT has also been associated with potential decreases in neuroplasticity abilities (Aas et al., 2019) and increases in low-grade chronic inflammation (Tursich et al., 2014; Baumeister et al., 2016). Such an unbalance between the neuroplasticity and inflammation systems, that also refers to the concept of neuro-progression, can lead to further mood recurrences, as part as a staging model in BD (Berk et al., 2011; Fries et al., 2012). Furthermore, childhood physical abuse has been associated with a longer duration of untreated BD (Leverich et al. 2006) (i.e. 13 years in exposed individuals versus 8 years in those not exposed). In turn, a longer duration of untreated BD has been associated with a more

unstable course of the disorder (i.e. more depressive and manic recurrences during lifetime) (Drancourt et al., 2013; Altamura et al., 2015). Therefore, a longer duration of untreated illness, that was associated with CT, may also be a factor fostering an unstable course of BD. Finally, there are few evidences that CT is associated with a lower response to lithium. Whilst requiring further replication and extension to other mood stabilizers, individuals with BD and CT may be less likely to fully benefit from the mood stabilizing properties of some drugs, thus explaining a greater risk for mood recurrence (Cakir et al., 2016; Etain et al., 2017a; Cascino et al., 2021).

Our study has several strengths. This is the first prospective study to specifically explore CT as a predictor of mood recurrences in BD. The sample is large for such a purpose and the duration of follow-up is sufficient enough to reliably capture new events. Furthermore, we have taken into account a large number of potential confounding factors to prevent any association between CT and mood recurrences that would not be explained by CT per se. Some limitations should be discussed. First, even if large for this kind of study design, this sample may be too small to reach some significance levels, especially when CT was considered as a whole (with a borderline significant association in multivariable analyses). This can also be explained by taking into account a large number of potential factors, which means that the multivariable analyses might be over-adjusted. Regarding medications, we used only the current ones being prescribed at baseline, but we did not include the dosing of each medication nor the serum levels for mood stabilizers. Finally, there is a potential lack of representativeness of this sample that has been assessed in tertiary university affiliated services.

## **Conclusions**

This study demonstrated that physical abuse is a predictor of mood recurrence in BD. This association was independent from the associations between mood recurrences, lifetime number of mood episodes and residual depressive symptoms that were additional significant predictors. These findings highlight the importance of assessing CT in patients with BD, in particular in those with frequent recurrences. This study opens some avenues for future targeted interventions for preventing mood recurrences in BD. For example, psychosocial interventions that target CT and/or its affective consequences (such as trauma focused CBT or EMDR) may be discussed as part of the care plan. A recent narrative review about the use of

EMDR in BD underlies the paucity of data in this field, but nevertheless suggested the potential effectiveness of EMDR in trauma-related but also manic and depressive symptoms (Perlini et al., 2020). Second, infliximab, a monoclonal antibody targeting tumor necrosis factor, has been proposed as potentially efficacious as an adjunctive medication in adults with bipolar depression (McIntyre et al., 2019). Interestingly, infliximab-treated individuals with childhood history of physical abuse exhibited greater reductions in depressive symptoms and higher response rates. If replicated, these results would lead to recommend that individuals with BD and exposed to CT should benefit from more clinical scrutiny and denser follow-up and possibly from specific psychosocial interventions and targeted drug prescription.

### Bibliography

- Aas M, Dieset I, Morch R, Steen NE, Hope S, Reponen EJ, Laskemoen JF, Ueland T, Aukrust P, Melle I, Agartz I, Andreassen OA. (2019). Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with childhood trauma experiences and number of depressive episodes in severe mental disorders. *Schizophr Res.* 205:45-50.
- Aas M, Etain B, Bellivier F, Henry C, Lagerberg T, Ringen A, Agartz I, Gard S, Kahn JP, Leboyer M, Andreassen OA, Melle I. (2014). Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders. *Psychol Med.* 44:1653-1662.
- Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. (2016). The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord.* 4:2.
- Aas M, Henry C, Bellivier F, Lajnef M, Gard S, Kahn JP, Lagerberg TV, Aminoff SR, Bjella T, Leboyer M, Andreassen OA, Melle I, Etain B. (2017). Affective lability mediates the association between childhood trauma and suicide attempts, mixed episodes and co-morbid anxiety disorders in bipolar disorders. *Psychol Med.* 47:902-912.
- Agnew-Blais J, Danese A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 3:342-349.
- Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, Caron L, Cumerlato Melter C, Dobrea C, Cigliobianco M, Zanelli Quarantini F. (2015). Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *J Affect Disord.* 182:70-75.
- Aubert E, Jausseant I, Olie E, Ducasse D, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Etain B, Gard S, Henry C, Kahn JP, Leboyer M, Loftus J, Passerieux C, Lopez-Castroman J, Courtet P, FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders C. (2016). Effect of early trauma on the sleep quality of euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 206:261-267.
- Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha. *Mol Psychiatry.* 21:642-649.
- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yucel M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhaes PV, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 35:804-817.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry.* 151:1132-1136.

- Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, Pilling S. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev.* 64:13-38.
- Buyse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28:193-213.
- Cakir S, Tasdelen Durak R, Ozyildirim I, Ince E, Sar V. (2016). Childhood trauma and treatment outcome in bipolar disorder. *J Trauma Dissociation.* 17:397-409.
- Carr CP, Martins CM, Stingel AM, Lemgruber VB, Jurueña MF. (2013). The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis.* 201:1007-1020.
- Cascino G, D'Agostino G, Monteleone AM, Marciello F, Caivano V, Monteleone P, Maj M. (2021). Childhood maltreatment and clinical response to mood stabilizers in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol.*
- Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, Mathieu F, Gard S, Mbailara K, Zanouy L, Kahn JP, Cohen RF, Wajsbrot-Elgrabli O, Leboyer M, Scott J, Bellivier F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 127:136-144.
- Duarte D, Belzeaux R, Etain B, Greenway KT, Rancourt E, Correa H, Turecki G, Richard-Devantoy S. (2020). Childhood-maltreatment subtypes in bipolar patients with suicidal behavior: systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry.* 42:558-567.
- Etain B, Aas M. (2020). Childhood Maltreatment in Bipolar Disorders. *Curr Top Behav Neurosci.*
- Etain B, Aas M, Andreassen OA, Lorentzen S, Dieset I, Gard S, Kahn JP, Bellivier F, Leboyer M, Melle I, Henry C. (2013). Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 74:991-998.
- Etain B, Bellivier F, Olie E, Aouizerate B, Aubin V, Belzeaux R, Courtet P, Dubertret C, Schwan R, Roux P, Polosan M, Leboyer M, Godin O, FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar D, Sites F-BC, Principal Collaborators in F. (2021). Clinical predictors of recurrences in bipolar disorders type 1 and 2: A FACE-BD longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 134:129-137.
- Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. (2008). Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 10:867-876.
- Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S, Kahn JP, Leboyer M, Young AH, Bellivier F. (2017a). Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 135:319-327.
- Etain B, Lajnef M, Henry C, Aubin V, Azorin JM, Bellivier F, Bougerol T, Courtet P, Gard S, Kahn JP, Passerieux C, Leboyer M, Center F-BCC, Center F-BDC, Sites F-BC, Principal Collaborators in F. (2017b). Childhood trauma, dimensions of psychopathology and the clinical expression of bipolar disorders: A pathway analysis. *J Psychiatr Res.* 95:37-45.
- Etain B, Mathieu F, Henry C, Raust A, Roy I, Germain A, Leboyer M, Bellivier F. (2010). Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress.* 23:376-383.
- First M, Sptzer R, Gibbon M, William J. (1995). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Patient Edition (SCID-I/P)*. New York: New York State Psychiatric Institute.
- Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargel AA, Kunz M, Kapczinski F. (2012). Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 14:667-675.
- Grillault Laroche D, Curis E, Bellivier F, Nepost C, Courtin C, Etain B, Marie-Claire C. (2020). Childhood maltreatment and HPA axis gene expression in bipolar disorders: A gene network analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 120:104753.
- Grillault Laroche D, Curis E, Bellivier F, Nepost C, Gross G, Etain B, Marie-Claire C. (2021). Network of co-expressed circadian genes, childhood maltreatment and sleep quality in bipolar disorders *Chronobiology International*.in press.

- Harkness KL, Bagby RM, Kennedy SH. (2012). Childhood maltreatment and differential treatment response and recurrence in adult major depressive disorder. *J Consult Clin Psychol.* 80:342-353.
- Henry C, Etain B, Mathieu F, Raust A, Vibert JF, Scott J, Leboyer M. (2011). A French network of bipolar expert centres: a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord.* 131:358-363.
- Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Roy I, Swendsen J, M'Bailara K, Siever LJ, Leboyer M. (2008). Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. *Psychiatry Res.* 159:1-6.
- Leverich GS, Post RM. (2006). Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet.* 367:1040-1042.
- Marwaha S, Briley PM, Perry A, Rankin P, DiFlorio A, Craddock N, Jones I, Broome M, Gordon-Smith K, Jones L. (2020). Explaining why childhood abuse is a risk factor for poorer clinical course in bipolar disorder: a path analysis of 923 people with bipolar I disorder. *Psychol Med.* 50:2346-2354.
- McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y, Pan Z, Carmona NE, Shekotikhina M, Rosenblat JD, Brietzke E, Soczynska JK, Cosgrove VE, Miller S, Fischer EG, Kramer NE, Dunlap K, Suppes T, Mansur RB. (2019). Efficacy of Adjunctive Infliximab vs Placebo in the Treatment of Adults With Bipolar I/II Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 76:783-790.
- Montgomery SA, Asberg M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science.* 134:382-389.
- Nemeroff CB. (2016). Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron.* 89:892-909.
- Opel N, Redlich R, Dohm K, Zaremba D, Goltermann J, Repple J, Kaehler C, Grotegerd D, Leehr EJ, Bohnlein J, Forster K, Meinert S, Enneking V, Sindermann L, Dzvonyar F, Emden D, Leenings R, Winter N, Hahn T, Kugel H, Heindel W, Buhlmann U, Baune BT, Arolt V, Dannlowski U. (2019). Mediation of the influence of childhood maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry.* 6:318-326.
- Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. (2016). Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 209:454-459.
- Perlini C, Donisi V, Rossetti MG, Moltrasio C, Bellani M, Brambilla P. (2020). The potential role of EMDR on trauma in affective disorders: A narrative review. *J Affect Disord.* 269:1-11.
- Petros N, Foglia E, Klamerus E, Beards S, Murray RM, Bhattacharyya S. (2016). Impact of childhood trauma on risk of relapse requiring psychiatric hospital admission for psychosis. *Br J Psychiatry.* 209:169-170.
- Post RM, Altshuler L, Leverich GS, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., Nolen WA, Kupka RW, Grunze H, Rowe M. (2015a). Relationship of clinical course of illness variables to medical comorbidities in 900 adult outpatients with bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 56:21-28.
- Post RM, Altshuler LL, Kupka R, McElroy SL, Frye MA, Rowe M, Leverich GS, Grunze H, Suppes T, Keck PE, Jr., Nolen WA. (2015b). Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 17:323-330.
- Radua J, Grunze H, Amann BL. (2017). Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder. *Psychother Psychosom.* 86:90-98.
- Simhandl C, Konig B, Amann B. (2014). A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *J Clin Psychiatry.* 75:254-262; quiz 263.
- Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 11:453-473.

- Tursich M, Neufeld RW, Frewen PA, Harricharan S, Kibler JL, Rhind SG, Lanius RA. (2014). Association of trauma exposure with proinflammatory activity: a transdiagnostic meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 4:e413.
- Vazquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 25:1501-1512.
- Watson S, Gallagher P, Dougall D, Porter R, Moncrieff J, Ferrier IN, Young AH. (2014). Childhood trauma in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 48:564-570.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 133:429-435.

### **Funding sources**

This research was supported by the Foundation FondaMental, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), AP-HP, and by the Investissements d’Avenir program managed by the ANR under reference ANR-11-IDEX-0004-02 and ANR-10-COHO-10-01. This work was supported by the Agence Nationale de la Recherche (ANR-18-CE37-0002). We thank INSERM and Labex BioPsy for the PhD funding (Poste Accueil) to DGL. CMC is supported by the Centre National pour la Recherche. These funding sources had no role in the study design, data collection, analysis, preparation of the manuscript, or decision to submit the manuscript for publication.

### **Statement of ethics**

The assessment protocol was approved by the institutional review board (Comité de Protection des Personnes Ile de France IX; January 18, 2010), in accordance with the French laws for non-interventional studies and requires only an information letter.

### **Declaration of competing interest**

None in relation to this article

### **Acknowledgements**

We thank the FondaMental Foundation ([www-fondation-fondamental.org](http://www-fondation-fondamental.org)) for scientific cooperation in mental health, which is developing a new model for translational research in psychiatry in France and supports the infrastructure of Centers of Expertise in BD. We express our thanks to the individuals who participated to the present study. We thank Hakim Laouamri, and his team (Seif Ben Salem, Karmène Souyris, Victor Barteau and Mohamed Laaidi) for the development of the FACE-BD computer interface (eBipolar©), data management, quality control and regulatory aspects.

### Résultats principaux :

La cohorte étudiée était constituée de 2008 patients présentant un TB. La durée médiane de suivi était de 22.3 mois (IQR : 12.0 – 24.8). Parmi ces 2008 patients, 55.8% ont présenté une récurrence thymique durant le suivi, avec un délai médian avant la récurrence de 9.2 mois (IQR 4.35 – 18.38).

Les analyses univariées ont montré que les TE, et plus spécifiquement tous les types d'abus (émotionnel, physique et sexuel), étaient significativement associés à un délai plus court avant la récurrence thymique (pour le score de CTQ total : HR = 1.01 [1.00-1.02],  $p < 0.0001$  ; pour l'abus émotionnel : HR = 1.03 [1.01-1.04],  $p < 0.0001$  ; pour l'abus physique : HR = 1.04 [1.02-1.06],  $p < 0.0001$  ; et pour l'abus sexuel : HR = 1.03 [1.02-1.05],  $p < 0.0001$ ).

Les autres facteurs significativement associés à la récurrence thymique dans les analyses univariées après correction de multiplicité étaient : le fait de vivre seul (HR = 1.22 (1.08-1.39),  $p = 0.001$ ), le nombre d'épisodes thymiques vie-entière (HR = 1.02 (1.01-1.02),  $p < 0.0001$ ), les cycles rapides (HR = 1.70 (1.43-1.99),  $p < 0.0001$ ), les troubles anxieux (HR = 1.36 (1.19-1.55),  $p < 0.0001$ ), les symptômes résiduels dépressifs (MADRS, HR = 1.03 (1.03-1.04),  $p < 0.0001$ ) ou maniaques (YMRS, HR = 1.05 (1.03-1.06),  $p < 0.0001$ ), et les troubles du sommeil (PSQI, HR = 1.05 (1.03-1.07),  $p < 0.0001$ ). Certains facteurs n'étaient plus significativement associés à la récurrence après correction de multiplicité : le type de bipolarité, le trouble d'usage d'alcool, l'utilisation actuelle d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques atypiques.

En incluant dans des analyses multivariées les facteurs de confusion potentiels (l'âge, le sexe, le fait de vivre seul, le type de bipolarité, les cycles rapides, les troubles anxieux, le trouble d'usage de l'alcool, de cannabis, le tabagisme actif, le nombre d'épisodes thymiques vie entière, les scores de MADRS et YMRS, les troubles du sommeil, la médication actuelle par antidépresseurs, antipsychotiques atypiques ou lithium), l'association entre CTQ total et un délai plus court jusqu'à la récurrence était à la limite de la significativité (HR=1.00 [1.00-1.01] ;  $p=0.055$ ). Cependant, l'abus physique restait significativement associé à une récurrence plus précoce après ajustement (HR=1.05 [1.02-1.09],  $p=0.0045$ ). Les autres facteurs significativement associés à une récurrence thymique étaient le nombre d'épisodes

thymiques vie-entière, les symptômes résiduels dépressifs ou hypomaniaques, la prescription actuelle d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques atypiques.

Certains facteurs évoqués plus haut (notamment les cycles rapides, les troubles anxieux et les troubles du sommeil) n'étaient plus significativement associés au risque de récurrence thymique dans les analyses multivariées, ce qui suggère qu'ils ne sont pas des prédicteurs de récurrence thymique en tant que tels, mais que leurs effets au cours du temps sur la récurrence sont potentiellement médiés par les TE.

### Discussion

Cette étude est la première à explorer spécifiquement dans une cohorte prospective l'influence des TE sur le cours évolutif du TB à l'âge adulte, en prenant en compte de nombreuses caractéristiques cliniques liées au TB en lui-même. Elle suggère que les TE, et notamment les abus (principalement les abus physiques), augmentent l'activité du trouble bipolaire, en termes de récurrences thymiques.

Cette étude présente plusieurs forces méthodologiques. Il s'agit de la première étude prospective qui explore spécifiquement les TE comme prédicteurs de la récurrence thymique dans le trouble bipolaire. La taille de l'échantillon est importante par rapport à la littérature existante pour une étude prospective de ce type et la durée du suivi est suffisante pour capter de façon robuste la survenue de nouveaux épisodes thymiques. De nombreux facteurs de confusion ont par ailleurs été pris en compte dans les analyses.

Cette étude présente également des limites. Même si la taille de la population est importante pour une étude prospective, l'échantillon reste possiblement de taille trop faible pour atteindre la puissance suffisante pour obtenir des résultats significatifs dans les analyses multivariées, en particulier lorsque les traumatismes sont considérés dans leur globalité (score total au CTQ). Le fait d'inclure un nombre important de facteurs de confusion dans les analyses multivariées a pu conduire à un surajustement des modèles pouvant partiellement expliquer certains résultats à la limite du seuil de significativité statistique. En ce qui concerne les traitements en cours, nous avons limité l'analyse à leur prescription au moment de l'inclusion, sans tenir compte des posologies ni des dosages sanguins qui n'étaient pas disponibles dans

notre extraction de base de données. Enfin, nous pouvons évoquer comme limite un possible manque de représentativité, et donc de généralisation ultérieure de ces résultats, les patients atteints de troubles bipolaires ayant été recrutés dans des centres spécialisés tertiaires en lien avec des services universitaires.

### 9.1.2 Association entre les TE et les comorbidités psychiatriques des TB

#### Introduction :

Le trouble bipolaire est très fréquemment associé à d'autres pathologies psychiatriques, notamment les troubles anxieux, les mésusages de substances et les TCA. Le TB est également fréquemment associé aux TS, qui sont considérées plus comme un indicateur de sévérité de la maladie que comme une « comorbidité psychiatrique ».

Ces associations ont été largement décrites dans la littérature. Par exemple, la prévalence estimée vie-entière d'un trouble anxieux, quel qu'il soit, chez les patients avec TB se situe aux alentours de 40%, y compris lorsque les patients étaient évalués en phase euthymique. La prévalence est aux alentours de 42% pour le mésusage d'alcool, 20% pour le mésusage de cannabis et 17% pour les autres troubles d'usage de substances. De plus, la suicidalité est très élevée chez les patients avec TB avec un risque vie-entière autour de 50% (Di Florio et al. 2014; Nabavi et al. 2015; Schaffer et al. 2015; Hunt et al. 2016). A titre de comparaison, en population générale âgée de 18 à 65 ans, la prévalence des troubles anxieux serait de 21% vie entière et de 15% environ sur l'année passée. D'après l'observatoire de la santé globale de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la prévalence sur un an en population générale du trouble d'usage d'alcool dans le monde entier va jusqu'à 21 %, avec une moyenne aux alentours de 5% (« GHO Alcohol use disorders - by country » 2016).

Si la prévalence vie-entière de ces comorbidités psychiatriques en lien avec le TB est bien décrite dans la littérature, leur chronologie de survenue reste mal connue. Notre équipe a récemment suggéré que la plupart des comorbidités se déclaraient avant la survenue du TB, à l'exception du trouble panique et du trouble d'usage de l'alcool qui avaient tendance à survenir après le premier épisode thymique du TB, ce qui est également observé pour les conduites suicidaires (Loftus et al. 2020). Cela implique que la plupart des comorbidités apparaissent précocement, c'est-à-dire durant l'enfance ou l'adolescence. Les déterminants pouvant expliquer la prévalence élevée et la survenue précoce de ces comorbidités dans le TB restent à éclaircir.

Il est suggéré que l'un des déterminants principaux de ces comorbidités soit les maltraitances dans l'enfance. Par exemple, dans un échantillon collecté en France et en Norvège, notre équipe a montré que les TE, caractérisés par le CTQ, étaient plus importants chez les patients avec TB qui présentaient un trouble d'usage des substances et des troubles anxieux (Etain et al. 2013). De plus, l'interaction entre cannabis et abus sexuel augmentait le risque de suicidalité et était associée à une diminution de l'âge de début du TB (Aas et al. 2014). La littérature manque néanmoins de données permettant de préciser ces interactions et de mieux comprendre le rôle des TE et des sous-types dans la prévalence et l'âge d'apparition des comorbidités.

Les objectifs de cette étude sont de décrire les associations entre les abus et négligences dans l'enfance d'une part et les comorbidités d'autre part (notamment troubles anxieux, mésusage de substances, TS et TCA) en termes de prévalence vie-entière, séquence d'apparition et niveau d'activité actuelle des symptômes ; de repérer des associations spécifiques entre certains sous-types de traumatismes et ces comorbidités; et de modéliser les liens entre TE et comorbidités en utilisant une analyse de réseaux.

**Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset and persistence of psychiatric comorbidities in bipolar disorders**

D. Grillault Laroche <sup>1,2</sup>, O. Godin <sup>3,4,5</sup>, Y. Dansou<sup>5</sup>, R. Belzeaux <sup>5,6,7</sup>, B. Aouizerate <sup>5,8,9</sup>, T. Burté <sup>5,10</sup>, P. Courtet <sup>5,11</sup>, C. Dubertret <sup>5,12,13,14</sup>, E. Haffen <sup>5,15</sup>, P.M. Llorca <sup>5,16</sup>, E. Olie <sup>5,11</sup>, P. Roux <sup>5,17,18</sup>, M. Polosan <sup>5,19</sup>, R. Schwan <sup>5,20</sup>, the FACE-BD collaborators, M. Leboyer <sup>3,4,5</sup>, F. Bellivier <sup>1,2,5,12</sup>, C. Marie-Claire <sup>2</sup>, B. Etain\* <sup>1,2,5,12</sup>.

**Affiliations**

- 1 AP-HP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU Neurosciences, Hôpital Fernand Widal, Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Paris, France;
- 2 Université de Paris, INSERM UMR-S 1144, Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie OTeN, Paris, France;
- 3 Univ Paris Est Créteil, INSERM U955, IMRB, Translational NeuroPsychiatry laboratory, Créteil, France;
- 4 AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Département Médico-Universitaire de Psychiatrie et d'Addictologie (DMU IMPACT), Fédération Hospitalo-Universitaire de Médecine de Précision en Psychiatrie (FHU ADAPT), Créteil, France;
- 5 Fondation FondaMental, Créteil, France;
- 6 Pôle de Psychiatrie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France;
- 7 INT-UMR7289, CNRS Aix-Marseille Université, Marseille, France;
- 8 Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux, France;
- 9 Université de Bordeaux, Centre Hospitalier Charles Perrens, Laboratoire NutriNeuro (UMR INRA 1286), Université de Bordeaux, Bordeaux, France;
- 10 Pôle de Psychiatrie, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco;
- 11 Department of Emergency Psychiatry and Acute Care, CHU Montpellier, IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France;
- 12 Université de Paris, Paris, France;
- 13 AP-HP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU ESPRIT, Service de Psychiatrie et Addictologie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France;
- 14 Université de Paris, Inserm UMR1266, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, France;
- 15 Service de Psychiatrie de l'Adulte, CIC-1431 INSERM, CHU de Besançon, Laboratoire de Neurosciences, UFC, UBFC, Besançon, France;
- 16 Centre Hospitalier et Universitaire, Département de Psychiatrie, Clermont-Ferrand, France; Université d'Auvergne, EA 7280, 63000 Clermont-Ferrand, France;
- 17 Centre Hospitalier de Versailles, Service Universitaire de Psychiatrie d'adulte et d'addictologie, Le Chesnay, France;
- 18 Equipe DisAP-PsyDev, CESP, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Paris-Saclay, Inserm, Villejuif, France;
- 19 Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France;
- 20 Université de Lorraine, Centre Psychothérapique de Nancy, Inserm U1254, Nancy, France.

**List of FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) collaborators:**

**FACE-BD Clinical Coordinating Center (Fondation FondaMental):** B. Etain, E. Olié, M. Leboyer, PM Llorca;

**FACE-BD Data Coordinating Center (Fondation FondaMental):** V. Barteau, S. Bensalem, O. Godin, H. Laouamri, and K. Souryis;

**FACE-BD Clinical Sites and Principal Collaborators in France:**

AP-HP, DHU PePSY, Pôle de Psychiatrie et d'Addictologie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France : S. Hotier, A. Pelletier, JP. Sanchez, E. Saliou, C. Hebbache, J. Petrucci, L. Willaume and E. Bourdin;

APHP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU Neurosciences, Département de Psychiatrie et Médecine Addictologie, Hôpital Fernand Widal, Paris, France : F. Bellivier, M. Carminati, B. Etain, E. Marlinge, J. Meheust, C. Zekri-Lachgar;

Hôpital C. Perrens, Centre Expert Trouble Bipolaire, Service de Psychiatrie Adulte, Pôle 3-4-7, Bordeaux, France : B. Antoniol, A. Desage, S. Gard, A. Jutant, K. Mbailara, I. Minois, and L. Zanouy;

Département d'Urgence et Post Urgence Psychiatrique, CHRU Montpellier, Montpellier, France : L. Bardin, P. Courtet, B. Deffinis, D. Ducasse, M. Gachet, F. Molière, B. Noisette, E. Olié and G. Tarquini;

Pôle de Psychiatrie, addictologie et pédopsychiatrie, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France : R. Belzeaux, J. L. Consoloni, F. Groppi, E. Moreau, A. Lefrere, L. Lesclavier, and N. Viglianese;

Université de Lorraine, Centre Psychothérapique de Nancy, Inserm U1114, Nancy, France: R. Cohen, G. Gross, R. Schwan, T. Schwitzer, and O. Wajsbrot-Elgrabli;

Service Universitaire de Psychiatrie, CHU de Grenoble et des Alpes, Grenoble, France : T. Bougerol, B. Fredembach, A. Suisse, A Pouchon and M. Polosan;

Centre Hospitalier de Versailles, Service Universitaire de Psychiatrie d'adultes et d'addictologie, Le Chesnay, France : A.S. Cannavo, A. Créa, V. Feuga, A.M. Galliot, N. Kayser, , C. Passerieux, and P. Roux;

Service de Psychiatrie, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco : V. Aubin, I. Cussac, M.A Dupont, J. Loftus, I. Medecin and T. Burté;

APHP, Groupe Hospitalo-universitaire AP-HP Nord, DMU ESPRIT, Service de psychiatrie et addictologie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France : C. Dubertret, N. Mazer, C. Portalier, C. Scognamiglio, A. Bing;

Service de psychiatrie de l'adulte, CHU de Besançon : C. Aymé, D. Bennabi, E. Haffen, E. Mercelat.

\* Corresponding author:

Professeur Bruno ETAIN

Centre Expert Troubles Bipolaires,

Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique,

Hôpital Fernand Widal, 200, rue du Faubourg Saint Denis, 75010 Paris Cedex, France

## **Abstract**

**Objectives:** Psychiatric comorbidities and suicide attempts are prevalent in Bipolar Disorders (BD). We examined the associations between childhood trauma (abuses and neglects) and psychiatric comorbidities (suicide attempts, anxiety, substance use and eating disorders) in terms of lifetime prevalence, sequence of onset and current level of symptoms.

**Methods:** We assessed 3047 individuals with BD for suicide attempts, anxiety disorders, substance use and eating disorders. Participants also completed a self-report for the assessment of childhood trauma. Associations between childhood trauma and characteristics of comorbidities (lifetime prevalence, current symptoms, age at onset) were examined using logistic regressions and network analyses.

**Results:** Comorbidities were frequent and only 26,5% of participants had none. Most comorbidities occurred prior to the onset of BD with the exception of agoraphobia and suicidal attempts. Participants who reported higher levels of childhood trauma had more frequent and multiple comorbidities, which were also more currently active at inclusion. Childhood trauma did not decrease the ages at onset of comorbidities but was associated with a faster accumulation of comorbidities prior to the onset of BD. Logistic regression and network analyses further showed that emotional abuse and sexual abuse play a prominent role in the lifetime prevalence of comorbidities.

**Conclusion:** Childhood maltreatment was associated with frequent, multiple and persistent psychiatric comorbidities that accumulated more rapidly prior to the onset of BD. Hence, childhood trauma should be systematically assessed in individuals with BD, in particular when the course of the disorder is characterized by numerous and/or persistent psychiatric comorbidities or by suicidal attempts.

**Key words:** bipolar disorder, childhood maltreatment, childhood trauma, comorbidities, anxiety, substance use, suicide, sequence, prevalence, network analysis

### **Significant outcomes**

- Psychiatric comorbidities are frequent, multiple and persistent in individuals with bipolar disorder who have been exposed to childhood trauma.
- In individuals with childhood trauma, psychiatric comorbidities did not tend to occur earlier, however they accumulated more rapidly prior to the onset of bipolar disorder.
- Logistic regression and network analyses identified that emotional abuse and sexual abuse played a prominent role in the lifetime prevalence of comorbidities.

### **Limitations**

- Clinical assessments of lifetime prevalence and age at onset of psychiatric comorbidities were done retrospectively, therefore potentially biased by memory problems.
- Childhood trauma were self-assessed and may be hampered by over or under estimation.
- This sample may not be representative since individuals with very high or very low rates of psychiatric comorbidities might be less likely to be referred to the recruitment participating centres.

### **Introduction**

Bipolar disorders (BD) are very frequently associated with other psychiatric conditions, including anxiety disorders, substance use disorders and eating disorders. BD are also frequently associated with suicidal attempts, which is not considered as a "comorbidity" *per se*, but an indicator of the severity of the illness (1).

Several meta-analyses have reported such frequent associations between BD and comorbid psychiatric conditions in large pooled samples. As examples, high lifetime prevalences of Alcohol, Cannabis and/or Substance Use Disorders (AUD, CUD, SUD) are observed in individuals with BD with pooled estimates of around 42% for AUD, 20% for CUD and 17% for other SUD (2-4). The lifetime prevalence of anxiety disorders (of any type) in BD is also high, being estimated around 40% and this prevalence remains high even when pooled estimates calculation is restricted to euthymic cases (5-7). Furthermore, individuals with BD demonstrate a high prevalence of suicide attempts (SA) with a lifetime risk of up to 50% (8-10).

Whereas the prevalence of these psychiatric comorbidities is well-described in BD, their sequence of occurrence is largely unknown. We have recently reported that most psychiatric comorbidities occurred before the onset of BD, with the exception of panic disorders and alcohol misuse that tended to occur after the onset of BD (1). This implies that most psychiatric comorbidities of BD occurred early in life i.e. during childhood or adolescence (since the mean age at onset of BD is around 25 years old). The determinants that may explain such high prevalence and early onsets of psychiatric comorbidities in BD remained to be clarified. One major determinant of these (in terms of both lifetime prevalence and sequence of onset) might be childhood maltreatment or childhood trauma.

In a sample of individuals with BD that has been collected in France and Norway, we have shown that childhood maltreatment, as measured with the Childhood Trauma Questionnaire (11), was higher in the individuals with comorbid substance use disorders and anxiety disorders (12, 13). Furthermore, it has been reported that, among all anxiety disorders, panic disorders were the most frequently associated with childhood maltreatment (14). This association between childhood maltreatment and psychiatric comorbidities has been further confirmed in the meta-analysis published by Agnew-Blais which concluded that, when exposed to childhood maltreatment, individuals with BD had more frequent comorbidities including alcohol use disorder (OR=1,44 (1,13–1,83)), SUD (OR=1,84 (1,41–2,39)), anxiety disorders (OR=1,90 (1,39–2,61)), PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder) (OR=3,60 (2,45–5,30)) and suicidal attempts (OR=2,26 (1,88–2,70)) (15).

However, several precautions should be taken when interpreting the findings of this meta-analysis. First, various types of childhood maltreatment (physical abuse, sexual abuse, emotional abuse, neglect, family conflict/violence) have been pooled into a single category. In addition, most comorbidities have also been pooled into one single clinical entity (any anxiety disorder or any substance use disorder for example). Therefore, there is a need to better clarify the association between fine-grained defined subtypes of childhood maltreatment and fine-grained defined comorbidities. Since both subtypes of maltreatment and psychiatric comorbidities were not exclusive, a disentanglement of the nature of these associations is required. Finally, this meta-analysis did not explore how childhood maltreatment may modify the sequence of onset of psychiatric comorbidities.

### Aim of the study

The aims of this study were therefore to describe 1) the associations between childhood abuses and neglects and psychiatric comorbidities (including anxiety, substance use and eating disorders and suicide attempts) in terms of lifetime prevalence, sequence of onset and current level of symptoms, 2) any preferential associations between childhood trauma subtypes and lifetime prevalence of psychiatric comorbidities and 3) to model the links between childhood trauma subtypes and lifetime prevalence of psychiatric comorbidities using network analyses in a large sample of more than 3.000 individuals with bipolar disorders.

## **Material and methods**

### *Participants*

Individuals were recruited in 12 Centers of Expertise for BD where they are being followed in a dedicated cohort called FACE-BD (Fondamental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorders). All centres used the same systematic and standardized clinical assessments. All subjects were remitted outpatients who were aged 16 years or older, diagnosed with BD (all bipolar subtypes [I, II, and not otherwise specified]) according to DSM-IV criteria (16). This cohort have been described in details in previous articles (17, 18). Clinical remission was defined by the absence of current hospitalization and absence of treatment modifications in the 8 weeks before inclusion (but not by the absence of any current mood symptoms). The assessment protocol was approved by the institutional review board (Comité de Protection des Personnes Ile de France IX; January 18, 2010), in accordance with the French laws for non-interventional studies and requires only an information letter.

At inclusion, a specialized team (psychiatrists and psychologists) interviewed the participants using the SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (19) and systematically recorded information related to the onset and course of BD and any psychiatric comorbidities. Current mood state (depressive and hypomanic symptoms) at inclusion was respectively assessed with the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (20) and the Young Mania Rating Scale (21).

The lifetime presence of psychiatric comorbidities was screened according to the corresponding sections of the SCID. The following disorders were assessed: anxiety disorders (specific phobia, social phobia, agoraphobia, obsessive compulsive disorder (OCD), generalized anxiety disorder (GAD), panic disorder), eating disorders (anorexia nervosa, binge eating, bulimia pooled into a single category), post-traumatic stress disorder (PTSD), substance use disorders (alcohol use disorder and cannabis use disorder) and suicide attempt. Each comorbidity was recorded in the database, in terms of 1) lifetime presence according to DSM-IV criteria (presence versus absence), 2) age at onset (AAO) which was defined as the age at which an individual met for the first time the DSM-IV criteria for a given comorbidity and 3) current activity (i.e. the presence of clinically significant symptoms of each comorbidity in the last month before inclusion).

#### *Measures of childhood maltreatment*

Childhood maltreatment was assessed using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (11). The CTQ is a 28-item self-report questionnaire that yields a total score (ranging from 25 to 125). Five sub-scores can be generated corresponding to emotional abuse and neglect, physical abuse and neglect and sexual abuse. Each sub-score can be used as a continuous variable (ranging from 5 to 25) or a categorical variable defined in 4 levels of severity (absence, low, moderate, severe) according to cut-off values. We used the validated French version of the CTQ (22).

#### *Statistical analyses*

Each comorbidity is described in terms of lifetime prevalence (present or absent), age at onset (reported as median and IQR), and current status (active or not, i.e. presence of clinically significant symptoms during the last month before inclusion). CTQ total scores were reported as mean (SD), median and IQR and then divided into quartiles.

The associations between CTQ quartiles, prevalence and current activity were tested using Chi-square or Fisher exact tests. Wilcoxon Mann-Whitney rank tests were used to compare the median of age at onset of each comorbidity across quartiles of CTQ total score.

We used multivariable logistic regressions to test for the associations between lifetime prevalence of each comorbidity and the five CTQ sub-scores (used as categories: absence/low versus moderate/severe) adjusted for age, gender, BD subtype and depressive symptoms at assessment (MADRS score). Results of associations between comorbidities and CTQ subscores were presented as a heatmap.

Finally, we used a network analysis to model the links between trauma subtypes and lifetime psychiatric comorbidities. To harmonize the dataset for network analysis, we used a '+1 versus -1' binary coding system (for presence versus absence of a given comorbidity) as recommended for dichotomous measures (23). We then used a network approach for binary data, corresponding to an estimation technique (called eLASSO; least absolute shrinkage and selection operator) that is based on the IsingFit procedure. The model examines variables that can have two states (+1 and -1 here), with the final model selection based on the extended Bayesian Information Criterion (eBIC). We generated network diagrams using the Fruchterman and Reingold algorithm. Centrality analysis was computed. Importance of centrality analysis shows if a given comorbidity or a given subscore CTQ, has many and/or strong associations to other comorbidities and/or other CTQ subscores. These variables are more central within the network as compared to a less connected variable. The estimated indices were: Betweenness (the number of times that a node lies on the shortest path between two other nodes which aids identification of nodes that may be 'hubs'); Closeness (average distance from the node to all other nodes in the network, i.e. a measure of how close a node is to all other nodes); and Strength (absolute sum of edge weights connected to node which aids estimation of the total involvement of a node in the network).

Statistical analyses were performed with SAS (release 9.4; SAS Statistical Institute, Cary, NC) and R Statistical Software version 4.4.0. All statistical tests were two-tailed.

## **Results**

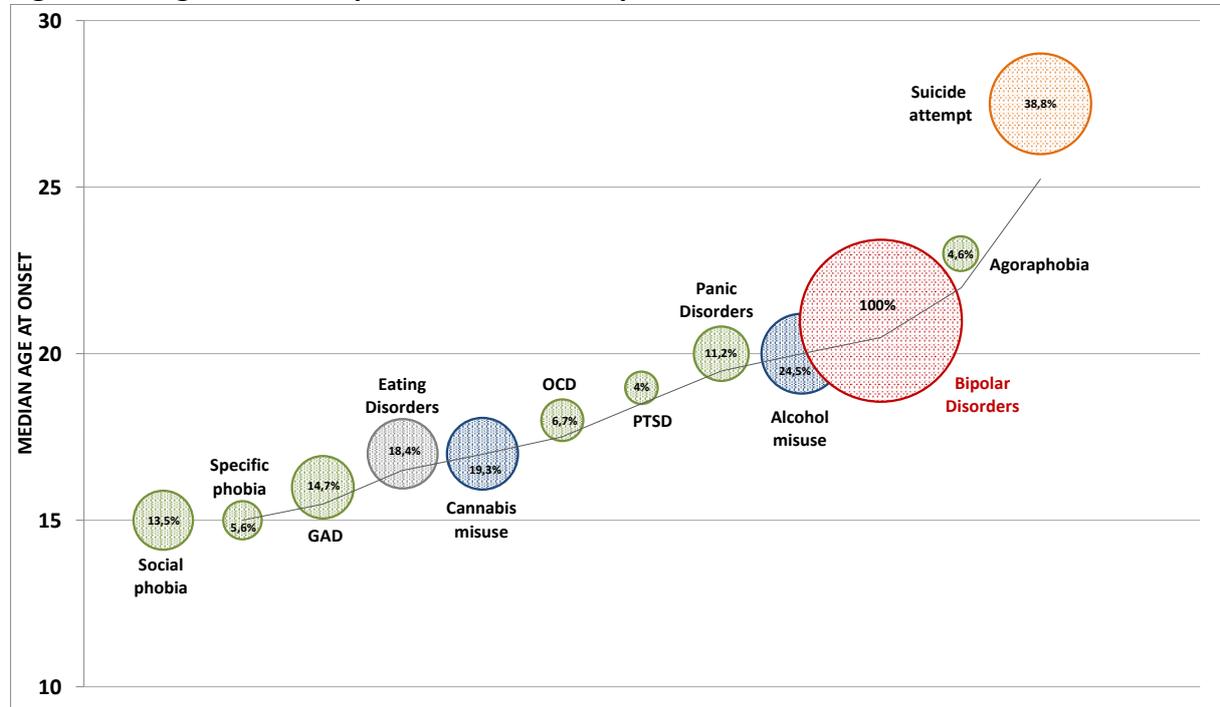
### ***Sample description***

We included 3047 individuals with BD. Most individuals were women (61.1%). The mean age was 40.6 years old (+/-12.9). Regarding BD subtypes, 45.6% of individuals were diagnosed with

BD type I, 42.9% BD type II and 11.6% BD type NOS. The mean duration of illness was 17 years (+/-11.2). At inclusion, participants patients had a mean MADRS score of 10.3 (+/-9.0) and a mean YMRS score of 2.4 (+/-3.6).

Results about prevalence and AAO of disorders are presented in details in Supplementary table S1 and plotted for visualization in figure 1. The six most frequent comorbidities were suicidal attempt (39%), alcohol misuse (25%), cannabis misuse (19%), eating disorders (18%), generalized anxiety disorder (15%) and social phobia (14%) (see table S1 for details). Only 26,5% of participants had no comorbidity and 44,3% of participants had at least 2 comorbidities. The mean number of psychiatric comorbidities per individual was 1.61 (SD=1.5) (range 0-9). Most comorbidities occurred between the age of 15 and 20 years old and before the onset of BD. Panic disorders and alcohol misuse occurred the year before the onset of BD while agoraphobia and suicidal attempts were the only comorbidities that occurred after the onset of BD.

**Figure 1: Diagrammatic representation of the prevalence and AAO of disorders.**



The location of the bubble on the vertical axis indicates the median AAO of each disorder. The size of each bubble is proportional to the prevalence of the disorder (eg the size of the bubble for BD corresponds to 100%), with each percentage being indicated inside the bubble. In red: bipolar disorder, in blue: substance (alcohol and cannabis) use disorders, in green: anxiety disorders, in grey: eating disorders. OCD: Obsessive Compulsive Disorder, GAD: Generalized Anxiety Disorder, PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder.

### ***Association between childhood maltreatment and psychiatric comorbidities.***

With the exception of specific phobia, all comorbidities were more frequent in the upper CTQ quartile, this being highly significant for GAD, eating disorders, panic disorders, PTSD, alcohol misuse and suicide attempts ( $p < 0.0001$ ). In the upper CTQ quartile, the three most frequent comorbidities were suicidal attempt (54%), alcohol use disorders (35%) and eating disorders (27%) (see table 2 for details). We also observed that the mean number of comorbidities per individual was significantly higher in those exposed to higher levels of childhood trauma ( $p < 0.0001$ ) (see supplementary table S2).

**Table 2: Prevalence of psychiatric comorbidities across quartiles of CTQ**

	Childhood maltreatment				P value
	25-32 N=727	32 – 40 N=815	40 - 50 N=718	50-125 N=787	
Social Phobia	73 (10.0)	95 (11.7)	110 (15.3)	133 (16.9)	<b>0.0002</b>
Specific Phobia	34 (4.7)	40 (4.9)	47 (6.6)	49 (6.2)	0.29
GAD	82 (11.3)	95 (11.7)	117 (16.3)	155 (19.7)	<b>&lt;0.0001</b>
Eating Disorders	89 (12.2)	124 (15.2)	137 (19.1)	212 (26.9)	<b>&lt;0.0001</b>
Cannabis misuse	127 (17.5)	160 (19.6)	127 (17.7)	174 (22.1)	0.08
OCD	39 (5.4)	41 (5.0)	46 (6.4)	77 (9.8)	<b>0.0005</b>
Panic Disorders	56 (7.7)	68 (8.3)	87 (12.1)	130 (16.5)	<b>&lt;0.0001</b>
PTSD	20 (2.7)	24 (2.9)	19 (2.7)	56 (7.1)	<b>&lt;0.0001</b>
Alcohol misuse	127 (17.5)	180 (22.1)	196 (27.3)	272 (34.6)	<b>&lt;0.0001</b>
Agoraphobia	25 (3.4)	37 (4.5)	27 (3.8)	50 (6.4)	0.03
Suicide attempt	202 (27.8)	273 (33.5)	285 (39.7)	423 (53.8)	<b>&lt;0.0001</b>

*CTQ: Childhood Trauma Questionnaire, OCD: Obsessive Compulsive Disorder, GAD: Generalized Anxiety Disorder, PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder.*

Age at onset of BD was earlier in individuals with greater exposure to childhood maltreatment ( $p < 0.0001$ ) (supplementary table S3). Regarding the sequence of onset of psychiatric comorbidities, there was no major difference in the median age at onset of comorbidities according to the CTQ total score quartiles (data not shown in details, described in supplementary table S3). The only exception was for PTSD which occurred earlier in the upper CTQ quartile ( $p = 0.02$ ). There was significant higher density of comorbidities occurring before the onset of BD in individuals in the upper quartile of CTQ total score ( $p = 0.0005$ ), corresponding to a faster accumulation before the onset of BD (see supplementary table S2).

The presence of symptoms during the last month before assessment was more frequent for all comorbidities (with the exception of specific phobia) in the CTQ total score upper quartile (see table 3). This was highly significant for GAD, eating disorders, panic disorders, PTSD and alcohol misuse which were all more active during the last month before inclusion in the CTQ total score upper quartile (all  $p < 0.0002$ ).

**Table 3: Prevalence of current symptoms (in the month before inclusion) for psychiatric comorbidities according to quartiles of CTQ**

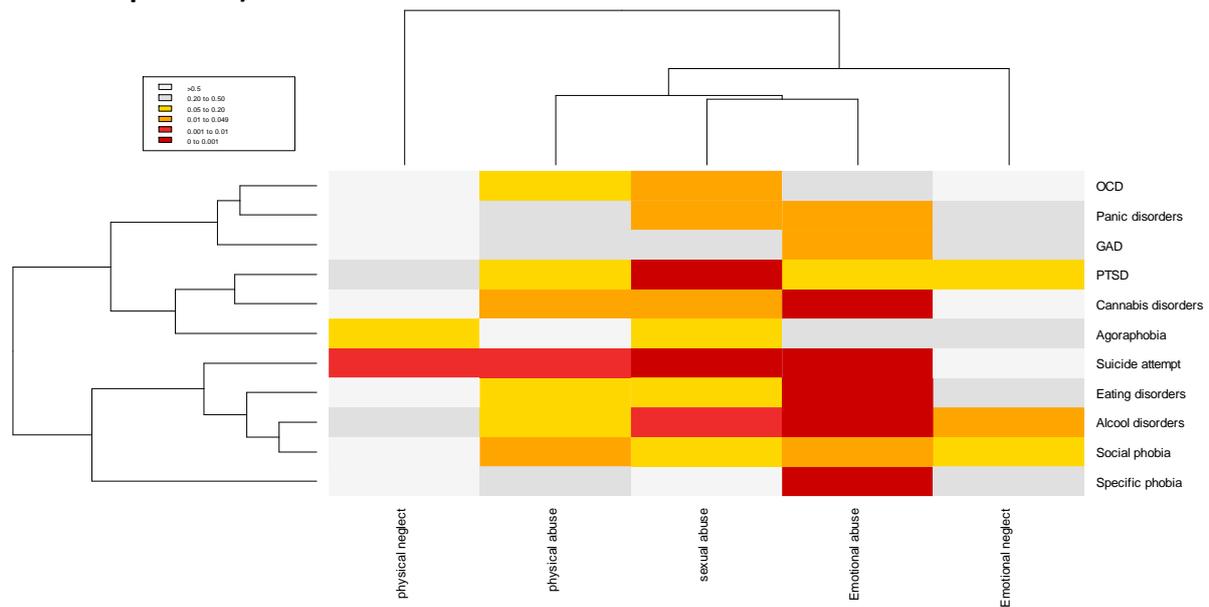
	Childhood maltreatment				P value
	25-32 N=727	32 – 40 N=815	40 - 50 N=718	50-125 N=787	
Social Phobia	34 (4.8)	60 (7.5)	71 (10.2)	75 (10.1)	<b>0.0002</b>
Specific Phobia	18 (2.5)	23 (2.9)	21 (3.0)	25 (3.3)	0.86
GAD	58 (8.2)	57 (7.3)	79 (11.5)	99 (13.4)	<b>0.0001</b>
Eating Disorders	45 (6.2)	63 (7.8)	67 (9.4)	117 (15.2)	<b>&lt;0.0001</b>
Cannabis misuse	27 (3.9)	22 (2.9)	24 (3.6)	40 (5.5)	0.06
OCD	27 (3.7)	21 (2.6)	29 (4.1)	42 (5.5)	0.03
Panic Disorders	25 (3.6)	30 (3.9)	51 (7.5)	68 (9.4)	<b>&lt;0.0001</b>
PTSD	8 (1.1)	6 (0.8)	9 (1.3)	28 (3.6)	<b>&lt;0.0001</b>
Alcohol misuse	23 (3.3)	34 (4.5)	41 (6.2)	68 (9.5)	<b>&lt;0.0001</b>
Agoraphobia	11 (1.5)	17 (2.1)	17 (2.1)	30 (3.9)	0.02

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire, OCD: Obsessive Compulsive Disorder, GAD: Generalized Anxiety Disorder, PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder.

### ***Association between psychiatric comorbidities and CTQ subtypes.***

The lifetime prevalence of each comorbidity was tested in association with the five CTQ subtypes in a multivariable logistic regression analysis adjusted for age, sex, BD subtype and MADRS scores. Data were not shown in details but summarized in an heatmap (figure 2).

**Figure 2: Association between comorbidity and sub-score of childhood trauma (heatmap based on p values)**



*OCD: Obsessive Compulsive Disorder, GAD: Generalized Anxiety Disorder, PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder.*

Light and dark red rectangles in the heatmap corresponded to associations with p values <0.001. Emotional abuse was the only subtype of trauma that was associated with cannabis use disorders, eating disorders and specific phobia. Both emotional abuse and sexual abuse were associated with alcohol use disorders. PTSD was associated only with sexual abuse. Suicide attempts was the only comorbidity that was associated with a wide range of trauma (emotional, sexual and physical abuses, and physical neglect).

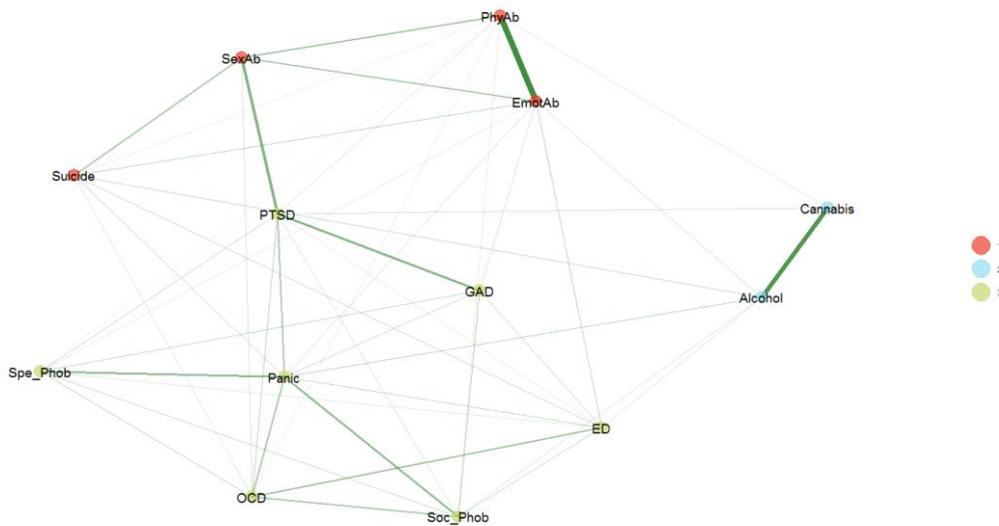
### Network analysis of abuses and psychiatric comorbidities

Since trauma subtypes can co-exist, which is also the case for psychiatric comorbidities, we used a network analysis to help visualizing the links between trauma subtypes and comorbidities. Since neglect was associated with only one comorbidity, it was not included in the analysis which was performed only with the three subtypes of abuse (emotional, physical and sexual abuses). For a question of clarity, panic disorders and agoraphobia were pooled into a single category.

The graph (see figure 3) identified a first community (in red) which included all abuses and suicide attempt, a second community (in blue) which included only alcohol and cannabis use disorders and a third community (in green) which included all anxiety disorders and eating

disorders. There were few direct edges between communities 1 and 2. PTSD had higher indices of strength, closeness and betweenness, suggesting that PTSD is more central in the network. Emotional abuse had also a high index of strength, meaning that it is highly connected to the other variables within the network. Centrality indices are shown in the supplementary materials (Supplementary Figure S1). As shown in Supplementary Figure S2, bootstrapping indicates high stability of edge and centrality indices for this sample.

**Figure 3: Network plot of CTQ abuse subtypes and psychiatric comorbidities**



*Community 1 (in red) consisted in suicide attempts, and all abuses (SexAb: sexual abuse, PhyAb: physical abuse, EmotAb: emotional abuse). Community 2 (in blue) consisted in alcohol and cannabis use disorders. Community 3 (in green) consisted in eating disorders (ED) and anxiety disorders (PTSD: Post Traumatic Stress Disorder, Panic Disorder (including agoraphobia), GAD: generalized Anxiety disorder, Spe-Phob: specific phobia, Soc-Phob: social phobia, OCD: Obsessive Compulsive Disorder).*

## Discussion

This large sample of individuals with BD offers the opportunity to disentangle the associations between lifetime psychiatric comorbidities and childhood maltreatment. Most psychiatric comorbidities were more frequent, and more persistent in individuals having more severe history of childhood trauma (i.e CTQ total score in the upper quartile). Childhood maltreatment did not modify the onset sequence of comorbidities, with the exception of PTSD which occurred earlier in individuals have been exposed to childhood sexual abuse. However,

individuals with higher levels of childhood trauma had a more rapid accumulation of multiple comorbidities prior to the onset of BD as compared to those not exposed. When disentangling links between trauma subtypes and psychiatric comorbidities, we observed that lifetime comorbidities were mainly associated to emotional abuse, but also to sexual and/or physical abuse (in the case of suicide attempts or alcohol use disorders). The network analysis identified links between all types of abuse and suicide attempts, and suggests that associations between abuses and substance use disorders might be mediated by anxiety disorders.

This study reinforces findings from previous meta-analyses about the high lifetime prevalence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in BD (2-4, 6-8, 24). The five most prevalent comorbidities in this sample were AUD, CUD, eating disorders, GAD and social phobia. Lifetime prevalence of suicidal attempt was also very high in this sample (39%) and was close to the ones reported in previous meta-analyses (32-36%) (8, 9). Apart from suicide attempts and agoraphobia, most comorbidities had an onset before the first mood episode that occurred in BD. This observation is not fully consistent with our previously published article (using data obtained in a smaller sample) which suggested that panic disorder, agoraphobia alcohol misuse and suicide attempts mainly occurred after the onset of BD (1). Hence, if rates of lifetime comorbidities are consistently reported as high in BD, further studies are still required to clarify their sequence of onsets.

This study not only replicates data from the literature demonstrating that childhood maltreatment is associated with higher lifetime prevalence of most psychiatric comorbidities and suicide attempts (15), but adds several new findings. First, childhood maltreatment was associated not only with the lifetime presence of comorbidities but also with the persistence or chronicity of clinical symptoms for most of them. Indeed, symptoms during the last month before assessment were more frequent for most comorbidities (with the exception of specific phobia) in the CTQ total score upper quartile as compared to those individuals with very low level of trauma. In the CTQ total score upper quartile, current symptoms of eating disorder, GAD, social phobia and alcohol use disorders were frequent. Such results are consistent with those obtained in the NESDA study (Netherlands Study of Depression and Anxiety) suggesting that childhood trauma was associated with an increased persistence of comorbidity and

chronicity in adults with anxiety disorders (25-27). This implies that childhood maltreatment may render the comorbidity more chronic, more complex to treat and/or less responsive to interventions. As such, childhood maltreatment should be systematically screened in any individual with psychiatric comorbidities, especially when these have a chronic or persistent course.

Second, this study provides fine-grained association analyses between psychiatric comorbidities and trauma subtypes. Among trauma subtypes, emotional abuse was the main risk factor (for cannabis use, eating disorders, specific phobia), sometimes in combination with sexual abuse (for alcohol use disorders) or with a broader range of subtypes (for suicide attempts). Hence, this suggests that emotional abuse may play a central role in the risk of developing psychiatric comorbidities. Childhood maltreatment has also been associated with the prevalence of suicide attempts in at least two independent meta-analyses (15, 28). Noteworthy, effect sizes for the associations with suicide attempts were the highest for both sexual and emotional abuses and the lowest for physical neglect (28). In this sample, we observed very similar findings, suggesting that the main determinants of suicide attempts might be emotional abuse and sexual abuse. These results may be important for future research that would aim at examining the outcomes in BD, but should avoid aggregating all trauma subtypes into a single category. The network analysis further indicated that emotional abuse is more central as a trauma subtype and also suggested that the links between childhood abuse and substance use disorders might be mediated by anxiety disorders. This would imply that, in individuals with BD and comorbid AUD/CUD, it would be relevant to screen not only childhood trauma, but also anxiety disorders that may act as mediators.

Finally, it has been demonstrated that childhood maltreatment decreases the age at onset of BD (12, 15, 29), which is also observed in this study. We hypothesized that childhood maltreatment might also decrease the age at onset for comorbidities. For examples, some studies from the NESARC samples (National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions) suggested that childhood trauma might increase the speed of transition from first alcohol use, to regular drinking and alcohol use disorder (30), in particular in women (31) and also lead to a faster transition from cannabis use to CUD in individuals exposed to more childhood adversities (32). Regarding anxiety disorders, data from the literature are less clear

(33), but some suggested that anxiety disorders may occur earlier in those individuals with childhood adversities (34). Our hypothesis that childhood maltreatment would decrease the age at onset for comorbidities is not supported in our study. Nevertheless, we suggested a faster accumulation of multiple comorbidities prior to the onset of BD in individuals with a higher exposure to childhood maltreatment. As a whole, in this sample, and regardless of childhood maltreatment, some psychiatric comorbidities (GAD, CUD, AUD, PTSD and panic disorders) seemed to occur earlier as what would be expected in the general population as reported by a meta-analysis of 192 epidemiological studies (35).

This study has several strengths, including a comprehensive clinical assessment of numerous psychiatric comorbidities and a large sample size. Nevertheless, several limitations deserve some comments. All assessments, including lifetime prevalence, age at onset of disorders and childhood maltreatment, have been obtained retrospectively, therefore potentially hampered by potential memory biases, and tendencies for over or under estimation. The use of the CTQ as an assessment of childhood maltreatment has been questioned several times, but appears robust in clinical samples. For example, when comparing the CTQ and a comprehensive interview for childhood experiences of care and abuse in cases with first-episode psychosis and controls, it has been reported fair levels of agreement and reasonably high convergent validity for reports of sexual and emotional abuse, while convergent validity for physical abuse was slightly lower in cases as compared with controls (36). Minimization and denial may be common when using self-reports of childhood trauma (37), however some results indicated that minimization-denial may be in fact more frequent in controls as compared to cases with severe psychiatric disorders (schizophrenia, mood disorders) (38). The CTQ does not provide precise information about some characteristics of trauma that may be important to consider (onset of exposure, cumulative duration of exposure, etc...) and that would require further investigations. Finally, the representativeness of the sample used in this study may be questioned since individuals with very high or very low rates of psychiatric comorbidities might be less likely to be referred to the network and included in this research, because not enough stabilized (for the first ones) or not requiring any advice from tertiary universities-affiliated services (for the second ones).

In conclusion, we found significant associations between childhood maltreatment and the prevalence and persistence of numerous psychiatric comorbidities, but also associations with the suicidal risk in BD. Psychiatric comorbidities accumulated faster prior to the onset of BD in individuals exposed to childhood trauma. Among trauma subtypes, emotional abuse and sexual abuse may have a central role in this comorbid and severe clinical profile. Hence, childhood trauma should be systematically assessed in individuals with BD, in particular when the course of the disorder is characterized by persistent psychiatric comorbidity or by suicidal attempts. Since both childhood maltreatment and psychiatric comorbidities may increase the risk of subsequent relapses, but also may condition trajectories of poor functioning (39, 40) in BD, they are key components that should be systematically screened during the clinical assessment to better prescribe personalized therapeutic strategies and psychosocial interventions.

## References

1. LOFTUS J, SCOTT J, VORSPAN F, et al. Psychiatric comorbidities in bipolar disorders: An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype. *Journal of affective disorders*. 2020 Apr 15;267:258-63.
2. DI FLORIO A, CRADDOCK N, VAN DEN BREE M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2014 Mar;29:117-24.
3. HUNT GE, MALHI GS, CLEARY M, LAI HM, SITHARTHAN T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2016 Dec;206:331-49.
4. MESSER T, LAMMERS G, MULLER-SIECHENEDER F, SCHMIDT RF, LATIFI S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*. 2017 Jul;253:338-50.
5. AMERIO A, STUBBS B, ODONE A, TONNA M, MARCHESI C, GHAEMI SN. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2015 Nov 01;186:99-109.
6. NABAVI B, MITCHELL AJ, NUTT D. A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine*. 2015 Oct;2:1405-19.
7. PAVLOVA B, PERLIS RH, MANTERE O, et al. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2017 Apr;47:1107-15.
8. DONG M, LU L, ZHANG L, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019 Oct 25;29:e63.
9. NOVICK DM, SWARTZ HA, FRANK E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar disorders*. 2010 Feb;12:1-9.
10. SCHAFFER A, ISOMETSA ET, TONDO L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2015 Feb;17:1-16.
11. BERNSTEIN DP, STEIN JA, NEWCOMB MD, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child abuse & neglect*. 2003 Feb;27:169-90.

12. ETAIN B, AAS M, ANDREASSEN OA, et al. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 2013 Oct;74:991-8.
13. AAS M, HENRY C, BELLIVIER F, et al. Affective lability mediates the association between childhood trauma and suicide attempts, mixed episodes and co-morbid anxiety disorders in bipolar disorders. *Psychological medicine*. 2017 Apr;47:902-12.
14. PAVLOVA B, PERROUD N, CORDERA P, UHER R, DAYER A, AUBRY JM. Childhood maltreatment and comorbid anxiety in people with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2016 Mar 1;192:22-7.
15. AGNEW-BLAIS J, DANESE A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Apr;3:342-9.
16. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC.: American Psychiatric Press.; 1994.
17. HENRY C, GODIN O, COURTET P, et al. Outcomes for bipolar patients assessed in the French expert center network: A 2-year follow-up observational study (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder [FACE-BD]). *Bipolar disorders*. 2017 Dec;19:651-60.
18. HENRY C, ETAIN B, MATHIEU F, et al. A French network of bipolar expert centres: a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *Journal of affective disorders*. 2011 Jun;131:358-63.
19. FIRST M, SPTZER R, GIBBON M, WILLIAM J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Patient Edition (SCID-I/P)*. New York: New York State Psychiatric Institute.; 1995.
20. MONTGOMERY SA, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1979 Apr 1979;134:382-9.
21. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1978 Nov 1978;133:429-35.
22. PAQUETTE D, LAPORTE L, BIGRAS M, ZOCCOLILLO M. [Validation of the French version of the CTQ and prevalence of the history of maltreatment]. *Sante Ment Que*. 2004 Spring;29:201-20.
23. EPSKAMP S. *Dissertation: Network Psychometrics*. Amsterdam; 2016.
24. HUNT GE, MALHI GS, CLEARY M, LAI HM, SITHARTHAN T. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2016 Dec;206:321-30.
25. HOVENS JG, GILTAY EJ, WIERSMA JE, SPINHOVEN P, PENNINX BW, ZITMAN FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Sep;126:198-207.
26. BATELAAN NM, RHEBERGEN D, SPINHOVEN P, VAN BALKOM AJ, PENNINX BW. Two-year course trajectories of anxiety disorders: do DSM classifications matter? *J Clin Psychiatry*. 2014 Sep;75:985-93.
27. KUZMINSKAITE E, PENNINX B, VAN HARMELEN AL, ELZINGA BM, HOVENS J, VINKERS CH. Childhood Trauma in Adult Depressive and Anxiety Disorders: An Integrated Review on Psychological and Biological Mechanisms in the NESDA Cohort. *Journal of affective disorders*. 2021 Mar 15;283:179-91.
28. DUARTE D, BELZEAUX R, ETAIN B, et al. Childhood-maltreatment subtypes in bipolar patients with suicidal behavior: systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry*. 2020 Sep-Oct;42:558-67.
29. AAS M, ETAIN B, BELLIVIER F, et al. Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders. *Psychological medicine*. 2014 Jun;44:1653-62.
30. DEL VALLE TENA O, BENJET C, MEDINA-MORA ME, BORGES G, WAGNER FA. Chronic childhood adversity and speed of transition through stages of alcohol involvement. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Dec 1;205:107669.
31. OBERLEITNER LM, SMITH PH, WEINBERGER AH, MAZURE CM, MCKEE SA. Impact of Exposure to Childhood Maltreatment on Transitions to Alcohol Dependence in Women and Men. *Child Maltreat*. 2015 Nov;20:301-8.

32. FEINGOLD D, LIVNE O, REHM J, LEV-RAN S. Probability and correlates of transition from cannabis use to DSM-5 cannabis use disorder: Results from a large-scale nationally representative study. *Drug Alcohol Rev.* 2020 Feb;39:142-51.
33. OLDEHINKEL AJ, ORMEL J. A longitudinal perspective on childhood adversities and onset risk of various psychiatric disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Jun;24:641-50.
34. MCLAUGHLIN KA, GREIF GREEN J, GRUBER MJ, SAMPSON NA, ZASLAVSKY AM, KESSLER RC. Childhood adversities and first onset of psychiatric disorders in a national sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Nov;69:1151-60.
35. SOLMI M, RADUA J, OLIVOLA M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry.* 2021 2021/06/02.
36. GAYER-ANDERSON C, REININGHAUS U, PAETZOLD I, et al. A comparison between self-report and interviewer-rated retrospective reports of childhood abuse among individuals with first-episode psychosis and population-based controls. *J Psychiatr Res.* 2020 Apr;123:145-50.
37. MACDONALD K, THOMAS ML, SCIOLLA AF, et al. Minimization of Childhood Maltreatment Is Common and Consequential: Results from a Large, Multinational Sample Using the Childhood Trauma Questionnaire. *PLoS One.* 2016;11:e0146058.
38. CHURCH C, ANDREASSEN OA, LORENTZEN S, MELLE I, AAS M. Childhood Trauma and Minimization/Denial in People with and without a Severe Mental Disorder. *Front Psychol.* 2017;8:1276.
39. GODIN O, LEBOYER M, MAZROUI Y, et al. Trajectories of functioning in bipolar disorders: A longitudinal study in the FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders cohort. *Aust N Z J Psychiatry.* 2020 Oct;54:985-96.
40. ETAIN B, BELLIVIER F, OLIE E, et al. Clinical predictors of recurrences in bipolar disorders type 1 and 2: A FACE-BD longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 2021 Feb;134:129-37.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank the FondaMental Foundation ([www-fondationfondamental.org](http://www-fondationfondamental.org)) that promotes scientific cooperation in mental health and that is developing a new model for translational research in psychiatry in France. The FondaMental Foundation supports the infrastructure of Centers of Expertise in BD. We express our thanks to the individuals who were included in the present study. We thank Hakim Laouamri, and his team (Seif Ben Salem, Karmène Souyris, Victor Barteau, Stéphane Beaufort and Mohamed Laaidi) for the development of the FACE-BD computer interface (eBipolar), data management, quality control, and regulatory aspects.

## **FUNDING INFORMATION**

This research was supported by the Foundation FondaMental, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) (Poste d'Accueil for DGL), and by the Investissements d'Avenir program managed by the Agence Nationale de la Recherche (ANR) under reference ANR-11-IDEX-0004-02 and ANR-10-COHO-

10-01. This funding source had no role in the study design, data collection, analysis, preparation of the manuscript, or decision to submit the manuscript for publication.

## DISCLOSURE STATEMENTS

All authors reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

## ETHICAL APPROVAL

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available because of privacy or ethical restrictions.

### Supplementary Table S1: Prevalence and age at onset (AAO) of psychiatric comorbidities (ordered from lowest to highest median AAO)

	N present	Cumulative prevalence (%)	AAO (median)	IQR for AAO
Social Phobia	411	13.5%	15	10-19
Specific Phobia	170	5.6%	15	10-22
GAD	449	14.7%	16	12-21
Eating Disorders	562	18.4%	17	14-23
Cannabis misuse	588	19.3%	17	15-20
OCD	203	6.7%	18	13-25
PTSD	119	4.0%	19	14-28
Panic Disorders	341	11.2%	20	15-30
Alcohol misuse	775	25.4%	20	17-30
<b>Median AAO of bipolar disorders= 21 years (17-28)</b>				
Agoraphobia	139	4.6%	23	17-32
Suicide attempt	1183	38.8%	27.5	19-39

AAO: Age at Onset, IQR: InterQuartile, OCD: Obsessive-Compulsive disorder, PTSD: Post-Traumatic stress disorder.

**Supplementary Table S2: Mean number and density of comorbidities (before and after the onset of BD) according to quartiles of CTQ**

	Childhood maltreatment				P value
	25-32 N=727	32 – 40 N=815	40 - 50 N=718	50-125 N=787	
Mean number of comorbidities / individual	1.2 (1.3)	1.4 (1.4)	1.7 (1.5)	2.2 (1.7)	<b>&lt;0.0001</b>
Density of comorbidities before the onset of BD	0.049 (0.06)	0.051 (0.06)	0.054 (0.07)	0.065 (0.07)	<b>0.0005</b>
Density of comorbidities after the onset of BD	0.072 (0.11)	0.085 (0.15)	0.085 (0.12)	0.070 (0.09)	0.09

*Density before the onset of BD: number of comorbidities occurring before the onset of BD divided by the age at onset of BD*

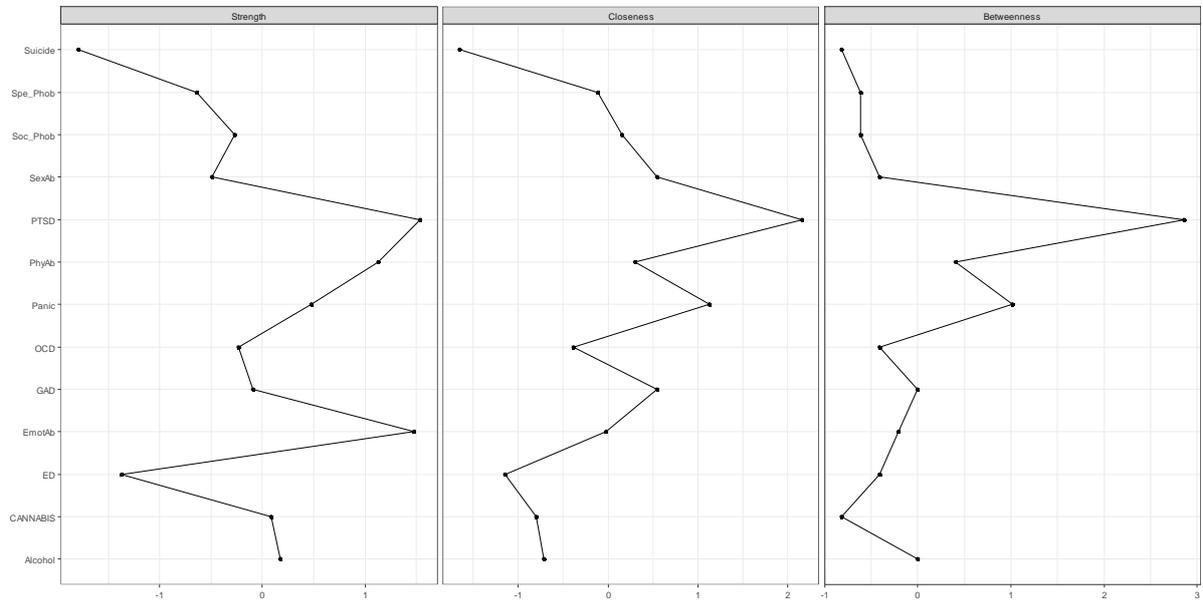
*Density after the onset of BD: number of comorbidities occurring after the onset of BD divided by the duration of BD*

**Supplementary Table S3: Median age at onset of psychiatric comorbidities according to quartiles of CTQ**

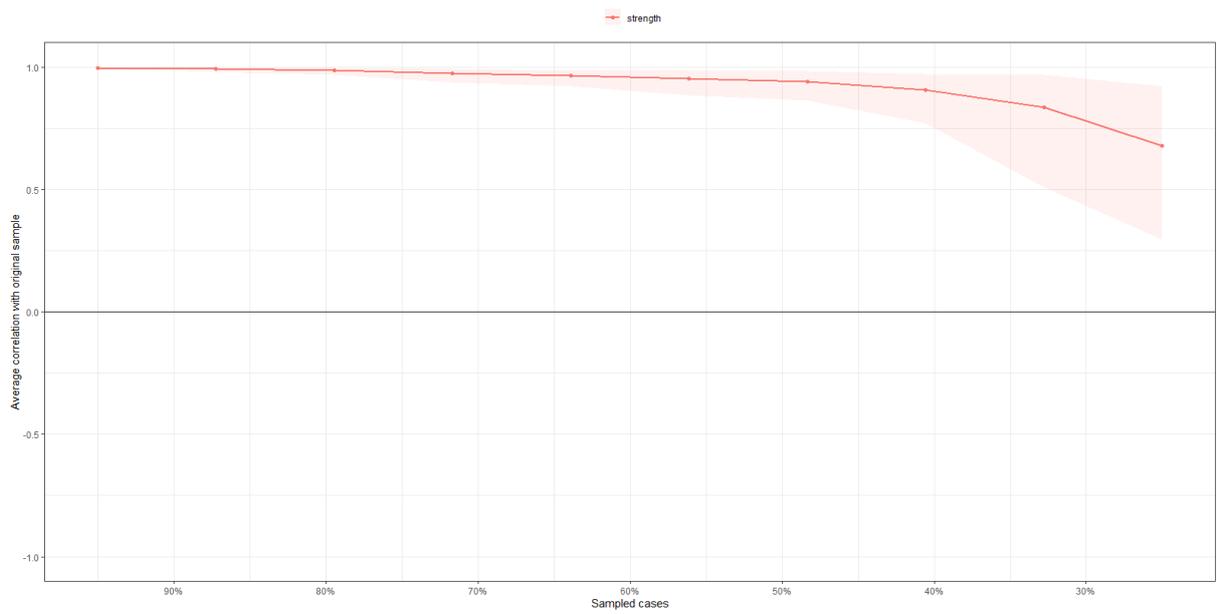
	Childhood maltreatment				P value
	25-32 N=727	32 – 40 N=815	40 - 50 N=718	50-125 N=787	
Social Phobia	15 (10-17)	14 (10-17)	15 (12-20)	14 (10-18)	0.30
Specific Phobia	12 (7-15)	15 (13-23)	17.5 (11-22)	13 (10-25)	0.06
GAD	17 (11-22)	16 (13-20)	17 (12-21)	16 (11-25)	0.97
Eating Disorders	17 (15-22)	18 (15-22)	17 (14-25)	16 (14-23)	0.73
Cannabis misuse	17 (15-19)	17 (15-20)	18 (16-20)	17 (15-20)	0.17
OCD	16 (11-20)	18 (10-22)	21.5 (16-30)	16 (13-23)	0.02
Panic Disorders	18 (15-21)	20 (15-34)	21 (15-32)	21 (15-30)	0.36
PTSD	21.5 (18-30)	24.5 (16-37)	18 (12-24)	17 (10-23)	0.01
Alcohol misuse	20 (17-30)	20 (16-28)	20 (17-30)	21 (16-30)	0.68
Agoraphobia	18 (14-37)	25 (19-40)	26.5 (18-31)	20 (17-32)	0.63
Suicide attempt	30 (21-42)	25.4 (19-37)	27.5 (20-37)	28 (18-40)	0.04
Bipolar Disorder	22 (18-28)	21 (17-28)	21 (17-28)	20 (16-26)	<b>p&lt;0.0001</b>

*CTQ: Childhood Trauma Questionnaire, OCD: Obsessive Compulsive Disorder, GAD: Generalized Anxiety Disorder, PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder.*

### Supplementary figure 1: Indices of centrality of the network



### Supplementary figure 2: stability coefficient of strength



### Résultats principaux :

La population était constituée de 3047 patients avec un trouble bipolaire. Les six comorbidités les plus fréquentes étaient les suivantes : tentative de suicide (39%), trouble d'usage d'alcool (25%), trouble d'usage de cannabis (19%), TCA (18%), TAG (15%) et phobie sociale (14%). La plupart des comorbidités se déclaraient avant la survenue du TB, à l'exception des tentatives de suicide et de l'agoraphobie qui survenaient après le TB. La plupart des comorbidités survenaient entre 15 et 20 ans, soit avant l'âge médian de survenue du TB.

Dans cet échantillon de patients avec TB, la présence des traumatismes dans l'enfance, et leur sévérité, étaient significativement associées à des comorbidités anxieuses et addictives plus fréquentes et plus actives. A l'exception de la phobie spécifique, toutes les comorbidités étaient observées plus fréquemment au sein du groupe de patients aux antécédents de TE les plus sévères, c'est-à-dire dans le quartile le plus élevé de CTQ. Cette association était particulièrement significative ( $p < 0.0001$ ) pour le TAG, les TCA, l'ESPT, le trouble panique, les TS et le mésusage d'alcool. Dans ce quartile de CTQ le plus élevé, 54% des sujets avaient déjà réalisé une TS, tandis que 35% avaient présenté un mésusage d'alcool et qu'un quart d'entre eux présentait un TCA ou un mésusage de cannabis à un moment de leur vie. Dans ce même groupe, la présence de comorbidités anxieuses ou addictives actives au cours du dernier mois était plus fréquente (hormis pour la phobie spécifique).

Sur la « heatmap » présentée dans l'article (Figure 2), les rectangles rouge clair et rouge foncé représentent les associations significatives avec une valeur de  $p < 0.001$  entre les sous-types de TE et les comorbidités psychiatriques. L'abus émotionnel était le seul sous-type de trauma associé avec le mésusage de cannabis, les TCA et la phobie spécifique. Les abus émotionnel et sexuel étaient tous les deux associés au trouble d'usage de l'alcool. L'ESPT était associé uniquement à l'abus sexuel. Les tentatives de suicides étaient la seule comorbidité psychiatrique associée à une large variété de traumatismes (abus émotionnel, sexuel et physique et négligence physique).

La coexistence possible de différents sous-types de traumatismes entre eux et de différentes comorbidités psychiatriques entre elles chez un même sujet, nous a conduit à réaliser une analyse de réseaux présentée sur la Figure 3 de l'article ci-dessus, afin de visualiser les liens

entre les sous-types de traumatismes et les comorbidités psychiatriques (méthodologie décrite dans la section matériel et méthodes). La négligence physique étant associée à une seule comorbidité, n'était pas incluse dans cette analyse. Le trouble panique et l'agoraphobie étaient regroupés en une seule catégorie pour plus de clarté de la représentation graphique.

Le graphe résultant de l'analyse de réseaux nous a permis d'identifier une première communauté (en rouge) qui regroupait les trois sous-types d'abus et les TS, une deuxième communauté (en bleu) qui incluait uniquement les troubles d'usage d'alcool et de cannabis, et une troisième communauté (en vert) qui incluait tous les troubles anxieux et les TCA. Il existait peu de liaisons directes entre les communautés 1 et 2. L'ESPT avait de forts indices de force, d'interconnexion et de proximité, suggérant que l'ESPT est très central dans le réseau. L'abus émotionnel avait également un indice élevé pour ces 3 paramètres, ce qui signifie qu'il est hautement connecté aux autres variables du réseau.

Finalement, les maltraitances dans l'enfance ne modifiaient pas la séquence d'apparition des comorbidités (âges de début), à l'exception de l'ESPT qui survenait plus tôt chez les individus aux antécédents d'abus sexuels dans l'enfance. Cependant, les individus avec la plus forte exposition aux traumatismes dans l'enfance présentaient une accumulation plus rapide de multiples comorbidités précédant le début du TB par rapport aux individus non-exposés.

### Discussion

Cette étude, réalisée sur un nombre important de patients, a permis de préciser les associations entre comorbidités psychiatriques et TE dans les troubles bipolaires. Le sous-type le plus associé à la prévalence vie entière des comorbidités est l'abus émotionnel, puis dans une moindre mesure les abus sexuels et physiques. Le score total de CTQ n'est pas associé à une diminution de l'âge de survenue des comorbidités, mais à une accumulation plus rapide avant le début des TB. La sévérité des TE est également associée à des comorbidités plus actives par la suite. L'analyse de réseaux réalisée illustre que les associations entre abus et trouble d'usage des substances pourraient être en partie médiées par les troubles anxieux.

Cette étude apporte plusieurs résultats importants. Dans un premier temps, elle conforte les résultats de précédentes méta-analyses portant sur la prévalence vie-entière élevée des comorbidités psychiatriques et des TS dans le TB (Di Florio et al. 2014; Nabavi et al. 2015; Hunt et al. 2016; Dong et al. 2019). En plus de répliquer ces données de la littérature, cette étude apporte plusieurs résultats nouveaux.

Tout d'abord, les TE étaient associés non seulement avec la présence vie-entière de nombreuses comorbidités, mais aussi avec la persistance et la chronicité des symptômes cliniques pour la plupart d'entre elles. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par l'étude NESDA (Netherlands Study of Depression and Anxiety) qui suggère que les TE sont associés à une persistance plus fréquente et une chronicité des troubles chez les adultes avec troubles anxieux (Kuzminskaite et al. 2021).

De plus, cette étude fournit des analyses détaillées d'association entre les comorbidités psychiatriques et les sous-types de traumas. Parmi les sous-types, l'abus émotionnel semble être le facteur de risque le plus important (pour le mésusage de cannabis, les TCA, la phobie spécifique), parfois en association avec l'abus sexuel (pour le mésusage d'alcool) ou en association avec d'autres sous-types de TE (pour les TS). Cela suggère que l'abus émotionnel joue un rôle central dans le risque de développer des comorbidités psychiatriques. Ces résultats sont confirmés par l'analyse de réseau. Sur le plan clinique, nos résultats impliquent par exemple qu'il est pertinent de rechercher les comorbidités anxieuses chez les patients avec TB et mésusage d'alcool ou cannabis, car celles-ci semblent agir comme médiateurs entre le TB et le trouble d'usage de substance, comme suggéré par l'analyse de réseau.

Enfin, le fait d'avoir subi des maltraitances dans l'enfance, en particulier des abus, n'est pas corrélé à un âge de début plus précoce des troubles psychiatriques comorbides dans notre cohorte. En revanche, chez ces patients avec trouble bipolaire présentant un score important de CTQ, l'accumulation des comorbidités psychiatriques et addictologiques (alcool et cannabis) est plus rapide avant le début du TB.

Plusieurs limites doivent être mentionnées. Toutes les caractéristiques notamment la prévalence vie-entière, l'âge de début des troubles et les TE ont été obtenues de façon

rétrospective, et sont potentiellement soumises à des biais de mémorisation et des tendances à la sur- ou sous-estimation. L'échelle CTQ présente plusieurs limites déjà mentionnées dans ce travail de thèse. Enfin, la représentativité de l'échantillon peut être questionnée du fait que les individus avec des taux très élevés ou très faibles de comorbidités psychiatriques étaient possiblement moins susceptibles d'être adressés dans le réseau des centres experts, et donc inclus dans cet échantillon, car insuffisamment stabilisés (pour les premiers mentionnés) ou ne nécessitant pas d'avis spécialisé dans un centre universitaire tertiaire (pour les seconds).

## 9.2 Etudes moléculaires

### Introduction

Nous avons choisi d'étudier 3 systèmes de gènes d'intérêt, du fait de leur implication probable dans la physiopathologie du trouble bipolaire, et parce que les traumatismes dans l'enfance ont été suggérés comme ayant un retentissement sur ces systèmes en termes de niveau d'expression génique. Nos études se sont donc focalisées sur l'axe HPA de réponse au stress, le système circadien et l'axe des neurotrophines dont le BDNF.

Axe HPA : Comme décrit plus haut, l'axe HPA a été suggéré comme un des axes dont l'expression génique est susceptible d'être altérée suite à des traumatismes dans l'enfance, sans que les altérations biologiques ne soient décrites précisément. Des données de la littérature rapportent également une dysrégulation de l'axe HPA dans le TB, avec notamment des niveaux de cortisol significativement augmentés comparativement à des populations contrôles, possiblement en lien avec les traumatismes dans l'enfance. Dès lors, il nous semblait pertinent d'étudier l'expression de gènes-clés de l'axe HPA chez des patients avec TB et de tester dans quelle mesure le fait d'avoir vécu des TE, et la sévérité des TE, modifiaient l'expression absolue et/ou relative de certains transcrits de ce réseau de gènes, connu comme l'axe de réponse au stress.

Gènes circadiens : Des études ont suggéré que le TB pourrait être une pathologie de l'horloge biologique (Milhiet et al. 2014). Dans le TB, le sommeil, sa durée, son architecture sont très fréquemment perturbés, même lorsque les patients sont euthymiques. Des revues et méta-analyses basées sur des résultats d'actigraphie, du PSQI (décrit plus haut) ou encore d'échelles mesurant la préférence de phase (Melo et al. 2017), ont mis en lumière les anomalies suivantes chez les patients avec TB : différences significatives concernant le délai d'endormissement, la durée du sommeil, les réveils nocturnes, la qualité du sommeil, ainsi qu'une activité décréue dans la journée par rapport aux sujets contrôles (Geoffroy et al. 2015; De Crescenzo et al. 2017). Les plaintes les plus fréquentes chez les patients présentant un TB concernent l'insomnie, suivie par l'hypersomnie, les cauchemars, les difficultés à trouver le sommeil ou le maintenir, et la mauvaise qualité de sommeil (Steardo et al. 2019). Plusieurs anomalies du rythme circadien ont également été rapportées dans la bipolarité, telles que le

retard de phase (Steinan et al. 2016) ou l'irrégularité du rythme veille/sommeil (Takaesu 2018). Un chronotype vespéral est plus fréquemment retrouvé chez les individus avec TB (Lewis et al. 2019; Melo et al. 2017). Des études en population générale ont montré que lors d'évènements précoces traumatiques, dont les maltraitances, les individus rapportaient plus fréquemment des troubles du sommeil et/ou un sommeil de mauvaise qualité (Greenfield et al. 2011; Sullivan et al. 2019), qui persistaient après l'âge de 50 ans. Une revue systématique soulignait cette association entre TE et altérations du sommeil multiples à l'âge adulte (Kajeepeeta et al. 2015). D'après ces données, nous formulons l'hypothèse que les TE affectent le niveau d'expression des gènes du système circadien chez les patients avec TB. C'est pourquoi nous avons étudié les associations entre TE, qualité du sommeil, et le niveau d'expression d'un ensemble de gènes clefs de l'horloge circadienne.

Axe des neurotrophines dont le BDNF: Comme nous l'avons évoqué plus haut dans l'introduction, les taux sériques de BDNF sont altérés suite à des traumatismes avec des niveaux de méthylation plus élevés par exemple chez les patients présentant un ESPT (Kim et al. 2017). Le polymorphisme Val66Met du gène *BDNF* pourrait également jouer un rôle de modérateur dans les liens entre traumas dans l'enfance et régulation des émotions (Bîlc et al. 2018). Dans le trouble bipolaire également, plusieurs études suggèrent que le *BDNF* et plus largement des perturbations dans la plasticité cellulaire cérébrale, joueraient un rôle dans la survenue du TB (Post 2007; Soeiro-de-Souza et al. 2012). Des taux sériques significativement plus bas de *BDNF* sont retrouvés chez les individus ayant subi des traumas dans l'enfance, qu'il existe ou non un trouble psychiatrique caractérisé (Aas et al. 2019). Les TE sont associés à des taux sériques plus bas de *BDNF* chez les sujets sains, et cette diminution était plus marquée chez les individus présentant un TB (Benedetti et al. 2017). Enfin, une étude chez 200 femmes montrait un taux sérique de *BDNF* significativement abaissé chez les contrôles en cas d'antécédent d'abus sexuel, et chez les femmes avec un trouble psychiatrique lors d'antécédent d'abus émotionnels (Dias de Castro Bins et al. 2020).

## Résultats

L'expression génique des gènes candidats a été quantifiée dans des échantillons d'ARN de lignées lymphoblastoïdes pour un nombre variable de patients selon les axes biologiques étudiés en fonction des différents échantillons disponibles au moment des analyses. La population utilisée pour les 3 études moléculaires était constituée de patients, caucasiens, euthymiques au moment de l'inclusion, atteint d'un trouble bipolaire de type 1 ou 2 selon les critères du DSM-IV, inclus dans la cohorte GAN décrite plus haut et évalués par le CTQ et le PSQI. Les données d'expression ont été mesurées chez 33 patients pour l'axe HPA, 52 patients pour le système circadien et 54 patients pour l'axe BDNF. Le tableau présenté ci-dessous détaille les caractéristiques de la population la plus large étudiée (N=54 pour l'axe du BDNF).

Tableau 5 : Population étudiée pour les analyses d'expression (N = 54)

	Moyenne (DS)	N (%)
<b>Variables socio-démographiques</b>		
Age	49.3 (13.8)	
Sexe (femmes)		32 (59.3%)
<b>Caractéristiques du Trouble Bipolaire</b>		
Trouble bipolaire de type 1		37 (68.5%)
Age de début	27.4 (9.58)	
Durée d'évolution de la maladie	21.73 (10.47)	
Nombre d'épisodes thymiques majeurs	7.0 (4.46)	
<b>Comorbidités</b>		
Tabagisme actif		21 (38.8%)
Trouble de l'usage d'alcool		13 (24.1%)
Indice de Masse Corporelle	25.21 (4.03)	
<b>Scores de maltraitance dans l'enfance</b>		
CTQ – score total	40.1 (11.4)	
CTQ – abus émotionnel	9.58 (4.21)	
CTQ – abus physique	6.10 (2.46)	
CTQ – abus sexuel	5.81 (1.80)	
CTQ – négligence émotionnelle	11.5 (4.98)	
CTQ – négligence physique	7.19 (2.86)	
Au moins un type d'abus		34 (62.9%)
Au moins un type de négligence		39 (72.2%)
<b>Mesure de la qualité du sommeil</b>		
PSQI – score total	5.47 (3.29)	

DS = déviation standard, CTQ: Childhood Trauma Questionnaire, PSQI : Pittsburg Sleep Quality Index, N: nombre d'individus

## **Childhood maltreatment and HPA axis gene expression in bipolar disorders: a gene network analysis**

D. Grillault Laroche <sup>1,2,\*</sup>, E. Curis <sup>3,4</sup>, F. Bellivier <sup>1,2</sup>, C. Nepost <sup>1</sup>, C. Courtin <sup>1</sup>, B. Etain<sup>1,2</sup>, C. Marie-Claire <sup>1</sup>

### **Affiliations**

<sup>1</sup> Unité INSERM UMR-S 1144 Optimisation thérapeutique en Neuropsychopharmacologie, 75006 Paris France

<sup>2</sup> AP-HP, GH Saint-Louis - Lariboisière-F. Widal, Pôle de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, 75475, Paris cedex 10, France.

<sup>3</sup> Laboratoire de Biomathématiques, EA 7537 BioSTM, Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris F-75006, France.

<sup>4</sup> Service de Bioinformatique et Information Médicale, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris F-75012, France.

\* Corresponding author: [diane.grillaultlaroche@aphp.fr](mailto:diane.grillaultlaroche@aphp.fr)

### **Abstract**

**Introduction:** Bipolar disorder (BD) is highly associated with childhood maltreatment (CM), the exposure to such early adversity being suggested to disrupt the expression of several biological pathways. This study aims at exploring associations between the mRNA levels of 9 HPA axis genes in lymphoblastoid cell lines from patients with BD according to their self-reported exposure to CM.

**Methods:** The sample consisted of 33 Caucasian patients with a diagnosis of BD type 1, assessed for the exposure to CM with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). Quantitative RT-PCR was performed on 9 transcripts of the HPA axis genes: *DGKH*, *FKBP5*, *NR3C1*, *SGK1*, *SGK2*, *SGK3*, *SKA2*, *STAT5A* and *UCN*. RT-qPCR data were analyzed using the method of disjoint gene networks with SARP.compo package for R.

**Results:** We found no associations between CTQ total score and amount of HPA axis transcripts neither in univariate analyses, nor with network analyses. Emotional abuse (EA) was associated with a significant decreased expression of two transcripts, *DGKH* ( $p = 0.009$ ) and *NR3C1* ( $p = 0.04$ ). This was confirmed by the disjoint network analysis, which showed that *NR3C1* and *DGKH* were expressed differently from the rest of the HPA axis network in presence of emotional abuse.

**Discussion:** To our knowledge, this is the first study that provides the analysis of a comprehensive set of HPA axis genes in BD according to the exposure to early life adversities. We suggest that emotional abuse altered similarly the expression of *NR3C1* and *DGKH*. Our results require further replication in independent larger samples.

**Key words:** bipolar disorder, childhood maltreatment, stress, gene expression, HPA axis, NR3C1

## 1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic and burdensome psychiatric condition that results from interactions between genetic and environmental risk factors. In this context, childhood maltreatment (CM) has been suggested as a major risk factor for developing BD (Monica Aas et al. 2016). All subtypes of CM (neglect or abuse) were reported more frequently and severely by patients with BD as compared to healthy controls, with a predominant role of emotional abuse (EA) (Palmier-Clauss 2016). Two thirds of the patients with BD reported multiple types of CM (Etain et al. 2010).

CM is suggested to modify the functioning of multiple biological pathways (hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, neurotransmission, immuno-inflammation, or neuroplasticity), but the associated biological disturbances remain poorly described. A meta-analysis of 41 studies focusing on the HPA axis alterations reported an association between BD and significantly increased levels of cortisol and HPA axis dysregulation. This has been suggested to be related to the exposure to environmental risk factors such as CM (Belvederi Murri et al. 2016). Nevertheless, findings on the association between CM and HPA axis disturbances remain relatively conflicting since the exposure to CM has been associated to both exaggerated and attenuated HPA axis activity. This heterogeneity might be explained by differences in the severity of CM and their unique or repetitive nature (Tyrka et al. 2016).

Among genes involved in the HPA axis, *NR3C1*, encoding for the glucocorticoid receptor (GR), has been the most widely studied in association with CM. Indeed, CM has been associated with a lower expression of *NR3C1* in leukocytes (Bustamante et al. 2016), these results being consistent with a decreased mRNA levels of *NR3C1* in the hippocampus of suicide victims who had been exposed to childhood abuse (McGowan et al. 2009). Furthermore, the expression level of *SGK1* (encoding for the glucocorticoid-inducible kinase 1) was found to be significantly increased in peripheral blood of depressed patients when exposed to CM (Anacker et al. 2013b).

We hypothesized that the level of CM in patients with BD was associated with differences in expression of genes involved in the HPA axis functioning. For this purpose, we measured the mRNA levels of nine HPA axis genes in lymphoblastoid cell lines from patients with BD according to their self-reported exposure to CM and using disjoint graph analyses.

## **2. Material and Methods**

**2.1 Study sample:** The sample consisted of 33 Caucasian euthymic patients with a diagnosis of BD type 1 according to DSM-IV criteria, from a multicentric cohort (Clinical Trials Number NCT02627404) that investigated the genetic and environmental factors of vulnerability in BD. The ethical committee (Comité de Protection des Personnes - La Pitié-Salpêtrière hospital – Paris - France - reference: P111002-IDRCB2008-AO1465-50) approved the study. All participants provided written informed consent prior to inclusion. Details on inclusion and exclusion criteria have been described previously (Etain et al. 2010).

The exposure to CM was assessed with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) that characterizes the presence and severity of five subtypes of CM: emotional abuse (EA), emotional neglect (EN), physical abuse (PA), physical neglect (PN) and sexual abuse (SA) (D. P. Bernstein et al. 1994). The CTQ also generates a total score that is recommended to be used as a continuous variable reflecting the global exposure to CM (range 25-125).

**2.2 Biological sample preparation:** Lymphoblastoid cell lines (LCLs) were cultured in RPMI-1640 medium containing 2 mM of L-glutamine, 10 % fetal bovine serum and 1 % penicillin/streptomycin (Life Technologies, France) in a 5 % CO<sub>2</sub> humidified incubator at 37 °C. LCLs were seeded at 2×10<sup>5</sup> cells/ml. After 4 days, cells were harvested for RNA isolation. Total RNA was extracted from 5×10<sup>6</sup> cells pellets using the miRNeasy Mini Kit according to the manufacturer's protocol (QIAGEN, France) and quantified with a NanoDrop One spectrophotometer (ThermoFisher Scientific, France). Total RNAs were stored at -80 °C until processing.

### **2.3. Quantitative RT-PCR:**

1 µg of total RNA was reverse transcribed, in a final volume of 25 µl, using the iScript™ Reverse Transcription Supermix following the manufacturer's protocol (Bio-Rad laboratories, France). After reverse transcription, cDNAs were stored at -20 °C. Custom designed 384 wells Prime PCR plates were used. Plates were pre-plated with 16 genes of the HPA pathways and 5 reference genes (Bio-Rad laboratories, France; supplementary Table A).

SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix (Bio-Rad laboratories) was used for amplification following the manufacturer's instructions. The amplification was performed on a 7900HT instrument (Thermofischer). The specificity of PCR products was verified using a melting curve analysis step. Assays were carried out in duplicate. *GAPDH*, *SDHA* and *HPRT1* were selected as reference genes using built-in GeNorm analysis of the CFX Maestro software (Biorad). Baseline correction and threshold setting were performed using automatic calculation. Expression levels of 7 genes (*CRH*, *CRHBP*, *CRHR1*, *CRHR2*, *UCN2*, *UCN3*, and

*NR3C2*) were too low to be analyzed. We studied the expression of the 9 following genes: *DGKH, FKBP5, NR3C1, SGK1, SGK2, SGK3, SKA2, STAT5A and UCN*.

#### 2.4. Statistical analyses:

All analyses were performed using R version 3.5.1. RT-qPCR data were analyzed using the method of disjoint graphs gene networks, described in (Curis et al. 2019), as implemented in the SARP.compo package version 0.9.0 for R. Briefly, all pairwise gene expression ratios are compared between two conditions, using a Student test on log-transformed ratios. A graph is built using these tests results: each node is a gene, and two nodes are linked if the corresponding ratio does not change significantly between the two conditions. Difference in gene expression is then defined as disjoint sets of genes. To ensure a Type I error of incorrectly observing a disconnected graph less than 5 %, the individual cut-off for a given ratio was set to 0.23 based on 5 000 simulations (14 nodes, for two groups of 16 and 17 subjects respectively; simulation results: 95 % confidence interval [0.2395; 0.2610]). Here the conditions being studied in association with gene expression were: 1) the global level of CM measured by the quantitative total score of the CTQ and 2) the presence of CM subtypes based on the binary classification of severity, using the cut-offs for “absent or low CM” versus “moderate or severe CM” as described in (D. P. Bernstein et al. 1994).

### **3. Results**

All patients (n=33) presented with a BD type 1 diagnosis, with a mean age of onset of BD around 28 years, and a mean duration of illness around 19 years. They were mainly women (57.6%). The mean CTQ total score was 40,33 +/- 12,04 (range: 25-83) corresponding to a mild exposure to CM. When considering the presence of CM subtypes (defined by a moderate or severe levels), we observed the following frequencies: EN= 24 %, EA= 15 %, PN= 27 %, PA= 9 % and SA= 9 %. Further details are given in supplementary Table B.

Supplementary Table B: Clinical characteristics of the population (n=33)

<b>Variables</b>	<b>(N /%)</b>		
Sex	Women = 19 (57.6%)	Men = 14 (42.4%)	
Bipolarity Type	BD 1 = 33 (100%)	BD 2 = 0 (0%)	
Smoking	Yes = 17 (51,5%)	No = 16 (50,5%)	
Lithium	Yes = 25 (75,8%)	No = 7 (21,2%)	
Antidepressant	Yes = 9 (27,3%)	No = 23 (69,7%)	
Anticonvulsivant	Yes = 12 (36,4%)	No = 20 (60,6%)	
APA	Yes = 9 (27,3%)	No = 23 (69,7%)	
Neuroleptics	Yes = 3 (9,1%)	No = 29 (87,9%)	
<b>Variables</b>	<b>Minimum</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Maximum</b>
CTQ Total score	25	40.33 (+/- 12.04)	83
CTQ EA	5	8.55 (+/- 3.89)	20
CTQ EN	5	11.8 (+/- 4.78)	22
CTQ PA	5	6.33 (+/- 3.26)	21
CTQ PN	5	7.97 (+/- 3.06)	17
CTQ SA	5	5.73 (+/- 2.44)	18
Age at inclusion	22	47.36 (+/- 10.67)	65
Age of onset	14	28.21 (+/- 9.84)	52
Duration of illness	4	19.15 (+/- 10.30)	41
Depressive episodes	0	4.32 (+/- 2.62)	10
Manic episodes	0	2.74 (+/- 2.72)	14
Suicide Attempts	1	2.13 (+/- 1.41)	5
BMI	19.4	25.87 (+/- 3.54)	32.2

APA : Atypical Antipsychotic Agents, BMI : Body Mass Index, CTQ : Childhood Trauma Questionnaire, EA : Emotional Abuse, EN : Emotional Neglect, PN : Physical Neglect ; PA : Physical Abuse ; SA : Sexual Abuse

We first explored the association between the global level of childhood maltreatment and levels of transcripts. We found no correlations between CTQ total score and amount of HPA axis transcripts (see correlogram in Supplementary Figure A). This was then confirmed by the network analysis using SARP.compo (with the CTQ total score as a continuous variable) that did not show any association between the CTQ total score and any of the expression level of the genes (Figure A.1).

We then explored the five trauma subtypes. Since only 3 patients (9 %) had a “moderate or severe” SA or PA, analyses using these two scores were considered as unreliable. Hence, PA and SA were not further investigated. Using Wilcoxon rank tests, we found no differences of transcripts levels according to the presence/absence of EN or PN (data available on request). For EA, the univariate analyses using Wilcoxon rank tests (see Table A) identified a decreased expression of two transcripts, *DGKH* ( $p = 0.009$ ) and *NR3C1* ( $p = 0.04$ ), in presence of a moderate or severe score of EA.

Table A: Associations between emotional abuse and the level of transcripts of HPA axis genes

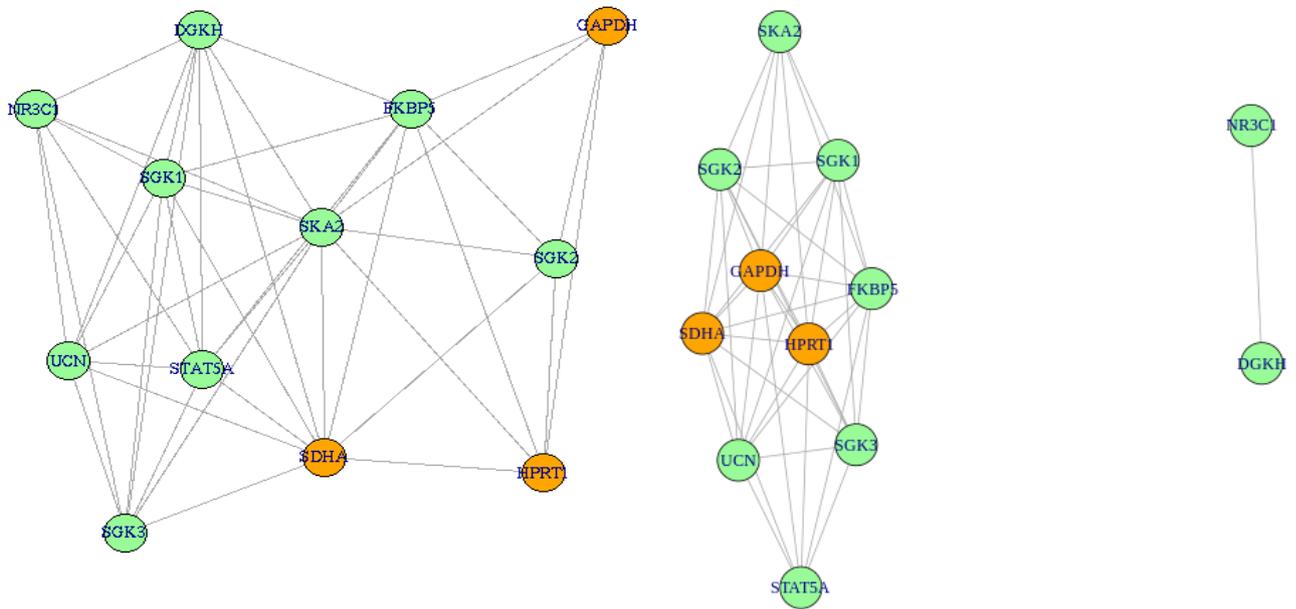
Gene	Mean $\Delta$ Cq EA- (+/-SD)	Mean $\Delta$ Cq EA+ (+/-SD)	P *
<b>DGKH</b>	1.20 (+/- 1.39)	3.52 (+/- 2.89)	<b>0.009</b>
<b>FKBP5</b>	0.34 (+/- 0.20)	0.38 (+/- 0.17)	0.44
<b>NR3C1</b>	3.71 (+/- 11.44)	8.47 (+/- 9.09)	<b>0.04</b>
<b>SGK1</b>	0.65 (+/- 0.39)	0.55 (+/- 0.38)	0.71
<b>SGK2</b>	0.79 (+/- 0.64)	1.23 (+/- 0.79)	0.30
<b>SGK3</b>	0.61 (+/- 0.30)	0.57 (+/- 0.47)	0.51
<b>SKA2</b>	1.08 (+/- 0.62)	1.96 (+/- 1.06)	0.12
<b>STAT5A</b>	0.84 (+/- 0.24)	0.97 (+/- 0.26)	0.15
<b>UCN</b>	0.85 (+/- 0.25)	0.75 (+/- 0.12)	0.30

\*Wilcoxon rank tests

Finally, for EA (used as dichotomous variable), we confirmed the results of the univariable analysis by a disjoint graphs network analysis that showed two groups of genes being differently co-expressed in presence of EA (Figure A.2). The smallest group consisted of *NR3C1* and *DGKH* genes that, in presence of EA, were not co-expressed anymore (i.e. excluded from the network) with the other HPA axis genes. Dendograms are shown on supplementary Figure B.

No further covariate (age, BMI ...) was included in the graph analysis since we identified no association between EA and potential confounders (see Supplementary Table C for details).

Figure A: Concordance graph made from co-expression data of HPA axis genes relative expression, showing changes with childhood trauma (A1: quantitative CTQ Total score and A2: Emotional Abuse in 2 classes of severity).



A.1

A.2

#### 4. Discussion

This study investigated for the first time the association between CM, and more specifically emotional abuse, on the expression levels of nine genes of the HPA axis in lymphoblastoid cell lines of euthymic patients with BD. The gene expression covariation network analysis identified, in presence of EA, a modified co-expression of *DGKH* and *NR3C1*, as compared to other genes of the HPA axis. According to the univariate analyses, we know that this modification corresponds to a decreased co-expression of the two transcripts.

This study reinforces and extends the previous literature suggesting an association between CM and alterations of HPA axis gene expression. One strength of this study is to use disjoint graph analysis of a comprehensive set of HPA axis genes, and not only focusing on a single gene. Interestingly, these results are consistent with the literature investigating methylation of HPA axis genes in association with CM. Indeed, several independent studies have reported differential methylation of *NR3C1* (mostly in the sense of hypermethylation) in presence of CM leading to transcriptional silencing (Watkeys et al. 2018).

Another strength of this study is to provide a disentanglement of CM, this being feasible thanks to the use of the CTQ. Indeed, a finding of our study is that the total score of CM did not seem to influence HPA genes expression, whereas EA did. This observation deserves several comments. First, a global measure of CM may not be specific or precise enough, or too noisy, to identify the biological correlates. Second, emotional abuse, even if considered as a possible “low-grade” CM (as compared to PA and SA) may be enough to alter biological systems. This result is parallel to those concluding that the effect of EA in BD was particularly robust (Palmier-Clauss 2016). Third, we cannot exclude also possible contributions of SA and PA but these were not investigated here due to the small number of patients having been exposed. Therefore, further studies are required to extend this disentanglement.

This study has several limitations. First, we included a small number of participants, leading to potential false negative results. The small sample size also implies that we have not been able to use other subtypes of CM in the analyses since the number of moderate to severe CM was too low. Second, the assessment of CM has been made using a self-report questionnaire. Although validated in clinical and non-clinical samples, the CTQ may lead to biases in under or over-reporting CM. Furthermore, the CTQ does not provide the chronology and repetitive nature of the different CM subtypes an individual has been exposed to. Third, RT-qPCR was performed on lymphoblastoid cell lines, which might not correspond to the mechanisms at stake in the brain. Nevertheless, considering the difficulties to assess brain samples in patients, lymphoblastoid cell lines have been proposed as a good model for the identification of biomarkers of brain diseases (Wheeler et al. 2012). Finally, our results were based on association tests that cannot lead to infer causality.

In conclusion, the joint graph analysis of a set of nine genes involved in the HPA axis functioning suggested a decreased co-expression of *DGKH* and *NR3C1* in association with emotional abuse in euthymic patients with BD. Further studies would be required to elucidate the causal relationships between the exposure to CM and HPA axis dysregulation in BD.

#### CRediT authorship contribution statement

D. Grillault Laroche: Formal analysis, Writing - original draft

E. Curis: Formal analysis,

F. Bellivier: Writing -review & editing

C. Nepost: Methodology

C. Courtin: Methodology

B. Etain: Conceptualization, Funding acquisition, Writing -review & editing

C. Marie-Claire: Conceptualization, Writing -review & editing

### Declaration of Competing Interest

The authors report no financial affiliation or other relationship relevant to the subject matter of this article.

### Acknowledgements

This work was supported by INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Research Protocol C0829), Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Research Protocol GAN12). This research was also supported by the “Investissements d’Avenir” program managed by the ANR (Agence Nationale de la Recherche) under reference ANR-11-IDEX-0004 and Fondation FondaMental (RTRS Santé Mentale).

We thank INSERM and Labex BioPsy for the PhD funding (Poste Accueil) to DGL.

Supplementary Table C: Associations between clinical variables and emotional abuse (2 classes of severity)

<b>Categorical variables *</b>	<b>N EA- (%)</b>	<b>N EA+ (%)</b>	<b>P values</b>
Sex (women)	53.57 %	80 %	0.36
Smoking status (yes)	53.57 %	40 %	0.65
Lithium (yes)	77.78 %	80 %	0.99
Antidepressant (yes)	29.63 %	20 %	0.99
Anticonvulsivant (yes)	33 %	60 %	0.43
APA (yes)	29.63 %	20 %	0.99
Neuroleptics (yes)	33.3 %	66.7%	0.06
<b>Continuous variables **</b>	<b>Mean EA- (+/- SD)</b>	<b>Mean EA+ (+/- SD)</b>	<b>P values</b>
Age at inclusion	47.82 (+/-10.69)	46.60 (+/- 11.71)	0.61
Age of onset	28.18 (+/- 10.37)	27.20 (+/- 6.90)	0.86
Duration of illness	18.93 (+/- 10.29)	19.40 (+/- 11.61)	0.91
BMI	25.74 (+/- 3.32)	26.58 (+/- 4.96)	0.72

\* Fischer exact test for categorical variables, and \*\* Wilcoxon for continuous variables

### References

Aas, Monica, Chantal Henry, Ole A. Andreassen, Frank Bellivier, Ingrid Melle, et Bruno Etain. 2016. « The Role of Childhood Trauma in Bipolar Disorders ». *International Journal of Bipolar Disorders* 4 (1): 2.

Anacker, Christoph, Annamaria Cattaneo, Ksenia Musaelyan, Patricia A. Zunszain, Mark Horowitz, Raffaella Molteni, Alessia Luoni, et al. 2013. « Role for the Kinase SGK1 in Stress, Depression, and Glucocorticoid Effects on Hippocampal Neurogenesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (21): 8708-13.

Belvederi Murri, Martino, Davide Prestia, Valeria Mondelli, Carmine Pariante, Sara Patti, Benedetta Olivieri, Costanza Arzani, et al. 2016. « The HPA Axis in Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Psychoneuroendocrinology* 63 (janvier): 327-42.

Bernstein, D. P., L. Fink, L. Handelsman, J. Foote, M. Lovejoy, K. Wenzel, E. Sapareto, et J. Ruggiero. 1994. « Initial Reliability and Validity of a New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect ». *The American Journal of Psychiatry* 151 (8): 1132-36.

Bustamante, Angela C., Allison E. Aiello, Sandro Galea, Andrew Ratanatharathorn, Carol Noronha, Derek E. Wildman, et Monica Uddin. 2016. « Glucocorticoid Receptor DNA Methylation, Childhood Maltreatment and Major Depression ». *Journal of Affective Disorders* 206: 181-88.

Curis, Emmanuel, Cindie Courtin, Pierre Alexis Geoffroy, Jean-Louis Laplanche, Bruno Saubaméa, et Cynthia Marie-Claire. 2019. « Determination of Sets of Covariating Gene Expression Using Graph Analysis on Pairwise Expression Ratios ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 35 (2): 258-65.

Etain, Bruno, Chantal Henry, Frank Bellivier, Flavie Mathieu, et Marion Leboyer. 2008. « Beyond Genetics: Childhood Affective Trauma in Bipolar Disorder ». *Bipolar Disorders* 10 (8): 867-76.

Etain, Bruno, Flavie Mathieu, Chantal Henry, Aurélie Raust, Isabelle Roy, Anne Germain, Marion Leboyer, et Frank Bellivier. 2010. « Preferential Association between Childhood Emotional Abuse and Bipolar Disorder ». *Journal of Traumatic Stress* 23 (3): 376-83.

Jaworska-Andryszewska, Paulina, et Janusz Rybakowski. 2016. « Negative Experiences in Childhood and the Development and Course of Bipolar Disorder ». *Psychiatria Polska* 50 (5): 989-1000.

McGowan, Patrick O., Aya Sasaki, Ana C. D'Alessio, Sergiy Dymov, Benoit Labonté, Moshe Szyf, Gustavo Turecki, et Michael J. Meaney. 2009. « Epigenetic Regulation of the Glucocorticoid Receptor in Human Brain Associates with Childhood Abuse ». *Nature Neuroscience* 12 (3): 342-48.

Tatham, Erica L., Rajamannar Ramasubbu, Ismael Gaxiola-Valdez, Filomeno Cortese, Darren Clark, Bradley Goodyear, Jane Foster, et Geoffrey B. Hall. 2016. « White Matter Integrity in Major Depressive Disorder: Implications of Childhood Trauma, 5-HTTLPR and BDNF Polymorphisms ». *Psychiatry Research* 253 (juillet): 15-25.

Tyrka, Audrey R., Kathryn K. Ridout, et Stephanie H. Parade. 2016. « Childhood Adversity and Epigenetic Regulation of Glucocorticoid Signaling Genes: Associations in Children and Adults ». *Development and Psychopathology* 28 (4pt2): 1319-31.

Watkeys, Oliver J., Kyle Kremerskothen, Yann Quidé, Janice M. Fullerton, et Melissa J. Green. 2018. « Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) DNA Methylation in Association with Trauma, Psychopathology, Transcript Expression, or Genotypic Variation: A Systematic Review ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 95: 85-122.

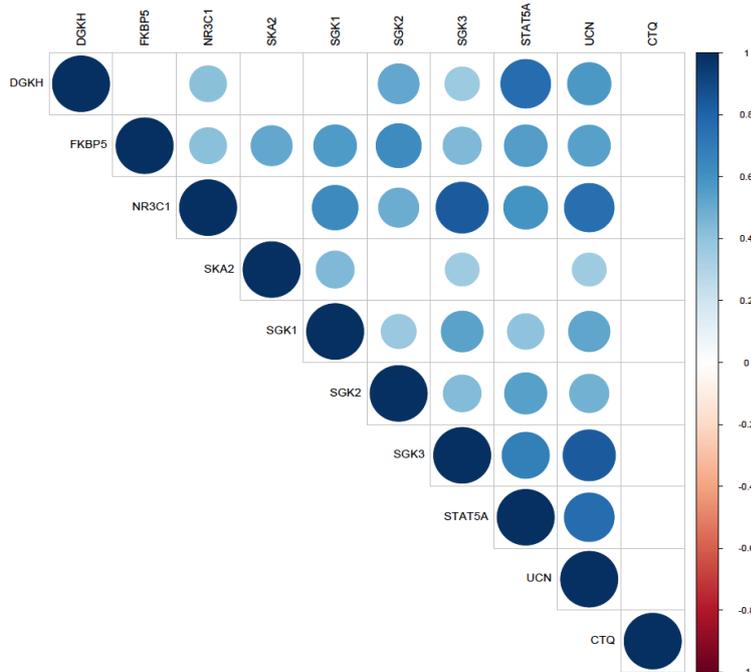
Wheeler, Heather E., et M. Eileen Dolan. 2012. « Lymphoblastoid Cell Lines in Pharmacogenomic Discovery and Clinical Translation ». *Pharmacogenomics* 13 (1): 55-70.

## Résultats principaux

L'échantillon était constitué de 33 patients caucasiens ayant reçu un diagnostic de TB de type 1 selon le DSM-IV, parmi les 54 de la population décrite plus haut. Neuf transcrits ont été conservés pour l'analyse, parmi les 16 gènes candidats étudiés, car ils étaient suffisamment exprimés. Les amorces utilisées pour amplifier les gènes de l'axe HPA sont présentées dans le tableau 2 (dans la section matériel et méthodes).

En étudiant les liens entre le score total du CTQ et niveau d'expression des transcrits, nous n'avons pas retrouvé d'association significative, comme le montre le corrélogramme ci-dessous :

**Figure 5 :** Corrélogramme du score de CTQ Total et d'expression des transcrits de l'axe HPA



En bleu, une corrélation positive, en rouge une corrélation négative. Plus l'association est importante, plus la taille du cercle est grande.

Comme le montrent le tableau et les figures de l'analyse de réseau d'expression de gènes contenus dans l'article ci-après, en cas d'abus émotionnel (modéré ou sévère), les analyses univariées nous ont permis d'identifier une expression significativement diminuée de 2 transcrits : *DGKH* ( $p = 0.009$ ) et *NR3C1* ( $p = 0.04$ ). Ces résultats étaient confirmés par l'analyse de réseau d'expression de gènes, qui montrait que *DGKH* et *NR3C1* étaient graphiquement

« éjectés » du réseau, formant un sous-ensemble distinct du groupe formé par les 7 autres transcrits (et les 3 gènes de référence). Ce résultat indique que la modulation de leur expression par les abus émotionnels était distincte de celles des autres gènes testés. Nous n'avons pas inclus de co-variables car aucune association significative n'était retrouvée entre le score d'abus émotionnels et les potentiels facteurs confondants. Cette étude renforce les données de la littérature qui suggèrent un lien entre TE et les altérations de l'expression de certains gènes de l'axe HPA.

### 9.2.2 Résultats pour le système circadien

*Article (publié dans Chronobiology International en mars 2021 )*

#### **Network of co-expressed circadian genes, childhood maltreatment and sleep quality in bipolar disorders**

D. Grillault Laroche <sup>1,2\*</sup>, E. Curis <sup>3,4</sup>, F. Bellivier <sup>1,2</sup>, C. Nepost <sup>1</sup>, G. Gross <sup>1,5,6</sup>, B. Etain<sup>1,2</sup>, C. Marie-Claire <sup>1</sup>

#### **Affiliations**

<sup>1</sup>Université de Paris, INSERM UMR-S 1144, Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie OTeN, F-75006 Paris, France.

<sup>2</sup> Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Hôpitaux Lariboisière-Fernand Widal, GHU APHP.Nord – Université de Paris, Paris, F-75010

<sup>3</sup> Université de Paris, Laboratoire de Biomathématiques, EA 7537 BioSTM, Faculté de Pharmacie de Paris, Paris F-75006, France.

<sup>4</sup> Service de Biostatistique et Information Médicale, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris F-75012, France.

<sup>5</sup> Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France.

<sup>6</sup> Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

**\* Corresponding author: [diane.grillaultlaroche@aphp.fr](mailto:diane.grillaultlaroche@aphp.fr)**

## **Abstract**

Bipolar disorder (BD) is a chronic and burdensome psychiatric disease, characterized by variations in mood and energy. The literature has consistently demonstrated an association between BD and childhood maltreatment (CM) and genetic variants of circadian genes have been associated with an increased vulnerability to develop BD. In this context, environmental factors such as CM may also contribute to the susceptibility to BD through alterations in the functioning of the biological clock linked to modifications of expression of circadian genes. In this study, we explored the associations between childhood maltreatment, sleep quality, and the level of expression of a comprehensive set of circadian genes in lymphoblastoid cell lines from patients with BD.

The sample consisted of 52 Caucasian euthymic patients with a diagnosis of BD type 1 or type 2. The exposure to CM was assessed with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and the sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index. We measured the expression of 18 circadian genes using quantitative RT-PCR: *ARNTL2*, *BHLHE40*, *BHLHE41*, *CLOCK*, *CRY1*, *CRY2*, *CSNK1D*, *CSNK1E*, *DBP*, *GSK3B*, *NPAS2*, *NR1D1*, *PER1*, *PER2*, *PER3*, *PPARGCIA*, *RORA* and *RORB*. Gene expression networks were analyzed with the disjoint graphs method.

Compared to the other investigated transcripts, *PPARGCIA* was the only one whose expression level was differentially affected in patients who have experienced CM and, more specifically, physical abuse. We observed no significant effects of the other CTQ subscores (emotional and sexual abuses, physical and emotional neglects), nor of the sleep quality on the network of circadian genes expression.

Although requiring replication in larger cohorts, the result obtained here is consistent with the hypothesis of an influence of CM exposure on circadian systems and highlights the importance of *PPARGCIA* in these processes.

## **Key words**

bipolar disorder, circadian gene, childhood trauma, childhood maltreatment, sleep, early life stress, expression

## Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic and burdensome psychiatric disease, characterized by variations in mood, energy, appetite, and sleep (Grande et al. 2016), which manifest by recurrent major depressive episodes and (hypo)manic episodes. Chronobiological models of BD have been recently proposed, according to which BD might be considered as a disease of the biological clock (Milhiet et al. 2014).

Abnormalities within the sleep and circadian systems have been suggested in BD, mainly based on findings from case-control studies using actigraphy that measures sleep/wake patterns, or using questionnaires that assess sleep quality such as the PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) or phase preference (Melo et al. 2017). Several meta-analyses of actigraphy data reported significant differences in sleep latency, sleep duration, sleep efficiency and wake after sleep onset (Geoffroy et al. 2015), as well as a decreased mean daily activity in euthymic individuals with BD as compared to healthy controls (De Crescenzo et al. 2017). The most widespread persistent sleep complaint in BD is insomnia, followed by hypersomnia, nightmares, difficulty falling asleep or maintaining sleep, and poor sleep quality (Steardo et al. 2019). Beyond these sleep parameters, several circadian abnormalities have also been reported such as a delayed sleep phase (Steinan et al. 2016), an irregularity of the sleep/wake rhythms and of social time cues (Takaesu and Yoshikazu 2018). An evening chronotype is also more frequent in individuals with BD as compared to controls (Lewis et al. 2019; Melo et al. 2017). These phenotypes represent major disruptions of sleep/wake circadian rhythms in BD and are observed during all phases of the disorder (acute episodes and remission period), therefore being considered as trait markers of BD.

The chronobiological models of BD postulate that biological abnormalities within the circadian system lead to alterations of sleep and circadian rhythms, then impact the neurotransmission in the central nervous system and, therefore, increase the likelihood of experiencing mood episodes. Several reviews of the literature have suggested that genetic variants of circadian genes are associated with an increased vulnerability to develop BD (Landgraf et al., 2014; Takaesu, 2018). Some studies have also suggested that some of these variants, for example, in *RORA*, *TIMELESS*, or *ASMT*, are associated with alterations of circadian or sleep parameters (Etain et al., 2012; Etain et al., 2014). Beyond the genetic sequence of circadian genes, environmental factors may also contribute to alterations in the

functioning of the biological clock through modifications of methylation and/or expression of circadian genes. Among these environmental factors, childhood maltreatment (CM) has been suggested to impact several biological systems, including the biological clock, pathways of inflammation, neuroplasticity, and HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis (Aas et al., 2016; Grillault Laroche et al., 2020).

In this context, the literature has consistently demonstrated an association between BD and CM (meta-analysis by (Palmier-Claus et al., 2016)), that is reported as frequent, multiple, and severe. CM also strongly influences the clinical expression of BD (Etain et al., 2010; Etain et al., 2013; Agnew-Blais and Danese, 2016), leading to more severe and complex clinical presentations, and a poorer prognosis. A history of emotional abuse during childhood has been associated with poor sleep quality measured with the PSQI in euthymic patients with BD (Aubert et al., 2016). This is consistent with studies in the general population suggesting associations between childhood abuse and sleep problems or poor sleep (Greenfield et al., 2011), or alterations of sleep duration even 50 y after adverse childhood experiences (ACE) (Sullivan et al., 2019). Some studies further reported that a greater number of childhood trauma exposures was associated with poorer diary- and actigraphy-measured sleep health in adulthood (Schafer and Bader, 2013; Brindle et al., 2018). Finally, a systematic review highlighted the association between ACE and sleep disturbances and multiple sleep disorders in adulthood (Kajeepeta et al., 2015).

Given these arguments, we suggest that childhood maltreatment may affect the functioning of the circadian system and the sleep quality in BD. Therefore, we aimed at studying the associations between childhood maltreatment, sleep quality, and the level of expression of a comprehensive set of circadian genes in lymphoblastoid cell lines from euthymic patients with BD. We selected 19 transcripts corresponding to the genes being expressed in the human mammalian biological clock within the suprachiasmatic nuclei located in the brain and thus play a key role in the regulation of circadian rhythms in humans (Yeung and Naef, 2018).

## **Experimental procedures**

### ***Participants***

The sample consisted of 52 Caucasian euthymic patients with a diagnosis of BD type 1 or type 2 according to DSM-IV criteria, from an on-going research protocol (Clinical Trials Number

NCT02627404) that investigated the genetic and environmental risk factors in BD. The ethical committee (Comité de Protection des Personnes – La Pitié-Salpêtrière Hospital – Paris – France) approved the study (reference: P111002-IDRCB2008-AO1465-50). All participants provided written informed consent prior to inclusion. This study conforms to the ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings (Portaluppi et al., 2010). Details on inclusion and exclusion criteria have been described previously (Etain et al., 2010). Briefly, to be included in the study, patients had to fulfill the following criteria: be between 18 and 65 y of age, have a diagnosis of BD type 1 or 2 according to DSM-IV criteria, be currently in remission (no acute episode in the last 12 weeks), be euthymic at inclusion (scores at the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) both < 8) and be able to provide an informed consent.

Exposure to CM was assessed with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) that generates a total score (range 25-125) that is used as a continuous variable and corresponds to the global exposure to CM (Bernstein et al., 1994). The CTQ also characterizes the presence and severity of five subtypes of CM: emotional neglect (EN), emotional abuse (EA), physical neglect (PN), physical abuse (PA), and sexual abuse (SA).

Sleep quality was assessed using the PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) (Buysse et al., 1989). The PSQI is the most common measure of sleep quality (Pilz et al., 2018). It is a self-report on subjective sleep quality assessed over the last 4 weeks, with several items that refer to sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication, and daytime dysfunction.

### ***Biological sample preparation***

Lymphoblastoid cell lines (LCLs) were cultured in RPMI-1640 medium containing 2 mM of L-glutamine, 1% penicillin/streptomycin (Life Technologies, France) and 10% fetal bovine serum (Capricorn scientific, Germany) in a 5% CO<sub>2</sub> humidified incubator at 37°C. LCLs were seeded at 4×10<sup>5</sup> cells/ml. After 4 days, cells were harvested for RNA isolation. Total RNA was extracted from 5×10<sup>6</sup> cells pellets using the miRNeasy Mini Kit according to the manufacturer's protocol (Qiagen, France) and quantified with a NanoDrop One spectrophotometer (ThermoFisher Scientific, France). According to the MIQE guidelines, total RNA with a concentration > 50 ng/μl and absorbance ratios at 260/280 nm between 1.8 and 2.1 were selected and stored at –80°C until processing.

### ***Quantitative RT-PCR***

One µg of total RNA was reverse transcribed, in a final volume of 25 µl, using the iScript™ Reverse Transcription Supermix following the manufacturer's protocol (Bio-Rad laboratories, France). After reverse transcription, cDNAs were stored at -20°C. Custom designed 384 wells Prime PCR plates were used. Plates were pre-plated with 19 genes of the circadian pathway (Bio-Rad laboratories, France; Supplementary Table 1). SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix (Bio-Rad laboratories) was used for amplification following the manufacturer's instructions. The amplification was performed on a CFX384 instrument (Bio-Rad laboratories). The specificity of PCR products was verified using a melting curve analysis step. Assays were carried out in duplicate. Three reference genes (*HSP90B1*, *GUSB*, and *HPRT1*) were also tested on the basis of previously published results (Curis et al., 2019b). Baseline correction and threshold setting were performed using automatic calculation in the CFX Maestro software (Bio-Rad laboratories). Expression levels of 1 gene (*TIMELESS*) were too low to be analyzed. Expression of the other 18 genes (*ARNTL2*, *BHLHE40*, *BHLHE41*, *CLOCK*, *CRY1*, *CRY2*, *CSNK1D*, *CSNK1E*, *DBP*, *GSK3B*, *NPAS2*, *NR1D1*, *PER1*, *PER2*, *PER3*, *PPARGC1A*, *RORA*, and *RORB*) was usable.

### ***Statistical analyses***

All analyses were performed using R version 3.6.0. The method of disjoint graphs was used for the gene expression networks. This method has been described in Curis et al. (Curis et al., 2019a) and implemented in the SARP.compo package version 0.9.0 for R. Briefly, all pairwise gene expression ratios are compared between two conditions, using a Student test for [two] independent samples on log-transformed ratios. A graph is built using these tests results: each node is a gene, and two nodes are linked if the corresponding ratio does not change significantly between the two conditions. Difference in gene expression is then defined as disjoint sets of genes. To ensure a Type I error of incorrectly observing a disconnected graph less than 5%, the individual cut-off for a given ratio was set to 0.25 based on 5 000 simulations (18 nodes, for 52 subjects; simulation results: 95 % confidence interval [0.2515; 0.3000]). Here, the condition studied in association with gene expression was the global level of CM measured by the quantitative total score of the CTQ and CTQ subscores for abuse and neglect, then the total score of the PSQI.

## Results

### *Participants*

Characteristics of the participants (n=52) are described in Table 1. Most patients were women (59.6%). The mean age at inclusion was 49.3 y. Most participants had a BD type 1 diagnosis (69.2 %). The mean age at onset of BD was around 27 y, and the mean duration of illness was around 22 y. The mean CTQ total score was  $40.1 \pm 11.4$  (range: 25-83). More specifically, 63.5 % of participants had been exposed to one or several types of abuses during childhood (EA, PA, and/or SA), and 71.2 % to one or two subtypes of neglects (EN and/or PN). The mean PSQI score was  $5.47 (\pm 3.29)$ , with 40.8% of the patients having a PSQI score  $> 5$ , which is indicative of poor sleep quality.

Table 1: Characteristics of the participants

	Mean (SD)	N (%)	Minimal value	Maximal value
<b><i>Socio-demographic variables</i></b>				
Age (years)	49.3 (13.8)		23.6	73.8
Sex (women)		31 (59.6%)		
<b><i>Characteristics of Bipolar Disorder</i></b>				
Bipolar Disorder type 1		36 (69.2%)		
Age at onset (years)	27.4 (9.58)		16	52
Duration of the illness (years)	21.73 (10.47)		3.6	48.2
Number of major episodes	7.0 (4.46)		1	21
<b><i>Comorbidities</i></b>				
Current smoker		20 (38.46%)		
Alcohol abuse		12 (24%)		
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25.21 (4.03)		19.3	37.8
<b><i>Childhood maltreatment measures</i></b>				
CTQ - total score	40.1 (11.4)		25	83
CTQ - emotional abuse	9.58 (4.21)		5	21
CTQ - physical abuse	6.10 (2.46)		5	21
CTQ - sexual abuse	5.81 (1.80)		5	15
CTQ - emotional neglect	11.5 (4.98)		5	25
CTQ - physical neglect	7.19 (2.86)		5	17
At least one type of abuse		33 (63.5%)		
At least one type of neglect		37 (71.2%)		
<b><i>Sleep quality measure</i></b>				
PSQI - total score	5.47 (3.29)		1	15

SD: standard deviation; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

### ***Compositional analyses***

The results of the gene co-expression networks are shown in Figure 1. Supplementary Figure 1 presents the dendrograms corresponding to concordance graphs, where the red line is the threshold used to obtain the graphs. *PPARGC1A* had an expression which differed significantly from the other transcripts within the network in the presence of CM (CTQ total score) and of physical abuse (Figure 1A and 1D). As seen on Figure 1 B, C, E, and F, for the other CTQ subscores (emotional and sexual abuses, physical and emotional neglects), all the genes remained linked to each other, therefore, indicating that these types of CM did not modulate differentially any of the investigated genes at a detectable level. We also performed a network analysis with the PSQI. As shown on Figure 1G, all transcripts remained homogeneously linked, which means that their relative expression was not significantly associated with sleep quality.

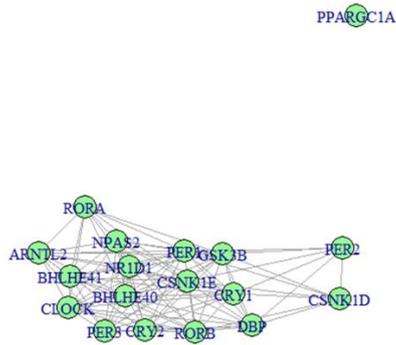
### **Discussion**

This study investigates for the first time the associations between CM (measured with the CTQ), sleep quality (measured by the PSQI) and the levels of expression of 18 circadian transcripts in euthymic individuals with BD. Our results suggest that CM, and more specifically physical abuse, altered the network of co-expressed circadian genes, whereas we did not observe any association between sleep quality and the level of expression of circadian genes.

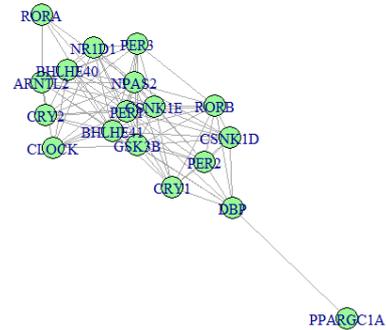
A key finding of our study is the differential expression of *PPARGC1A*, compared to the other transcripts of the network, in patients who experienced CM and more specifically physical abuse. Indeed, *PPARGC1A* displayed a significant and unique gene expression regulation as compared to all the other investigated circadian genes in the presence of the CM global level, and in the presence of physical abuse. *PPARGC1A* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) is a transcriptional coactivator that binds to and coactivates several transcription factors to regulate the expression of target genes. First, *PPARGC1A* is a key component of the endogenous clock (Liu et al., 2007), by inducing the expression of several clock genes including *ARNTL*, *CLOCK*, *PER2*, and *NR1D1*, through its coactivation of RAR-related orphan nuclear receptor alpha (RORA) (Li and Lin, 2015). Regarding animal models, *PGC-1 $\alpha$*  null mice are characterized by an alteration of the diurnal rhythms of locomotor activity and body temperature, while mice lacking *PGC-1 $\beta$*  are characterized by abnormal patterns of diurnal locomotor activity. Altogether, this suggests that *PPARGC1A* is crucial for maintaining circadian alignment. Second, *PGC-1 $\alpha$*  binds SIRT1 (Sirtuin 1) that is a NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase.

**Figure 1:** Concordance graph constructed from co-expression data of circadian genes relative expression, showing changes according to childhood trauma (CTQ Total score and subtypes) and sleep quality (PSQI)

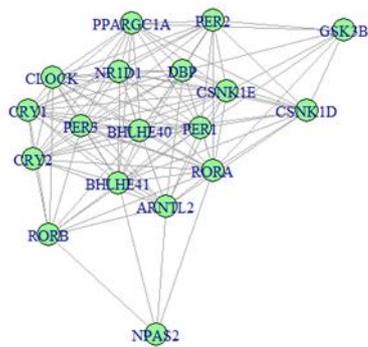
**A. CTQ Total**



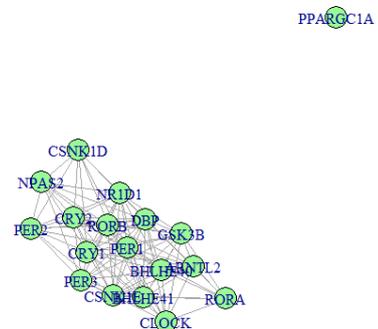
**B. CTQ EA**



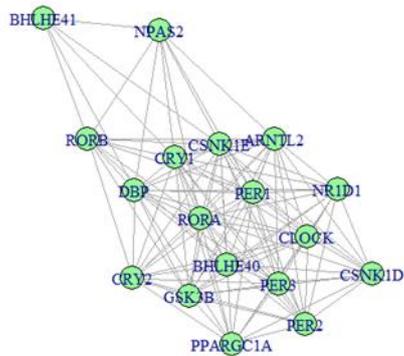
**C. CTQ EN**



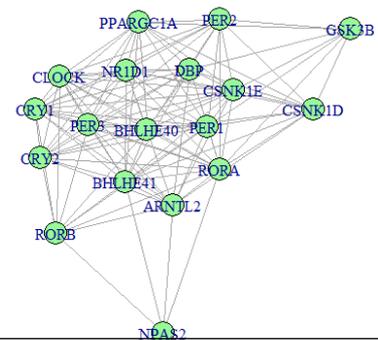
**D. CTQ PA**



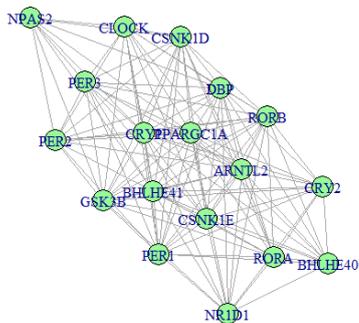
**E. CTQ PN**



**F. CTQ SA**



**G. PSQI**



The complex PGC-1 $\alpha$ /SIRT1 interacts with the glucocorticoid receptor (NR3C1: nuclear receptor subfamily 3 group C member 1) to activate the expression of glucocorticoid-responsive genes (Suzuki et al., 2018). Therefore, PPARGC1A may make the link between the circadian system and the stress-responsiveness system, that is also altered by CM, in particular *NR3C1* expression (Grillault Laroche et al., 2020). Finally, PPARGC1A can be activated in response to various environmental stresses and will coordinate the tissue-specific regulation of expression of genes involved in energy metabolism and mitochondrial function (De Nuccio et al., 2020). Interestingly, alterations in mitochondrial functioning have been repeatedly suggested to be associated with CM (Boeck et al., 2016; Ghosh et al., 2016; Picard et al., 2018). Together, this literature suggests that the modulation of *PPARGC1A* expression level observed here is consistent with the hypothesis of an influence of CM exposure on the circadian system, the stress-response system, and mitochondrial dysfunctions. Our findings more globally reinforce the hypothesis of existing links between stress, circadian rhythms, and BD. Indeed, circadian gene variants have been associated with early stress, suicidal attempts history, and suicide ideation (*CLOCK*) in bipolar patients (Benedetti et al., 2015), but also to chronotype, affective dimensions, and dysfunction (*ARNTL*, *CLOCK*, and *PER3*) related to BD (Jankowski and Dmitrzak-Weglarz, 2017). In addition, some studies also suggest that *CLOCK* and *PER3* affect white matter microstructure integrity in patients with BD, suggesting a possible link between circadian transcripts and sleep quality in bipolar patients (Bollettini et al., 2017).

One of the strengths of this study is the use of compositional analysis of the qPCR data. Quantification expression data are by nature compositional. By using pairwise expression ratios to identify sets of covarying genes, the method used here takes into account this characteristic (Curis et al., 2019a). This method allows the characterization of sets of genes similarly regulated in a specific condition. This is important since the circadian genes studied here are strongly interrelated through complexed transcriptional-translation feedback loops (Moreira and Geoffroy, 2016). The results obtained not only take into account the compositional nature of the data but also provide information on the maintenance of the network of co-expression between the studied genes. Another strength is that, to our knowledge, this is the first report analyzing the association between sleep quality and the expression level of circadian genes. However, we did not find any association between the PSQI score and the expression levels of the 18 studied genes, which may be due to a lack of power or to the use of a subjective measure of sleep quality. This negative result requires replication in larger sample to prevent false-

negative, but also using objective methods such as actigraphy to go beyond the sole use of the PSQI.

This study has several limitations. First, relative to the average of published similar studies, the sample size is relatively small, leading to potential false negative results. Second, we used lymphoblastoid cell lines, which might not correspond to the mechanisms at stake in the brain. Nevertheless, considering the difficulties to access brain samples of patients, lymphoblastoid cell lines is one of the most popular models for the identification of peripheral biomarkers of neuropsychiatric disorders (Viswanath et al., 2015; Gurwitz, 2016). Several similar studies focusing on BD have used this cellular model to measure circadian genes expression (McCarthy et al., 2011; Etain et al., 2012; Kittel-Schneider et al., 2015; Geoffroy et al., 2018). Third, childhood maltreatment was evaluated retrospectively, and might be biased due to recall problems. However, the CTQ is the most widely used measure of early-life trauma; it has been shown to have acceptable internal consistency, test-retest reliability, and strong convergence with interviews that assess childhood trauma (Humphreys et al., 2020).

In conclusion, this study provides preliminary evidence that childhood maltreatment is associated with modifications of the expression level of *PPARGCIA*, a gene encoding for a transcriptional coactivator that regulates not only several core clock genes but also interacts with the stress-response system and the mitochondrial functioning. The compositional network analysis suggested that the co-expression is not associated with quality of sleep measured by the PSQI. If confirmed in independent and larger cohorts, these results might identify one of the molecular mechanisms by which childhood maltreatment may increase the vulnerability to develop BD.

### **Role of Funding source**

This work was supported by INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris).

### **Contributors**

D. Grillault Laroche: Formal analysis, Writing - original draft

E. Curis: Formal analysis,

F. Bellivier: Writing -review & editing

C. Nepost: Methodology

G. Gross: Methodology

C. Marie-Claire: Conceptualization, Writing -review & editing

B. Etain: Conceptualization, Funding acquisition, Writing -review & editing

### **Conflict of interest**

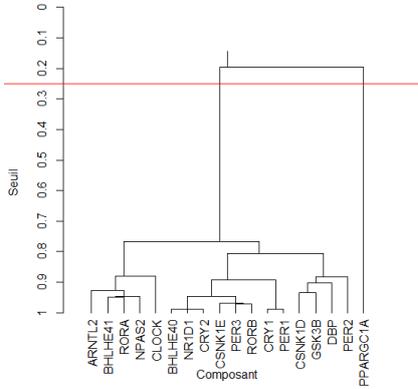
F. Bellivier has received honoraria and financial compensation as an independent symposium speaker from Sanofi-Aventis, Lundbeck, AstraZeneca, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb and Servier. B. Etain has received honoraria from Sanofi-Aventis. All other authors have no conflicts of interest relevant to the subject matter of this article.

### **Acknowledgements**

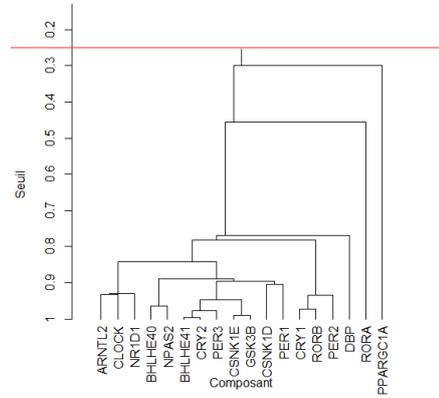
We thank INSERM and Labex BioPsy for the PhD funding (Poste Accueil) to DGL. Dr. C. Marie-Claire is supported by the Centre National de la Recherche Scientifique. Lymphoblastoid cell lines were established at the Centre de Ressources Biologique, Hôpital Cochin AP-HP, Paris. We thank the clinicians and nursing staff of the French Academic Centers for Expertise in BD (FACE-BD) for the recruitment and clinical characterization of individuals with BD.

**Supplementary Figure 1:** Dendrograms corresponding to the hierarchical classification of the genes according to their closeness in the compositional data analysis. Each separation corresponds to a split in the graph, with the two branches corresponding to the two disjoint set of genes. The red line is the threshold used to obtain the graphs on Figure 1. Any separation above this line will lead to disjoint graphs.

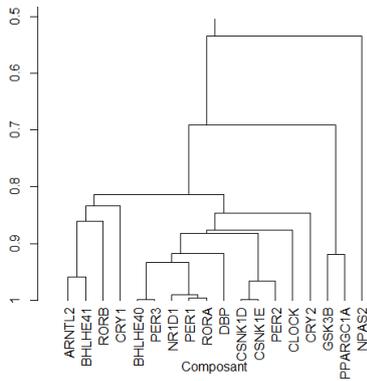
**A. CTQ Total**



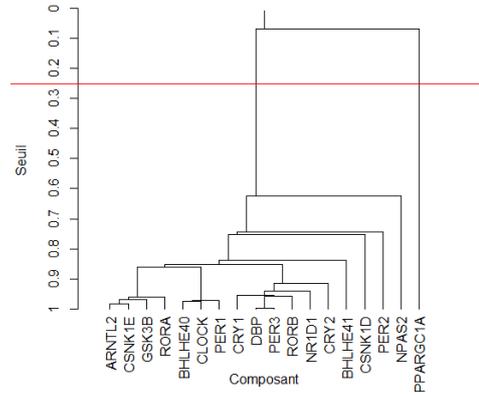
**B. CTQ EA**



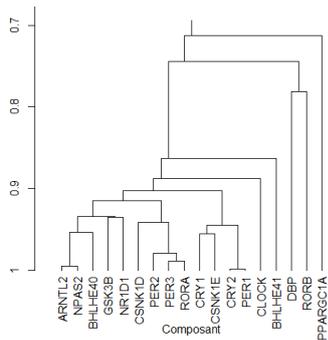
**C. CTQ EN**



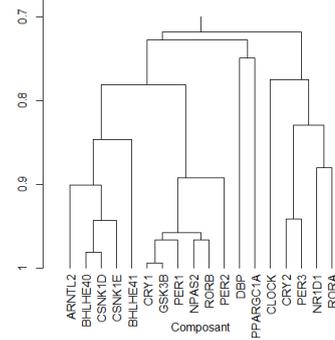
**D. CTQ PA**



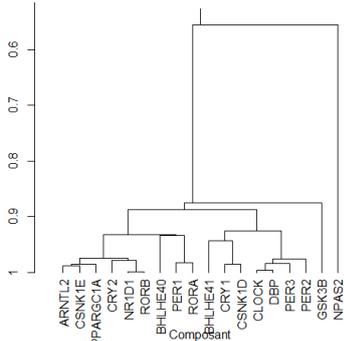
**E. CTQ PN**



**F. CTQ SA**



**G. PSQI**



## References

- Aas, Monica, Chantal Henry, Ole A. Andreassen, Frank Bellivier, Ingrid Melle, et Bruno Etain. 2016. « The Role of Childhood Trauma in Bipolar Disorders ». *International Journal of Bipolar Disorders* 4 (1): 2.
- Aubert, E., I. Jaussent, E. Olié, D. Ducasse, J. M. Azorin, F. Bellivier, R. Belzeaux, et al. 2016. « Effect of Early Trauma on the Sleep Quality of Euthymic Bipolar Patients ». *Journal of Affective Disorders* 206 (décembre): 261-67.
- Benedetti, Francesco, Roberta Riccaboni, Sara Dallaspezia, Clara Locatelli, Enrico Smeraldi, et Cristina Colombo. 2015. « Effects of CLOCK Gene Variants and Early Stress on Hopelessness and Suicide in Bipolar Depression ». *Chronobiology International* 32 (8): 1156-61.
- Bernstein, D. P., L. Fink, L. Handelsman, J. Foote, M. Lovejoy, K. Wenzel, E. Sapareto, et J. Ruggiero. 1994. « Initial Reliability and Validity of a New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect ». *The American Journal of Psychiatry* 151 (8): 1132-36.
- Boeck, Christina, Alexandra Maria Koenig, Katharina Schury, Martha Leonie Geiger, Alexander Karabatsiakos, Sarah Wilker, Christiane Waller, et al. 2016. « Inflammation in Adult Women with a History of Child Maltreatment: The Involvement of Mitochondrial Alterations and Oxidative Stress ». *Mitochondrion* 30: 197-207.
- Bollettini, Irene, Elisa Maria Teresa Melloni, Veronica Aggio, Sara Poletti, Cristina Lorenzi, Adele Pirovano, Benedetta Vai, Sara Dallaspezia, Cristina Colombo, et Francesco Benedetti. 2017. « Clock Genes Associate with White Matter Integrity in Depressed Bipolar Patients ». *Chronobiology International* 34 (2): 212-24.
- Brindle, Ryan C., Matthew R. Cribbet, Laura B. Samuelsson, Chenlu Gao, Ellen Frank, Robert T. Krafty, Julian F. Thayer, Daniel J. Buysse, et Martica H. Hall. 2018. « The Relationship Between Childhood Trauma and Poor Sleep Health in Adulthood ». *Psychosomatic Medicine* 80 (2): 200-207.
- Buysse, D. J., C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, et D. J. Kupfer. 1989. « The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research ». *Psychiatry Research* 28 (2): 193-213.
- Curis, Emmanuel, Cindie Courtin, Pierre Alexis Geoffroy, Jean-Louis Laplanche, Bruno Saubaméa, et Cynthia Marie-Claire. 2019. « Determination of Sets of Covarying Gene Expression Using Graph Analysis on Pairwise Expression Ratios ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 35 (2): 258-65.
- Curis, Emmanuel, Calypso Nepost, Diane Grillault Laroche, Cindie Courtin, Jean-Louis Laplanche, Bruno Etain, et C. Marie-Claire. 2019. « Selecting reference genes in RT-qPCR based on equivalence tests: a network based approach. - PubMed - NCBI », *Scientific Reports*, novembre.
- De Crescenzo, Franco, Alexis Economou, Ann L. Sharpley, Aynur Gormez, et Digby J. Quested. 2017. « Actigraphic Features of Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Sleep Medicine Reviews* 33: 58-69.
- De Nuccio, Chiara, Antonietta Bernardo, Carmen Troiano, Maria Stefania Brignone, Mario Falchi, Anita Greco, Michela Rosini, et al. 2020. « NRF2 and PPAR- $\gamma$  Pathways in Oligodendrocyte Progenitors: Focus on ROS Protection, Mitochondrial Biogenesis and Promotion of Cell Differentiation ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (19).

Etain, B., S. Jamain, V. Milhiet, M. Lajnef, C. Boudebese, A. Dumaine, F. Mathieu, et al. 2014. « Association between Circadian Genes, Bipolar Disorders and Chronotypes ». *Chronobiology International* 31 (7): 807-14.

Etain, Bruno, Anne Dumaine, Frank Bellivier, Cécile Pagan, Laetitia Francelle, Hany Goubran-Botros, Sarah Moreno, et al. 2012. « Genetic and Functional Abnormalities of the Melatonin Biosynthesis Pathway in Patients with Bipolar Disorder ». *Human Molecular Genetics* 21 (18): 4030-37.

Etain, Bruno, Flavie Mathieu, Chantal Henry, Aurélie Raust, Isabelle Roy, Anne Germain, Marion Leboyer, et Frank Bellivier. 2010. « Preferential Association between Childhood Emotional Abuse and Bipolar Disorder ». *Journal of Traumatic Stress* 23 (3): 376-83. <https://doi.org/10.1002/jts.20532>.

Geoffroy, P. A., J. Scott, C. Boudebese, M. Lajnef, C. Henry, M. Leboyer, F. Bellivier, et B. Etain. 2015. « Sleep in Patients with Remitted Bipolar Disorders: A Meta-Analysis of Actigraphy Studies ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 131 (2): 89-99.

Geoffroy, Pierre A., Emmanuel Curis, Cindie Courtin, Jeverson Moreira, Thomas Morvillers, Bruno Etain, Jean-Louis Laplanche, Frank Bellivier, et Cynthia Marie-Claire. 2017. « Lithium Response in Bipolar Disorders and Core Clock Genes Expression ». *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, janvier, 1-34.

Ghosh, S., K. K. Banerjee, V. A. Vaidya, et U. Kolthur-Seetharam. 2016. « Early Stress History Alters Serum Insulin-Like Growth Factor-1 and Impairs Muscle Mitochondrial Function in Adult Male Rats ». *Journal of Neuroendocrinology* 28 (9).

Grande, Iria, Michael Berk, Boris Birmaher, et Eduard Vieta. 2016. « Bipolar Disorder ». *Lancet (London, England)* 387 (10027): 1561-72.

Greenfield, Emily A., Chioun Lee, Elliot L. Friedman, et Kristen W. Springer. 2011. « Childhood Abuse as a Risk Factor for Sleep Problems in Adulthood: Evidence from a U.S. National Study ». *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine* 42 (2): 245-56.

Grillault Laroche, D., E. Curis, F. Bellivier, C. Nepost, C. Courtin, B. Etain, et C. Marie-Claire. 2020. « Childhood Maltreatment and HPA Axis Gene Expression in Bipolar Disorders: A Gene Network Analysis ». *Psychoneuroendocrinology* 120 (octobre): 104753.

Gurwitz, David. 2016. « Human iPSC-Derived Neurons and Lymphoblastoid Cells for Personalized Medicine Research in Neuropsychiatric Disorders ». *Dialogues in Clinical Neuroscience* 18 (3): 267-76.

Humphreys, Kathryn L., Joelle LeMoult, John G. Wear, Hannah A. Piersiak, Aaron Lee, et Ian H. Gotlib. 2020. « Child Maltreatment and Depression: A Meta-Analysis of Studies Using the Childhood Trauma Questionnaire ». *Child Abuse & Neglect* 102 (avril): 104361.

Jankowski, Konrad S., et Monika Dmitrzak-Weglarz. 2017. « ARNTL, CLOCK and PER3 Polymorphisms - Links with Chronotype and Affective Dimensions ». *Chronobiology International* 34 (8): 1105-13.

Kajeepeta, Sandhya, Bizu Gelaye, Chandra L. Jackson, et Michelle A. Williams. 2015. « Adverse Childhood Experiences Are Associated with Adult Sleep Disorders: A Systematic Review ». *Sleep Medicine* 16 (3): 320-30.

Kittel-Schneider, S., S. Schreck, C. Ziegler, L. Weißflog, M. Hilscher, R. Schwarz, L. Schnetzler, M. Neuner, et A. Reif. 2015. « Lithium-Induced Clock Gene Expression in Lymphoblastoid Cells of Bipolar Affective Patients ». *Pharmacopsychiatry* 48 (4-5): 145-49.

Landgraf, Dominic, Michael J. McCarthy, et David K. Welsh. 2014. « Circadian Clock and Stress Interactions in the Molecular Biology of Psychiatric Disorders ». *Current Psychiatry Reports* 16 (10): 483.

Lewis, Katie J. S., Alexander Richards, Robert Karlsson, Ganna Leonenko, Samuel E. Jones, Hannah J. Jones, Katherine Gordon-Smith, et al. 2019. « Comparison of Genetic Liability for Sleep Traits Among Individuals With Bipolar Disorder I or II and Control Participants ». *JAMA Psychiatry*, novembre.

Li, S., et J. D. Lin. 2015. « Transcriptional Control of Circadian Metabolic Rhythms in the Liver ». *Diabetes, Obesity & Metabolism* 17 Suppl 1 (septembre): 33-38.

Liu, Chang, Siming Li, Tiecheng Liu, Jimo Borjigin, et Jiandie D. Lin. 2007. « Transcriptional Coactivator PGC-1 $\alpha$  Integrates the Mammalian Clock and Energy Metabolism ». *Nature* 447 (7143): 477-81.

McCarthy, M. J., C. M. Nievergelt, T. Shekhtman, D. F. Kripke, D. K. Welsh, et J. R. Kelsoe. 2011. « Functional Genetic Variation in the Rev-Erb $\alpha$  Pathway and Lithium Response in the Treatment of Bipolar Disorder ». *Genes, Brain, and Behavior* 10 (8): 852-61.

Melo, Matias C. A., Rafael L. C. Abreu, Vicente B. Linhares Neto, Pedro F. C. de Bruin, et Veralice M. S. de Bruin. 2017. « Chronotype and Circadian Rhythm in Bipolar Disorder: A Systematic Review ». *Sleep Medicine Reviews* 34: 46-58.

Milhiet, Vanessa, Carole Boudebesse, Frank Bellivier, Xavier Drouot, Chantal Henry, Marion Leboyer, et Bruno Etain. 2014. « Circadian Abnormalities as Markers of Susceptibility in Bipolar Disorders ». *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)* 6 (janvier): 120-37.

Moreira, Jeverson, et Pierre Alexis Geoffroy. 2016. « Lithium and Bipolar Disorder: Impacts from Molecular to Behavioural Circadian Rhythms ». *Chronobiology International* 33 (4): 351-73.

Palmier-Claus, J. E., K. Berry, S. Bucci, W. Mansell, et F. Varese. 2016. « Relationship between Childhood Adversity and Bipolar Affective Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 209 (6): 454-59.

Picard, Martin, Aric A. Prather, Eli Puterman, Alexanne Cuillerier, Michael Coccia, Kirstin Aschbacher, Yan Burelle, et Elissa S. Epel. 2018. « A Mitochondrial Health Index Sensitive to Mood and Caregiving Stress ». *Biological Psychiatry* 84 (1): 9-17.

Pilz, Luísa K., Lena Katharina Keller, David Lenssen, et Till Roenneberg. 2018. « Time to Rethink Sleep Quality: PSQI Scores Reflect Sleep Quality on Workdays ». *Sleep* 41 (5).

Portaluppi, Francesco, Michael H. Smolensky, et Yvan Touitou. 2010. « Ethics and Methods for Biological Rhythm Research on Animals and Human Beings ». *Chronobiology International* 27 (9-10): 1911-29.

Schäfer, Valérie, et Klaus Bader. 2013. « Relationship between Early-Life Stress Load and Sleep in Psychiatric Outpatients: A Sleep Diary and Actigraphy Study ». *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress* 29 (3): 177-89.

Steardo, Luca, Renato de Filippis, Elvira Anna Carbone, Cristina Segura-Garcia, Alexei Verkhratsky, et Pasquale De Fazio. 2019. « Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Neuroglia and Circadian Rhythms ». *Frontiers in Psychiatry* 10: 501.

Steinan, Mette Kvisten, Gunnar Morken, Trine V. Lagerberg, Ingrid Melle, Ole A. Andreassen, Arne E. Vaaler, et Jan Scott. 2016. « Delayed Sleep Phase: An Important Circadian Subtype of Sleep Disturbance in Bipolar Disorders ». *Journal of Affective Disorders* 191 (février): 156-63.

Sullivan, Kelly, Haresh Rochani, Li-Ting Huang, Diane K. Donley, et Jian Zhang. 2019. « Adverse Childhood Experiences Affect Sleep Duration for up to 50 Years Later ». *Sleep* 42 (7).

Suzuki, Shigeru, James R. Iben, Steven L. Coon, et Tomoshige Kino. 2018. « SIRT1 Is a Transcriptional Enhancer of the Glucocorticoid Receptor Acting Independently to Its Deacetylase Activity ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 461: 178-87.

Takaesu, Yoshikazu. 2018. « Circadian Rhythm in Bipolar Disorder: A Review of the Literature ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 72 (9): 673-82.

Viswanath, Biju, Sam P. Jose, Alessio Squassina, Jagadisha Thirthalli, Meera Purushottam, Odity Mukherjee, Vladimir Vladimirov, George P. Patrinos, Maria Del Zompo, et Sanjeev Jain. 2015. « Cellular Models to Study Bipolar Disorder: A Systematic Review ». *Journal of Affective Disorders* 184 (septembre): 36-50.

Yeung, Jake, et Felix Naef. 2018. « Rhythms of the Genome: Circadian Dynamics from Chromatin Topology, Tissue-Specific Gene Expression, to Behavior ». *Trends in Genetics: TIG* 34 (12): 915-26.

### *Résultats principaux*

L'échantillon était constitué de 52 patients avec TB, caucasiens et euthymiques. Parmi les 19 transcrits sélectionnés, seul le transcrit *TIMELESS* était insuffisamment exprimé pour être conservé dans les analyses. Restaient donc 18 transcrits circadiens pouvant être analysés (Tableau 3 figurant dans la section matériel et méthodes).

Les analyses de réseaux d'expression de gènes représentées dans l'article montrent que le transcrit *PPARGC1A* a une expression qui diffère significativement du reste du réseau en présence d'une maltraitance dans l'enfance (score de CTQ total). Il en était de même en présence d'abus physique. Pour les autres sous-scores du CTQ, comme pour le PSQI, nous n'observons pas de modification relative de l'expression d'un ou plusieurs transcrits par rapport au reste du réseau.

Cette étude est la première à s'être intéressée à l'expression de 18 transcrits du système circadien en lien avec les traumatismes dans l'enfance au sein d'un échantillon de patients présentant un TB, ainsi qu'avec la qualité du sommeil (PSQI). Le gène *PPARGC1A* est une composante centrale de l'horloge biologique, qui agit comme co-activateur de la transcription régulant l'expression de ces gènes-cibles. Bien que peu étudié dans la littérature à ce jour, plusieurs études suggèrent un rôle crucial de *PPARGC1A* pour maintenir l'équilibre circadien (Geoffroy et al. 2016; Liu et al. 2007).

### 9.2.3 Résultats pour l'axe neurotrophique du BDNF

Nous avons conservé 7 transcrits de l'axe neurotrophique de BDNF, suffisamment exprimés pour pouvoir être analysés (*BDNF*, *CNTF*, *NGFR*, *NGFRAP1*, *SORT1*, *NTRK1* et *NTRK2*). Les amorces utilisées sont détaillées dans le tableau 4 présenté dans la section Matériel et Méthodes. Cette étude incluait 54 patients.

Les analyses univariées ont permis d'obtenir les résultats suivants : les associations significatives étaient les suivantes : sous-score de négligence émotionnelle et faible expression du transcrite de *NGFRAP1* ( $p = 0.043$ ) et sous-score d'abus sexuel et expression augmentée du transcrite *CNTF* ( $p=0.03$ ). Les corrélations suivantes étaient à la limite de la significativité : CTQ Total et expression diminuée de *NGFRAP1* ( $p = 0.058$ ), négligence émotionnelle et diminution de l'expression du *BDNF* ( $p = 0.07$ ) et abus physique et expression diminuée du transcrite *NTRK1* ( $p=0.07$ ). Cependant, en corrigeant pour la multiplicité des tests réalisés, aucune association significative ne persistait.

**Tableau 6** : Corrélations entre les transcrits de la voie du BDNF et les scores de maltraitance exprimés en continu

		CTQ Total	CTQ EA	CTQ EN	CTQ PA	CTQ PN	CTQ SA
<i>BDNF</i>	rho =	-0.22	-0.12	-0.24	-0.03	-0.18	0.08
	p =	0.09	0.35	<b>0.07</b>	0.78	0.16	0.56
<i>CNTF</i>	rho =	-0.07	0.01	-0.09	0.55	0.08	0.29
	p =	0.56	0.92	0.47	0.38	0.20	<b>0.03*</b>
<i>NGFR</i>	rho =	-0.14	0.04	-0.14	0.54	0.59	0.07
	p =	0.41	0.79	0.42	0.63	0.17	0.68
<i>NGFRAP1</i>	rho =	-0.25	-0.11	-0.27	-0.15	-0.06	-0.16
	p =	<b>0.058</b>	0.39	<b>0.04*</b>	0.25	0.64	0.22
<i>SORT1</i>	rho =	-0.18	-0.18	-0.13	-0.12	-0.17	-0.07
	p =	0.17	0.16	0.32	0.36	0.19	0.59
<i>NTRK1</i>	rho =	-0.25	-0.10	-0.30	-0.32	-0.09	0.18
	p =	0.17	0.56	0.10	<b>0.07</b>	0.61	0.32
<i>NTRK2</i>	rho =	-0.10	-0.10	-0.03	0.02	-0.05	-0.01
	p =	0.44	0.45	0.77	0.83	0.70	0.89

Rho = coefficient de corrélation de Spearman

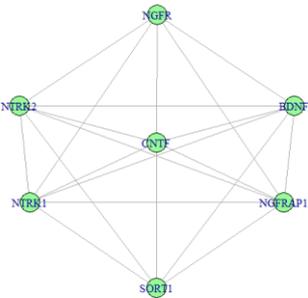
\* résultats significatifs (sans correction pour les tests multiples)

En italique, résultats à la limite de la significativité

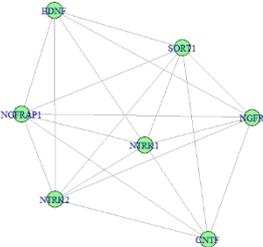
Les analyses compositionnelles n'ont pas permis de mettre en évidence de modification relative des transcrits du réseau de gènes du système des neurotrophines en fonction du score total de CTQ, ni des sous-scores de TE, comme le montrent les figures ci-dessous (Figure 6).

**Figure 6 :** Représentation graphique des données de co-expression des transcrits de l'axe des neurotrophines selon les scores de TE (CTQ Total et sous-scores, en continu)

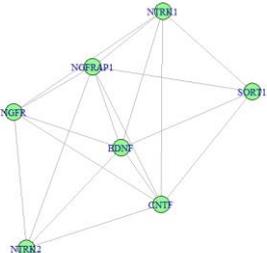
CTQ EA, seuil = 0.181



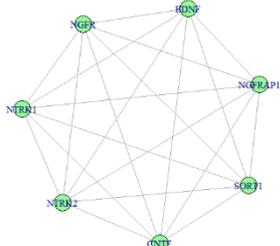
CTQ EN, seuil = 0.198



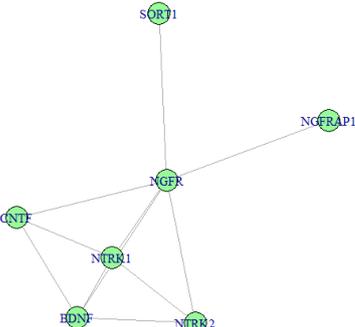
CTQ PA, seuil = 0.176



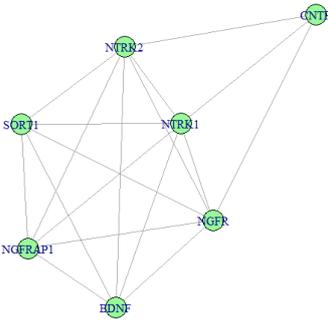
CTQ PN, seuil = 0.183CTQ



CTQ SA, seuil = 0.193



CTQ Tot, seuil = 0.187



En analysant les sous-scores de façon dichotomique (traumatisme absent versus présent), les expressions des transcrits du réseau se comportaient également de façon homogène.

Contrairement aux résultats que nous avons obtenus pour le système HPA et le système circadien, nous ne mettons pas en évidence de modifications des niveaux d'expression relative des gènes de la voie des neurotrophines en association avec les TE.

## Discussion

### 9.2.4 Discussion autour des principaux résultats des études moléculaires

Deux des trois systèmes de gènes étudiés incluent certains gènes dont l'expression est modifiée par les traumatismes dans l'enfance (*DGKH* et *NR3C1* au sein de l'axe HPA, et *PPARGC1A* au sein du système circadien). En revanche les résultats sont négatifs pour le système du *BDNF* et des neurotrophines.

Les gènes identifiés au sein de l'axe HPA ont déjà été suggérés dans la littérature comme potentiellement d'intérêt dans les conséquences moléculaires des TE. Les résultats obtenus pour le système circadien sont nouveaux, car il existe très peu d'études concernant ce système de gènes en association aux TE. Notons que le gène *PPARGC1A* identifié dans notre étude ne semblait pas être le gène "le plus candidat", sachant que la littérature dans les TB implique principalement les gènes *GSK3*, *TIMELESS* ou *RORA* par exemple. Concernant le système des neurotrophines, les résultats étaient négatifs. Il s'agit de résultats exploratoires et préliminaires, qui sont à répliquer avant de pouvoir conclure de manière définitive concernant ce système en particulier, et de manière plus globale pour les systèmes HPA et circadien.

Certains transcrits au sein de ces deux axes n'étaient pas suffisamment exprimés pour être analysés dans notre échantillon, alors qu'ils semblent jouer un rôle important dans les traumatismes et/ou le TB. Au sein de l'axe HPA, c'était le cas du transcrit de *NR3C2* par exemple qui n'était pas assez exprimé pour être inclus dans l'étude et notamment dans l'analyse en réseau.

En effet, il existe des hypothèses concernant le déséquilibre entre *NR3C1* (codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes) et *NR3C2* (codant pour le récepteur aux minéralocorticoïdes) qui pourrait jouer un rôle central dans la dysrégulation de l'axe HPA et être associé à la susceptibilité à développer des pathologies psychiatriques (Harris et al. 2013). Dans le réseau circadien, *TIMELESS* n'a pas pu être inclus dans l'analyse sachant qu'il joue un rôle important dans la régulation de l'horloge biologique et a été associé à la susceptibilité à développer un TB (Etain et al. 2014).

Concernant le réseau des gènes circadiens, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses univariées du fait d'un problème technique lors de la préparation des plaques avec les amorces par le fabricant. En effet, tous les gènes (y compris les gènes de référence) situés sur une des lignes de toutes les plaques n'étaient pas amplifiés correctement et présentaient une très grande variabilité de Ct, ce qui n'a pas permis d'analyser les gènes de références. La méthode d'analyse compositionnelle qui utilise directement les données brutes (Ct) nous permet de nous affranchir des gènes de référence, ce qui nous a offert l'opportunité d'analyser les résultats malgré ce problème technique.

#### 9.2.5. Forces communes aux études moléculaires

Une des forces de ces études est d'intégrer l'ensemble des gènes majeurs d'une voie candidate et non pas d'étudier un gène candidat unique. L'analyse en réseau permet de modéliser la covariation des gènes étudiés en lien avec le facteur environnemental. C'est également la première fois qu'une étude s'intéresse à l'expression des transcrits spécifiquement en lien avec les scores total et sous-scores de CTQ, et pour les transcrits circadiens en lien également avec le PSQI.

### 9.2.6 Limites communes aux études moléculaires

La limite majeure de ces études est que les analyses d'expression sont effectuées sur des lignées lymphoblastoïdes immortalisées. En effet, l'immortalisation est susceptible d'avoir modifié certains paramètres (de méthylation notamment) et donc l'expression de certains gènes. Une étude a comparé les données de méthylation issues de lymphocytes B primaires et de lignées immortalisées avec l'EBV pour 850.000 sites de méthylation répartis sur l'ensemble du génome. Des variations importantes étaient constatées sur l'ensemble du génome entre ces deux matériels biologiques (Zhang et al. 2018). Pour parvenir à immortaliser les lignées cellulaires lymphoblastoïdes, le virus Epstein-Barr interagit physiquement avec les régions actives du génome de l'hôte (Wang et al. 2020), pouvant conduire à une transformation des données de méthylation brutes. Ce reflet de l'expression est indirect également parce que durant la phase d'infection latente, le virus exprime 25 pré-micro-ARN (pré-miARNs) et induit l'expression de miARNs spécifiques chez l'hôte (Skalsky et al. 2012). Ces pré-miARNs sont des régulateurs de l'expression génique qui jouent un rôle dans des processus cellulaires tels que la prolifération, le développement et la différenciation (Lee et al. 2011). Comme cette régulation ne se fait pas de façon homogène dans le génome car l'EBV a des cibles préférentielles, on peut supposer que cela impacte l'expression relative mesurée par cette technique pour les transcrits d'intérêt.

De plus, les données obtenues sur du matériel biologique périphérique ne sont en aucun cas le reflet de l'expression qui pourrait être observée au niveau cérébral. En effet, il est rapporté dans la littérature que, notamment pour les gènes impliquée dans la neurotrophie comme le *BDNF*, l'expression est différente selon les régions cérébrales chez les rongeurs (Yang et al. 2020; Bennett et al. 2014). Il n'est pas possible d'obtenir de données d'expression cérébrale pour des raisons évidentes, ni de conclure que les données obtenues via des cellules sanguines immortalisées représentent les mécanismes moléculaires à l'œuvre au niveau cérébral. Enfin, le faible nombre de sujets dans l'échantillon est également une limite potentielle, car nos études ont possiblement manqué de puissance pour identifier d'autres résultats.

En conclusion, cette approche compositionnelle d'un ensemble de gènes au sein de plusieurs systèmes candidats, et non centrée sur un gène candidat unique, nous a permis de proposer une vision d'ensemble du comportement des réseaux de gènes étudiés par rapport à une condition donnée (en l'occurrence les traumatismes dans l'enfance). Cette approche semblait particulièrement adaptée aux trois systèmes étudiés pour lesquels les transcrits sont très inter-corrélés via des boucles de rétrocontrôle transcriptionnel ou agissant en interaction.

En effet, la sécrétion de glucocorticoïdes (GC), caractérisée par sa variation au cours du nyctémère, a un rôle important dans la synchronisation des horloges biologiques périphériques via les noyaux supra-chiasmatiques. De plus, les GC ont un effet anti-inflammatoire puissant et des travaux récents ont avancé l'implication de l'horloge circadienne dans de nombreux aspects du système immunitaire, suggérant des interactions entre stress, système circadien et régulation de l'immunité (Dumbell et al 2016).

De plus, cette méthode intègre dans le modèle statistique utilisé les corrections de multiplicité qui ne sont donc pas à appliquer *a posteriori* comme pour les analyses univariées classiques.

## **10. Discussion**

### **10.1 Enjeux et principaux résultats**

Dans les TB, les traumatismes dans l'enfance sont fréquents, multiples et d'intensité sévère. Ils sont associés à des formes cliniques plus sévères, comorbides et instables de la maladie, compliquent le diagnostic et pourraient diminuer la réponse aux traitements. Au niveau moléculaire, les traumatismes dans l'enfance sont suggérés comme perturbant de nombreuses voies biologiques impliquées dans la pathophysiologie des TB. Ce travail de thèse a permis d'apporter plusieurs compléments à la littérature déjà vaste sur cette thématique. En effet, nous avons pu montrer l'impact des traumatismes affectifs dans l'enfance sur le trouble bipolaire à l'âge adulte, en termes de récurrence thymique et de profil de comorbidités psychiatriques, mais également sur le plan moléculaire avec une perturbation des niveaux d'expression au sein de deux systèmes biologiques d'intérêt : l'axe de réponse au stress et le système circadien.

Concernant la récurrence thymique, la plupart des études cliniques publiées à ce jour ont rapporté que les patients avec TB et exposés aux traumatismes dans l'enfance présentaient plus d'épisodes de la maladie (aussi bien de polarité maniaque que dépressive). Cependant, il s'agit d'études transversales, rétrospectives, mettant en évidence des associations mais aucun lien de causalité. L'étude prospective que nous avons réalisée permet de démontrer que les traumatismes dans l'enfance sont associés à une récurrence plus précoce au cours du suivi pour les patients avec TB. Les traumatismes affectifs dans l'enfance, en particulier l'abus physique, augmenteraient donc l'activité du trouble bipolaire en termes de récurrences thymiques. Les autres facteurs significativement associés à une rechute thymique, indépendamment de l'exposition aux traumatismes dans l'enfance, étaient le nombre d'épisodes thymiques vie-entière, les symptômes résiduels dépressifs ou hypomaniaques, la prescription actuelle d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques atypiques.

Concernant les comorbidités psychiatriques dans les TB en association avec les traumatismes dans l'enfance, les données de la littérature portent exclusivement sur la prévalence vie entière, et des analyses plus détaillées sur le profil de comorbidités psychiatriques en association avec les sous-types de traumatismes étaient nécessaires. Dans une étude rétrospective, nous avons ainsi

montré que, dans les TB, les traumatismes dans l'enfance (et particulièrement les abus émotionnels et sexuels) étaient associés à une prévalence vie entière plus importante de nombreuses comorbidités psychiatriques, qui sont également multiples et persistantes au moment de l'inclusion. Les comorbidités psychiatriques s'accumulent également plus rapidement avant le début des TB chez les individus exposés à un niveau de traumatismes plus important.

Sur le plan moléculaire, nous avons montré que les niveaux d'expression relative de certains gènes impliqués dans la réponse au stress (HPA) et dans le système circadien étaient modifiés chez les individus avec TB en cas d'exposition aux traumatismes dans l'enfance. Plus particulièrement, en présence d'abus émotionnel, l'expression des transcrits *DGKH* et *NR3C1* était significativement différente de l'ensemble des gènes de l'axe HPA, avec une expression significativement diminuée par rapport au reste du réseau. Les analyses de réseau effectuées pour les gènes circadiens montraient, quant à elles, que l'expression du transcrypt *PPARGC1A* différait significativement du reste du réseau en présence d'une maltraitance dans l'enfance (score de CTQ total), et également en présence d'abus physique. Par contre, nous n'obtenons pas de résultats significatifs de modulation d'expression des gènes testés appartenant au système des neurotrophines en cas d'exposition aux traumatismes dans l'enfance.

Ce travail de thèse nous a donc permis de préciser certains corrélats cliniques (profil de récurrence et comorbidités psychiatriques) et moléculaires (systèmes HPA, circadien et des neurotrophines) en association avec les traumatismes dans l'enfance dans les troubles bipolaires.

## 10.2 Principales limites méthodologiques et recommandations pour des études futures

Une des principales limites de l'ensemble de ces études est liée à l'échelle que nous avons utilisée pour évaluer les traumatismes dans l'enfance, le CTQ.

1) Plusieurs études se sont intéressées aux propriétés de l'échelle CTQ. Même si ses validité et cohérence interne ont été démontrées dans différentes études (Thombs et al. 2009; Aloba et al. 2020; Kongerslev et al. 2019), les biais de minimisation, de déni et de surestimation ne sont pas exclus. Ces biais potentiels restent peu décrits dans la littérature, notamment car les items de minimisation et de déni inclus dans la version classique du CTQ sont rarement utilisés ou rapportés dans les études utilisant ce questionnaire. Une étude d'une population d'environ 20.000 sujets a analysé ces items de minimisation/déni et montré que la minimisation était fréquente (MacDonald et al. 2016). Pour certaines pathologies psychiatriques, notamment les troubles psychotiques, les risques de surestimation ou de minimisation pourraient être majorés. Ainsi, dans une étude comparant les résultats obtenus par le CTQ à ceux obtenus en hétéro-évaluation par un entretien clinique, une discordance importante était observée, plus précisément sur le sous-score d'abus physique (Gayer-Anderson et al. 2020), chez les patients par rapport aux sujets contrôles. Néanmoins, pour les sous-scores d'abus émotionnel et sexuel, dans les 2 groupes la cohérence entre les deux méthodes de recueil des traumatismes était satisfaisante. Une autre étude incluant des patients avec un TB, une schizophrénie et des sujets contrôles, montrait quant à elle qu'une plus grande proportion des sujets contrôles (42.8%) avait un score positif à la sous-échelle de minimisation/déni par rapport aux patients (26.7%). En contrôlant pour ce score de minimisation/déni, le groupe de patients présentaient toujours des scores de CTQ significativement plus élevés que les sujets contrôles (Church et al. 2017). Enfin, une revue systématique et méta-analyse incluant 16 études et 25.471 participants, retrouvait une faible concordance entre les mesures rétrospectives (dont le CTQ) et prospectives de maltraitance dans l'enfance (Cohen  $\kappa = 0.19$ ), avec environ 52% des individus avec observations prospectives de maltraitance qui ne le rapportaient pas dans les évaluations rétrospectives, et à l'inverse 56% de ceux qui rapportaient de façon rétrospective des traumatismes dans l'enfance avaient des évaluations prospectives non concordantes (Baldwin et al. 2019).

2) D'autre part, le questionnaire CTQ ne permet pas de mesurer la répétition ni la fréquence des TE, ni l'âge précis d'exposition. Pourtant, il semblerait que le caractère isolé ou répété dans le temps du ou des traumatismes ait un impact sur la symptomatologie clinique (Sugaya et al. 2012b), et également sur le plan moléculaire en particulier en termes de modifications épigénétiques (Shields et al. 2016). Par exemple, dans la schizophrénie, l'impact des TE semble différent selon l'âge d'exposition (Alameda et al. 2016). En effet, dans cette étude incluant 200 jeunes patients présentant une schizophrénie, ceux qui avaient été exposés précocement, avant l'âge de 16 ans, à un ou plusieurs traumatismes, présentaient significativement plus de symptômes positifs, dépressifs, maniaques, et de symptômes négatifs de schizophrénie que ceux exposés plus tardivement ou non exposés aux maltraitances dans l'enfance. Les patients atteints de schizophrénie et exposés à des abus sexuels ou physiques précoces (avant l'âge de 11 ans) présentaient des scores très bas sur des échelles de fonctionnement global et de qualité de vie, avec un fonctionnement significativement moins bon que ceux exposés plus tardivement aux traumatismes, ou non exposés (Alameda et al. 2015).

3) Le questionnaire CTQ n'inclut pas non plus les harcèlements à l'école, phénomène répandu aux conséquences parfois tragiques, ni le cyber-harcèlement qui se développe dans les sociétés dites 'modernes' (sachant que l'âge moyen des échantillons étudiés ici rend peu probable une exposition au cyber-harcèlement). Le harcèlement dans l'enfance, notamment scolaire par les pairs, est retrouvé très fréquemment en population générale. Selon un rapport de l'UNESCO, 246 millions d'enfants et d'adolescents connaîtraient chaque année la violence dans et aux abords de l'école, les filles étant touchées de façon plus importante que les garçons. Une étude systématique et méta-analyse réalisée en Australie montrait une prévalence très élevée de harcèlement chez les enfants et adolescents, avec 15.7% des jeunes ayant été victimes de harcèlement dans les 12 mois précédant l'étude, 5.27% des individus étant victimes d'actes violents (Jadambaa et al. 2019). La prévalence vie entière chez ces enfants et adolescents était de 25.2% en ce qui concerne le harcèlement (moral, physique et/ou sexuel) et 7.02% en ce qui concerne le cyberharcèlement, via les réseaux sociaux. De plus, le harcèlement dans l'enfance ou l'adolescence est significativement associé à la survenue de troubles psychiatriques à l'âge adulte (McKay et al. 2021), et particulièrement de troubles bipolaires (Parker et al. 2013; Vaughn et al. 2010). Une méta-analyse a montré une association significative entre le harcèlement dans l'enfance ou l'adolescence et des

prévalences augmentées à l'âge adulte de dépression, troubles anxieux, comportements suicidaires et mauvais état de santé générale (Moore et al. 2017). Le harcèlement semble également modifier la présentation clinique de certaines pathologies psychiatriques. Ainsi, une étude a montré une association significative entre les antécédents de harcèlement et les caractéristiques psychotiques chez les jeunes patients présentant un TB (Acosta et al. 2020).

Ces limites méthodologiques liées à l'utilisation du CTQ auraient plusieurs implications cliniques, comme par exemple d'utiliser une combinaison de plusieurs outils, en auto et en hétéro-évaluation, mais aussi des outils intégrant les aspects insuffisamment explorés par le CTQ comme l'âge de survenue ou la chronicité de l'exposition aux traumatismes. Par ailleurs, les questions du harcèlement scolaire ou sur les réseaux sociaux (essentiellement quand la population étudiée a un âge jeune) seraient également à évaluer. Néanmoins, il conviendra de veiller à ne pas alourdir le fardeau des évaluations au cours des entretiens cliniques pour les patients concernés.

4) Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, une autre limite, quant à elle propre aux études moléculaires réalisées dans ce travail de thèse, est liée au matériel biologique utilisé pour obtenir les données d'expression génique. Les lignées cellulaires employées sont des lignées lymphoblastoïdes immortalisées après infection par EBV (Epstein-Barr Virus). Il s'agit d'un modèle qui est modifié par rapport aux cellules physiologiques sanguines, donc représentant un reflet partiel de l'expression au niveau périphérique, et un reflet encore plus indirect de l'expression au niveau cérébral. Ce modèle a cependant déjà été largement utilisé et présente plusieurs avantages. Les cellules lymphoblastoïdes immortalisées sont faciles à manipuler et peu coûteuses, facilement accessibles dans les biobanques, déjà utilisées dans plus de 200 études parues sur Pubmed et garantissent une haute stabilité de la séquence d'ADN (Gurwitz 2016). Un autre modèle utilisé est par exemple celui des neurones dérivés de cellules pluripotentes humaines. L'avantage majeur est qu'elles sont le reflet du phénotype neuronal. En revanche, elles sont coûteuses, peu stables, nécessitent une congélation spécifique et ont une disponibilité limitée dans les biobanques (Gurwitz 2016). Même si les modèles non neuronaux comme les cellules immortalisées ont fait preuve de leur validité dans l'étude du trouble bipolaire, les modèles neuronaux comme les cellules neuronales d'épithélium olfactif et les cellules neuronales dérivées de cellules pluripotentes tendent à

être de plus en plus utilisés (Viswanath et al. 2015). Ils sont un meilleur reflet du phénotype neuronal, et sont moins sensibles à certains stress induits par les processus de transformation et d'étude des cellules et leurs conséquences (afflux calcique, atteinte des mitochondries...).

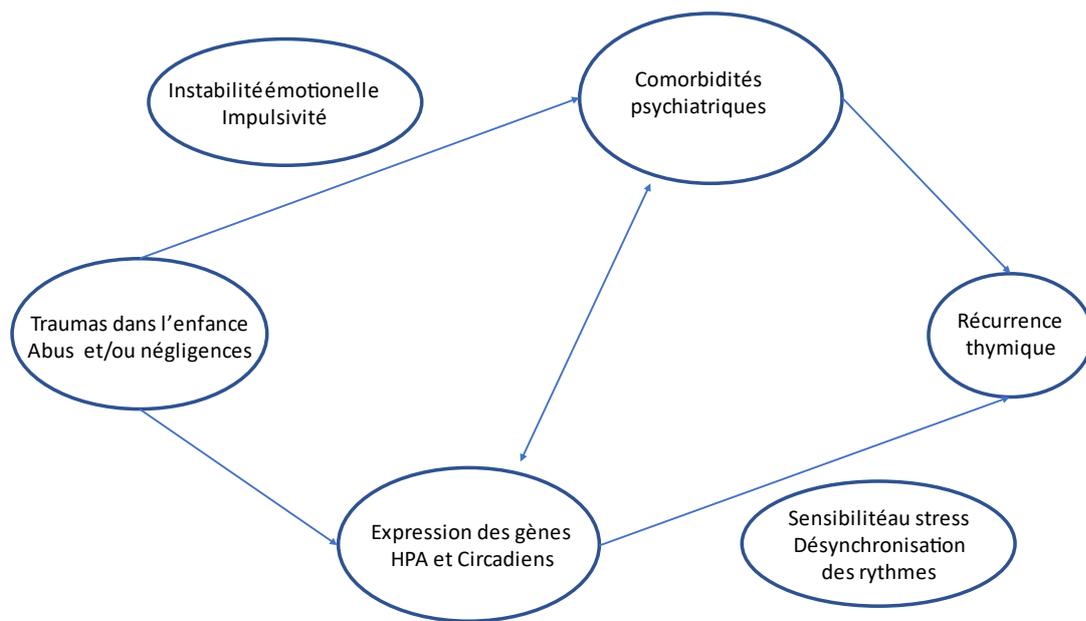
A l'avenir, des échantillons d'ARN de sang total prélevés sur tubes Paxgene® seront plus facilement accessibles dans les cohortes étudiées dans ce travail. L'information donnée par ces ARN sur les niveaux d'expression de gènes ne sera toujours pas le reflet de l'expression génique au niveau cérébral, mais sera déjà plus proche des niveaux d'expression au niveau périphérique. Enfin, du fait du modèle cellulaire utilisé, nous n'avons pas pu réaliser d'études de méthylation de l'ADN, notamment pour l'axe HPA pour lequel nous disposons de nombreux résultats dans la littérature montrant des anomalies de méthylation sur plusieurs régions notamment promotrices de gènes impliqués dans la régulation de l'axe de réponse au stress (Alexander et al. 2018; Bustamante et al. 2016).

### 10.3 Modèle explicatif : quels médiateurs cliniques et moléculaires ?

Notre travail de thèse suggère que les résultats que nous avons obtenus puissent s'inscrire dans un modèle de médiation. La médiation, ou effet indirect, se produit quand l'effet causal d'une variable indépendante sur une variable dépendante est transmise par un médiateur (Preacher et Hayes 2007). En effet, les traumatismes dans l'enfance perturbent le niveau d'expression de plusieurs réseaux de gènes clés dans la régulation du sommeil et des rythmes (gènes circadiens) et de la réponse au stress. De ce fait, il est possible de formuler une hypothèse selon laquelle les dysrégulations du sommeil et de la réponse au stress, en lien avec ces anomalies d'expression, puissent favoriser l'instabilité thymique des patients, qui, s'ils sont exposés à d'autres facteurs de stress à l'âge adulte, vont être plus susceptibles de présenter une récurrence thymique. De même, les traumatismes dans l'enfance augmentent la fréquence, la multiplicité et la persistance de certaines comorbidités psychiatriques, qui peuvent également faire le lit d'une évolution plus instable du trouble bipolaire, notamment avec des récurrences thymiques plus fréquentes. Il s'agit ici uniquement d'hypothèses que nous pouvons formuler au regard de nos résultats, mais que nous n'avons pas formellement testées au sein des échantillons étudiés.

De manière plus globale, plusieurs auteurs ont cherché à identifier des médiateurs, à la fois sur le plan clinique et sur le plan moléculaire, des liens entre les traumatismes dans l'enfance et l'expression clinique des TB. Ces médiateurs cliniques et/ou psychopathologiques pourraient être particulièrement pertinents car cibles potentielles d'approches psychothérapeutiques ou psychosociales. Quant à eux, les médiateurs moléculaires pourraient être des cibles potentielles d'approches médicamenteuses ciblées, comme par exemple dans le cadre du drug repurposing (ou repositionnement de drogues).

Figure 7 : Schéma de modélisation des liens entre TE, expression des TB et médiateurs



### 10.3.1 Médiateurs psychopathologiques

L'association entre les traumatismes dans l'enfance et le cours évolutif péjoratif et/ou la sévérité de l'expression clinique du TB à l'âge adulte pourrait être médiée sur le plan clinique par des dimensions psychopathologiques comme la dysrégulation émotionnelle ou affective, l'impulsivité, ainsi que par des consommations de toxiques et des comorbidités anxieuses. Dans ce contexte, il est important de noter que des études sur de grandes cohortes de patients atteints de TB (N > 450) ont montré que l'abus émotionnel était associé à des perturbations de nombreuses dimensions affectives et une impulsivité majorée, tandis que l'abus sexuel était corrélé à certaines dimensions affectives, mais pas l'impulsivité ni l'hostilité (Etain et al. 2017). Une étude menée sur 1300 patients présentant un TB et 200 patients présentant un trouble dépressif récurrent, montrait le lien significatif, chez les patients avec un TB de type 1, entre abus physiques et instabilité affective élevée, mesurée par l'ALS (Affective Lability Scale) (Marwaha et al. 2016).

Un enjeu de recherche clinique est de relier plus précisément des dimensions cliniques et/ou psychopathologiques spécifiques à certains sous-types de traumatismes. Ceci permettrait de mieux comprendre pourquoi les traumatismes dans l'enfance augmentent la sévérité de l'expression clinique des TB. Plusieurs études visant à modéliser les liens entre les traumatismes dans l'enfance, les dimensions de psychopathologie et les manifestations cliniques des troubles bipolaires ont été conduites, notamment par notre équipe de recherche. Les premières dimensions qui ont été étudiées sont la labilité affective et l'intensité des affects (Etain et al. 2008). Ces dimensions qui correspondent à des altérations de la régulation émotionnelle ont été évaluées à l'aide de deux échelles mesurant d'une part la labilité affective (faible capacité d'un individu à réguler et moduler ses états affectifs et thymiques en terme d'intensité, de fréquence et de stabilité) et l'intensité des affects (différence stable inter-individuelle d'intensité de réponse à un niveau donné de stimulations provoquant une réaction émotionnelle). Nous avons montré que les traumatismes, et tout particulièrement les abus émotionnels, augmentaient les dimensions de colère et d'anxiété/dépression qui en regard augmentaient les conduites suicidaires et les comorbidités anxieuses (Aas et al. 2017).

Ces résultats ont été consolidés en intégrant également les dimensions d'impulsivité et d'hostilité dans les modèles (Etain et al. 2017). En effet, dans cette étude, les traumatismes, et tout particulièrement les abus émotionnels, augmentaient les dimensions d'instabilité affective et d'impulsivité/hostilité, qui en regard augmentaient les conduites suicidaires et les abus de substances. Ces données ont été répliquées dans un échantillon anglais montrant des liens similaires entre les abus dans l'enfance, les dimensions d'instabilité affective et d'impulsivité et les conduites suicidaires, les abus de substance et les formes plus instables (avec plus de rechutes) des troubles bipolaires (Marwaha et al. 2020).

### 10.3.2 Médiateurs moléculaires

Le niveau de perturbations de l'expression de certains gènes en lien avec l'exposition aux TE pourrait être potentiellement médié par des modifications épigénétiques, notamment au niveau de la méthylation de l'ADN. Par exemple, l'étude de Cecil et al. a mesuré le niveau de méthylation de l'ADN (cellules d'épithélium buccal) chez des sujets jeunes à risque de développer un trouble psychiatrique (n=124) dont la plupart ont été exposés à des TE. L'exposition aux TE, notamment les abus physiques et sexuels, est associée à des niveaux de méthylation au sein de nombreux gènes avec un enrichissement dans les voies biologiques impliquées dans les processus du neuro-développement (Cecil et al. 2016). Ces anomalies des voies du neuro-développement pourraient être en lien avec les anomalies observées au niveau cérébral par les études d'imagerie.

Ainsi, dans les troubles bipolaires, les traumatismes dans l'enfance ont en effet un impact potentiellement délétère sur certaines structures cérébrales, avec des scores au CTQ corrélés négativement avec le volume amygdalien, la connectivité pré-fronto-limbique et la fraction d'anisotropie dans le faisceau unciné (Souza-Queiroz et al., 2016). Ces anomalies sont particulièrement corrélées avec les sous-scores de négligences physique et émotionnelle. Les traumatismes sont associés également chez ces patients à des anomalies de connectivité cérébrale, notamment dans les régions limbiques (Souza-Queiroz et al., 2016). En regard, ces anomalies pourraient être en lien avec les dimensions de psychopathologie (labilité affective, impulsivité) observées en association avec les TE, à la fois en population générale et dans celles des individus avec un trouble bipolaire.

### 10.3.3 Modèle développemental des troubles psychiatriques

Face à des conditions de stress similaires, des facteurs génétiques peuvent modifier la réponse observée, et conduire au développement d'une pathologie psychiatrique, et/ou à une évolution défavorable de ce dernier. Mary Cannon a développé un modèle de vulnérabilité en 2 étapes, qui représente la vulnérabilité à développer un trouble psychotique pour un individu. Le schéma ci-dessous tiré de l'article illustre ce modèle.

#### Figure 8 : Modèle développemental en deux étapes de la vulnérabilité à la psychose

Schéma issu de « *Priming the brain for psychosis: maternal inflammation during fetal development and the risk of later psychiatric disorder* » (Cannon et al. 2014).

« élément sous droit, diffusion non autorisée »

L'idée développée dans ce modèle est d'intégrer les facteurs précoces de risque (que sont les TE et les facteurs pré- ou périnataux), en interaction avec les facteurs de vulnérabilité génétique, qui prédisposeraient un individu à développer des traits sub-cliniques (mais non obligatoirement pathologiques), en lien avec des modifications subtiles de certains biomarqueurs périphériques et/ou centraux. Lorsqu'un individu est alors exposé à des stress plus tardifs (par exemple consommation de toxiques à l'adolescence), la vulnérabilité pourrait se révéler pour orienter le phénotype vers une schizophrénie ou un trouble affectif non psychotique comme les troubles bipolaires.

Ce modèle en 2 étapes, principalement basé sur des travaux sur les modèles animaux, propose par exemple qu'une infection précoce, ou tout autre processus inflammatoire, fragilise ou conditionne le cerveau en développement ; mais qu'un deuxième stress durant la période pubertaire est nécessaire pour mener au développement de la pathologie. Ainsi, une exposition à un état inflammatoire élevé dans la période prénatale ou la petite enfance

(infection maternelle, stress maternel, évènements de vie adverses précoces...) pourrait, potentiellement en association avec une vulnérabilité génétique conduire à la dysrégulation du système immunitaire, "conditionner le cerveau" et conférerait une vulnérabilité à la survenue de la pathologie psychiatrique. Les stress ultérieurs, comme le harcèlement ou les violences à l'adolescence, les évènements de vie adverses, les ruptures, ou encore le mésusage de substances, convertiraient cette vulnérabilité en trouble (Cannon et al. 2014).

En s'inspirant de ce modèle, nous pourrions proposer un modèle similaire chez les patients avec troubles bipolaires subissant des évènements traumatiques précoces. Ainsi, une vulnérabilité génétique des systèmes biologiques que nous avons étudiés et dont l'expression est perturbée par ces traumas (circadien, axe HPA...), conférerait une vulnérabilité qui pourrait aboutir au déclenchement du trouble bipolaire suite à un deuxième stress (consommation de toxiques, troubles anxieux, conditions conduisant à une dysrégulation du sommeil etc).

## 10.4 Perspectives

### *Perspectives cliniques*

Ce travail de recherche nous permet de tirer plusieurs conclusions et d'émettre des propositions pour l'optimisation de la prise en charge des patients avec TB :

1) Le dépistage des traumatismes dans l'enfance est un élément capital en termes de santé publique et de prévention, à la fois en population générale, afin de prévenir ses conséquences psychiatriques; et tout particulièrement chez les patients avec un TB diagnostiqué, afin de pouvoir prendre en charge ces facteurs identifiés comme précipitant un cours évolutif défavorable. A la lumière des données de la littérature et de celles obtenues dans notre travail de thèse, il serait pertinent de proposer une évaluation systématique des maltraitances subies dans l'enfance, que ce soient les abus et négligence, mais aussi les phénomènes de harcèlements perpétrés par les pairs, à tout patient atteint de troubles bipolaires. L'objectif serait d'identifier les sujets « à risque » de présenter des récurrences thymiques, mais aussi de développer des comorbidités psychiatriques, et ainsi d'adapter le suivi pour prévenir les conséquences délétères des TE sur le cours évolutif du trouble bipolaire.

2) Concernant la prise en charge thérapeutique de ces individus avec TB et TE, la codification n'est pas encore précise. Les données suggérant une moindre réponse aux régulateurs de l'humeur nécessitent par exemple d'être consolidées.

Certaines approches psychothérapeutiques pourraient être proposées à chaque patient en fonction des traumatismes auxquels il a été exposé et des conséquences potentielles sur le plan psychopathologique. Si la psychoéducation est l'une des bases de la prise en charge psychosociale des troubles bipolaires, en prévenant notamment les rechutes quelle que soit leur polarité, d'autres approches pourraient s'avérer pertinentes. Une approche spécifique aux traumas pourrait être proposée (comme l'EMDR = Eye movement desensitization and reprocessing - c'est-à-dire désensibilisation et retraitement par les mouvements oculaires - qui vise à décharger le souvenir traumatique de sa valence émotionnelle), combinée aux thérapeutiques les plus adaptées aux comorbidités psychiatriques présentes comme la TCC (Thérapie cognitivo-comportementale) pour les troubles anxieux, les entretiens

motivacionnels pour les troubles d'usage de substances,... Ces approches permettraient pour certains patients de prendre en charge à la fois le contexte psycho-traumatique, mais également ses conséquences émotionnelles. Le niveau de preuve spécifiquement dans les TB reste néanmoins à consolider. Une revue récente recensant 15 études a étudié les effets potentiels de l'EMDR chez des patients présentant un trouble bipolaire ou un trouble dépressif unipolaire (Perlini et al. 2020). La thérapie par EMDR permettrait de diminuer les symptômes post-traumatiques, mais également les symptômes dépressifs et maniaques, avec peu d'effets secondaires et une bonne adhésion au traitement. Cependant, ces premiers résultats sont à considérer avec précaution, les 3 études sur les patients avec un trouble bipolaire incluant un nombre limité de patients. Plus particulièrement, dans un essai contrôlé randomisé mené sur 20 patients présentant un TB et des antécédents traumatiques, 10 suivaient un traitement classique et 10 recevaient 14 à 18 séances d'EMDR. Ceux qui bénéficiaient de l'EMDR présentaient une diminution significative des symptômes post-traumatiques, dépressifs et/ou hypomaniaques après les séances, comparé au groupe recevant le traitement classique. Ces résultats sur les symptômes post-traumatiques étaient partiellement maintenus à 6 mois (Novo et al. 2014).

### *Perspectives moléculaires*

1) L'approche de réseau de gènes (ou « network »), en plus de tenir compte de la composante compositionnelle des données de qPCR, semble apporter plus d'informations que l'analyse de l'expression individuelle de gènes ciblés, couramment employée dans des études antérieures. En effet, les différents réseaux d'intérêt que nous avons explorés sont très interconnectés, avec de nombreuses boucles de rétrocontrôle. Dans ce cas, le déséquilibre entre les différents composants d'un réseau risque d'être plus délétère que la perturbation d'un seul transcrit.

Nous pourrions envisager d'effectuer ce type d'analyse avec plusieurs réseaux de gènes d'intérêt simultanés, si nous disposions des données d'expression pour les mêmes patients et pour les différents systèmes biologiques cibles. Ces analyses multi-réseaux nous permettraient d'appréhender encore mieux les relations entre ces différents axes biologiques via les rétro-contrôles et régulations réciproques de l'expression génique de ses différents acteurs. Cette approche pourrait être également étendue à d'autres systèmes biologiques.

Par exemple, une des voies candidates d'intérêt potentiel est celle des interleukines. En effet, le système immuno-inflammatoire semble avoir une influence sur les différents axes neurotrophiques, circadiens et HPA, et peut donc concourir au développement de la pathologie ou à sa gravité. Il a été suggéré que des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée comme *TLR2* et *TLR4* (Toll-like receptors sont impliqués, en synergie avec des événements traumatiques précoces dans le développement des troubles bipolaires (Jaworska-Andryszewska et al. 2016; Etain et al. 2015).

2) D'autres types de marqueurs pourraient être étudiés en lien avec les traumatismes et le cours évolutif du trouble bipolaire. Il s'agit par exemple des télomères, et de leur longueur. Le raccourcissement des télomères est un reflet du vieillissement cellulaire, en réponse à de nombreux stimuli. Il est désormais démontré que l'érosion des télomères chez les humains est accélérée par les événements adverses, dont les TE, d'une façon cumulative et dose-dépendante, mais aussi que ce raccourcissement pourrait être stoppé voire corrigé par un environnement enrichi ou positif (Bateson 2016). De même, chez certains animaux, comme les rongeurs, le raccourcissement des télomères induit par le stress est bien documenté (Cattan et al. 2008). Il a été mis en évidence depuis plusieurs années un raccourcissement significatif des télomères chez les sujets rapportant des TE par rapport à ceux n'ayant pas d'antécédents de maltraitance dans l'enfance. En particulier, les sous-scores de négligences physique et émotionnelle étaient significativement associés à un raccourcissement des télomères (Tyrka et al. 2010). Une réduction de la longueur des télomères (LT) en lien avec les TE a par exemple été observée chez des patients atteints de TB et de schizophrénie (Aas et al., 2019). Cette étude portant sur 1024 individus (402 contrôles, 249 patients avec TB et 373 avec schizophrénie) a montré que les patients avaient une LT significativement réduite par rapport aux témoins et rapportaient significativement plus de traumatismes que les contrôles. Les patients avec un antécédent d'abus (émotionnel, physique ou sexuel) avaient une LT significativement réduite par rapport aux contrôles, et également par rapport aux patients sans antécédent d'abus. Après ajustement sur les abus, la différence de LT entre les patients et les témoins perdait sa significativité. On pourrait donc postuler que les liens entre TE et le développement d'une pathologie psychiatrique chronique (TB ou schizophrénie) puissent être médiés par la longueur des télomères.

3) De ces approches moléculaires découle le « drug repurposing » ou « drug prioritization » (repositionnement ou priorisation de drogues). En effet, à la lumière des résultats moléculaires obtenus, nous pourrions envisager le développement d'approches médicamenteuses ciblant les anomalies moléculaires observées. Nous pouvons nous interroger sur des thérapeutiques médicamenteuses décrites comme pouvant produire des effets moléculaires opposés à ceux observés chez les patients atteints de TB et exposés aux TE. Ces molécules pourraient par exemple agir sur les mécanismes épigénétiques de régulation d'expression génique. Dans cette optique, il est intéressant de noter que certains thymorégulateurs fréquemment prescrits dans le TB (lithium, valproate...) agissent sur la méthylation de l'ADN et induisent des modifications de l'acétylation des histones (Gardea-Resendez et al. 2020). Le traitement à long terme au lithium, a également été proposé comme pouvant protéger contre le raccourcissement des télomères observé chez les patients atteints de TB (Pisanu et al. 2020). D'autres agents thérapeutiques capables de moduler les marqueurs moléculaires observés chez les patients exposés à des TE pourraient être des candidats pour un repositionnement dans le TB.

## **11. Conclusion**

Ce travail de thèse a permis de confirmer et préciser les données d'une littérature préexistante sur le rôle des traumatismes dans l'enfance dans le déclenchement du trouble bipolaire à l'âge adulte, et son évolution péjorative.

Nous avons montré de façon prospective que la rechute était significativement plus précoce parmi 2008 patients avec TB chez ceux qui avaient des antécédents de TE, et en particulier d'abus physique.

Nous avons également montré par une étude rétrospective la plus grande prévalence des comorbidités, notamment anxieuses et addictives, parmi les patients avec TB chez ceux qui avaient un score élevé de maltraitance dans l'enfance ; mais également leur apparition précoce dans la vie du sujet, et leur persistance.

Sur le plan moléculaire, nous avons montré que les TE étaient associés chez les patients avec TB que nous avons étudiés, à un déséquilibre des niveaux d'expression relative de deux systèmes de gènes clefs dans la régulation de l'humeur et des rythmes que sont l'axe HPA, de réponse au stress, et l'axe circadien de régulation de l'horloge biologique ; avec un rôle spécifique de certains sous-types de TE.

Ces résultats suggèrent que les TE agissent sur le cours évolutif du TB via des médiateurs :

- cliniques, en augmentant le risque de pathologies comorbides anxieuses et toxiques, potentiellement via certaines dimensions qui précipitent la rechute (labilité, impulsivité...)
- moléculaires, en perturbant l'homéostasie d'expression de gènes impliqués dans la régulation de la réponse au stress et du sommeil/de la synchronisation des rythmes.

Ces médiateurs agissent de concert pour fragiliser le patient, déstabiliser l'humeur en colorant le tableau psychique de facteurs de mauvais pronostic (insomnies, décalage de phase, labilité, anxiété et consommation de toxiques...) qui, en se cumulant, favorisent la rechute.

Il semble capital de mener des actions de prévention avec un dépistage précoce des TE chez les patients avec TB, et des comorbidités identifiées comme péjoratives chez ces patients ; et de pouvoir proposer un programme de soins personnalisé et adapté à chaque patient

avec une prise en charge de ces comorbidités notamment addictives et anxieuses, et une prévention accrue des récurrences thymiques.

Sur le plan des thérapeutiques médicamenteuses, les thymorégulateurs classiques étant possiblement moins efficaces dans ce sous-groupe de patients avec troubles bipolaires, il est souhaitable que des recherches futures s'intéressent aux approches de « drug repurposing », visant à identifier des molécules dont les effets propres sont susceptibles de réverser la signature moléculaire de l'exposition aux traumatismes dans l'enfance.

## 12. Références

- Aas, M., B. Etain, F. Bellivier, C. Henry, T. Lagerberg, A. Ringen, I. Agartz, et al. 2014. « Additive Effects of Childhood Abuse and Cannabis Abuse on Clinical Expressions of Bipolar Disorders ». *Psychological Medicine* 44 (8): 1653-62. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002316>.
- Aas, M., C. Henry, F. Bellivier, M. Lajnef, S. Gard, J.-P. Kahn, T. V. Lagerberg, et al. 2017. « Affective Lability Mediates the Association between Childhood Trauma and Suicide Attempts, Mixed Episodes and Co-Morbid Anxiety Disorders in Bipolar Disorders ». *Psychological Medicine* 47 (5): 902-12. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003081>.
- Aas, Monica, Ingrid Dieset, Ragni Mørch, Nils Eiel Steen, Sigrun Hope, Elina J. Reponen, Jannicke F. Laskemoen, et al. 2019. « Reduced Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated with Childhood Trauma Experiences and Number of Depressive Episodes in Severe Mental Disorders ». *Schizophrenia Research* 205 (mars): 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.007>.
- Aas, Monica, Torbjørn Elvsåshagen, Lars T. Westlye, Tobias Kaufmann, Lavinia Athanasiu, Srdjan Djurovic, Ingrid Melle, et al. 2019. « Telomere Length Is Associated with Childhood Trauma in Patients with Severe Mental Disorders ». *Translational Psychiatry* 9 (1): 97. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0432-7>.
- Aas, Monica, Unn K. Haukvik, Srdjan Djurovic, Martin Tesli, Lavinia Athanasiu, Thomas Bjella, Lars Hansson, et al. 2014. « Interplay between Childhood Trauma and BDNF Val66met Variants on Blood BDNF mRNA Levels and on Hippocampus Subfields Volumes in Schizophrenia Spectrum and Bipolar Disorders ». *Journal of Psychiatric Research* 59 (décembre): 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.011>.
- Aas, Monica, Chantal Henry, Ole A. Andreassen, Frank Bellivier, Ingrid Melle, et Bruno Etain. 2016. « The Role of Childhood Trauma in Bipolar Disorders ». *International Journal of Bipolar Disorders* 4 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0042-0>.
- Acosta, Jandira Rahmeier, Diego Librenza-Garcia, Devon Watts, Ana Paula Francisco, Franco Zórtea, Bruno Raffa, André Kohmann, et al. 2020. « Bullying and Psychotic Symptoms in Youth with Bipolar Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 265 (mars): 603-10. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.101>.
- Agnew-Blais, Jessica, et Andrea Danese. 2016. « Childhood Maltreatment and Unfavourable Clinical Outcomes in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet. Psychiatry* 3 (4): 342-49. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00544-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00544-1).
- Alameda, L., C. Ferrari, P. S. Baumann, M. Gholam-Rezaee, K. Q. Do, et P. Conus. 2015. « Childhood Sexual and Physical Abuse: Age at Exposure Modulates Impact on Functional Outcome in Early Psychosis Patients ». *Psychological Medicine* 45 (13): 2727-36. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000690>.
- Alameda, Luis, Philippe Golay, Philipp S. Baumann, Carina Ferrari, Kim Q. Do, et Philippe Conus. 2016. « Age at the Time of Exposure to Trauma Modulates the Psychopathological Profile in Patients with Early Psychosis ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 77 (5): e612-618. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09947>.

- Alexander, Nina, Clemens Kirschbaum, Matthis Wankerl, Benjamin J. Stauch, Tobias Stalder, Susann Steudte-Schmiedgen, Markus Muehlhan, et Robert Miller. 2018. « Glucocorticoid Receptor Gene Methylation Moderates the Association of Childhood Trauma and Cortisol Stress Reactivity ». *Psychoneuroendocrinology* 90 (avril): 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.020>.
- Aloba, Olutayo, Tolulope Opakunle, et Olakunle Ogunrinu. 2020. « Childhood Trauma Questionnaire-Short Form (CTQ-SF): Dimensionality, Validity, Reliability and Gender Invariance among Nigerian Adolescents ». *Child Abuse & Neglect* 101 (mars): 104357. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2020.104357>.
- Al-Safadi, Sherin, Marie Branchaud, Spencer Rutherford, et Shimon Amir. 2015. « Glucocorticoids and Stress-Induced Changes in the Expression of PERIOD1 in the Rat Forebrain ». *PLoS One* 10 (6): e0130085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130085>.
- American Psychiatric Association. 2000. *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition*. [https://www.worldofbooks.com/fr-fr/livres/american-psychiatric-associati/dsm-iv-tr/9780890420256?gclid=EAIaIQobChMlv6C28LHV8AIVGO7tCh3vQgwsEAsYASABEgJsufD\\_BwE#GORO03333438](https://www.worldofbooks.com/fr-fr/livres/american-psychiatric-associati/dsm-iv-tr/9780890420256?gclid=EAIaIQobChMlv6C28LHV8AIVGO7tCh3vQgwsEAsYASABEgJsufD_BwE#GORO03333438).
- Anacker, Christoph, Annamaria Cattaneo, Ksenia Musaelyan, Patricia A. Zunszain, Mark Horowitz, Raffaella Molteni, Alessia Luoni, et al. 2013a. « Role for the Kinase SGK1 in Stress, Depression, and Glucocorticoid Effects on Hippocampal Neurogenesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (21): 8708-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300886110>.
- . 2013b. « Role for the Kinase SGK1 in Stress, Depression, and Glucocorticoid Effects on Hippocampal Neurogenesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (21): 8708-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300886110>.
- Anand, Amit, Daniel L. Koller, William B. Lawson, Elliot S. Gershon, John I. Nurnberger, et BiGS Collaborative. 2015. « Genetic and Childhood Trauma Interaction Effect on Age of Onset in Bipolar Disorder: An Exploratory Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 179 (juillet): 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.029>.
- Arnulf, Isabelle, Claudio Bassetti, Virginie Bayon, Lynda Bélanger, Alain Besset, Michel Billiard, Isabelle Bonafé, et al. 2012. « Génétique du sommeil normal et des rythmes circadiens ». In *Les troubles du sommeil*, Elsevier, v-vii. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-71025-4.00048-8>.
- Averill, Lynnette A., Chadi G. Abdallah, Lisa R. Fenton, Madonna K. Fasula, Lihong Jiang, Douglas L. Rothman, Graeme F. Mason, et Gerard Sanacora. 2020. « Early Life Stress and Glutamate Neurotransmission in Major Depressive Disorder ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 35 (juin): 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.015>.
- Baldwin, Jessie R., Aaron Reuben, Joanne B. Newbury, et Andrea Danese. 2019. « Agreement Between Prospective and Retrospective Measures of Childhood Maltreatment: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *JAMA Psychiatry* 76 (6): 584-93. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0097>.
- Banducci, Anne N., Elana M. Hoffman, C. W. Lejuez, et Karestan C. Koenen. 2014. « The Impact of Childhood Abuse on Inpatient Substance Users: Specific Links with Risky Sex, Aggression, and

Emotion Dysregulation ». *Child Abuse & Neglect* 38 (5): 928-38.  
<https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2013.12.007>.

Bateson, Melissa. 2016. « Cumulative Stress in Research Animals: Telomere Attrition as a Biomarker in a Welfare Context? » *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 38 (2): 201-12. <https://doi.org/10.1002/bies.201500127>.

Baumeister, D., R. Akhtar, S. Ciufolini, C. M. Pariante, et V. Mondelli. 2016. « Childhood Trauma and Adulthood Inflammation: A Meta-Analysis of Peripheral C-Reactive Protein, Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  ». *Molecular Psychiatry* 21 (5): 642-49. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.67>.

Belvederi Murri, Martino, Davide Prestia, Valeria Mondelli, Carmine Pariante, Sara Patti, Benedetta Olivieri, Costanza Arzani, et al. 2016. « The HPA Axis in Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Psychoneuroendocrinology* 63 (janvier): 327-42.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>.

Benedetti, Francesco, Oliver Ambrée, Clara Locatelli, Cristina Lorenzi, Sara Poletti, Cristina Colombo, et Volker Arolt. 2017. « The Effect of Childhood Trauma on Serum BDNF in Bipolar Depression Is Modulated by the Serotonin Promoter Genotype ». *Neuroscience Letters* 656 (août): 177-81.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.043>.

Bennett, M. R., et J. Lagopoulos. 2014. « Stress and Trauma: BDNF Control of Dendritic-Spine Formation and Regression ». *Progress in Neurobiology* 112 (janvier): 80-99.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.005>.

Berk, M., S. Dodd, M. Kauer-Sant'anna, G. S. Malhi, M. Bourin, F. Kapczinski, et T. Norman. 2007. « Dopamine Dysregulation Syndrome: Implications for a Dopamine Hypothesis of Bipolar Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, n° 434: 41-49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x>.

Bernstein, D. P., T. Ahluvalia, D. Pogge, et L. Handelsman. 1997. « Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an Adolescent Psychiatric Population ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36 (3): 340-48. <https://doi.org/10.1097/00004583-199703000-00012>.

Bernstein, D. P., L. Fink, L. Handelsman, J. Foote, M. Lovejoy, K. Wenzel, E. Sapareto, et J. Ruggiero. 1994. « Initial Reliability and Validity of a New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect ». *The American Journal of Psychiatry* 151 (8): 1132-36. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132>.

Bernstein, David P, Judith A Stein, Michael D Newcomb, Edward Walker, David Pogge, Taruna Ahluvalia, John Stokes, et al. 2003. « Development and Validation of a Brief Screening Version of the Childhood Trauma Questionnaire ». *Child Abuse & Neglect* 27 (2): 169-90.  
[https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0).

Bîlc, Mirela I., Romana Vulturar, Adina Chiş, Mădălina Buciuman, Daria Nuţu, Ioana Bunea, Aurora Szentágotai-Tătar, et Andrei C. Miu. 2018. « Childhood Trauma and Emotion Regulation: The Moderator Role of BDNF Val66Met ». *Neuroscience Letters* 685 (octobre): 7-11.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.018>.

Bolsius, Youri G., Matias D. Zurbriggen, Jae Kyoung Kim, Martien J. Kas, Peter Meerlo, Sara J. Aton, et Robbert Havekes. 2021. « The Role of Clock Genes in Sleep, Stress and Memory ». *Biochemical Pharmacology*, février, 114493. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114493>.

- Brietzke, Elisa, et Flávio Kapczinski. 2008. « TNF-Alpha as a Molecular Target in Bipolar Disorder ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (6): 1355-61. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.01.006>.
- Brietzke, Elisa, Márcia Kauer Sant'anna, Andréa Jackowski, Rodrigo Grassi-Oliveira, Joanna Buckner, André Zugman, Rodrigo Barbachan Mansur, et Rodrigo Affonseca Bressan. 2012. « Impact of Childhood Stress on Psychopathology ». *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* 34 (4): 480-88.
- Brindle, Ryan C., Matthew R. Cribbet, Laura B. Samuelsson, Chenlu Gao, Ellen Frank, Robert T. Krafty, Julian F. Thayer, Daniel J. Buysse, et Martica H. Hall. 2018. « The Relationship Between Childhood Trauma and Poor Sleep Health in Adulthood ». *Psychosomatic Medicine* 80 (2): 200-207. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000542>.
- Buckman, J. E. J., A. Underwood, K. Clarke, R. Saunders, S. D. Hollon, P. Fearon, et S. Pilling. 2018. « Risk Factors for Relapse and Recurrence of Depression in Adults and How They Operate: A Four-Phase Systematic Review and Meta-Synthesis ». *Clinical Psychology Review* 64: 13-38. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.07.005>.
- Bustamante, Angela C., Allison E. Aiello, Sandro Galea, Andrew Ratanatharathorn, Carol Noronha, Derek E. Wildman, et Monica Uddin. 2016. « Glucocorticoid Receptor DNA Methylation, Childhood Maltreatment and Major Depression ». *Journal of Affective Disorders* 206: 181-88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.038>.
- Buysse, D. J., C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, et D. J. Kupfer. 1989. « The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research ». *Psychiatry Research* 28 (2): 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- Cakir, Sibel, Rumeysa Tasdelen Durak, Ilker Ozyildirim, Ezgi Ince, et Vedat Sar. 2016. « Childhood Trauma and Treatment Outcome in Bipolar Disorder ». *Journal of Trauma & Dissociation: The Official Journal of the International Society for the Study of Dissociation (ISSD)* 17 (4): 397-409. <https://doi.org/10.1080/15299732.2015.1132489>.
- Calabrese, Francesca, Elisa Savino, Mariusz Papp, Raffaella Molteni, et Marco A. Riva. 2016. « Chronic Mild Stress-Induced Alterations of Clock Gene Expression in Rat Prefrontal Cortex: Modulatory Effects of Prolonged Lurasidone Treatment ». *Pharmacological Research* 104 (février): 140-50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.023>.
- Cannon, Mary, Mary C. Clarke, et David R. Cotter. 2014. « Priming the Brain for Psychosis: Maternal Inflammation during Fetal Development and the Risk of Later Psychiatric Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 171 (9): 901-5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14060749>.
- Carr, Clara Passmann, Camilla Maria Severi Martins, Ana Maria Stingel, Vera Braga Lemgruber, et Mario Francisco Juruena. 2013. « The Role of Early Life Stress in Adult Psychiatric Disorders: A Systematic Review According to Childhood Trauma Subtypes ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 201 (12): 1007-20. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000049>.
- Cattan, Valerie, Nathalie Mercier, Jeffrey P. Gardner, Veronique Regnault, Carlos Labat, Jenni Mäki-Jouppila, Rosine Nzietchueng, et al. 2008. « Chronic Oxidative Stress Induces a Tissue-Specific Reduction in Telomere Length in CAST/Ei Mice ». *Free Radical Biology & Medicine* 44 (8): 1592-98. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.007>.

- Cecil, Charlotte A. M., Rebecca G. Smith, Esther Walton, Jonathan Mill, Eamon J. McCrory, et Essi Viding. 2016. « Epigenetic Signatures of Childhood Abuse and Neglect: Implications for Psychiatric Vulnerability ». *Journal of Psychiatric Research* 83: 184-94. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.010>.
- Chandan, Joht Singh, Kelvin Okoth, Krishna Margadhamane Gokhale, Siddhartha Bandyopadhyay, Julie Taylor, et Krishnarajah Nirantharakumar. 2020. « Increased Cardiometabolic and Mortality Risk Following Childhood Maltreatment in the United Kingdom ». *Journal of the American Heart Association* 9 (10): e015855. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015855>.
- Cho, H. J., I. Meira-Lima, Q. Cordeiro, L. Michelon, P. Sham, H. Vallada, et D. A. Collier. 2005. « Population-Based and Family-Based Studies on the Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Molecular Psychiatry* 10 (8): 771-81. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001663>.
- Christiansen, SL, EV Bouzinova, J Fahrenkrug, et O Wiborg. 2016. « Altered Expression Pattern of Clock Genes in a Rat Model of Depression ». *International Journal of Neuropsychopharmacology* 19 (pyw061). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw061>.
- Chun, Lauren E., Jenny Christensen, Elizabeth R. Woodruff, Sarah J. Morton, Laura R. Hinds, et Robert L. Spencer. 2018. « Adrenal-Dependent and -Independent Stress-Induced Per1 mRNA in Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Prefrontal Cortex of Male and Female Rats ». *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 21 (1): 69-83. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1404571>.
- Church, Chelsea, Ole A. Andreassen, Steinar Lorentzen, Ingrid Melle, et Monica Aas. 2017. « Childhood Trauma and Minimization/Denial in People with and without a Severe Mental Disorder ». *Frontiers in Psychology* 8: 1276. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01276>.
- Codt, Aloise de, Pauline Monhonval, Xavier Bongaerts, Ikram Belkacemi, et Juan Martin Tecco. 2016. « Bipolar Disorder and Early Affective Trauma ». *Psychiatria Danubina* 28 (Suppl-1): 4-8.
- Curis, Emmanuel, Cindie Courtin, Pierre Alexis Geoffroy, Jean-Louis Laplanche, Bruno Saubaméa, et Cynthia Marie-Claire. 2019. « Determination of Sets of Covarying Gene Expression Using Graph Analysis on Pairwise Expression Ratios ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 35 (2): 258-65. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty629>.
- Dahoun, Tarik, Matthew M. Nour, Robert A. McCutcheon, Rick A. Adams, Michael A. P. Bloomfield, et Oliver D. Howes. 2019. « The Relationship between Childhood Trauma, Dopamine Release and Dexamphetamine-Induced Positive Psychotic Symptoms: A [11C]-(+)-PHNO PET Study ». *Translational Psychiatry* 9 (1): 287. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0627-y>.
- De Crescenzo, Franco, Alexis Economou, Ann L. Sharpley, Aynur Gormez, et Digby J. Quedsted. 2017. « Actigraphic Features of Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Sleep Medicine Reviews* 33: 58-69. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.05.003>.
- Di Florio, A., N. Craddock, et M. van den Bree. 2014. « Alcohol Misuse in Bipolar Disorder. A Systematic Review and Meta-Analysis of Comorbidity Rates ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 29 (3): 117-24. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.07.004>.
- Dias de Castro Bins, Helena, Renata Maria Dotta Panichi, José Geraldo Vernet Taborda, et Ygor Arzeno Ferrão. 2020. « Childhood Trauma, Psychiatric Disorders, and Criminality in Women:

Associations with Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor ». *International Journal of Law and Psychiatry* 71 (août): 101574. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2020.101574>.

Doelen, Rick H. A. van der, Berit Robbroch, Ilse A. Arnoldussen, Maya Schulpen, Judith R. Homberg, et Tamás Kozicz. 2017. « Serotonin and Urocortin 1 in the Dorsal Raphe and Edinger-Westphal Nuclei after Early Life Stress in Serotonin Transporter Knockout Rats ». *Neuroscience* 340: 345-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.072>.

Dome, Peter, Zoltan Rihmer, et Xenia Gonda. 2019. « Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review ». *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 55 (8). <https://doi.org/10.3390/medicina55080403>.

Dong, Min, Li Lu, Ling Zhang, Qinge Zhang, Gabor S. Ungvari, Chee H. Ng, Zhen Yuan, Yifan Xiang, Gang Wang, et Yu-Tao Xiang. 2019. « Prevalence of Suicide Attempts in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies ». *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 29 (octobre): e63. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000593>.

Drago, Antonio, Barbara Monti, Diana De Ronchi, et Alessandro Serretti. 2015. « CRY1 Variations Impacts on the Depressive Relapse Rate in a Sample of Bipolar Patients ». *Psychiatry Investigation* 12 (1): 118-24. <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.1.118>.

Dualibe, Aline Limiéri, et Flávia L. Osório. 2017. « Bipolar Disorder and Early Emotional Trauma: A Critical Literature Review on Indicators of Prevalence Rates and Clinical Outcomes ». *Harvard Review of Psychiatry* 25 (5): 198-208. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000154>.

Duarte, Dante, Raoul Belzeaux, Bruno Etain, Kyle T. Greenway, Emilie Rancourt, Humberto Correa, Gustavo Turecki, et Stéphane Richard-Devantoy. 2020. « Childhood-Maltreatment Subtypes in Bipolar Patients with Suicidal Behavior: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* 42 (5): 558-67. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0592>.

Dumbell, Rebecca, Olga Matveeva, et Henrik Oster. 2016. « Circadian Clocks, Stress, and Immunity ». *Frontiers in Endocrinology* 7: 37. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00037>.

Duncko, Roman, Susanne Fischer, Stephani L. Hatch, Souci Frissa, Laura Goodwin, Andrew Papadopoulos, Anthony J. Cleare, et Matthew Hotopf. 2019. « Recurrence of Depression in Relation to History of Childhood Trauma and Hair Cortisol Concentration in a Community-Based Sample ». *Neuropsychobiology* 78 (1): 48-57. <https://doi.org/10.1159/000498920>.

Dutcher, Ethan G., E. A. Claudia Pama, Mary-Ellen Lynall, Shahid Khan, Menna R. Clatworthy, Trevor W. Robbins, Edward T. Bullmore, et Jeffrey W. Dalley. 2020. « Early-Life Stress and Inflammation: A Systematic Review of a Key Experimental Approach in Rodents ». *Brain and Neuroscience Advances* 4 (décembre): 2398212820978049. <https://doi.org/10.1177/2398212820978049>.

Etain, B., F. Bellivier, E. Olié, B. Aouizerate, V. Aubin, R. Belzeaux, P. Courtet, et al. 2021. « Clinical Predictors of Recurrences in Bipolar Disorders Type 1 and 2: A FACE-BD Longitudinal Study ». *Journal of Psychiatric Research* 134 (février): 129-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.041>.

Etain, B., S. Jamain, V. Milhiet, M. Lajnef, C. Boudebesse, A. Dumaine, F. Mathieu, et al. 2014. « Association between Circadian Genes, Bipolar Disorders and Chronotypes ». *Chronobiology International* 31 (7): 807-14. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.906445>.

Etain, B., M. Lajnef, C. Brichant-Petitjean, P. A. Geoffroy, C. Henry, S. Gard, J. P. Kahn, M. Leboyer, A. H. Young, et F. Bellivier. 2016. « Childhood Trauma and Mixed Episodes Are Associated with Poor

Response to Lithium in Bipolar Disorders ». *Acta Psychiatrica Scandinavica*, décembre.  
<https://doi.org/10.1111/acps.12684>.

Etain, B., M. Lajnef, A. Henrion, A. A. Dargél, L. Stertz, F. Kapczinski, F. Mathieu, et al. 2015. « Interaction between SLC6A4 Promoter Variants and Childhood Trauma on the Age at Onset of Bipolar Disorders ». *Scientific Reports* 5 (novembre): 16301. <https://doi.org/10.1038/srep16301>.

Etain, B., M. Lajnef, C. Henry, V. Aubin, J. M. Azorin, F. Bellivier, T. Bougerol, et al. 2017. « Childhood Trauma, Dimensions of Psychopathology and the Clinical Expression of Bipolar Disorders: A Pathway Analysis ». *Journal of Psychiatric Research* 95 (juillet): 37-45.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.013>.

Etain, Bruno, Monica Aas, Ole A. Andreassen, Steinar Lorentzen, Ingrid Dieset, Sebastien Gard, Jean-Pierre Kahn, et al. 2013a. « Childhood Trauma Is Associated with Severe Clinical Characteristics of Bipolar Disorders ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (10): 991-98.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.13m08353>.

———. 2013b. « Childhood Trauma Is Associated with Severe Clinical Characteristics of Bipolar Disorders ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (10): 991-98.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.13m08353>.

Etain, Bruno, Anne Dumaine, Frank Bellivier, Cécile Pagan, Laetitia Francelle, Hany Goubran-Botros, Sarah Moreno, et al. 2012. « Genetic and Functional Abnormalities of the Melatonin Biosynthesis Pathway in Patients with Bipolar Disorder ». *Human Molecular Genetics* 21 (18): 4030-37.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/dds227>.

Etain, Bruno, Chantal Henry, Frank Bellivier, Flavie Mathieu, et Marion Leboyer. 2008. « Beyond Genetics: Childhood Affective Trauma in Bipolar Disorder ». *Bipolar Disorders* 10 (8): 867-76.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00635.x>.

Etain, Bruno, Flavie Mathieu, Chantal Henry, Aurélie Raust, Isabelle Roy, Anne Germain, Marion Leboyer, et Frank Bellivier. 2010. « Preferential Association between Childhood Emotional Abuse and Bipolar Disorder ». *Journal of Traumatic Stress* 23 (3): 376-83. <https://doi.org/10.1002/jts.20532>.

Fan, Yong-jun, Linda Lin-yan Wu, Hong-yun Li, Yan-Jiang Wang, et Xin-Fu Zhou. 2008. « Differential Effects of Pro-BDNF on Sensory Neurons after Sciatic Nerve Transection in Neonatal Rats ». *European Journal of Neuroscience* 27 (9): 2380-90. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06215.x>.

Farrow, Paige, Julian G. Simmons, Elena Pozzi, Carmela Díaz-Arteche, Sally Richmond, Katherine Bray, Orli Schwartz, et Sarah Whittle. 2020. « Associations between Early Life Stress and Anterior Pituitary Gland Volume Development during Late Childhood ». *Psychoneuroendocrinology* 122 (décembre): 104868. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104868>.

Faurholt-Jepsen, Maria, Mads Frost, Jonas Busk, Ellen Margrethe Christensen, Jakob E. Bardram, Maj Vinberg, et Lars Vedel Kessing. 2019. « Differences in Mood Instability in Patients with Bipolar Disorder Type I and II: A Smartphone-Based Study ». *International Journal of Bipolar Disorders* 7 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0141-4>.

Felitti, V. J., R. F. Anda, D. Nordenberg, D. F. Williamson, A. M. Spitz, V. Edwards, M. P. Koss, et J. S. Marks. 1998. « Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study ». *American Journal of Preventive Medicine* 14 (4): 245-58. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(98)00017-8).

First, M. 2000. *Dsm-Iv-Tr: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders - 4th Edition* | Rakuten. <https://fr.shopping.rakuten.com/offer/buy/67264491/Dsm-Iv-Tr-Diagnostic-And-Statistical-Manual-Of-Mental-Disorders-Livre.html>.

Fountoulakis, Konstantinos N. 2012. « The Possible Involvement of NMDA Glutamate Receptor in the Etiopathogenesis of Bipolar Disorder ». *Current Pharmaceutical Design* 18 (12): 1605-8. <https://doi.org/10.2174/138161212799958585>.

Frazier, Thomas W., Eric A. Youngstrom, Brian A. Frankel, Giovana B. Zunta-Soares, Marsal Sanches, Michael Escamilla, David A. Nielsen, et Jair C. Soares. 2014. « Candidate Gene Associations with Mood Disorder, Cognitive Vulnerability, and Fronto-Limbic Volumes ». *Brain and Behavior* 4 (3): 418-30. <https://doi.org/10.1002/brb3.226>.

Fries, Gabriel R., Consuelo Walss-Bass, Moises E. Bauer, et Antonio L. Teixeira. 2019. « Revisiting Inflammation in Bipolar Disorder ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 177 (février): 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.006>.

Fries, Gabriel Rodrigo, Mirela Paiva Vasconcelos-Moreno, Carolina Gubert, Bárbara Tietböhl Martins Quadros dos Santos, Juliana Sartori, Bárbara Eisele, Pamela Ferrari, et al. 2014. « Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysfunction and Illness Progression in Bipolar Disorder ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 18 (1). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu043>.

Gardea-Resendez, Manuel, Mehmet Utku Kucuker, Caren J. Blacker, Ada M.-C. Ho, Paul E. Croarkin, Mark A. Frye, et Marin Veldic. 2020. « Dissecting the Epigenetic Changes Induced by Non-Antipsychotic Mood Stabilizers on Schizophrenia and Affective Disorders: A Systematic Review ». *Frontiers in Pharmacology* 11 (avril): 467. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00467>.

Gaszner, Balázs, Kai-Ole Jensen, József Farkas, Dóra Reglodi, Valér Csernus, Eric W. Roubos, et Tamás Kozicz. 2009. « Effects of Maternal Separation on Dynamics of Urocortin 1 and Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Rat Non-Preganglionic Edinger-Westphal Nucleus ». *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 27 (5): 439-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.05.006>.

Gayer-Anderson, Charlotte, Ulrich Reininghaus, Isabell Paetzold, Kathryn Hubbard, Stephanie Beards, Valeria Mondelli, Marta Di Forti, et al. 2020. « A Comparison between Self-Report and Interviewer-Rated Retrospective Reports of Childhood Abuse among Individuals with First-Episode Psychosis and Population-Based Controls ». *Journal of Psychiatric Research* 123 (avril): 145-50. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.002>.

Geoffroy, P. A., B. Etain, M. Lajnef, E.-H. Zerdazi, C. Brichant-Petitjean, U. Heilbronner, L. Hou, et al. 2016. « Circadian Genes and Lithium Response in Bipolar Disorders: Associations with PPARGC1A (PGC-1 $\alpha$ ) and RORA ». *Genes, Brain, and Behavior* 15 (7): 660-68. <https://doi.org/10.1111/gbb.12306>.

Geoffroy, P. A., J. Scott, C. Boudebesse, M. Lajnef, C. Henry, M. Leboyer, F. Bellivier, et B. Etain. 2015. « Sleep in Patients with Remitted Bipolar Disorders: A Meta-Analysis of Actigraphy Studies ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 131 (2): 89-99. <https://doi.org/10.1111/acps.12367>.

« GHO | By category | Alcohol use disorders (15+), 12 month prevalence (%) - by country ». 2016. WHO. World Health Organization. 2016. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.53040>.

Grande, Iria, Michael Berk, Boris Birmaher, et Eduard Vieta. 2016. « Bipolar Disorder ». *Lancet (London, England)* 387 (10027): 1561-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X).

- Greenfield, Emily A., Chioun Lee, Elliot L. Friedman, et Kristen W. Springer. 2011. « Childhood Abuse as a Risk Factor for Sleep Problems in Adulthood: Evidence from a U.S. National Study ». *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine* 42 (2): 245-56. <https://doi.org/10.1007/s12160-011-9285-x>.
- Gurwitz, David. 2016. « Human iPSC-Derived Neurons and Lymphoblastoid Cells for Personalized Medicine Research in Neuropsychiatric Disorders ». *Dialogues in Clinical Neuroscience* 18 (3): 267-76.
- Harkness, Kate L., R. Michael Bagby, et Sidney H. Kennedy. 2012. « Childhood Maltreatment and Differential Treatment Response and Recurrence in Adult Major Depressive Disorder ». *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 80 (3): 342-53. <https://doi.org/10.1037/a0027665>.
- Harris, A. P., M. C. Holmes, E. R. de Kloet, K. E. Chapman, et J. R. Seckl. 2013. « Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptor Balance in Control of HPA Axis and Behaviour ». *Psychoneuroendocrinology* 38 (5): 648-58. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.007>.
- Heimbürge, Susen, Ellen Kanitz, et Winfried Otten. 2019. « The Use of Hair Cortisol for the Assessment of Stress in Animals ». *General and Comparative Endocrinology* 270 (janvier): 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.09.016>.
- Henry, Chantal, Ophelia Godin, Philippe Courtet, Jean-Michel Azorin, Sébastien Gard, Frank Bellivier, Mircea Polosan, et al. 2017. « Outcomes for Bipolar Patients Assessed in the French Expert Center Network: A 2-Year Follow-up Observational Study (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder [FACE-BD]) ». *Bipolar Disorders* 19 (8): 651-60. <https://doi.org/10.1111/bdi.12539>.
- Ho, Frederick K., Carlos Celis-Morales, Stuart R. Gray, Fanny Petermann-Rocha, Donald Lyall, Daniel Mackay, Naveed Sattar, Helen Minnis, et Jill P. Pell. 2020. « Child Maltreatment and Cardiovascular Disease: Quantifying Mediation Pathways Using UK Biobank ». *BMC Medicine* 18 (1): 143. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01603-z>.
- Houtepen, Lotte C., Christiaan H. Vinkers, Tania Carrillo-Roa, Marieke Hiemstra, Pol A. van Lier, Wim Meeus, Susan Branje, et al. 2016. « Genome-Wide DNA Methylation Levels and Altered Cortisol Stress Reactivity Following Childhood Trauma in Humans ». *Nature Communications* 7 (mars): 10967. <https://doi.org/10.1038/ncomms10967>.
- Hunt, Glenn E., Gin S. Malhi, Michelle Cleary, Harry Man Xiong Lai, et Thiagarajan Sitharthan. 2016. « Prevalence of Comorbid Bipolar and Substance Use Disorders in Clinical Settings, 1990-2015: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 206 (décembre): 331-49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.011>.
- Hyman, Scott M., Prashni Paliwal, Tara M. Chaplin, Carolyn M. Mazure, Bruce J. Rounsaville, et Rajita Sinha. 2008. « Severity of Childhood Trauma Is Predictive of Cocaine Relapse Outcomes in Women but Not Men ». *Drug and Alcohol Dependence* 92 (1-3): 208-16. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.08.006>.
- Jadambaa, Amarzaya, Hannah J. Thomas, James G. Scott, Nicholas Graves, David Brain, et Rosana Pacella. 2019. « Prevalence of Traditional Bullying and Cyberbullying among Children and Adolescents in Australia: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 53 (9): 878-88. <https://doi.org/10.1177/0004867419846393>.
- Janiri, Delfina, Gabriele Sani, Emanuela Danese, Alessio Simonetti, Elisa Ambrosi, Gloria Angeletti, Denise Erbuto, Carlo Caltagirone, Paolo Girardi, et Gianfranco Spalletta. 2015. « Childhood Traumatic

Experiences of Patients with Bipolar Disorder Type I and Type II ». *Journal of Affective Disorders* 175 (avril): 92-97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.055>.

Jaworska-Andryszewska, Paulina, et Janusz Rybakowski. 2016. « Negative Experiences in Childhood and the Development and Course of Bipolar Disorder ». *Psychiatria Polska* 50 (5): 989-1000. <https://doi.org/10.12740/PP/61159>.

Johansson, Viktoria, Ralf Kuja-Halkola, Tyrone D. Cannon, Christina M. Hultman, et Anna M. Hedman. 2019. « A Population-Based Heritability Estimate of Bipolar Disorder - In a Swedish Twin Sample ». *Psychiatry Research* 278: 180-87. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.010>.

Kajeepeta, Sandhya, Bizu Gelaye, Chandra L. Jackson, et Michelle A. Williams. 2015. « Adverse Childhood Experiences Are Associated with Adult Sleep Disorders: A Systematic Review ». *Sleep Medicine* 16 (3): 320-30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.013>.

Karthikeyan, Ramanujam, Ganapathy Marimuthu, Chellamuthu Ramasubramanian, Gautham Arunachal, Ahmed S. BaHammam, David Warren Spence, Daniel P. Cardinali, Gregory M. Brown, et Seithikurippu R. Pandi-Perumal. 2014. « Association of Per3 Length Polymorphism with Bipolar I Disorder and Schizophrenia ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10: 2325-30. <https://doi.org/10.2147/NDT.S73765>.

Kessing, Lars Vedel, Eleni Vradi, Roger S. McIntyre, et Per Kragh Andersen. 2015. « Causes of Decreased Life Expectancy over the Life Span in Bipolar Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 180 (juillet): 142-47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>.

Kim, Ji Sun, et Seung-Hwan Lee. 2016. « Influence of Interactions between Genes and Childhood Trauma on Refractoriness in Psychiatric Disorders ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 70: 162-69. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.01.013>.

Kim, T. Y., S. J. Kim, H. G. Chung, J. H. Choi, S. H. Kim, et J. I. Kang. 2017. « Epigenetic Alterations of the BDNF Gene in Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135 (2): 170-79. <https://doi.org/10.1111/acps.12675>.

Klengel, Torsten, Divya Mehta, Christoph Anacker, Monika Rex-Haffner, Jens C. Pruessner, Carmine M. Pariante, Thaddeus W. W. Pace, et al. 2013. « Allele-Specific FKBP5 DNA Demethylation Mediates Gene-Childhood Trauma Interactions ». *Nature Neuroscience* 16 (1): 33-41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>.

Kongerslev, Mickey T., Bo Bach, Gina Rossi, Anne M. Trauelsen, Nicolai Ladegaard, Sille S. Løkkegaard, et Sune Bo. 2019. « Psychometric Validation of the Childhood Trauma Questionnaire-Short Form (CTQ-SF) in a Danish Clinical Sample ». *Child Abuse & Neglect* 94 (août): 104026. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.104026>.

Kozicz, Tamás, Linda Sterrenburg, et Lu Xu. 2011. « Does Midbrain Urocortin 1 Matter? A 15-Year Journey from Stress (Mal)Adaptation to Energy Metabolism ». *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 14 (4): 376-83. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.563806>.

Kuhlman, Kate R., Elisa G. Geiss, Ivan Vargas, et Nestor Lopez-Duran. 2017. « HPA-Axis Activation as a Key Moderator of Childhood Trauma Exposure and Adolescent Mental Health ». *Journal of Abnormal Child Psychology*, février. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0282-9>.

Kuzminskaite, Erika, Brenda W. J. H. Penninx, Anne-Laura van Harmelen, Bernet M. Elzinga, Jacqueline G. F. M. Hovens, et Christiaan H. Vinkers. 2021. « Childhood Trauma in Adult Depressive

and Anxiety Disorders: An Integrated Review on Psychological and Biological Mechanisms in the NESDA Cohort ». *Journal of Affective Disorders* 283 (mars): 179-91. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.054>.

Labonté, B., N. Azoulay, V. Yerko, G. Turecki, et A. Brunet. 2014. « Epigenetic Modulation of Glucocorticoid Receptors in Posttraumatic Stress Disorder ». *Translational Psychiatry* 4 (mars): e368. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.3>.

Landgraf, Dominic, Michael J. McCarthy, et David K. Welsh. 2014. « Circadian Clock and Stress Interactions in the Molecular Biology of Psychiatric Disorders ». *Current Psychiatry Reports* 16 (10): 483. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0483-7>.

Lee, J.-E., E.-J. Hong, H.-Y. Nam, J.-W. Kim, B.-G. Han, et J.-P. Jeon. 2011. « MicroRNA Signatures Associated with Immortalization of EBV-Transformed Lymphoblastoid Cell Lines and Their Clinical Traits ». *Cell Proliferation* 44 (1): 59-66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00717.x>.

Lee, Kyu Young, Yong Min Ahn, Se Hyun Kim, Hee-Gyoo Kang, et Eun-Jeong Joo. 2018. « Genetic Association Study of CSNK1E Gene in Bipolar Disorder and Circadian Characteristics ». *Nordic Journal of Psychiatry* 72 (8): 599-604. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1509125>.

Lewis, Katie J. S., Alexander Richards, Robert Karlsson, Ganna Leonenko, Samuel E. Jones, Hannah J. Jones, Katherine Gordon-Smith, et al. 2019. « Comparison of Genetic Liability for Sleep Traits Among Individuals With Bipolar Disorder I or II and Control Participants ». *JAMA Psychiatry*, novembre. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4079>.

Licznanski, Pawel, Vanja Duric, Mounira Banasr, Kambiz N. Alavian, Kristie T. Ota, Hyo Jung Kang, Elizabeth A. Jonas, Robert Ursano, John H. Krystal, et Ronald S. Duman. 2015. « Decreased SGK1 Expression and Function Contributes to Behavioral Deficits Induced by Traumatic Stress ». *PLoS Biology* 13 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002282>.

Liu, Chang, Siming Li, Tiecheng Liu, Jimo Borjigin, et Jiandie D. Lin. 2007. « Transcriptional Coactivator PGC-1 $\alpha$  Integrates the Mammalian Clock and Energy Metabolism ». *Nature* 447 (7143): 477-81. <https://doi.org/10.1038/nature05767>.

Loftus, J., J. Scott, F. Vorspan, R. Ickick, C. Henry, S. Gard, J. P. Kahn, M. Leboyer, F. Bellivier, et B. Etain. 2020. « Psychiatric Comorbidities in Bipolar Disorders: An Examination of the Prevalence and Chronology of Onset According to Sex and Bipolar Subtype ». *Journal of Affective Disorders* 267 (avril): 258-63. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.035>.

Lopez, Alan D., et Christopher C. J. L. Murray. 1998. « The Global Burden of Disease, 1990–2020 ». *Nature Medicine* 4 (11): 1241-43. <https://doi.org/10.1038/3218>.

Lowe, Sarah R., Jacquelyn L. Meyers, Sandro Galea, Allison E. Aiello, Monica Uddin, Derek E. Wildman, et Karestan C. Koenen. 2015. « RORA and Posttraumatic Stress Trajectories: Main Effects and Interactions with Childhood Physical Abuse History ». *Brain and Behavior* 5 (4): e00323. <https://doi.org/10.1002/brb3.323>.

MacDonald, Kai, Michael L. Thomas, Andres F. Sciolla, Beacher Schneider, Katherine Pappas, Gijs Bleijenberg, Martin Bohus, et al. 2016. « Minimization of Childhood Maltreatment Is Common and Consequential: Results from a Large, Multinational Sample Using the Childhood Trauma Questionnaire ». *PLoS One* 11 (1): e0146058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146058>.

- Mahmood, T., et T. Silverstone. 2001. « Serotonin and Bipolar Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 66 (1): 1-11. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00226-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00226-3).
- Marwaha, S., K. Gordon-Smith, M. Broome, P. M. Briley, A. Perry, L. Forty, N. Craddock, I. Jones, et L. Jones. 2016. « Affective Instability, Childhood Trauma and Major Affective Disorders ». *Journal of Affective Disorders* 190 (janvier): 764-71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.024>.
- Marwaha, Steven, Paul M. Briley, Amy Perry, Phillip Rankin, Arianna DiFlorio, Nick Craddock, Ian Jones, Matthew Broome, Katherine Gordon-Smith, et Lisa Jones. 2020. « Explaining Why Childhood Abuse Is a Risk Factor for Poorer Clinical Course in Bipolar Disorder: A Path Analysis of 923 People with Bipolar I Disorder ». *Psychological Medicine* 50 (14): 2346-54. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002411>.
- McGowan, Patrick O., Aya Sasaki, Ana C. D'Alessio, Sergiy Dymov, Benoit Labonté, Moshe Szyf, Gustavo Turecki, et Michael J. Meaney. 2009. « Epigenetic Regulation of the Glucocorticoid Receptor in Human Brain Associates with Childhood Abuse ». *Nature Neuroscience* 12 (3): 342-48. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>.
- McGrath, Casey L., Stephen J. Glatt, Pamela Sklar, Helen Le-Niculescu, Ronald Kuczenski, Alysa E. Doyle, Joseph Biederman, et al. 2009. « Evidence for Genetic Association of RORB with Bipolar Disorder ». *BMC Psychiatry* 9 (novembre): 70. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-70>.
- McGuffin, Peter, Fruhling Rijdsdijk, Martin Andrew, Pak Sham, Randy Katz, et Alastair Cardno. 2003. « The Heritability of Bipolar Affective Disorder and the Genetic Relationship to Unipolar Depression ». *Archives of General Psychiatry* 60 (5): 497-502. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.497>.
- McKay, Michael T., Mary Cannon, Derek Chambers, Ronán M. Conroy, Helen Coughlan, Philip Dodd, Colm Healy, Laurie O'Donnell, et Mary C. Clarke. 2021. « Childhood Trauma and Adult Mental Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 143 (3): 189-205. <https://doi.org/10.1111/acps.13268>.
- Melo, Matias C. A., Rafael L. C. Abreu, Vicente B. Linhares Neto, Pedro F. C. de Bruin, et Veralice M. S. de Bruin. 2017. « Chronotype and Circadian Rhythm in Bipolar Disorder: A Systematic Review ». *Sleep Medicine Reviews* 34: 46-58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.007>.
- Miao, Zhuang, Yan Wang, et Zhongsheng Sun. 2020. « The Relationships Between Stress, Mental Disorders, and Epigenetic Regulation of BDNF ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (4). <https://doi.org/10.3390/ijms21041375>.
- Milhiet, Vanessa, Carole Boudebese, Frank Bellivier, Xavier Drouot, Chantal Henry, Marion Leboyer, et Bruno Etain. 2014. « Circadian Abnormalities as Markers of Susceptibility in Bipolar Disorders ». *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)* 6 (janvier): 120-37. <https://doi.org/10.2741/s419>.
- Mistry, Sumit, Judith R. Harrison, Daniel J. Smith, Valentina Escott-Price, et Stanley Zammit. 2018. « The Use of Polygenic Risk Scores to Identify Phenotypes Associated with Genetic Risk of Bipolar Disorder and Depression: A Systematic Review ». *Journal of Affective Disorders* 234: 148-55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.005>.
- Mojtabavi, Helia, Amene Saghazadeh, Leigh van den Heuvel, Joana Buckner, et Nima Rezaei. 2020. « Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review and Meta-Analysis ». *PLoS One* 15 (11): e0241928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241928>.

- Montgomery, S. A., et M. Asberg. 1979. « A New Depression Scale Designed to Be Sensitive to Change ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 134 (avril): 382-89. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>.
- Moore, Sophie E., Rosana E. Norman, Shuichi Suetani, Hannah J. Thomas, Peter D. Sly, et James G. Scott. 2017. « Consequences of Bullying Victimization in Childhood and Adolescence: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *World Journal of Psychiatry* 7 (1): 60-76. <https://doi.org/10.5498/wjp.v7.i1.60>.
- Muneer, Ather. 2016. « Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers ». *Psychiatry Investigation* 13 (1): 18-33. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.18>.
- Murphy, M. O., D. M. Cohn, et A. S. Loria. 2017. « Developmental Origins of Cardiovascular Disease: Impact of Early Life Stress in Humans and Rodents ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 74 (Pt B): 453-65. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.018>.
- Nabavi, Behrouz, Alex J. Mitchell, et David Nutt. 2015. « A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-Analysis of 52 Interview-Based Studies of Psychiatric Population ». *EBioMedicine* 2 (10): 1405-19. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.006>.
- Nanni, Valentina, Rudolf Uher, et Andrea Danese. 2012. « Childhood Maltreatment Predicts Unfavorable Course of Illness and Treatment Outcome in Depression: A Meta-Analysis ». *The American Journal of Psychiatry* 169 (2): 141-51. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020335>.
- Neale, Benjamin M., et Pamela Sklar. 2015. « Genetic Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder Reveals Polygenicity but Also Suggests New Directions for Molecular Interrogation ». *Current Opinion in Neurobiology* 30 (février): 131-38. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.12.001>.
- Nemeroff, Charles B. 2016. « Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect ». *Neuron* 89 (5): 892-909. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.019>.
- Nielsen, René Ernst, Pirathiv Kugathasan, Sune Straszek, Svend Eggert Jensen, et Rasmus W. Licht. 2019. « Why Are Somatic Diseases in Bipolar Disorder Insufficiently Treated? ». *International Journal of Bipolar Disorders* 7 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0147-y>.
- Nishi, Mayumi. 2020. « Effects of Early-Life Stress on the Brain and Behaviors: Implications of Early Maternal Separation in Rodents ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (19). <https://doi.org/10.3390/ijms21197212>.
- Novo, Patricia, Ramon Landin-Romero, Joaquim Radua, Victor Vicens, Isabel Fernandez, Francisca Garcia, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna, Francine Shapiro, et Benedikt L. Amann. 2014. « Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapy in Subsyndromal Bipolar Patients with a History of Traumatic Events: A Randomized, Controlled Pilot-Study ». *Psychiatry Research* 219 (1): 122-28. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.012>.
- Olesen, J., A. Gustavsson, M. Svensson, H.-U. Wittchen, et B. Jönsson. 2012. « The Economic Cost of Brain Disorders in Europe ». *European Journal of Neurology* 19 (1): 155-62. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>.
- Oliveira, Thomaz, Victor Marinho, Valécia Carvalho, Francisco Magalhães, Kaline Rocha, Carla Ayres, Silmar Teixeira, Monara Nunes, Victor Hugo Bastos, et Giovanni R. Pinto. 2018. « Genetic

Polymorphisms Associated with Circadian Rhythm Dysregulation Provide New Perspectives on Bipolar Disorder ». *Bipolar Disorders* 20 (6): 515-22. <https://doi.org/10.1111/bdi.12624>.

Opel, Nils, Ronny Redlich, Katharina Dohm, Dario Zaremba, Janik Goltermann, Jonathan Repple, Claas Kaehler, et al. 2019. « Mediation of the Influence of Childhood Maltreatment on Depression Relapse by Cortical Structure: A 2-Year Longitudinal Observational Study ». *The Lancet. Psychiatry* 6 (4): 318-26. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30044-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30044-6).

Palasz, Ewelina, Adrianna Wysocka, Anna Gasiorowska, Malgorzata Chalimoniuk, Wiktor Niewiadomski, et Grazyna Niewiadomska. 2020. « BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (3): 1170. <https://doi.org/10.3390/ijms21031170>.

Palmier-Claus, J. E., K. Berry, S. Bucci, W. Mansell, et F. Varese. 2016. « Relationship between Childhood Adversity and Bipolar Affective Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 209 (6): 454-59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.179655>.

Paquette, Daniel, Lise Laporte, Marc Bigras, et Mark Zoccolillo. 2004. « [Validation of the French version of the CTQ and prevalence of the history of maltreatment] ». *Sante Mentale Au Quebec* 29 (1): 201-20. <https://doi.org/10.7202/008831ar>.

Parker, Gordon, Kathryn Fletcher, Stacey McCraw, Shulamit Futeran, et Michael Hong. 2013. « Identifying Antecedent and Illness Course Variables Differentiating Bipolar I, Bipolar II and Unipolar Disorders ». *Journal of Affective Disorders* 148 (2-3): 202-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.061>.

Passos, Ives Cavalcante, Mirela Paiva Vasconcelos-Moreno, Leonardo Gazzi Costa, Maurício Kunz, Elisa Brietzke, João Quevedo, Giovanni Salum, Pedro V. Magalhães, Flávio Kapczinski, et Márcia Kauer-Sant'Anna. 2015. « Inflammatory Markers in Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression ». *The Lancet. Psychiatry* 2 (11): 1002-12. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00309-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00309-0).

Pawlyk, Aaron C., Adrian R. Morrison, Richard J. Ross, et Francis X. Brennan. 2008. « Stress-Induced Changes in Sleep in Rodents: Models and Mechanisms ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 (1): 99-117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.06.001>.

Pereira, Licia P., Cristiano A. Köhler, Rafael T. de Sousa, Marco Solmi, Bárbara P. de Freitas, Michele Fornaro, Rodrigo Machado-Vieira, et al. 2017. « The Relationship between Genetic Risk Variants with Brain Structure and Function in Bipolar Disorder: A Systematic Review of Genetic-Neuroimaging Studies ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 79 (août): 87-109. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.002>.

Perlini, Cinzia, Valeria Donisi, Maria Gloria Rossetti, Chiara Moltrasio, Marcella Bellani, et Paolo Brambilla. 2020. « The Potential Role of EMDR on Trauma in Affective Disorders: A Narrative Review ». *Journal of Affective Disorders* 269 (mai): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.001>.

Perlis, Roy H., Michael J. Ostacher, Jayendra K. Patel, Lauren B. Marangell, Hongwei Zhang, Stephen R. Wisniewski, Terence A. Ketter, et al. 2006. « Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) ». *The American Journal of Psychiatry* 163 (2): 217-24. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.217>.

- Perroud, N, A Paoloni-Giacobino, P Prada, E Olié, A Salzmann, R Nicastro, S Guillaume, et al. 2011. « Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma ». *Translational Psychiatry* 1 (12): e59. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.60>.
- Petros, N., E. Foglia, E. Klamerus, S. Beards, R. M. Murray, et S. Bhattacharyya. 2016. « Impact of Childhood Trauma on Risk of Relapse Requiring Psychiatric Hospital Admission for Psychosis ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 209 (2): 169-70. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.176636>.
- Pisanu, Claudia, Donatella Congiu, Mirko Manchia, Paola Caria, Cristina Cocco, Tinuccia Dettori, Daniela Virginia Frau, et al. 2020. « Differences in Telomere Length between Patients with Bipolar Disorder and Controls Are Influenced by Lithium Treatment ». *Pharmacogenomics* 21 (8): 533-40. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0028>.
- Plunkett, A., B. O'Toole, H. Swanston, R. K. Oates, S. Shrimpton, et P. Parkinson. 2001. « Suicide Risk Following Child Sexual Abuse ». *Ambulatory Pediatrics: The Official Journal of the Ambulatory Pediatric Association* 1 (5): 262-66.
- Post, Robert M. 2007. « Role of BDNF in Bipolar and Unipolar Disorder: Clinical and Theoretical Implications ». *Journal of Psychiatric Research* 41 (12): 979-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.09.009>.
- Post, Robert M., Lori L. Altshuler, Ralph Kupka, Susan L. McElroy, Mark A. Frye, Michael Rowe, Gabriele S. Leverich, et al. 2015. « Verbal Abuse, like Physical and Sexual Abuse, in Childhood Is Associated with an Earlier Onset and More Difficult Course of Bipolar Disorder ». *Bipolar Disorders* 17 (3): 323-30. <https://doi.org/10.1111/bdi.12268>.
- Post, Robert M., Lori Altshuler, Gabriele S. Leverich, Mark A. Frye, Trish Suppes, Susan L. McElroy, Paul E. Keck, et al. 2015. « Relationship of Clinical Course of Illness Variables to Medical Comorbidities in 900 Adult Outpatients with Bipolar Disorder ». *Comprehensive Psychiatry* 56 (janvier): 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.08.050>.
- Preacher, Kristopher J., Derek D. Rucker, et Andrew F. Hayes. 2007. « Addressing Moderated Mediation Hypotheses: Theory, Methods, and Prescriptions ». *Multivariate Behavioral Research* 42 (1): 185-227. <https://doi.org/10.1080/00273170701341316>.
- Radua, Joaquim, Heinz Grunze, et Benedikt L. Amann. 2017. « Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder ». *Psychotherapy and Psychosomatics* 86 (2): 90-98. <https://doi.org/10.1159/000449417>.
- Romens, Sarah E., Jennifer McDonald, John Svaren, et Seth D. Pollak. 2015. « Associations between Early Life Stress and Gene Methylation in Children ». *Child Development* 86 (1): 303-9. <https://doi.org/10.1111/cdev.12270>.
- Rosenblat, Joshua D., et Roger S. McIntyre. 2016. « Bipolar Disorder and Inflammation ». *The Psychiatric Clinics of North America* 39 (1): 125-37. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.006>.
- Roy, Alec, Colin A. Hodgkinson, Vincenzo Deluca, David Goldman, et Mary-Anne Enoch. 2012. « Two HPA Axis Genes, CRHBP and FKBP5, Interact with Childhood Trauma to Increase the Risk for Suicidal Behavior ». *Journal of Psychiatric Research* 46 (1): 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.009>.

- Sachs, Gary S., Constance Guille, et Stephanie L. McMurrich. 2002. « A Clinical Monitoring Form for Mood Disorders ». *Bipolar Disorders* 4 (5): 323-27. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.01195.x>.
- Schäfer, Valérie, et Klaus Bader. 2013. « Relationship between Early-Life Stress Load and Sleep in Psychiatric Outpatients: A Sleep Diary and Actigraphy Study ». *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress* 29 (3): 177-89. <https://doi.org/10.1002/smi.2438>.
- Schaffer, Ayal, Erkki T. Isometsä, Leonardo Tondo, Doris H Moreno, Gustavo Turecki, Catherine Reis, Frederick Cassidy, et al. 2015. « International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: Meta-Analyses and Meta-Regression of Correlates of Suicide Attempts and Suicide Deaths in Bipolar Disorder ». *Bipolar Disorders* 17 (1): 1-16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>.
- Scott-Storey, Kelly A., Marilyn Hodgins, et Judith Wuest. 2019. « Modeling Lifetime Abuse and Cardiovascular Disease Risk among Women ». *BMC Cardiovascular Disorders* 19 (1): 224. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1196-y>.
- Segal, Leonie, Jason M. Armfield, Emmanuel S. Gnanamanickam, David B. Preen, Derek S. Brown, James Doidge, et Ha Nguyen. 2021. « Child Maltreatment and Mortality in Young Adults ». *Pediatrics* 147 (1). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-023416>.
- Shields, Alexandra E., Lauren A. Wise, Edward A. Ruiz-Narvaez, Bobak Seddighzadeh, Hyang-Min Byun, Yvette C. Cozier, Lynn Rosenberg, Julie R. Palmer, et Andrea A. Baccarelli. 2016. « Childhood Abuse, Promoter Methylation of Leukocyte NR3C1 and the Potential Modifying Effect of Emotional Support ». *Epigenomics* 8 (11): 1507-17. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0074>.
- Shinozaki, Gen, et James B. Potash. 2014. « New Developments in the Genetics of Bipolar Disorder ». *Current Psychiatry Reports* 16 (11): 493. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0493-5>.
- Sjöholm, Louise K., Lena Backlund, Emarndeena Haji Cheteh, Inger Römer Ek, Louise Frisén, Martin Schalling, Urban Osby, Catharina Lavebratt, et Pernilla Nikamo. 2010. « CRY2 Is Associated with Rapid Cycling in Bipolar Disorder Patients ». *PLoS One* 5 (9): e12632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012632>.
- Skalsky, Rebecca L., David L. Corcoran, Eva Gottwein, Christopher L. Frank, Dong Kang, Markus Hafner, Jeffrey D. Nusbaum, et al. 2012. « The Viral and Cellular MicroRNA Targetome in Lymphoblastoid Cell Lines ». *PLoS Pathogens* 8 (1): e1002484. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002484>.
- Soeiro-de-Souza, M. G., V. V. Dias, M. L. Figueira, O. V. Forlenza, W. F. Gattaz, C. A. Zarate, et R. Machado-Vieira. 2012. « Translating Neurotrophic and Cellular Plasticity: From Pathophysiology to Improved Therapeutics for Bipolar Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 126 (5): 332-41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01889.x>.
- Spencer, Robert L., et Terrence Deak. 2017. « A Users Guide to HPA Axis Research ». *Physiology & Behavior* 178 (septembre): 43-65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>.
- Steardo, Luca, Renato de Filippis, Elvira Anna Carbone, Cristina Segura-Garcia, Alexei Verkhatsky, et Pasquale De Fazio. 2019. « Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Neuroglia and Circadian Rhythms ». *Frontiers in Psychiatry* 10: 501. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00501>.
- Steinan, Mette Kvisten, Gunnar Morken, Trine V. Lagerberg, Ingrid Melle, Ole A. Andreassen, Arne E. Vaaler, et Jan Scott. 2016. « Delayed Sleep Phase: An Important Circadian Subtype of Sleep

- Disturbance in Bipolar Disorders ». *Journal of Affective Disorders* 191 (février): 156-63.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.025>.
- Strathearn, L. 2011. « Maternal Neglect: Oxytocin, Dopamine and the Neurobiology of Attachment ». *Journal of Neuroendocrinology* 23 (11): 1054-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02228.x>.
- Sugaya, Luisa, Deborah S. Hasin, Mark Olfson, Keng-Han Lin, Bridget F. Grant, et Carlos Blanco. 2012a. « Child Physical Abuse and Adult Mental Health: A National Study ». *Journal of Traumatic Stress* 25 (4): 384-92. <https://doi.org/10.1002/jts.21719>.
- . 2012b. « Child Physical Abuse and Adult Mental Health: A National Study ». *Journal of traumatic stress* 25 (4): 384-92. <https://doi.org/10.1002/jts.21719>.
- Sullivan, Kelly, Haresh Rochani, Li-Ting Huang, Diane K. Donley, et Jian Zhang. 2019. « Adverse Childhood Experiences Affect Sleep Duration for up to 50 Years Later ». *Sleep* 42 (7).  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsz087>.
- Sun, Haoran, Xianqiang Zhang, Yujia Kong, Luping Gou, Bo Lian, Yanyu Wang, Li Jiang, Qi Li, Hongwei Sun, et Lin Sun. 2021. « Maternal Separation-Induced Histone Acetylation Correlates with BDNF-Programmed Synaptic Changes in an Animal Model of PTSD with Sex Differences ». *Molecular Neurobiology* 58 (4): 1738-54. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02224-6>.
- Takaesu, Yoshikazu. 2018. « Circadian Rhythm in Bipolar Disorder: A Review of the Literature ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 72 (9): 673-82. <https://doi.org/10.1111/pcn.12688>.
- Takata, Atsushi, Hiroaki Kawasaki, Yoshimi Iwayama, Kazuo Yamada, Leo Gotoh, Hiroshi Mitsuyasu, Tomofumi Miura, Tadafumi Kato, Takeo Yoshikawa, et Shigenobu Kanba. 2011. « Nominal Association between a Polymorphism in DGKH and Bipolar Disorder Detected in a Meta-Analysis of East Asian Case–Control Samples ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 65 (3): 280-85.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02193.x>.
- Tan, Jinjing, Shan Chen, Li Su, Jianxiong Long, Juanjuan Xie, Tingting Shen, Juan Jiang, et Lian Gu. 2014. « Association of the T102C Polymorphism in the HTR2A Gene with Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, and Schizophrenia ». *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 165B (5): 438-55. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32248>.
- Tatham, Erica L., Rajamannar Ramasubbu, Ismael Gaxiola-Valdez, Filomeno Cortese, Darren Clark, Bradley Goodyear, Jane Foster, et Geoffrey B. Hall. 2016. « White Matter Integrity in Major Depressive Disorder: Implications of Childhood Trauma, 5-HTTLPR and BDNF Polymorphisms ». *Psychiatry Research* 253 (juillet): 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.014>.
- Thombs, Brett D., David P. Bernstein, Jill Lobbstaël, et Arnoud Arntz. 2009. « A Validation Study of the Dutch Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: Factor Structure, Reliability, and Known-Groups Validity ». *Child Abuse & Neglect* 33 (8): 518-23.  
<https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2009.03.001>.
- Tohen, Mauricio, Ellen Frank, Charles L. Bowden, Francesc Colom, S. Nassir Ghaemi, Lakshmi N. Yatham, Gin S. Malhi, et al. 2009. « The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on the Nomenclature of Course and Outcome in Bipolar Disorders ». *Bipolar Disorders* 11 (5): 453-73. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00726.x>.

- Tondo, L., M. Pompili, A. Forte, et R. J. Baldessarini. 2016. « Suicide Attempts in Bipolar Disorders: Comprehensive Review of 101 Reports ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 133 (3): 174-86. <https://doi.org/10.1111/acps.12517>.
- Tyrka, Audrey R., Lawrence H. Price, Hung-Teh Kao, Barbara Porton, Sarah A. Marsella, et Linda L. Carpenter. 2010. « Childhood Maltreatment and Telomere Shortening: Preliminary Support for an Effect of Early Stress on Cellular Aging ». *Biological Psychiatry* 67 (6): 531-34. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.014>.
- Tyrka, Audrey R., Kathryn K. Ridout, et Stephanie H. Parade. 2016. « Childhood Adversity and Epigenetic Regulation of Glucocorticoid Signaling Genes: Associations in Children and Adults ». *Development and Psychopathology* 28 (4pt2): 1319-31. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000870>.
- Tyrka, Audrey R., Kathryn K. Ridout, Stephanie H. Parade, Alison Paquette, Carmen J. Marsit, et Ronald Seifer. 2015. « Childhood Maltreatment and Methylation of FK506 Binding Protein 5 Gene (FKBP5) ». *Development and Psychopathology* 27 (4 Pt 2): 1637-45. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000991>.
- Vaughn, Michael G., Qiang Fu, Kimberly Bender, Matt DeLisi, Kevin M. Beaver, Brian E. Perron, et Matthew O. Howard. 2010. « Psychiatric Correlates of Bullying in the United States: Findings from a National Sample ». *The Psychiatric Quarterly* 81 (3): 183-95. <https://doi.org/10.1007/s11126-010-9128-0>.
- Viswanath, Biju, Sam P. Jose, Alessio Squassina, Jagadisha Thirthalli, Meera Purushottam, Odity Mukherjee, Vladimir Vladimirov, George P. Patrinos, Maria Del Zompo, et Sanjeev Jain. 2015. « Cellular Models to Study Bipolar Disorder: A Systematic Review ». *Journal of Affective Disorders* 184 (septembre): 36-50. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.037>.
- Wang, Luopin, Jun Laing, Bingyu Yan, Hufeng Zhou, Liangru Ke, Chong Wang, Yohei Narita, et al. 2020. « Epstein-Barr Virus Episome Physically Interacts with Active Regions of the Host Genome in Lymphoblastoid Cells ». *Journal of Virology* 94 (24). <https://doi.org/10.1128/JVI.01390-20>.
- Watkeys, Oliver J., Kyle Kremerskothen, Yann Quidé, Janice M. Fullerton, et Melissa J. Green. 2018. « Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) DNA Methylation in Association with Trauma, Psychopathology, Transcript Expression, or Genotypic Variation: A Systematic Review ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 95: 85-122. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.017>.
- Watson, Stuart, Peter Gallagher, Dominic Dougall, Richard Porter, Joanna Moncrieff, I. Nicol Ferrier, et Allan H. Young. 2014a. « Childhood Trauma in Bipolar Disorder ». *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 48 (6): 564-70. <https://doi.org/10.1177/0004867413516681>.
- . 2014b. « Childhood Trauma in Bipolar Disorder ». *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 48 (6): 564-70. <https://doi.org/10.1177/0004867413516681>.
- Weber, Heike, Sarah Kittel-Schneider, Alexandra Gessner, Katharina Domschke, Maria Neuner, Christian P. Jacob, Henriette N. Buttenschon, et al. 2011. « Cross-Disorder Analysis of Bipolar Risk Genes: Further Evidence of DGKH as a Risk Gene for Bipolar Disorder, but Also Unipolar Depression and Adult ADHD ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36 (10): 2076-85. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.98>.
- Whalley, Heather C., Martina Pappmeyer, Liana Romaniuk, Eve C. Johnstone, Jeremy Hall, Stephen M. Lawrie, Jessika E. Sussmann, et Andrew M. McIntosh. 2012. « Effect of Variation in Diacylglycerol

- Kinase  $\eta$  (DGKH) Gene on Brain Function in a Cohort at Familial Risk of Bipolar Disorder ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 37 (4): 919-28. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.272>.
- Wheeler, Heather E., et M. Eileen Dolan. 2012. « Lymphoblastoid Cell Lines in Pharmacogenomic Discovery and Clinical Translation ». *Pharmacogenomics* 13 (1): 55-70. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.121>.
- WHO. 2006. « WHO | Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence ». World Health Organization. [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/publications/violence/child\\_maltreatment/en/](https://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/violence/child_maltreatment/en/).
- Yang, C. R., X. Y. Zhang, Y. Liu, J. Y. Du, R. Liang, M. Yu, F. Q. Zhang, et al. 2020. « Antidepressant Drugs Correct the Imbalance Between ProBDNF/P75NTR/Sortilin and Mature BDNF/TrkB in the Brain of Mice with Chronic Stress ». *Neurotoxicity Research* 37 (1): 171-82. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00101-2>.
- Young, R. C., J. T. Biggs, V. E. Ziegler, et D. A. Meyer. 1978. « A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 133 (novembre): 429-35. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>.
- Zamora-Rodríguez, Francisco J., María R. Sánchez-Waisen-Hernández, Juan A. Guisado-Macías, et Francisco J. Vaz-Leal. 2018. « Substance Use and Course of Bipolar Disorder in an Inpatient Sample ». *Actas Espanolas De Psiquiatria* 46 (5): 183-91.
- Zhang, Chaoting, Rui Zhang, Zhiqiang Chen, Jing Chen, Jigang Ruan, Zheming Lu, Hongchao Xiong, et Wenjun Yang. 2018. « Differential DNA Methylation Profiles of Human B Lymphocytes and Epstein-Barr Virus-Immortalized B Lymphocytes ». *Chinese Journal of Cancer Research = Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu* 30 (1): 104-11. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.11>.

### **13. Annexes**

Annexe 1: CTQ

*« élément sous droit, diffusion non autorisée »*

Annexe 2 : MADRS

*« élément sous droit, diffusion non autorisée »*

Annexe 3 : YMRS

*« élément sous droit, diffusion non autorisée »*

Annexe 4 : PSQI

*« élément sous droit, diffusion non autorisée »*