

[Predicting bipolar disorder: What can we learn from prospective cohort studies?]

Pierre Alexis Geoffroy, Marion Leboyer, Jan Scott

▶ **To cite this version:**

Pierre Alexis Geoffroy, Marion Leboyer, Jan Scott. [Predicting bipolar disorder: What can we learn from prospective cohort studies?]. L'Encéphale, 2013, epub ahead of print. 10.1016/j.encep.2013.05.004 . inserm-00950857

HAL Id: inserm-00950857

https://inserm.hal.science/inserm-00950857

Submitted on 23 Feb 2014

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.

Prédire le trouble bipolaire : que pouvons nous apprendre des études prospectives de cohortes ?

Predicting Bipolar Disorder: what can we learn from prospective cohort studies?

Pierre Alexis GEOFFROY[1,3,4,5*], Marion LEBOYER[1,2,3,5], Jan SCOTT[6].

1) Inserm, U955, Psychiatrie génétique, Créteil, 94000, France ;
2) Université Paris Est, Faculté de médecine, Créteil, 94000, France ;
3) AP-HP, Hôpital H. Mondor - A. Chenevier, Pôle de Psychiatrie, Créteil, 94000, France ;
4) Pôle de psychiatrie, Université Lille Nord de France, CHRU de Lille, F-59000 Lille, France ;
5) Fondation FondaMental, Créteil, 94000, France.
6) Academic Psychiatry, Institute of Neuroscience, Newcastle University, UK.

***Correspondance à l'auteur :** Pierre Alexis GEOFFROY, pierre.a.geoffroy@gmail.com

Pôle de Psychiatrie (Pr Leboyer)

Hôpital Albert Chenevier, Centre Expert Bipolaire,

40, rue de Mesly

94000 Créteil Cedex - FRANCE

Tel: + 33 1 49 81 32 90 - Fax: + 33 1 49 81 30 99

Conflits d'intérêt : Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt pouvant influencer une partie ou la totalité de ce travail.

Compte des mots : 15/15 pages
Résumé anglais : 42 lignes
Références : 35/40

Keywords: bipolar disorder, close-in strategy, screening, at-risk, early recognition, risk assessment, prodromal features.
Mots-clefs : trouble bipolaire, syndrome à risque, prodromes, dépistage, évaluation du risque

Résumé anglais (42 lignes)

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a life course illness; although there is increasing awareness of the many personal, social and economic consequences of the illness in older adults. However, it is important to emphasize that BD usually begins in late adolescence or early adulthood and 75% cases have a first episode. This early onset and the associated level of disability mean that BD is the 4th leading cause of global disease burden in adolescents and young adults. Internationally, mental health services are increasingly striving to diagnose and treat BD as early as possible to try to prevent poor outcomes. In addition, researchers are using methods employed previously in psychosis studies as these may help us to recognise the earliest manifestations of BD. If it is possible to identify sub-threshold and 'ultra high risk' syndromes for BD, this might lead to new interventions that could target the prevention of first episodes of mania. One approach to understanding these risk syndromes is to examine prospective community cohort studies and BD offspring studies.

Methods: This paper reviews prospective cohort studies that identify robust risk factors in for early illness onset, which was defined as age at onset of BD between 15-25 years.

Results: We found that although >50% of individuals who developed BD had developed a putative BD prodrome prior to 14 years of age, this usually began with non-specific symptoms that overlap with similar presentations for those who later develop psychosis or severe depression. However, there are some features that seem to better identify groups with a BD 'at-risk' syndrome. This syndrome is frequently composed of several factors such as mood lability, depressive episodes, prior anxiety, sleep and/or conduct disorders, attention and concentration impairment, altered energy patterns, and a family history of mania and/or depression. . The illness course appeared composed with mini-clusters of early possible predictors i.e with episodic and recurrent prodromal features rather than a chronic symptom pattern. During the early phases of BD, most affective disturbances reported were depressive in polarity and started during adolescence without manic or mixed or psychotic depressive

episodes onset before puberty. The pathogenesis of BD demonstrates a gradual progression from non-specific to more specific symptoms and then to frank BD features.

Conclusion: Prospective community and offspring BD cohort studies are approaches that together can help us understand the evolution of BD and allow us to define the developmental pathways. Further, identifying subjects with BD 'at-risk' syndrome with a clinical staging model may allow benign interventions in first-line treatment – as neuroprotective agents such as essential fatty acids- and in second line more potentially harmful treatments reserved for severe or resistant cases.

Résumé français

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie chronique qui commence généralement en fin d'adolescence et dont les retentissements personnels, sociaux et économiques de la maladie sont nombreux. Ce début précoce et le niveau d'incapacité associé à la maladie en fait la quatrième cause mondiale de morbi-mortalité chez les personnes de moins de 25 ans. Ainsi, à l'échelle internationale, les services de santé mentale s'efforcent de diagnostiquer et de traiter le plus précocement possible les sujets atteints de TB afin d'en améliorer le pronostic. De même, un nombre de travaux de recherche croissant tente de dépister les manifestations précoces du TB dans l'espoir que l'identification des formes atténuées ou à haut risque de la maladie puissent améliorer les prises en charge et prévenir d'un premier épisode maniaque. Les études de cohorte prospectives communautaires et d'enfants de parents atteints sont des approches possibles pour comprendre le syndrome à risque d'évolution vers un TB et feront l'objet de notre revue. Ainsi, les études de cohorte communautaires et d'apparentés sains ont montré que plus de la moitié des sujets développant un TB présentent des signes non spécifiques avant l'âge de 14 ans. Le syndrome à risque d'évolution vers une pathologie du spectre TB est composé de plusieurs facteurs de risque dont les principaux semblent être la labilité de l'humeur, un épisode dépressif, des troubles anxieux, des troubles du sommeil et du comportement, des troubles de la concentration, une baisse/hausse d'énergie, une histoire familiale de manie et/ou de dépression. La pathogénie du TB progresse de symptômes non-spécifiques vers un tableau de plus en plus franc et spécifique, et ceci de manière dose-dépendante. Des outils de caractérisation des populations à haut-risque sont proposés et apparaissent prometteurs. Ils nécessiteront d'être évalués de manière prospective afin d'établir leur validité prédictive et leur efficience clinique.

Prédire le trouble bipolaire :
Que pouvons nous apprendre des études prospectives de cohortes ?

1. Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie psychiatrique sévère, multifactorielle et à hérédité complexe. Le TB est de présentation clinique hétérogène, dont la prévalence va de 1% environ si l'on considère le TB dit de type I (constitué d'au moins une phase maniaque) jusqu'à 4,4% si l'on considère l'ensemble du spectre bipolaire [1,2]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le TB est la sixième cause de handicap par année de vie parmi toutes les maladies [3]. Près de la moitié des sujets atteints de TB développe le trouble avant 21 ans [4]. Les patients jeunes non traités sont à risque de développer une maladie chronique avec une incidence élevée de rechute et au pronostic plus sévère [5]. La réciproque est tout aussi vrai, indiquant qu'un traitement précoce par thymorégulateur est associé à 1) une meilleure réponse au traitement du sujet et 2) à un meilleur pronostic [6]. Malgré ces données effrayantes, le TB présente un délai diagnostic extrêmement long (environ 10 ans), avec jusqu'à 4 diagnostics portés antérieurs à celui de TB pour 60% des sujets atteints [7].

Une intervention précoce dans l'histoire du trouble bipolaire apparaît donc essentielle [8,9]. Pour intervenir tôt, il faut savoir identifier correctement les signes précoces de la maladie et l'une de ces stratégies est un dépistage et suivi des sujets à haut-risque [10,11]. Or la psychopathogénie du trouble bipolaire est mal connue malgré l'identification encourageante de plusieurs biomarqueurs spécifiques : génétiques, cognitifs, circadiens, d'imagerie, biochimiques et inflammatoires [2]. Prédire le trouble bipolaire : voilà tout l'enjeu des années à venir pour cette maladie [12,13]. Nous proposerons ici une synthèse critique de la littérature apportant des pistes et connaissances récentes des phases à risque (prodromiques) du TB.

2. Enseignements des larges cohortes en population générale

Les études de cohorte en population générale sont particulièrement intéressantes à plusieurs égards. Elles permettent :

1) Par leur caractère prospectif, d'apprécier la course et évolution naturelle de la maladie bipolaire en validant ainsi l'existence d'une phase prodromique de la maladie.

2) De se situer dans une population représentative de l'ensemble de la population et donc d'avoir des données généralisables et extrapolables.
3) D'éviter certains biais méthodologiques d'évaluation dont celui de mémorisation présent dans les études transversales ou rétrospectives.
4) D'utiliser des outils diagnostics et de mesure validés.

Ces études communautaires se sont centrées sur les tranches d'âge inférieures à 25 ans et donc sur les formes précoces. La raison à cela est simple : 70% des individus qui développeront un trouble bipolaire présenteront des premiers symptômes entre 15-25 ans [14] et le trouble bipolaire à début précoce est de présentation clinique plus homogène et sévère [2].

Ces données sont confirmées par ces études communautaires, avec un tableau général très intéressant apporté par l'étude de Kim-Cohen et collaborateurs à travers leur cohorte de naissance de Dunedin en Nouvelle-Zélande [15]. Ils observent que les sujets diagnostiqués TB présentaient pour 74% d'entre eux un trouble dans l'enfance avant 18 ans et pour 50% avant 15 ans [15]. D'un autre côté Costello et collaborateurs ont trouvé, dans une large étude prospective communautaire nommée *the Great Smoky Mountains Study (GSMS)*, que l'expression clinique complète du TB n'apparaissait seulement que vers 14 ans [16]. Ces résultats nous invite à penser que l'expression du syndrome à risque du TB est avant 14 ans pour au moins la moitié des individus diagnostiqués TB à l'âge adulte.

Par ailleurs, Costello et collaborateurs ont indiqué dans leurs premières analyses de leur large étude *GSMS* que sur les 307 enfants inclus, 100 (33%) se sont vu porter plus d'un diagnostic [17]. Une étude ultérieure portant sur 717 enfants âgés de 5 à 22 ans confirme ces résultats et indique que pour les sujets développant un TB caractéristique, ces derniers développaient à l'adolescence davantage de comorbidités psychiatriques telles l'anxiété (Odds Ratio – OR=19,96), plus de dépressions (OR=5,34), plus de comportements perturbateurs (i.e trouble des conduites et trouble oppositionnel ; OR = 6,28) et de troubles de la personnalité (OR=6,81) [18]. De manière intéressante, les auteurs observaient que ces mêmes sujets développaient à l'âge adulte plus d'abus/dépendance aux substances (OR=8,75) et de comportements perturbateurs (OR=7,43) [18].

De plus, Kim-Cohen et collaborateurs ont observé également que dans les 3% de sujets développant un TB (29 individus au total sur 922 suivis), le diagnostic avait été précédé par des troubles oppositionnels ou des conduites de l'enfance (OR=2,5), une dépression infantile

(OR=3,3) et/ou une anxiété infantile (OR=2,1) [15]. Ces caractéristiques cliniques antérieures au TB ne lui étaient pas spécifiques et ont également été associées aux phases précoces des troubles unipolaires et des psychoses [15]. Ainsi, la phase précoce du TB est empreint de comorbidités psychiatriques et semble aspécifique.

Lewinsohn et collaborateurs, dans leur étude communautaire portant sur 1709 sujets, ont exploré la stabilité et les conséquences à l'âge adulte des TB diagnostiqués à l'adolescence dans leur forme complète ou sub-syndromique [19]. La prévalence observée du TB est un premier point intéressant, montrant pour la forme sub-syndromique une prévalence importante de 5% en comparaison à la prévalence du TB complet de 1% à l'adolescence et de 2,6% à l'âge adulte [19]. De manière intéressante également, ils ont observé que les diagnostics portés de TB sub-syndromiques l'étaient essentiellement à l'adolescence avec aucun nouveau diagnostic porté de ce type à l'âge adulte [19]. De plus, le TB infantile sub-syndromique ne semblait pas uniquement lié et spécifique à une évolution vers un TB adulte complet (2,1%) alors que le groupe à TB complet à l'adolescence présentait une incidence attendue plus élevée à l'âge adulte (27,3%). Ainsi à l'âge adulte le groupe au TB sub-syndromique évoluait aussi par rapport au groupe à TB complet à l'adolescence vers un trouble unipolaire (40,9%), une anxiété (13,3% contre 7,1% pour le groupe à TB complet à l'adolescence), des abus/dépendance à l'alcool (17% contre 26,7% respectivement), des abus/dépendance aux drogues (2,3% contre 13,3% respectivement) et un diagnostic de trouble de personnalité antisociale ou état-limite (10,9% contre 26,7% respectivement) [19].

L'étude de Angst et collaborateurs est remarquable de part son large recrutement et son suivi de 15 ans [20]. De plus, les auteurs se sont intéressés aux évolutions pathologiques vers le TB de type II et le spectre élargi du TB, dont les données scientifiques sont plus éparses. Ils montrent que 40% des sujets avec un TB de type II présentent une labilité de l'humeur (« des hauts et des bas ») pendant la phase prodromique du TB de type II [20]. Le syndrome à risque d'évolution vers une pathologie du spectre TB comprenait la labilité de l'humeur (OR=14,33), une histoire familiale de manie (OR=6,81), de neuroticisme (OR=3,34) et l'histoire familial de dépression (OR=1,85). Là encore cette labilité de l'humeur n'était pas spécifique au TB et apparaissait également prédictive du trouble unipolaire même si dans une moindre mesure (35,6% contre 16,8%) [20]. Également, l'histoire familiale de manie semblait être un facteur prédictif fort pour le TB (16,1% contre 7,7% dans le groupe de spectre unipolaire), alors que l'histoire familiale de dépression (52,3% contre 62,5% respectivement)

ou de fatigue (20,9% contre 34,3% respectivement) semblaient mieux prédire l'évolution vers un trouble unipolaire [20].

Pour finir, l'étude récente de Tijssen et collaborateurs portant sur 1902 adolescents entre 14 et 24 ans, rigoureusement représentatifs de la population générale et suivis pendant 10 ans, étudia le risque de conversion vers le TB et ses phénotypes sub-syndromiques [21]. Ils observaient que 1,1% développaient un TB, 25% présentaient des symptômes hypomaniaques lors d'un entretien et 2,6% à plusieurs entretiens. Les auteurs démontrent que plus de 70% des conversion vers un TB sont précédées par au moins 2 phases symptomatiques hypomanes ou dépressives [21]. Une donnée particulièrement intéressante, permise grâce à leurs évaluations symptomatiques intermédiaires, est qu'ils ont constaté que 30 à 40% des évolutions cliniques étaient prévisibles et traçables à partir d'une persistance des symptômes affectifs à travers les visites [21]. De plus ces symptômes étaient associés à l'expression d'un TB à l'âge adulte de manière dose-dépendante et additive [21]. Ainsi cette étude valide le fait que l'expression du TB fait suite à une histoire traçable et additive de symptômes prédictifs.

3. Enseignement des études prospectives chez les apparentés à haut risque

Une des stratégies pour cibler les sujets à risque de développer un TB peut être de s'intéresser à l'évolution des apparentés sains de premier degré des sujets atteints de TB. En effet, nous avons vu dans les études communautaires précédentes que l'histoire familiale de manie était l'un des meilleurs facteurs prédictifs de conversion vers un TB. Par ailleurs, la vulnérabilité génétique au TB est bien documentée depuis de nombreuse années et l'héritabilité (définie comme la part de variance phénotypique expliquée par les facteurs génétiques) est estimée dans le TB à 60-87% [22]. Ainsi, il est bien validé que les apparentés de premier degré sont plus à risque avec une prévalence augmentée de TB chez les apparentés de sujets ayant débuté leur maladie dans l'enfance (29.4%) comparativement à celle observée pour les cas plus tardifs (8.6%) [23].

Pour les raisons exposées dans la section précédente, nous allons à nouveau nous intéresser aux études prospectives uniquement portées chez les apparentés sains de sujets atteints de TB afin d'observer de manière la plus fiable les phases précoce de la maladie dans cette population à risque.

Historiquement, les premières études de cohorte visaient à confirmer la prévalence augmentée de TB chez les enfants de parents atteints de TB [24,25]. Akiskal et collaborateurs ont ainsi suivi les premiers pendant 3 ans les enfants de parents atteints de TB adressés dans

un centre spécialisé en raison de signes possiblement précoces de TB [24]. 57% des sujets ont développé un TB avec un âge médian de 15 ans et tous les cas de TB complets sont apparus après 13 ans ce qui confirme les résultats précédents trouvés dans les études communautaires [24]. Les auteurs observent que les sujets présentaient des troubles anxieux, des troubles de l'humeur mineures et des troubles de l'adaptation avant le développement du TB. Les sujets semblent avoir suivi une séquence pathogénique allant des perturbations dépressives aux épisodes hypomaniaques avant d'exprimer un tableau complet de TB [24]. De plus la plupart des perturbations thymiques étaient de polarité dépressives et débutèrent avant l'adolescence, alors que les états mixtes et psychotiques des troubles de l'humeur débutèrent après la puberté [24]. Ces résultats ont été confirmé par Hillegers et coll. dans un suivi prospectif de 5 ans où 13 (10%) des 129 sujets âgé de 12 à 21 ans (20,8 ans en moyenne à la fin du suivi) avec un parent TB ont développé un TB, et dont 12 sur ces 13 adolescents ont présenté d'abord un trouble unipolaire dépressif (moyenne d'âge de 13,4 ans). Puis chez ces sujets, en moyenne 4,9 ans après le premier épisode dépressif, apparaissait les premiers symptômes hypomaniaques (moyenne d'âge de 18,4 ans) [26].

Ainsi le trouble unipolaire dépressif semble être chez les enfants de patients atteints de TB à la fois un facteur prédictif d'évolution vers un TB mais aussi l'un des premiers signes de la pathogénie du TB.

Egeland et collaborateurs, grâce à leur suivi prospectif de 10 ans dans la communauté Amish considérée comme un isolat génétique, ont trouvé que les enfants sains avec un parent atteint de TB de type I présentaient un risque de conversion de 41% contre 16% chez des enfants sains avec parents sains de la même communauté [27,28]. Leur dernière analyse à 16 ans de suivi confirme ces résultats de façon très claire indiquant un niveau de risque d'évolution vers un TB de 39,2% pour les enfants avec un parent malade, de 13% pour les enfants avec une histoire familiale de TB et enfin de 3% pour les enfants sans antécédent familiale de TB. Ce niveau de risque a été confirmé par le nombre de conversion au TB avec respectivement 8 enfants dans le groupe à haut risque contre 1 pour ceux avec histoire familiale de TB et 0 pour ceux sans antécédent familial de TB [29]. De plus cette étude est particulièrement intéressante car elle observe des phases prodromiques au TB d'expressions cliniques différentes en fonction de l'âge des sujets [29]. Ainsi ils confirment sur leur suivi à 16 ans 7 symptômes prédictif de TB avant 19 ans significativement plus présents chez le groupe à risque contre le groupe contrôle : le manque d'attention à l'école, l'hyper vigilance, l'hyper excitabilité, les plaintes somatiques, la fatigue, un fonctionnement altéré à l'école et

une labilité de l'humeur [29]. Le suivi à long cours a permis d'identifier 10 nouveaux symptômes plus liés à la période d'adolescence : sommeil diminué, trouble de la concentration/pensée, fatigue/basse énergie, forte énergie, logorrhée, parler trop fort, caractère intrusif, irrespectueux, humeur dépressive, enfant difficile et recherche de prise de risque [29]. Par rapport à l'évaluation à 7 ans il est aussi intéressant de constater que certains symptômes ont disparus : anxiété, entêtement et sensibilité ; ces symptômes semblent donc être des marqueurs précoces de vulnérabilité au TB avec l'humeur dépressive [29].

De manière intéressante, ces études ont aussi permis de caractériser des mini-clusters ou regroupements de possibles prédicteurs précoces d'évolution vers un TB. Ainsi les auteurs ont observé que l'évolution vers un TB était marquée par des symptômes épisodiques et récurrents plutôt que des symptômes chroniques persistants [27]. Les auteurs montrent que plus de la moitié des reports aux évaluations concernant des baisses ou augmentation d'énergie et/ou d'humeur étaient épisodiques. De la même manière, tous les reports de colère et de tempérament irritable étaient périodiques plutôt que continus [27]. Dans leur dernière publication, les auteurs précisent ces données de mini-clusters par groupe d'âge, ce qui est pertinent car comme nous l'avons vu précédemment les signes cliniques prodromiques sont probablement différents selon les âges d'expression. Durant la période préscolaire de la naissance à 6 ans, le syndrome à risque identifié était composé de caractéristiques précoces épisodiques tels les pleurs, l'hyper-vigilance et l'anxiété accompagnés de symptômes continus tels que la sensibilité (dite « par nature ») et des plaintes somatiques. De 7 à 12 ans, le syndrome à risque s'enrichissait des symptômes de types anxieux et de nouveaux caractères épisodiques tels que la baisse de sommeil et d'énergie, la labilité de l'humeur, le caractère craintif et un retentissement fonctionnel. Ces symptômes précoces présentent une congruence avec la phénoménologie du TB adulte [29].

Enfin Duffy et collaborateurs ont testé l'hypothèse d'une séquence clinique prédictible d'une psychopathologie aspécifique à spécifique chez 207 enfants avec un parent atteint de TB comparés à 87 enfants contrôles [30]. Les résultats sont impressionnants indiquant que les phases précoces psychopathologiques conduisant au TB suivaient 4 stades :

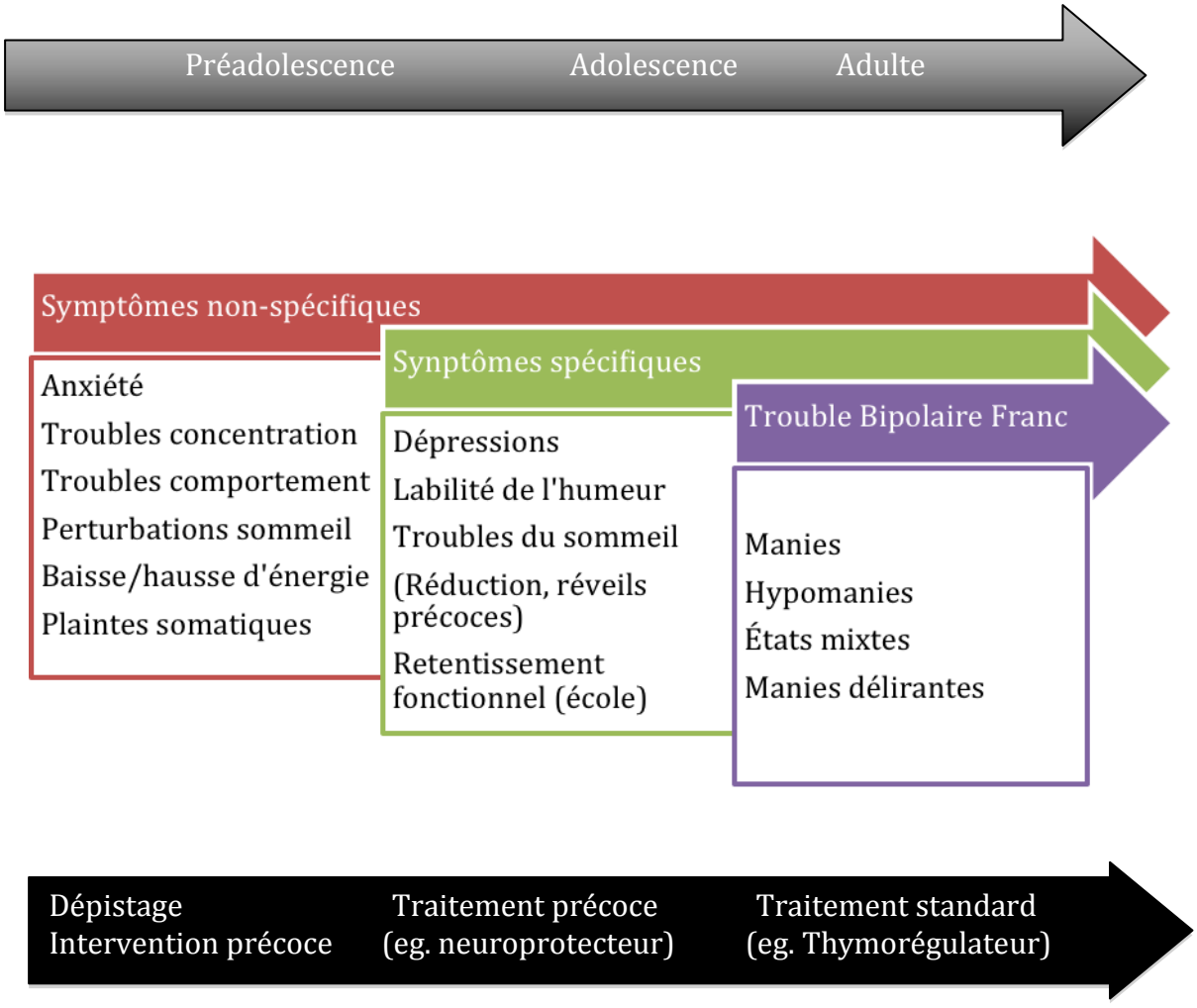
1) symptômes non spécifiques (anxiété, sommeil)
2) troubles mineurs de l'humeur
3) Dépression majeure
4) Hypomanie/manie

Cette séquence était suivie entièrement par 71% des sujets qui développaient un TB et 90% d'entre eux présentaient au moins 3 stades [30].

4. Résumé et perspectives

Les études de cohorte sont riches en enseignements malgré leur mise en place lourde et onéreuse. Les études prospectives communautaires et d'apparentés sains ont montré que plus de la moitié des sujets développant un TB présentent des signes avant l'âge de 14 ans. Le syndrome à risque d'évolution vers une pathologie du spectre TB est composé de plusieurs facteurs de risque dont les principaux semblent être la labilité de l'humeur, un épisode dépressif, des troubles anxieux, des troubles du sommeil et du comportement, des troubles de la concentration, une baisse/hausse d'énergie, une histoire familiale de manie et/ou de dépression. Ils semblent se manifester différemment en fonction des âges d'expression. La pathogénie du TB progresse de symptômes non-spécifiques vers un tableau de plus en plus franc et spécifique, et ceci de manière dose-dépendante. Par ailleurs les études familiales présentées indiquent un développement par stades du TB qui commencent toujours par des signes aspécifiques et qui est précédé par un premier épisode dépressif chez 70% des individus qui développeront un TB à l'âge adulte.

La figure 1 résume la pathogénie supposée du TB :



Ces résultats d'études d'apparentés sains sont très importants et intéressants de part leur stratégie d'identification des individus à risque de développer un TB. Cependant seulement 30% des patients présentent une histoire familiale ce qui limite l'utilisation de cette stratégie à l'ensemble de la population [31]. Cette revue a permis d'identifier plusieurs stratégies d'identification clinique simple de la population à risque d'évolution vers un TB, comme la présence d'antécédents familiaux de manie ou la présence d'antécédent personnel de dépression ou de tempérament cyclothymique. Néanmoins ces stratégies restent grossières et dans le but de caractériser plus finement les individus à risque, la recherche dans les troubles de l'humeur a bénéficié de premiers résultats encourageants inspirés de ceux retrouvés dans les populations de malades psychotiques.

Les études ont ainsi montré que des combinaisons d'états, de traits et de caractéristiques familiales pouvaient être utilisées pour identifier les sujets en souffrance ou avec perturbations fonctionnelles, démontrant que les jeunes individus demandeurs d'aide étaient à très haut risque de développer une psychose à court terme (25% de conversion la première année et 30% après la seconde année) [32][7][33]. Trois sous-groupes à risque de psychose ont pu être identifiés et ont démontré efficacement que le délai de prise en charge pouvait être amélioré : 1) symptômes psychotiques atténués, 2) symptômes psychotiques intermittents brefs, et 3) personnalité schizotypique et histoire familiale de psychose.

Une équipe a récemment utilisé des critères adaptés au TB et similaires à ceux présentés précédemment pour la psychose [34], définissant trois groupes à haut-risque distincts :

1) Antécédent personnel d'épisode dépressif et cyclothymie
2) Antécédent personnel d'épisode dépressif et histoire familiale de TB
3) Symptômes atténués de manie ou TB non-spécifié

Bien que cette étude ait été menée rétrospectivement, elle a montré que les sujets issus de ces sous-groupes à haut-risque présentaient un taux de conversion vers un TB franc de 22,7% à un an (contre 0,7% dans le groupe contrôle non à risque), taux à peu près semblable à celui observé avec les trois sous-groupes à risque de psychose [34]. Ces propositions d'instruments de dépistage et de caractérisation des populations à risque sont prometteurs et nécessitent d'être évalués de manière prospective afin d'établir leur validité prédictive et leur efficience clinique.

Des études prospectives de cohorte supplémentaires sont nécessaires et devront définir plus précisément la significativité de ces symptômes précoces, leur taille d'effet et leur influence sur la psychopathogenèse du TB. Elles pourront s'aider de critères d'inclusion sélectionnant précisément et finement les sujets à haut-risque de développer un TB.

Enfin l'identification de biomarqueurs de ces stades à risque de TB est indispensable afin de diagnostiquer de manière fine et spécifique, et de permettre des interventions précoces psychothérapeutiques et possiblement pharmacologiques qui pourront être initiées efficacement et de manière personnalisée [6,10]. En effet, l'identification de sujets à haut-risque avec un modèle de stades cliniques peut permettre des interventions bénignes en première intention (comme des traitements neuro-protecteurs comme les acides gras essentiels) et en seconde intention des traitement potentiellement plus nuisibles réservés aux cas sévères ou résistants [35]. Les aspects éthiques sont importants à évaluer dans cette population à haut-risque et les interventions thérapeutiques précoces devront présenter une balance bénéfices/risques positive.

5. Conclusion

Les études de cohorte communautaires et d'apparentés sains ont montré que la pathogénie du TB suit un modèle additif de symptômes précoces aspécifiques (débutant pour plus de la moitié d'entre eux avant 14 ans) et progressant vers un tableau plus spécifique et plus franc. Les études familiales indiquent un développement par stades du TB qui est précédé dans 70% des cas par un premier épisode dépressif. Ces résultats d'études d'apparentés sains sont très importants et intéressants de part leur stratégie d'identification des individus à risque de développer un TB mais ne ciblent que 30% des patients présentent une histoire familiale. Cette revue a identifié des caractéristiques traits et états supplémentaires pouvant être utilisé pour définir des sous-groupes de sujets à risque. Ainsi les recherches futures devront cibler les sujets dans le pic d'âge de début du TB (15-25 ans) en s'aidant de stratégies d'identification clinique simple de la population à risque d'évolution vers un TB, comme la présence d'antécédents familiaux de manie ou la présence d'antécédent personnel de dépression ou de tempérament cyclothymique. Ces outils de caractérisation des populations à haut-risque nécessiteront d'être évalués de manière prospective afin d'établir leur validité prédictive et leur efficience clinique.

6. Bibliographie :

1. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. J Clin Psychiatry. déc 2010;71(12):1689-1695.

2. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset. J Physiol Paris. Sous presse.

3. Murray C, Lopez A. The Global Burden of Disease. A Comprehensive Assessment of Morbidity and Disability From Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1996.

4. Geoffroy PA, Etain B, Jamain S, Bellivier F, Leboyer M. Early Onset Bipolar Disorder: validation from admixture analyses and biomarkers. Can J Psychiatry. Sous presse.

5. Chang KD. Course and impact of bipolar disorder in young patients. J Clin Psychiatry. févr 2010;71(2):e05.

6. Geoffroy PA, Etain B, Leboyer M, Bellivier F. Une entité clinique aux implications thérapeutiques majeures : le trouble bipolaire à début précoce. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. sept 2012;170(7):502-509.

7. Scott J, Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. Encephale. déc 2011;37 Suppl 3:S173-175.

8. Benoit M, Bellivier F, Llorca P-M, Millet B, Passamar M, Schwan R, et al. [Treatment initiation in psychotic and manic episodes: French attitudes collected by Focus Group]. Encephale. juin 2012;38(3):266-273.

9. Geoffroy PA, Etain B, Henry C, Bellivier F. Combination Therapy for Manic Phases: A Critical Review of a Common Practice. CNS Neurosci Ther. 25 oct 2012;

10. Scott J. Bipolar disorder: from early identification to personalized treatment. Early Interv Psychiatry. mai 2011;5(2):89-90.

11. Da Fonseca D, Fakra E. [Premorbid phase of bipolar disorder]. Encephale. janv 2010;36 Suppl 1:S3-7.

12. Conus P. [First episode of mood disorders: an opportunity for early intervention in bipolar disorders]. Encephale. mars 2010;36 Suppl 3:S71-76.

13. Fakra E, Kaladjian A, Da Fonseca D, Maurel M, Adida M, Besnier N, et al. [Prodromal phase in bipolar disorder]. Encephale. janv 2010;36 Suppl 1:S8-12.

14. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. J Affect Disord. août 1994;31(4):281-294.

15. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. Arch. Gen. Psychiatry. juill 2003;60(7):709-717.

16. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. Arch. Gen. Psychiatry. août 2003;60(8):837-844.

17. Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Stangl DK, Tweed DL, Erkanli A, et al. The Great Smoky Mountains Study of Youth. Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. Arch. Gen. Psychiatry. déc 1996;53(12):1129-1136.

18. Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation. Am J Psychiatry. oct 2000;157(10):1679-1681.

19. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. Bipolar Disord. sept 2000;2(3 Pt 2):281-293.

20. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2003;(418):15-19.

21. Tijssen MJA, Van Os J, Wittchen H-U, Lieb R, Beesdo K, Mengelers R, et al. Prediction of transition from common adolescent bipolar experiences to bipolar disorder: 10-year study. Br J Psychiatry. févr 2010;196(2):102-108.

22. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 15 nov 2003;123C(1):48-58.

23. Strober M, Morrell W, Burroughs J, Lampert C, Danforth H, Freeman R. A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. J Affect Disord. déc 1988;15(3):255-268.

24. Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course. Arch. Gen. Psychiatry. oct 1985;42(10):996-1003.

25. Zahn-Waxler C, Mayfield A, Radke-Yarrow M, McKnew DH, Cytryn L, Davenport YB. A follow-up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. Am J Psychiatry. avr 1988;145(4):506-509.

26. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. Bipolar Disord. août 2005;7(4):344-350.

27. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J, Pauls DL, Allen CR, Hostetter AM, et al. Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. juill 2003;42(7):786-796.

28. Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. nov 2005;44(11):1104-1111.

29. Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM, Allen CR, Pauls DL, Shaw JA. A 16-Year Prospective Study of Prodromal Features Prior to BPI Onset in Well Amish Children.

Journal of affective disorders [Internet]. 7 juill 2012 [cité 12 juill 2012]; Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771141

30. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. J Affect Disord. févr 2010;121(1-2):127-135.

31. Angst J. The bipolar spectrum. Br J Psychiatry. mars 2007;190:189-191.

32. Yung AR, Nelson B, Thompson A, Wood SJ. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? Schizophr. Res. juill 2010;120(1-3):1-6.

33. Scott J, Leboyer M. Towards an understanding of ‘at risk’ syndromes and duration of untreated illness in bipolar disorders. Euro. Neuropsych. Sous presse.

34. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. J Affect Disord. déc 2010;127(1-3):316-320.

35. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. Am J Psychiatry. juin 2007;164(6):859-860.