



HAL
open science

Trouble bipolaire à début précoce : stadifier pour mieux traiter ?

Claire Elkael

► **To cite this version:**

Claire Elkael. Trouble bipolaire à début précoce : stadifier pour mieux traiter ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03368534

HAL Id: dumas-03368534

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03368534v1>

Submitted on 6 Oct 2021

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 Bordeaux

Année 2021

Thèse n° 3136

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 septembre 2021

Par **Claire ELKAEL**

Née le 14 mars 1993 à Colombes (92)

**TROUBLE BIPOLAIRE À DÉBUT PRÉCOCE :
STADIFIER POUR MIEUX TRAITER ?**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Sébastien GARD

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE, président

Madame le Professeur Marie TOURNIER, juge

Monsieur le Professeur Cédric GALERA, juge

Madame le Docteur Marion LENOIR-ROY, juge

Monsieur le Professeur Bruno ETAIN, rapporteur

REMERCIEMENTS

AU RAPPORTEUR :

Monsieur le Professeur Bruno Étain

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Responsable du Centre expert Troubles Bipolaires et Dépressions résistantes, Hôpital Fernand Vidal, Paris

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être le rapporteur de ma thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et ma profonde reconnaissance.

AUX MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Marie Tournier

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Docteur en épidémiologie

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA) Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Je tiens également à vous remercier pour la qualité de vos cours de DES, qui ont participé grandement à mon intérêt pour le trouble bipolaire, ainsi que pour votre grande implication pour la formation des internes. Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Cédric Galéra

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (PUPEA), Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai beaucoup apprécié votre disponibilité et vos précieux conseils lors de nos échanges en début d'internat. Je tiens également à vous remercier pour la grande qualité de votre enseignement en cours de DES. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Madame le Docteur Marion Lenoir-Roy

Praticien Hospitalier

Responsable de l'équipe mobile de soins intensifs et initiaux – Pôle 3.4.7

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je suis très honorée que tu fasses partie de mon jury de thèse. Je te remercie de m'avoir beaucoup appris, lors de mon passage en stage à Régis, à la fois sur le plan clinique et théorique mais également sur le plan humain lors de tes entretiens. Je suis très admirative de ton empathie envers les patients, ainsi que de ta bienveillance auprès des internes.

AU DIRECTEUR DE THÈSE :

Monsieur le Docteur Sébastien Gard

Praticien Hospitalier

Responsable du Centre expert des troubles bipolaires, Centre Hospitalier Charles-Perrens

Je tiens à te remercier infiniment d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour ta grande implication et disponibilité tout au long de ce travail. J'ai également eu la chance de pouvoir faire un stage au centre expert bipolaire, sous ton encadrement, toujours chaleureux et bienveillant. Tes nombreux conseils, et tes entretiens d'une grande qualité auxquels j'ai pu parfois assister, me serviront tout au long de mon activité professionnelle.

AU PRÉSIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Bruno Aouizerate

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Docteur en neurosciences

Responsable du Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuse et de la Dépression (CERPAD)

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux .

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Je vous remercie également de partager vos connaissances expertes à travers les cours universitaires de DES, ainsi que lors des bibliographies dont j'ai pu bénéficier en 2ème semestre sur le pôle 3,4,7. Merci pour votre implication et votre disponibilité, tout au long de l'internat, auprès de tous les internes. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus grand respect et de toute ma reconnaissance.

Remerciements personnels

Merci à mon père pour ton amour et soutien inconditionnel.

A ma mère d'avoir toujours su que j'y arriverai.

A mon frère, Maxime.

A Dana d'être la sœur que je n'ai jamais eue.

A toute ma famille.

A Noé, merci pour tout ce que tu m'offres et pour tout ce qu'on construit ensemble.

A mes amis :

Merci infiniment à Claire, Clarisse, Mathilde et Cécile d'être là depuis toutes ses années. Sans vous la vie serait bien trop sérieuse.

A Pauline, ma coloc du love à travers la France, merci pour tous tes plans même les mauvais.

A Pierre, Pierga et Luigi, pour votre soutien et amitié de longue date.

A Isaure merci de m'avoir confortée et accompagnée dans mon choix de Bordeaux, et pour tout le reste.

A Guillaume, merci pour ta bienveillance et ton humour résistant à toute épreuve.

Merci à Juju pour nos appels philosophiques, Arthur, Rod, Chris, Victor et à tous « Les Piliers » pour ces belles années d'externat. Je suis fière de la famille que nous avons construit. Votre amitié m'est précieuse.

Merci à Macha, Clara, Philou, Vanessa pour votre fidélité depuis le lycée.

A Aurélie, Marie, Maëlle, j'ai grandi avec vous et je suis fière que vous fassiez autant partie de ma vie aujourd'hui.

A mes amis Palois, Alessandra, Andréa, Julia, Yanis, PT, Adri, Arthur, Fabien. Vous m'avez fait vivre un début d'internat de rêve, bercé par la musique douce et une belle hygiène de vie. A Monique et au tigre de Montardon.

A Chloé et Tanguy pour tous ces beaux moments et pour être mon 2ème foyer.

A Capu, Julian, Raphékal, Pierrot, Emilie, Lulu et Sarah, tous cochés depuis un moment.

A Gomar, Zélia, PH, Maca, Flo, Morgane, Mélanie, Hatim, Marie, Mathias, Elise, Véra et tous mes cointernes psychiatres avec qui j'ai partagé mon internat.

Je remercie toutes les personnes ayant encadré mes différents stages, auprès desquels j'ai pu apprendre mon métier :

Aux Docteur Menginou et Docteur Diot, qui m'ont accueillie au CH des Pyrénées lors de mon premier stage.

Merci à l'équipe de Régis, Docteur Arnaud Deloge et Docteur Marion Lenoir-Roy pour leur bienveillance et leurs grandes qualités auprès des patients. Merci à Kevin pour tes entretiens riches, et également pour ta bonne humeur en stage. Je garde un très bon souvenir de ce semestre.

Aux pédopsychiatres de Libourne, Docteur Gosse, Bérangère, Camille, Françoise, Gilles, David et Michel.

Je tiens à remercier particulièrement Eléonore, Antoine, et Marie pour le partage de leurs connaissances, toujours dans la bonne humeur.

Encore merci à l'équipe du Centre Expert Bipolaire, Stéphanie, Katia, Jessica, Isa, Léa. J'ai eu la chance de participer à certaines de vos consultations, d'une grande richesse.

Je remercie également toute l'équipe du CSAPA, particulièrement Mathieu et Elise pour m'avoir initié à l'addictologie.

A toutes les équipes paramédicales que j'ai pu rencontrer, de m'avoir accueillie chaleureusement dans vos services.

Merci à tous les patients, pour leur confiance, et leur compréhension, sans qui nous ne pourrions pas exercer ce métier.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
ABRÉVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
MÉTHODES	14
PARTIE 1 : DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS	15
1. Connaissances actuelles sur le trouble bipolaire.....	15
1.1 Épidémiologie.....	15
1.2 Bref rappel historique	16
1.3 Critères diagnostiques et actuels selon le DSM 5	16
2. Définition de “l’onset”	17
3. Définition de l’âge de début de la maladie précoce.....	18
PARTIE 2 : CARACTÉRISTIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE À DÉBUT PRÉCOCE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	20
1. Étiopathogénie du trouble bipolaire à début précoce.....	20
1.1 Importance de l’hérédité	20
1.1.1 Hétérogénéité de la part héréditaire de la maladie bipolaire	20
1.1.2 Hypothèse de modèle de transmission génétique	21
1.1.3 Gènes candidats dans cette sous population	22
1.2 Données des recherches en neuro-imagerie.....	24
1.3 Données des recherches en biologie	24
1.4 Autres hypothèses	25
1.4.1 Traumatismes infantiles	25
1.4.2 Complications obstétricales.....	25
1.4.3 Rythmes circadiens	25
1.4.4 Profils cognitifs.....	26
2. Caractéristiques cliniques	26
2.1 Premier épisode	26
2.1.1 Polarité au premier épisode.....	26
2.1.2 Délai avant traitement et retard diagnostique	27
2.2 Comorbidités psychiatriques et sévérité des épisodes.....	28
2.2.1 Suicidalité	28
2.2.2 Épisodes dépressifs, épisodes maniaques et rechutes.....	29
2.2.3 Cycles rapides, épisodes mixtes et symptômes psychotiques.....	30
2.2.4 Comorbidités anxieuses	30
2.2.5 Troubles de la personnalité.....	32
2.2.6 Troubles neuro-développementaux comorbides.....	33
2.3 Comorbidités addictives	33
2.4 Comorbidités somatiques	34
2.5 Sévérité et retentissement cognitif.....	35
2.6 Impact psychosocial et fonctionnement global	36

2.6.1 Statut professionnel et revenus.....	36
2.6.2 Soutien social.....	37
2.6.2 Loisirs, qualité de vie et fonctionnement global.....	37
3. Réponse au traitement.....	38
3.1 Réponse au traitement médicamenteux	38
3.2 Réponse au traitement non médicamenteux	39
4. Un effet de cohorte ?.....	40
PARTIE 3. UN ENJEU PRONOSTIQUE ÉTROITEMENT LIÉ À LA NOTION DE	
« STAGING »	42
1. Qu'est ce que le staging?	42
1.1 Contexte.....	42
1.2 Définition.....	42
2. Quels biomarqueurs sont en faveur d'une neuroprogression de la maladie et appuient la notion de staging ?	44
2.1 Données de la neuro-imagerie et de la neuroanatomie.....	44
2.2 Système dopaminergique.....	46
2.3 Système glutamatergique.....	47
2.4 Inflammation, stress oxydatif et stress mitochondrial	47
3. Les différents modèles de staging proposés pour le trouble bipolaire.....	49
3.1 Modèle de Fava et Kellner.....	49
3.2 Modèle de Mc Gorry et modèle de Connus.....	49
3.3 Modèle de Berk et modèle de Post	51
3.4 Modèle de Kapczinski	52
3.5 Modèle de Duffy	54
3.6 Comparaison des modèles de staging entre eux	57
3.7 Application de ces modèles en pratique clinique : exemple d'études de validité externe.....	58
4. Un corollaire du staging : l'intervention précoce et une thérapeutique personnalisée adaptée au stade clinique	60
4.1 Intervention précoce, spécifique des stades 0 et 1	60
4.2 Intervention thérapeutique au stade 2, début de la maladie bipolaire constituée	62
4.3 Stade 3 : prévention de la chronicité.....	63
4.4 Stade 4 : prise en charge de la résistance, puis prise en charge « palliative ».....	65
4.5 Étude comparative et validité externe d'une thérapeutique personnalisée.....	65
5. Les limites d'un tel modèle aujourd'hui	66
5.1 Les limites en termes de recherche scientifique	66
5.2 Les limites du staging en pratique clinique	67
CONCLUSION	69
ANNEXE : CRITÈRES DU DSM 5	70
Trouble bipolaire de type 1	70
Trouble bipolaire de type 2	70
Episode dépressif caractérisé	70
Cyclothymie	71
Autres troubles bipolaires	71

BIBLIOGRAPHIE 72
SERMENT D'HIPPOCRATE..... 81

ABRÉVIATIONS

AAO = age at onset (âge de début)

ANOVA = analysis of variance, MANCOVA = multivariate analysis of covariance

ATP = adénosine tri-phosphate

BD = bipolar disorder

BDNF = brain derived neurotrophic factor

CIM 11 = classification internationale des maladies, 11ème révision

CNV = copy number variant

CRP = protéine C réactive

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health

ET = écart type

ECT = electro-convulsivo therapie

FAST = functioning assessment short test

Fe²⁺ = oxyde de fer

GAF = global assessment of functioning

GAD = generalised anxiety disorder (trouble anxieux généralisé)

GSK3 = glycogen syntase kinase 3

GWAS = genome-wide association study

H₂O₂ = formule de l'eau oxygénée

IL = interleukine

IRM = imagerie par résonance magnétique

MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

NMDA = Acide N-méthyl-D aspartique

OR = odd ratio

PCR = polymerase chain reaction

PTSD = post traumatic stress disease (trouble de stress post traumatique)

QLESQ = Quality of Life Employment and Satisfaction Questionnaire

SADS = Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia

SD = standard deviation (écart type)

SOFAS = social and occupational functioning assessment scale

STEP-BD = Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder

SNP = single nucleotide polymorphism

TAG = trouble anxieux généralisé

TDAH = trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

TBP = trouble bipolaire

TCC = thérapie cognitivo-comportementale

TIPARS = thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux

TNM = classification tumeur, nodule, métastase

TNF = tumor necrosis factor

TOC = trouble obsessionnel compulsif

TU = trouble de l'usage

VIH = virus de l'immunodéficience humaine

vs = versus

YLD = years lost due to disease

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire constitue une pathologie psychiatrique chronique, fréquente, et hétérogène. Si cette maladie est définie comme un trouble de l'humeur, avec des épisodes d'élévation dites maniaques ou hypomaniaques, des épisodes dépressifs caractérisés, et des périodes d'euthymie, elle s'inscrit dans un large spectre, avec de nombreuses nuances cliniques, et une hétérogénéité y compris en terme de pronostic. Ces disparités sont parfois source de confusion chez les patients et les professionnels de santé. L'identification de critères cliniques et de marqueurs phénotypiques précis, pouvant mieux expliquer cette hétérogénéité, pourrait ainsi permettre d'améliorer nos connaissances physiopathologiques, et étiologiques de la maladie. De plus, en fonction des âges de la vie, les premiers symptômes s'inscrivant dans ce trouble de l'humeur peuvent être difficiles à identifier, voire aspécifiques. Cela peut être à l'origine d'une errance diagnostique, entraînant un retard à la prise en charge, aggravant le pronostic du trouble, et source de souffrance chez les patients et leur famille.

Un des critères cliniques proposés par de plus en plus de scientifiques, pour palier à cette hétérogénéité clinique, et peut-être diminuer la fréquence de ces erreurs diagnostiques, est l'âge de début de la maladie. En effet, nous verrons comment l'âge de début du trouble, ou *age at onset* (AAO), ne suit pas une courbe gaussienne dans les études épidémiologiques, et pourquoi la stratification des patients en fonction de l'AAO du trouble semble prometteuse. Au-delà de l'intérêt scientifique, nous verrons également que la population déclarant précocement le trouble bipolaire présente certaines particularités cliniques, et nous explorerons leurs comorbidités, ainsi que les conséquences à prendre en compte pour leur prise en charge thérapeutique.

Par ailleurs, au-delà des disparités cliniques et pronostiques, ce trouble de l'humeur s'inscrit dans une dimension progressive au cours du temps. Nos classifications actuelles, telle que le DSM 5, ne prennent pas en compte cette notion, ce qui est pourtant crucial et à intégrer dans la prise en charge globale du patient. Le staging, déjà utilisé dans d'autres domaines de la médecine, s'appuie sur cette dimension progressive et pourrait potentiellement mieux répondre aux attentes actuelles d'une médecine plus personnalisée, fondamentale dans la prise en charge des pathologies mentales, afin d'obtenir la rémission des symptômes, mais surtout l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Au cours de ce travail de thèse, nous allons donc nous intéresser, brièvement, dans une première partie aux connaissances et critères diagnostiques actuels du trouble bipolaire. La deuxième partie explorera, grâce à une revue narrative de la littérature, les caractéristiques particulières de la population des patients souffrant de trouble bipolaire d'apparition précoce. Enfin la troisième partie permettra d'explorer, à travers une revue systématique de la littérature, l'utilité du staging pour répondre à la nécessité de s'ajuster sur le plan de la prise en charge thérapeutique chez ces patients.

MÉTHODES

Pour rédiger la première revue de littérature de ce travail, que nous verrons en deuxième partie, nous avons sélectionné les articles sur la base de données Pubmed contenant « Age of onset » OR « Age at onset » AND « bipolar disorder ». Sur les 70 articles retrouvés, nous avons exclu, à l'aide du titre, ceux portant sur d'autres pathologies que le trouble bipolaire. Nous avons ensuite sélectionné une quarantaine d'articles d'après leur abstract, qui nous paraissaient comme étant les plus pertinents. Les références bibliographiques de chacun de ses articles, ont permis également d'affiner cette recherche. Au total, une cinquantaine d'articles ont été utilisés pour cette partie.

Afin de rédiger la troisième partie, nous avons mené une revue systématique de la littérature, à partir des bases de données Pubmed, Psychinfo, Psycharticles et Scopus en sélectionnant les articles contenant, dans leur titre, « staging » AND « bipolar disorder » or « bipolar », « affective psychosis » AND « staging », « manic-depressive psychosis » AND « staging », « mania » AND « staging », « bipolar depression » AND « staging ».

Sur les 46 études retrouvées sur Pubmed, nous avons exclus les études dans une langue autre que le français ou l'anglais, ainsi que les commentaires d'articles déjà publiés, les lettres aux éditeurs, soit 6 articles.

Après exclusion des doublons, des articles ne portant pas spécifiquement sur le trouble bipolaire, et des commentaires d'articles, l'étude des bases de données Psychinfo et Psycharticles a permis d'inclure 5 articles supplémentaires à notre travail.

Enfin, notre recherche sur Scopus, a mené, après l'exclusion d'articles sur ces mêmes critères, à l'inclusion de 4 articles supplémentaires.

Pour le reste de ce travail, notamment les parties introductives, les données d'épidémiologie, ou les recommandations de bonne pratique, des articles et ouvrages scientifiques ont été sélectionnés spécifiquement selon les thématiques explorées.

PARTIE 1 : DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

1. Connaissances actuelles sur le trouble bipolaire

1.1 Épidémiologie

Le trouble bipolaire de l'humeur est une pathologie psychiatrique chronique, sévère, et fréquente. Elle se caractérise par l'alternance de phases d'euthymie, et de phases de changements pathologiques de l'humeur, avec une élévation de celle-ci lors des épisodes maniaques ou hypomaniaques, un fléchissement thymique lors d'épisodes dépressifs, et parfois la présence d'épisodes mixtes. En période d'euthymie, les patients peuvent également présenter des symptômes cognitifs, des troubles du sommeil, des atteintes des rythmes circadiens et des troubles métaboliques.

Sa prévalence est estimée à 2,4 % si l'on prend en compte les différents sous types, notamment le trouble bipolaire type 1 (prévalence de 0,6%), le trouble bipolaire type 2 (prévalence de 0,4%) et les autres troubles bipolaires, dits « non spécifiés » (prévalence de 1,4%) .¹ Le sex-ratio du trouble bipolaire se situe autour de 1.

Cette maladie présente une problématique de santé publique, devant sa fréquence, et son retentissement économique important. En effet, les patients touchés par cette maladie seront dans l'incapacité d'exercer leur activité de manière adéquate, environ 30 % de leur vie professionnelle en moyenne.² Cette pathologie chronique a également un impact majeur sur le fonctionnement global des patients, et serait la 16ème cause d'années perdues en raison d'une incapacité (YLD), dans le monde entier. Chez les patients jeunes, cette problématique est encore plus importante : en effet, chez les personnes âgées de 10 à 24 ans, le trouble bipolaire apparaît en 6ème position d'années perdues en raison d'incapacité, ajusté selon la tranche d'âge.²

Les patients souffrant d'un trouble bipolaire ont aussi un risque de mortalité prématurée. En effet, le risque suicidaire est 15 fois plus élevé qu'en population générale, et la prévalence des tentatives de suicide est de 17 % dans le trouble bipolaire de type 1 et de 24 % dans le trouble bipolaire de type 2.³ Au-delà du risque suicidaire, la mortalité est prématurée également en raison des comorbidités psychiatriques, addictives et médicales qui se retrouvent très fréquemment chez les patients.

L'étiologie précise de cette maladie est à ce jour inconnue, même si les données scientifiques actuelles sont en faveur d'une origine multifactorielle, avec plusieurs facteurs de risques plus ou moins bien identifiés. Ainsi, l'existence de trouble bipolaire au sein de la famille semble être l'élément clinique le plus robuste pour identifier une vulnérabilité de développer soi-même la maladie. L'urbanisation, l'infection à la toxoplasmose pendant la grossesse maternelle, les traumatismes infantiles, les événements de vie négatifs, l'usage de toxiques (notamment le cannabis, et la cocaïne) pourraient également constituer des facteurs de risque, avec des niveaux de preuve variables. D'autres éléments, comme certaines comorbidités médicales (obésité, migraine et asthme), auraient été retrouvés plus fréquemment chez les patients qui développeront un

trouble bipolaire, mais ces résultats sont hétérogènes. Les études scientifiques se multiplient à ce jour pour comprendre les mécanismes concourant au développement de la maladie, avec un intérêt croissant pour la piste inflammatoire et multi-systémique, qui reste à étoffer.²

En plus de la nécessité de mieux connaître les origines du trouble, ces données épidémiologiques illustrent l'importance de diagnostiquer précocement et de proposer une prise en charge adaptée, afin de réduire la morbi-mortalité et les conséquences fonctionnelles, et surtout d'améliorer la qualité de vie des patients.

1.2 Bref rappel historique

Dès l'époque d'Hippocrate, des variations d'humeur (ou plutôt « variation d'état ») sont décrites selon la théorie des humeurs, avec la mélancolie due à un déficit en phlegme et la manie faisant suite à un excès de bile.⁴

Au milieu du 19^{ème} siècle, on discerne alors les pathologies « mentales » des pathologies « physiques », et l'équipe française de Jean-Pierre Falret et Jules Baillarger introduisent la notion de « folie circulaire » ou « folie à double forme », avec des cycles de manie et des cycles de mélancolie chez les mêmes patients, durant plusieurs semaines. L'allemand Karl Ludwig Kahlbaum utilise pour la première fois le mot « cyclothymie » pour décrire un trouble émotionnel avec des phases d'exaltation et des phases de mélancolies.⁴

C'est en 1899 que Kraepelin, qui travaille avec Kahlbaum, établit un lien entre la cyclothymie, et, pour la première fois, la « dépression », pour définir la « psychose maniaco-dépressive ».

En 1953, Von Kleist distingue le « trouble unipolaire » du « trouble bipolaire », alors que les premiers psychotropes sont découverts.⁴

Dans les années 1960, les psychiatres se détachent des théories psychanalytiques et établissent le DSM III. Cette classification distingue pour la première fois le trouble bipolaire de type 1, le trouble bipolaire de type 2 des troubles unipolaire et cyclothymique.

Depuis les années 1980, le concept de « trouble du spectre bipolaire » a émergé, et le DSM IV en 1994 puis 5 en 2013 ont été publiés et révisés.

1.3 Critères diagnostiques et actuels selon le DSM 5

Le chapitre « trouble bipolaire et apparentés » du DSM 5 distingue le trouble bipolaire de type 1, le trouble bipolaire de type 2, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire induit par des substances ou des médicaments, le trouble bipolaire dû à une autre pathologie médicale, les autres troubles bipolaires spécifiés, et enfin les troubles bipolaires non spécifiés. Le diagnostic de l'hypomanie est affiné par rapport au DSM IV, puisque l'élévation thymique persistante ou l'irritabilité doivent s'accompagner d'une augmentation anormale des activités dirigées vers un but. Un autre changement par rapport au DSM IV est qu'un épisode hypomaniaque ou maniaque découvert suite à une introduction d'antidépresseurs peut s'inscrire dans un

trouble bipolaire de type 1 ou de type 2, et illustre mieux la vulnérabilité bipolaire d'un patient plutôt qu'un effet indésirable des traitements antidépresseurs. L'ajout des mentions « avec caractéristiques mixtes » et « avec caractéristiques anxieuses » permet également de mieux préciser le trouble. La distinction des différents troubles permet aussi de mieux catégoriser les patients n'ayant pas tous les critères pour entrer dans le cadre du trouble de type 1 ou 2, et pour qui une prise en charge peut s'avérer tout de même nécessaire.⁵

Le DSM 5 a une dimension catégorielle, permettant de distinguer plusieurs formes du trouble du spectre bipolaire. Les critères cliniques selon cette classification, pour les troubles bipolaires de type 1 et 2, la cyclothymie sont exposés en annexe n°1.

Nous verrons au cours de notre exposé que cette dimension présente certaines limites. En effet, elle ne tient pas compte du caractère progressif de la maladie et de l'altération du fonctionnement du sujet au cours du temps. D'autre part, une démarche de soins personnalisés pour chaque patient nécessiterait une méthode plus intégrante pour caractériser ce trouble hétérogène. Enfin, certains éléments cliniques pris en compte dans le DSM 5, par exemple la présence ou non de symptômes psychotiques, sont aujourd'hui controversés, en terme de marqueurs pronostic ou de sévérité, avec des études contradictoires sur la pertinence de distinguer les formes cliniques en fonction de leur présence ou absence.⁶

2. Définition de “l'onset”

Dans les premières études qui exploraient le trouble bipolaire, l'*onset*, ou en français le début de la maladie, était souvent défini par la date du début de la prise en charge, soit la première hospitalisation, ou bien la première administration d'un traitement (médicamenteux ou non). Aujourd'hui, il est validé de définir l'onset comme le premier épisode thymique qui remplit les critères du DSM 5, soit un épisode dépressif caractérisé, soit un épisode maniaque. Cela permet d'augmenter la fiabilité puisque l'on sait que le délai entre le premier épisode thymique et la prise en charge du patient peut être long, parfois plus de 10 ans (cf infra).

Les épisodes hypomaniaques et les symptômes dépressifs ou dysthymiques sont parfois considérés comme moins fiables pour définir le début de la maladie.⁷ La raison avancée par les auteurs est que ces épisodes sont la plupart du temps rapportés de manière rétrospective par les patients, avec un plus fort biais de mémorisation pour ces symptômes. En effet, ceux-ci sont moins médicalisés, moins bruyants et passent donc plus inaperçus pour le patient, son entourage et les équipes soignantes que les épisodes majeurs. Ces symptômes, notamment dysthymiques et dépressifs seraient également moins spécifiques, plus difficiles à différencier de phénomènes non pathologiques, avec une rupture avec l'état antérieur du sujet moins nette. Les spécialistes de ce sujet rappellent l'importance de l'interrogatoire de l'entourage pour préciser le début des troubles et réduire ces biais.

Nous verrons au cours de ce travail que cette définition est remise en cause par le concept de staging, plus récent, qui justement intègre les symptômes en amont des premiers épisodes majeurs, ainsi que les épisodes hypomaniaques dans leur définition de l'onset. Ces symptômes sont ici considérés comme l'expression pathologique d'une vulnérabilité déjà préexistante, et d'une progression potentielle de la maladie y compris aux stades infra cliniques. Le premier épisode dépressif ou maniaque serait alors souvent postérieur à l'onset, parfois de plusieurs années.⁷

3. Définition de l'âge de début de la maladie précoce

Classiquement, l'AAO est estimé aux premières années de la vie adulte, à environ 20-25 ans, avec un seuil arbitraire de forme dites « tardives », déclarées après 40 ans. Les données actuelles permettent de préciser les seuils choisis par différentes méthodes.

La principale, dite « admixture analysis », ou en français « analyse de mélange » est une méthode statistique, qui consiste à dire qu'au sein d'une source de données, il existe plusieurs sous populations homogènes qui composent la population totale. Celle-ci est donc égale à la somme de ces sous-populations.

Dans le modèle gaussien, on utilise l'analyse de mélange s'il y a naturellement plusieurs courbes de Gauss au sein de la population totale, et non pas une seule, pouvant expliquer la répartition des sujets.⁸

Geoffroy, Etain, Bellivier et leurs collaborateurs, en 2013, reprennent, dans une revue systématique de littérature, toutes les études avec analyse de mélange pour l'AAO du trouble bipolaire. Sur les 9 populations incluses, avec plus de 10000 patients, l'immense majorité souffraient de trouble bipolaire de type 1. 8 études retrouvaient une répartition des AAO en 3 sous groupes, suivant donc 3 courbes gaussiennes distinctes, et une étude ne retrouvait que deux sous populations, une d'AAO précoce et une d'AAO tardif.

Ces données ont donc été répliquées sur différentes populations, de différentes origines, sur plus de 10000 patients, ce qui est un argument en faveur de la fiabilité de ce modèle.

Quand on examine les bornes retrouvées pour définir les AAO, le seuil d'un AAO précoce correspond à la survenue de l'onset avant 21 ans, puisque dans les 9 études, la moyenne était de 21,33 ans avec un écart type très faible (1,33). A noter que cette forme clinique avec onset précoce est très fréquente, puisque près de 45 % des 10000 patients inclus étaient concernés.⁹ Le deuxième seuil, pour différencier le groupe ayant un AAO intermédiaire de celui ayant un AAO tardif était de 34,67 ans avec un écart type cette fois plus important, à 5,52.

Hamshere et son équipe reprennent ces données dans une autre revue de la littérature comportant 7 études dont ils comparent les résultats obtenus avec ceux d'une plus large population de 1369 patients souffrant de trouble bipolaire de type 1. Ils retrouvent des résultats similaires, avec 3 sous groupes : AAO précoce (moyenne 18,7 ans, ET 3,7 ans, proportion 47 %), AAO intermédiaire (moyenne 28,3 ans, ET 5,5 ans, proportion 39%) et AAO tardif (moyenne 43 ans, ET 9 ans, proportion 14%).¹⁰

Benazzi et al. répliquent ces résultats dans une population de 320 patients souffrant cette fois d'un trouble bipolaire de type 2, et retrouvent également trois sous populations en fonction de l'AAO, avec un groupe ayant un AAO précoce à 20 ans en moyenne (45 % des patients), un groupe ayant un AAO entre 20 et 35 ans (43% des patients), et un groupe avec AAO tardif après 35 ans (12 % des patients).¹¹

Pour rappel, dans les études citées, la définition de l'AAO était concordante, à savoir l'âge où un premier épisode dépressif caractérisé, ou maniaque, remplissant les critères du DSM IV, étaient retrouvé. Les AAO étaient recensés de manière rétrospective, et les proches n'étaient pas systématiquement interrogés en fonction des études, ce qui pouvait constituer un biais de mémorisation, puisque les patients étaient parfois inclus bien plus tard qu'à leur âge de début de maladie.

Ces études, répliquées de nombreuses fois sont donc concordantes pour distinguer trois sous-groupes de patients souffrant de trouble bipolaire, et ce quel qu'en soit le type 1 ou 2, suivant l'AAO des patients, avec un seuil de 21 ans le plus souvent choisi pour définir un AAO précoce.

A noter toutefois que Grigoriu-Serbanescu et al, dans leur étude sur une population de plus de 1500 patients multicentriques, remettent en cause l'utilité de distinguer 3 sous groupes, en comparant les aires sous la courbe de ce modèle, avec celles d'un modèle composé uniquement de 2 sous populations. En effet, même si ces auteurs trouvaient 3 courbes gaussiennes, les hypothèses testées sont souvent non significatives en comparant le sous groupe « AAO intermédiaire » et « AAO tardif ». Les aires sous la courbes étaient comparables pour le modèle en 2 sous groupes et celui en 3 sous groupes, avec des différences non significatives. De plus, le seuil définissant le premier groupe « AAO précoce » restait stable autour de 24-25 ans quelque soit le nombre de sous groupes. Les auteurs suggèrent donc que le sous groupe « AAO intermédiaire » puisse être un artéfact, avec des résultats identiques au groupe « AAO tardif ». Ces suggestions mériteraient de plus amples explorations.

L'étude des sujets souffrant de trouble bipolaire en fonction de leur AAO pourrait aussi permettre d'obtenir des groupes plus homogènes, devant cette pathologie hétéroclite, et d'identifier des similitudes cliniques, permettant de mieux comprendre, pour chacun des sous groupes la part de transmission génétique, et potentiellement d'adapter la prise en charge.

Nous allons maintenant nous intéresser spécifiquement aux données retrouvées au sein de la sous-population de patients développant un trouble bipolaire avec un AAO précoce.

PARTIE 2 : CARACTÉRISTIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE À DÉBUT PRÉCOCE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Étiopathogénie du trouble bipolaire à début précoce

1.1 Importance de l'hérédité

1.1.1 Hétérogénéité de la part héréditaire de la maladie bipolaire

Si le rôle majeur de l'hérédité dans le développement de la maladie bipolaire est aujourd'hui connu, il est difficile de quantifier précisément le poids que celle-ci représente. En effet, à ce jour nous savons que l'existence d'antécédents familiaux de trouble bipolaire constitue un facteur de risque important de développer soi-même ce trouble, mais nous ne connaissons pas de manière exacte les gènes impliqués, les modalités de leur de transmission, la dimension épigénétique etc.

De nombreux auteurs s'intéressent aux gènes candidats, potentiellement impliqués dans le trouble bipolaire, mais sont confrontés à une hétérogénéité très importante entre les patients, avec peu de résultats significatifs. Il paraît donc nécessaire de réduire ces disparités, en obtenant des sous-groupes plus homogènes pour étudier les modèles de transmissions génétiques au sein de ces sous groupes. Une distinction des patients en fonction de l'AAO de leur maladie a été proposée pour répondre à ce besoin, et l'étude spécifique de la population avec un AAO précoce connaît un intérêt croissant. En effet, cette méthode a déjà été utilisée dans d'autres troubles, et a conduit notamment à l'identification de gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington.¹²

Leboyer et al., en 1998 ont étudié une population de 130 patients vivant avec un trouble bipolaire, ainsi que 59 de leurs apparentés au premier degré ; certains affectés également par la maladie, d'autres non. Pour chacun des patients, et pour les apparentés atteints eux aussi, les auteurs déterminaient à la fois le « diagnostic age » (soit l'AAO tel que nous l'avons défini plus haut), et le « hospitalisation age », correspondant à l'âge d'une éventuelle première hospitalisation. Les auteurs observaient alors une corrélation intrafamiliale significative de l'AAO entre les patients et leurs apparentés malades ($r = 0,42$, $p=0,0001$ ANOVA), ainsi qu'une corrélation du « hospitalisation age » au sein des familles ($r = 0,37$, $p=0,0072$ ANOVA). En d'autres termes, dans la famille d'un patient présentant un AAO précoce, les apparentés atteints auraient plus de risque de développer eux-aussi leur trouble à un âge précoce.

Strober et al. étudient eux une population de 50 adolescents souffrant de trouble bipolaire, et déterminent si ceux-ci présentaient ou non des symptômes dans l'enfance (le plus souvent une hyperactivité et un comportement dysruptif). Ils incluaient également leurs apparentés, dont 115 avaient eux-aussi un diagnostic de trouble bipolaire. Les apparentés des patients qui ont présenté des symptômes pendant l'enfance, avaient

3,5 fois plus de risque de développer un trouble bipolaire que les apparentés des patients n'en ayant pas manifesté (29,4 % versus 8,6 % $p<0,009$). Ces chiffres sont beaucoup plus élevés que ceux retrouvés chez les apparentés au premier degré de patients bipolaires tous âges confondus (autour de 2,5 à 4% développeront la maladie).¹³

Dans une autre étude, Strober reproduit ces observations, et retrouve deux fois plus de risque de développer un trouble bipolaire pour les apparentés de patients ayant un AAO pré pubertaire que chez ceux ayant un AAO après la puberté (44,1 % vs 23,5 % $p<0,05$).¹⁴ Inversement, au sein même de cette population avec un AAO précoce, les patients ayant développé leur trouble pendant l'enfance avaient beaucoup plus d'antécédents familiaux de trouble bipolaire que ceux n'ayant développé le trouble qu'à l'adolescence (30 % vs 8,6 % des parents avaient un trouble bipolaire, $p<0,01$).

Pour MacMahon et al., l'AAO semble être plus précoce chez les patients ayant une famille dite « bilinéaire », c'est à dire avec, pour un patient donné, des antécédents familiaux paternels et maternels de trouble bipolaire, que chez les familles avec des antécédents familiaux unilinéaires. Néanmoins, ces résultats, retrouvés dans un faible échantillon de patient, nécessiteraient d'être reproduits à plus grande échelle.¹⁵

Enfin, Hamshere et al., sur une population de 1369 patients vivant avec la maladie, retrouvaient significativement plus d'antécédents familiaux de trouble bipolaire chez les patients ayant un AAO précoce, comparativement aux patients avec AAO intermédiaire et AAO tardif (80,3 % vs 72,8 % vs 70,5 % $p=0,01$).¹⁰

Cette observation a été largement retrouvée dans d'autres études, on peut citer notamment Schuroff et Bellivier qui retrouvaient 10 % de trouble bipolaire de type 1 ou 2 chez les apparentés au premier degré de patients avec AAO précoce vs 5 % d'apparentés malades chez les patients avec AAO tardifs.¹⁶

Toutes ces observations sont concordantes avec l'hypothèse d'une agrégation familiale et d'une homogénéité plus importante au sein du sous-groupe présentant un AAO précoce. La part de l'hérédité familiale y serait possiblement plus forte que dans les formes cliniques avec un AAO plus tardif.⁹

1.1.2 Hypothèse de modèle de transmission génétique

La méthode dite « analyse de ségrégation » est une technique statistique établie afin de déterminer si les données phénotypiques familiales sont concordantes avec la transmission par un gène majeur (plus ou moins une composante polygénique) pour ce phénotype. Grigoriou et al. constituent un échantillon de 177 patients bipolaires avec plus de 2000 de leurs apparentés au premier et second degré, afin de déterminer si les données de transmissions génétiques sont différentes entre les familles de probands avec AAO précoce (<25 ans) de ceux avec AAO tardif (>25 ans). Au sein du groupe « patient avec AAO précoce », l'hypothèse de l'absence d'un gène majeur, et de l'absence d'une composante polygénique étaient rejetées. Le modèle de transmission génétique qui expliquait au mieux la transmission familiale était une transmission majeure non mandélienne (c'est à dire non liée à la mutation d'un gène dominant, récessif ou lié à un chromosome sexuel)

avec une composante polygénique (expression d'une série de gènes concourant à l'établissement de la maladie).

Pour les familles du groupe « patient probant avec AAO tardif », le modèle expliquant le mieux le mode de transmission génétique était le modèle « multifactoriel », avec notamment la possibilité de l'absence d'un gène majeur impliqué.¹⁷

La transmission génétique de la maladie bipolaire chez les familles où l'AAO a tendance à être plus tardif serait alors plus complexe et plus hétérogène que chez les familles avec un AAO précoce, chez qui on peut supposer que le nombre de gènes impliqués y serait plus faible, et la pénétrance familiale plus élevée.

1.1.3 Gènes candidats dans cette sous population

En 2015, Kennedy et al. présentent une revue systématique de la littérature des données en génétique, spécifiquement dans la population de patients souffrant d'un trouble bipolaire à début précoce.¹⁸

Plusieurs techniques d'analyses génétiques y ont été étudiées :

La première dite « linkage study », ou analyse de liaison, consiste à identifier au sein des chromosomes, des régions abritant des variants engendrant des effets importants sur le phénotype. Au total, dans le trouble bipolaire, près de 40 études de liaison ont été réalisées, avec des résultats peu reproductibles. Cela suggère donc l'existence de multiples variants aux faibles effets phénotypiques, plutôt que l'existence de quelques variants aux effets importants. Quelques analyses de liaisons ont retrouvé une association avec des variants de certaines régions chromosomiques (par exemple 12p, 14q et 15q). Cependant, ces associations ne sont pas significatives, la puissance de ces études demeure faible, et ces données ne sont pas reproductibles d'une étude à l'autre.

Lindblad et al. ont suggéré que si la méthode « linkage study » est peu reproductible dans le trouble bipolaire, c'est peut-être qu'un gène avec une expression variable au sein de la famille est impliqué, par exemple par une séquence de triplets de nucléotides, instable, entraînant une variation d'expression du gène. Ce phénomène de transmission se retrouve dans d'autres troubles, telle que la maladie du X fragile. Leur équipe s'intéresse donc à une éventuelle répétition du tri-nucléotide CAG au sein du génome, qui pourrait d'ailleurs partiellement expliquer un phénomène d'anticipation de la maladie au fil des générations. Ils comparent la répétition de ce tri-nucléotide chez une population de patients bipolaires par rapport à une population contrôle, et retrouvent significativement plus de répétition du triplet chez la population malade. Il serait donc intéressant d'étudier cette répétition CAG au sein d'études familiales, afin de déterminer s'il y a un phénomène d'anticipation au fur et à mesure des générations.¹⁹

La deuxième méthode est nommée « étude de gène candidats ». Elle étudie l'association d'un faible nombre de SNP (single nucleotide polymorphism) de gènes déterminés à priori selon des mécanismes neurobiologiques. Dans le trouble bipolaire, cette méthode a été utilisée pour des gènes impliqués dans la sécrétion de sérotonine, dopamine, glutamate et de l'expression du BDNF principalement, y compris spécifiquement sur une population avec un AAO précoce.

Par exemple, le codon 66 du gène codant pour l'expression de BDNF a été particulièrement étudié. La substitution de guanine en adénine entraîne l'expression de valine au lieu de méthionine, et celle-ci serait d'ailleurs plus représentée chez les patients présentant des cycles rapides. L'étude de Tang et al. retrouvait en 2008 une sur-représentation de cette substitution chez les personnes vivant avec un TBP d'apparition précoce.²⁰ En revanche, le nombre de patients inclus dans ces études était faible, et ces résultats peu reproductibles dans d'autres études.

Squassina et al. ont eux étudié le polymorphisme TaqIA du gène codant pour le récepteur dopamine D2, en comparant par PCR, des patients souffrant de TBP et des sujets contrôles. En effet, cette mutation présente un intérêt, puisqu'en sa présence, les données de neuro-imagerie montraient une baisse de l'expression des récepteurs D2 dans le cerveau. Ils retrouvent une expression de l'allèle TaqIA significativement plus forte chez les patients souffrant de trouble bipolaire à début précoce que chez les sujets contrôles et les sujets vivant avec un TBP à début tardif. Cette observation ne peut à ce jour pas être extrapolée et nécessite de plus amples recherches.²¹

L'équipe de Bellivier et al. a observé le polymorphisme du gène codant pour l'Apolipoprotéine E chez des patients bipolaires, stratifiés en fonction de leur AAO et en fonction de la présence ou non de symptômes psychotiques lors de leur inclusion, comparativement à des sujets contrôles. En effet, ce gène a lui aussi un intérêt croissant dans les études portant sur les troubles thymiques et les démences. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative au niveau du génotype entre les patients et les sujets contrôles. En revanche, l'allèle e4, codant pour l'apolipoprotéine E, était sur-représenté chez les sujets ayant un AAO précoce et des symptômes psychotiques. Bellivier et al. suggèrent donc que cet allèle puisse être impliqué dans la forme clinique de la maladie (et notamment la présence de symptômes psychotiques), ou bien constitue un facteur de risque de développer une maladie bipolaire à début précoce. Des études seraient là aussi nécessaires pour répliquer ces résultats.

Par ailleurs, la technique du « Genome wide association study » ou GWAS permet d'identifier au sein du génome, des SNP communs à une même population. En d'autres termes, on recherche des SNP retrouvés chez plus de 5 % de l'échantillon, en analysant le génome entier. Malgré l'héritabilité importante du trouble bipolaire chez les personnes avec un AAO précoce, cette méthode n'a retrouvé que très peu de SNP communs (dont certains impliqués dans les canaux calciques et les protéines de surface). Cela renforce l'hypothèse de l'implication de multiples variants aux faibles effets, et souligne là encore le manque de puissance des études. Il serait nécessaire de pouvoir réaliser ces recherches sur un nombre extrêmement important de patients pour pouvoir retrouver des résultats significatifs.

Enfin, dans l'analyse des « Copy number variant », on s'intéresse aux variations de structures communes à l'ensemble des troubles psychiatriques, notamment les délétions et duplications communes, que l'on appelle les copy number variant (CNV). Les CNV sont donc moins fréquents que les SNP mais ont un poids plus important, avec un impact fonctionnel sur le génome bien plus important. Certaines études retrouvent des

taux de CNV plus importants chez les patients vivant avec un trouble bipolaire à début précoce, mais d'autres études retrouvaient des résultats contradictoires.

Pour résumer ces données, malgré quatre méthodes différentes d'analyse génétique, si quelques pistes commencent à être explorées, on obtient peu de preuves dans les études scientifiques d'un profil génétique différent en fonction de l'AAO. Ces résultats ne sont pas si surprenants, étant donné que l'on estime à plusieurs milliers les variants impliqués dans le développement de la maladie. De plus, les techniques méthodologiques varient d'une étude à l'autre, et la plupart manquent de puissance, puisque réalisées sur de faibles échantillons. Il est donc nécessaire de construire des études multicentriques sur plusieurs milliers de patients, avec une méthodologie standardisée pour permettre de trouver des réponses plus précises à cette question.¹⁸

1.2 Données des recherches en neuro-imagerie

En 2009, une étude de neuro-imagerie donnait des éléments de preuve de l'intérêt de l'analyse des patients en fonction de leur AAO, avec l'hypothèse de formes cliniques distinctes.

Penttilä et al. s'intéressent aux plis du cortex cérébral. En effet, lors de la vie fœtale et de l'enfance, des modifications structuro-anatomiques prennent place, avec la formation de plis corticaux, à partir d'un encéphale lisse. Puisque la maladie bipolaire semble dépendre, au moins partiellement, du neuro-développement, ils étudient un lien éventuel entre la surface des plis corticaux et l'âge de début de la maladie. Ils comparent donc les indices sulco-gyraux (les sillons correspondant aux plis concaves, et les gyri aux plis convexes) entre 22 personnes vivant avec un trouble bipolaire apparu avant 25 ans, 14 personnes avec un trouble apparu entre 25 et 45 ans, et 50 volontaires sains. Cette équipe retrouvait alors une réduction significative de l'indice sulco-gyral des patients avec un AAO après 25 ans, dans la région dorso-latérale du cortex préfrontal droit, comparativement aux sujets avec AAO précoce et aux volontaires sains, et une diminution globale de la surface des plis corticaux dans le groupe « AAO après 25 ans ». ²²

En parallèle, l'étude d'électroencéphalographies frontales retrouvait une hypo-activation préfrontale droite chez les sujets avec un AAO précoce, comparativement aux sujets avec un AAO plus tardif. Geoffroy, Etain, Bellivier et al. concourent à l'hypothèse, à partir de ces observations, d'un hypo-fonctionnement de la région temporo-pariétale-droite chez les sujets développant un trouble bipolaire précocement. ⁹

Ces données, éparses et aujourd'hui peu robustes, illustrent néanmoins l'intérêt croissant de l'étude des sujets en fonction de l'âge d'apparition des troubles, avec des différences physiopathologiques probables.

1.3 Données des recherches en biologie

Goldstein et al. étudient en 2011 les taux sériques d'IL6, de BDNF et le taux de CRP, spécifiquement chez 30 sujets adolescents, vivants avec un trouble du spectre bipolaire. Ils retrouvaient une corrélation entre

les taux de CRP et l'âge des patients, avec une CRP plus élevée pour les formes plus précoces, et de même des taux d'IL6 et de BDNF significativement plus bas chez ces patients.

Nous verrons dans la troisième partie de manière plus détaillée les données de neuro-imagerie et de biologie s'inscrivant dans l'hypothèse d'une neuro-progression de la maladie.

1.4 Autres hypothèses

1.4.1 Traumatismes infantiles

Les psycho-traumatismes constituent un des éléments environnementaux le plus étudié dans le trouble bipolaire, de part leur fréquence, estimée jusqu'à 50 % (vie entière).²³ Garno et al. montraient que chez les patients qui avaient subi des violences sévères, (sexuelles, physiques, ou émotionnelles), l'AAO était réduit par rapport aux sujets n'en ayant pas subi (15,8 ans (écart type 8,8) 21,6 (écart type 9,1), $p < 0,001$). Ces données sont concordantes avec le reste de la littérature.²⁴

1.4.2 Complications obstétricales

Une étude cas-témoin réalisée par l'équipe de Guth et al. retrouvait plus de complications obstétricales chez les patients développant un trouble affectif à un âge précoce, comparativement au groupe contrôle avec un trouble affectif développé à un âge plus tardif (OR à 12 $p = 0,02$). Sur les 47 patients inclus, 24 souffraient d'un trouble bipolaire de type 1 ou 2. A noter toutefois que les auteurs n'ont pas identifié l'odd-ratio des personnes spécifiquement atteintes de trouble bipolaire, puisque on incluait aussi les patients vivant avec un trouble dépressif unipolaire d'apparition précoce.²⁵

1.4.3 Rythmes circadiens

L'intérêt de l'étude des rythmes circadiens, et l'hypothèse d'une atteinte de la régulation de ceux-ci dans le trouble bipolaire proviennent des études thérapeutiques menées avec le Lithium. En effet, celui-ci aurait, parmi ses différentes actions, un rôle modulateur sur les rythmes circadiens.²⁶ L'équilibre du sommeil est une action thérapeutique non médicamenteuse, bien connue pour réduire les rechutes maniaques ou dépressives. De même, le caractère saisonnier des rechutes pour certains patients suggèrent aussi un rôle plausible des rythmes circadiens dans l'élaboration du trouble bipolaire. La gestion des différents rythmes circadiens implique principalement le noyau supra-chiasmatic. Des gènes impliqués dans ces systèmes de régulation ont été étudiés, avec des mutations homozygotes retrouvées plus fréquemment chez les sujets avec un trouble bipolaire précoce.²⁶

Par ailleurs, le sommeil des enfants vivant avec un trouble bipolaire a été étudié par l'équipe de Staton. Celle-ci retrouvait, chez ces sujets, plus de troubles du sommeil avec notamment un retard de phase d'endormissement et plus de chronotypes vespéraux.²⁷

1.4.4 Profils cognitifs

Enfin, les études de profils cognitifs spécifiques aux patients avec un AAO précoce restent éparses, mais sont en faveur d'une plus grande réactivité aux stimuli émotionnels et aux contextes menaçants.⁹

Ces observations nécessitent d'être répliquées et approfondies, mais constituent un ensemble d'indices en faveur de mécanismes physiopathologiques spécifiques de la maladie bipolaire à début précoce.

Nous allons maintenant nous intéresser aux caractéristiques cliniques retrouvées spécifiquement chez cette population. Sont-elles différentes de celles des formes d'apparition plus tardives ?

2. Caractéristiques cliniques

2.1 Premier épisode

2.1.1 Polarité au premier épisode

Une polarité dépressive prédominante est définie si le rapport du nombre d'épisodes dépressifs retrouvés à l'anamnèse sur le nombre d'épisodes maniaques est supérieur à 2/3. De même, si ce rapport inverse est supérieur à 2/3 alors on parle de polarité maniaque prédominante.²⁸

Ortiz et al. nous proposent une étude explorant la question d'un éventuel lien entre la polarité au premier épisode et la polarité dominante dans un groupe de patients souffrant de bipolarité, quelque soit leur AAO.

Ils retrouvaient alors, rétrospectivement, qu'en cas d'épisode index dépressif, les patients présentaient une polarité dépressive prédominante, et qu'un épisode index maniaque prédisposait à une polarité maniaque prédominante. Avoir eu un épisode dépressif initial prédisposait également à plus de tentatives de suicides et de comportements suicidaires en vie entière, et à des antécédents familiaux de troubles de l'humeur plus fréquents. Chez les sujets entrant dans la maladie par un épisode maniaque, on retrouvait significativement plus de symptômes psychotiques. Le premier épisode dépressif survenait significativement plus précocement que le premier épisode maniaque, en moyenne 4 ans avant, tous patients confondus.²⁹

En 2009, Tozzi et al. regroupent plus de 1000 patients avec un diagnostic de trouble bipolaire, qu'ils distinguent en deux groupe, un « AAO précoce » et un « AAO tardif », avec un cut-off de 25 ans.

Chez les sujets avec un AAO avant 25 ans, on retrouvait significativement plus de patients avec une polarité initiale dépressive (62,32 %) que chez les sujets avec AAO après 25 ans (39,41 % p=0,0006). De même, chez les sujets avec un épisode initial dépressif, le délai avant le premier épisode maniaque était significativement plus important chez les personnes avec un AAO précoce que tardif (11,39 ans vs 9,58 ans, p=0,0006). 50 % des patients ayant un AAO précoce, et ayant traversé un épisode index dépressif, déclaraient leur premier épisode maniaque plus de 8 ans après l'épisode dépressif initial.³⁰

On peut donc en conclure que les premières manifestations de la maladie sont souvent du registre dépressif, conditionnant une polarité dépressive prédominante pour la plupart des patients, et cela est d'autant plus vrai dans le groupe avec un AAO précoce. Cette notion est à prendre en compte dans les stratégies diagnostiques

et thérapeutiques, compte tenu des complications qui y sont associées, notamment la majoration du risque suicidaire et le retard diagnostique.

2.1.2 Délai avant traitement et retard diagnostique

Le « délai avant traitement », défini comme la durée entre l'apparition des premiers symptômes, et une prise en charge adaptée, (par une action thérapeutique médicamenteuse et/ou non), connaît un intérêt croissant. D'une part, ce paramètre est souvent pris en compte dans les études observationnelles, puisque aggravant potentiellement le trouble lorsqu'il s'allonge. D'autre part il constitue un élément modifiable et donc un levier prometteur pour une amélioration de la prise en charge des sujets.

Les études concernant d'autres troubles psychiatriques, comme le spectre de la schizophrénie, retrouvaient une majoration du risque suicidaire, des symptômes psychotiques, et une neuro-toxicité plus importante, proportionnellement au délai avant traitement. Ces observations se retrouvent aussi dans certains troubles anxieux (notamment le TOC), et dans le trouble dépressif unipolaire³¹.

En 2008, Del'Osso et Altamura regroupent 320 patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 ou 2, stratifiés en fonction du délai de prise en charge à partir du premier épisode, recueilli rétrospectivement. Ils retrouvaient un taux de tentatives de suicide et d'idées suicidaires significativement plus important chez ceux dont le délai de prise en charge était supérieur à 2 ans, comparativement à ceux pris en charge moins de 2 ans après le début des troubles. D'autre part, le temps avant rémission totale était aussi allongé dans le premier groupe ($p=0,03$).

Ces mêmes auteurs incluent dans une autre étude observationnelle plus de 700 patients souffrant de troubles anxieux ou affectifs, dont 301 patients atteints de trouble bipolaire. D'une part, parmi les sujets avec trouble de l'humeur, l'AAO le plus faible était retrouvé chez les patients avec TBP de type 1, suivi par le TBP de type 2. D'autre part, le délai avant une prise en charge adaptée, c'est à dire un traitement adapté en termes d'indication et de posologie, était le plus long chez les patients atteints de trouble bipolaire de type 2 (97,2 mois, écart type 72,03, $p<0,0001$), et comparable à celui retrouvé chez les TBP de type 1, et ce malgré un AAO plus précoce.³¹

Post et ses confrères publiaient la même année une étude montrant une corrélation inverse entre l'AAO des 529 patients souffrant de trouble bipolaire et le délai avant leur première prise en charge. De surcroît, et de manière indépendante, un délai avant traitement plus long était significativement associé avec un temps d'euthymie plus faible, des symptômes dépressifs plus sévères, plus de jours avec symptômes dépressifs, et un plus grand nombre d'épisodes aigus.³²

On peut émettre l'hypothèse d'une errance diagnostique dans les troubles du spectre bipolaire, particulièrement dans le trouble bipolaire de type 2, et encore plus dans la population avec un AAO précoce, devant l'apparition de symptômes dépressifs initiaux dans la grande majorité des cas, qui expliquerait partiellement ce délai prolongé. On estime que 70 % des patients ayant un diagnostic de trouble bipolaire, ont eu dans leur anamnèse, un autre diagnostic, erroné, préalablement.³³

Ce retard diagnostique, et cette augmentation de latence avant introduction d'un traitement adapté, peuvent être à l'origine d'une chronicité du trouble, avec un retentissement clinique et pronostique majeur. La meilleure connaissance des formes avec apparition précoce, ainsi que de leurs caractéristiques cliniques pourrait ainsi permettre de réduire ce délai de prise en charge, d'améliorer les stratégies thérapeutiques choisies, et de maintenir voire d'obtenir une meilleure qualité de vie pour les patients.

2.2 Comorbidités psychiatriques et sévérité des épisodes

2.2.1 Suicidalité

La mortalité prématurée des patients souffrant de trouble bipolaire est en partie liée au risque suicidaire. Il est donc pertinent d'étudier les facteurs cliniques qui pourraient être prédictifs d'une majoration de ce risque.

Une méta-analyse, incluant 15 études, menée par Joslyn et al., comparait les caractéristiques cliniques de patients avec un AAO précoce et ceux avec AAO plus tardif, avec un cut-off de 21 ans. La suicidalité a été étudiée ici chez plus de 4000 patients. Les auteurs retrouvaient alors un sur-risque de tentatives de suicide chez les patients avec AAO précoce, par rapport aux autres patients : OR = 1,68 (p<0,001).³⁴

Propper, Ortiz et al. comparaient eux, chez 363 sujets, les comportements suicidaires, définis comme les tentatives de suicides, et les suicides sur la vie entière, en fonction de l'AAO (très précoce, avant 15 ans, précoce entre 15 et 18 ans, et supérieur à 18 ans pour le groupe contrôle). On retrouvait alors des taux significativement augmentés chez les sujets avec AAO précoce et AAO très précoce, comparativement aux sujets contrôles (52,5 et 44 % vs 24,5 % p=0,001). A noter que les différences observées entre le groupe « AAO très précoce » et « AAO précoce » n'étaient en revanche pas significatives.³⁵

Une autre étude réalisée sur plus de 1000 patients montrait, durant l'épisode dépressif caractérisé le plus sévère des patients, des taux de tentatives de suicides plus élevés chez les patients avec un AAO avant 25 ans, comparativement aux sujets contrôles (32 % vs 23 % p=0,02).³⁶

Certains auteurs comparent, indépendamment des tentatives de suicides, la présence d'idées suicidaires, et retrouvaient là aussi des taux significativement plus élevés chez les patients avec AAO précoce. Carter et al. identifiaient, sur la vie entière, des idées suicidaires chez 74,5 % des patients avec un AAO précoce, et chez 56 % des patients avec un AAO plus tardif (p=0,002).³⁷

Une seule étude présente des données concernant les comportements para-suicidaires. Celle-ci a été menée par Moor et al., et incluait une centaine d'adolescents avec un diagnostic de trouble bipolaire. Le taux de comportements para-suicidaires était plus élevé chez les sujets avec un AAO très précoce, avant 13 ans. Cependant, ce sur-risque ne semble pas indépendant des comorbidités psychiatriques, notamment les troubles de la personnalité émotionnellement labile et les troubles paniques.³⁸

Bruno Etain et al. ont comparé les données d'échantillons de population de patients avec un trouble bipolaire, aux Etats-Unis et en France. Les auteurs retrouvaient alors, dans les deux pays, un sur-risque de

comportements suicidaires chez les personnes avec un AAO inférieur à 21 ans, avec en France un OR à 2,16 et aux Etats-Unis un OR à 2,05. On peut donc supposer que ce sur-risque est indépendant des systèmes de soins proposés et des politiques de santé.³³

Toutes ces études suggèrent des taux plus élevés d'idéations suicidaires et de passages à l'acte chez les sujets avec un AAO précoce, ce qui aggrave le pronostic de ces patients, et constitue de plus un marqueur indirect de la sévérité de la maladie. Si l'augmentation du risque de tentative de suicide chez les sujets avec un AAO précoce a été souvent montré, les résultats concernant l'idéation suicidaire et les comportements parasuicidaires sont beaucoup moins robustes. En effet, ceux-ci ont été analysés sur un nombre beaucoup plus faible de patients.

Une fois encore, ces données illustrent la nécessité d'être particulièrement vigilant chez cette population, à la fois pendant les épisodes dépressifs caractérisés qui semblent être plus à risque de passage à l'acte que la population contrôle, mais également en dehors des épisodes aigus. La prévention du risque suicidaire paraît donc être d'une dimension majeure dans la prise en charge de ces patients.

2.2.2 *Épisodes dépressifs, épisodes maniaques et rechutes*

Coryell et al. ont mené une large étude prospective, sur une population de patients souffrant de TBP de type 1 ou 2, ou de trouble schizoaffectif. Ils définissaient la morbidité comme le nombre de jours, sur la vie entière des patients, répondant aux critères cliniques d'épisodes thymiques (dépressifs, maniaque, mixtes, ou hypomaniaques). L'âge de début inférieur à 20 ans était prédictif de plus de jours de dépression, vie entière. En effet, ces patients passaient 20 % de temps de plus avec des symptômes dépressifs que les patients avec AAO plus tardif. Cette association était plus forte chez les sujets souffrant de TBP de type 1 que de type 2. En revanche, n'y avait pas de différence significative en termes de temps passé en épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte, en fonction de l'AAO. Dans cette étude prospective, les patients étaient suivis en moyenne pendant 17 ans. Ces résultats sont donc robustes, avec des entretiens psychiatriques fréquents, réduisant ainsi les possibles biais de mémorisations que l'on peut facilement retrouver dans des études rétrospectives.³⁹

Ces données sont concordantes avec le reste de la littérature. Post et al. retrouvaient, eux aussi, plus de jours de dépressions, plus de dépressions sévères, plus de rechutes, et moins de jours d'euthymie, sur la vie entière, chez les sujets avec un AAO précoce. Ces données étaient retrouvées à la fois lors de l'inclusion des patients, et également 4 ans après leur inclusion, malgré un suivi similaire au groupe contrôle ($p < 0,05$).³²

Enfin, Perlis et al. ont également étudié le nombre et la sévérité des épisodes thymiques chez les patients de la STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder), cohorte prospective multicentrique de patients, présentant un trouble bipolaire. Ils soulignent alors, chez les sujets avec un AAO précoce, un nombre d'épisodes thymiques significativement plus important ($p = 0,001$), un plus grand nombre d'épisodes dépressifs sur la vie entière ($p < 0,0001$) et un plus grand nombre d'épisodes maniaques ($p = 0,002$) par rapport aux sujets contrôles. De même, ces sujets rapportaient plus d'épisodes dysthymiques survenus

dans les 12 derniers mois. Ces résultats étaient significatifs, indépendamment de la durée de la maladie et de l'âge à l'entrée dans l'étude. ³⁶

2.2.3 Cycles rapides, épisodes mixtes et symptômes psychotiques

La présence de cycles rapides est aujourd'hui reconnue comme un facteur de mauvais pronostic, avec une moins bonne réponse aux traitements thymorégulateurs, plus d'hospitalisations, plus de comorbidités, et une altération de la qualité de vie plus marquée. ⁴⁰

Suite à une première étude de mélange ayant permis de distinguer 3 groupes de patients en fonction de leur AAO, Propper et al. proposent de se focaliser sur la population avec un AAO précoce. Ces auteurs distinguaient, au sein de ces derniers, les patients dont le début du trouble survenait avant 15 ans (défini comme « patients avec AAO très précoce ») de ceux dont l'AAO survenait entre 15 et 18 ans inclus (défini comme « patients avec AAO précoce »). Les sujets avec AAO précoce présentaient plus de cycles rapides que chez les sujets contrôles. On note également significativement plus de cycles rapides chez les sujets avec un AAO très précoce que ceux avec un AAO précoce : 27,5 % chez les sujets contrôles (AAO après 18 ans), 34,1 % chez les sujets avec AAO précoce, et 53,8 % chez les sujets avec AAO très précoce $p < 0,005$. ³⁵

D'autres auteurs comme Goldberg et Ernst ont également étudié le lien entre la présence de cycles rapides et l'AAO du trouble. Ernst et al. retrouvaient une association significative entre cycles rapides et AAO avant 19 ans, avec un OR à 6 ($p=0,021$). A noter qu'il n'y avait pas d'association entre cycles rapides et polarité au premier épisode ou avec la durée de la maladie. ⁴¹

Toutefois, on retrouve une forte hétérogénéité au sein des études incluant une analyse de cette association. En effet, Joslyn et al., dans une méta-analyse incluant 5 études et environ 1800 patients, ne retrouvaient pas d'association significative entre cycles rapides et AAO précoce. Il est important de souligner que les échantillons de populations présentaient des différences, avec des cut-off d'AAO hétérogènes. ³⁴ Cette hétérogénéité se retrouve pour d'autres critères cliniques, notamment la présence d'épisodes mixtes. A noter que la majorité des articles définissaient les épisodes mixtes selon le DSM IV, soit des épisodes juxtaposant les critères d'un épisode dépressif et d'un épisode maniaque. Hors, le DSM 5 est moins restrictif, puisque la présence de symptômes de mixité est suffisante pour parler d'« épisode mixte ».

On ne peut aujourd'hui pas conclure qu'un AAO précoce soit prédictif de plus d'épisodes mixtes, cette association n'étant pas significative dans la majorité des études. ³⁴

Concernant les symptômes psychotiques, là encore, il n'a pas été retrouvé d'association significative avec un AAO plus précoce. Par ailleurs, la présence ou non de symptômes psychotiques est actuellement un critère controversé pour définir une sévérité plus importante de la maladie. ³⁴

2.2.4 Comorbidités anxieuses

L'étude de Perlis et al., à partir de la cohorte STEP-BD, montrait qu'il y avait significativement plus de troubles anxieux chez les sujets ayant déclaré leur trouble de manière précoce. Chez les patients avec un

AAO inférieur à 13 ans (AAO très précoce), on retrouvait 69 % de trouble anxieux, toute étiologie confondue, soit significativement plus que chez les patients avec un AAO entre 13 et 18 ans (AAO précoce), pour lesquels 54 % des patients étaient concernés. Ces résultats sont également significatifs en comparant les patients avec AAO très précoce ou précoce par rapport aux patients contrôles (AAO > 18 ans) avec, chez ceux-ci, une prévalence de troubles anxieux à 38 %.

Si on compare les prévalences spécifiques de chaque trouble anxieux, on retrouvait significativement plus de troubles paniques avec agoraphobie comorbides, chez les sujets avec un AAO très précoce, par rapport aux deux autres sous-groupes, mais ce risque diminuait et était comparable au groupe contrôle pour un AAO survenant après 13 ans.

Les patients avec AAO très précoce présentaient également plus de phobies sociales que les patients avec AAO entre 13 et 18 ans et que les sujets contrôles, mais cette tendance diminuait avec le temps, avec des prévalences semblables entre ces deux derniers groupes.

En revanche, les troubles anxieux généralisés étaient sur-représentés chez les sujets avec AAO précoce ou très précoces : 29,3 et 18,6 % vs 12,7 % $p < 0,05$.

Un TSPT comorbide était également retrouvé plus fréquemment chez les sujets avec AAO très précoce et AAO précoce que les sujets contrôles (27,3 et 16,4 % vs 11,2 %, $p = 0,0001$).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC). (cf figure 1)³⁶

Table 2. Comorbid Axis I Diagnoses Among Prepubertal-, Adolescent-, and Adult-Onset Bipolar Patients

Comorbid Diagnosis	Onset Age < 13 y (n = 272)	Onset Age 13-18 y (n = 370)	Onset Age > 18 y (n = 341)	Wald χ^2 (2 df)	p	Adjusted Odds Ratio (Age < 13 y vs. > 18 y)	95% CI of Odds Ratio (Age < 13 y vs. > 18 y)	Adjusted Odds Ratio (Age 13-18 y vs. > 18 y)	95% CI of Odds Ratio (Age 13-18 y vs. > 18 y)
Any Anxiety Disorder	69.2% (n = 180)	53.9% (n = 192)	38.3% (n = 127)	48.87	<.0001 ^{a, b, c}	3.60	2.50-5.16	1.89	1.39-2.56
Panic w/ Agoraphobia	18.5% (n = 48)	11.8% (n = 42)	8.2% (n = 27)	12.72	.002 ^{a, c}	2.59	1.52-4.40	1.52	.91-2.53
Panic w/o Agoraphobia	8.9% (n = 23)	9.6% (n = 34)	6.0% (n = 20)	2.47	.29	1.27	.66-2.43	1.58	.89-2.81
Agoraphobia w/o Panic	11.2% (n = 29)	5.1% (n = 18)	4.8% (n = 16)	10.95	.004 ^{a, c}	2.64	1.35-5.17	1.07	.54-2.14
Social Phobia	31.2% (n = 81)	23.4% (n = 83)	13.3% (n = 44)	22.77	<.0001 ^{a, b}	2.84	1.85-4.38	1.97	1.32-2.95
GAD	29.3% (n = 76)	18.6% (n = 66)	12.7% (n = 42)	19.61	<.0001 ^{a, b, c}	2.68	1.73-4.18	1.55	1.02-2.37
OCD	13.5% (n = 35)	8.7% (n = 31)	7.8% (n = 26)	5.03	.08	1.82	1.03-3.22	1.13	.65-1.94
PTSD	27.3% (n = 71)	16.4% (n = 58)	11.2% (n = 37)	24.48	<.0001 ^{a, b, c}	3.13	1.97-4.97	1.58	1.01-2.46
Alcohol Abuse/Dependence	47.3% (n = 123)	46.6% (n = 166)	31.9% (n = 106)	15.89	.0004 ^{a, b}	1.73	1.22-2.46	1.82	1.33-2.49
Drug Abuse/Dependence	34.2% (n = 89)	33.4% (n = 119)	15.3% (n = 50)	40.86	<.0001 ^{a, b}	3.47	2.28-5.28	2.96	2.03-4.31
Bulimia	8.1% (n = 21)	7.0% (n = 25)	2.7% (n = 9)	9.73	.008 ^{a, b}	3.67	1.59-8.47	2.81	1.29-6.14
Anorexia	5.4% (n = 14)	4.5% (n = 16)	1.8% (n = 6)	7.35	.025 ^{a, b}	4.07	1.47-11.29	2.74	1.05-7.10
ADHD	20.4% (n = 53)	7.6% (n = 27)	5.7% (n = 19)	34.41	<.0001 ^{a, c}	4.67	2.60-8.38	1.39	.75-2.55

CI, confidence interval; GAD, generalized anxiety disorder; OCD, obsessive-compulsive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder.

^ap < .05 for pairwise comparison of prepubertal- and adult-onset groups.

^bp < .05 for pairwise comparison of adolescent- and adult-onset groups.

^cp < .05 for pairwise comparison of prepubertal- and adolescent-onset groups.

Figure 1 : comorbidités anxieuses chez les sujets avec un TBP en fonction de leur AAO (très précoce avant 13 ans, précoce entre 13 et 18 ans et plus tardif après 18ans) chez les sujets issus de la cohorte STEP-BD, Perlis et al.

Ces résultats sont concordants avec le reste de la littérature. Par exemple, Coryell et al. retrouvaient significativement plus d'attaques de paniques (répondant ou non au critère diagnostique de trouble panique, et avec ou sans agoraphobie) chez les sujets ayant développé un trouble bipolaire avant 20 ans que chez les sujets contrôles : 31,6 % vs 20,4 % p=0,008. ³⁹

2.2.5 Troubles de la personnalité

L'évaluation de l'impact des symptômes affectifs sur la construction de la personnalité des adolescents est difficile, avec de nombreux débats autour de cette question. Étant donné que la personnalité se construit et se consolide pendant l'enfance et l'adolescence, Goldberg et al. se sont intéressés chez des adultes souffrant de trouble bipolaire, à leur AAO, et au lien potentiel entre celui-ci et l'existence d'un trouble de la personnalité borderline comorbide.²³ Les analyses multivariées ont ensuite été réalisées en contrôlant certains facteurs potentiellement confondants, comme les abus dans l'enfance et la polarité du premier épisode. Les sujets présentant un trouble de la personnalité borderline, comorbide de leur trouble bipolaire, avaient déclaré celui-ci significativement plus tôt que les sujets sans cette comorbidité : AAO = 12,7 (SD 7,1) vs 19,7 (SD 9,4), p=0,004). Par ailleurs, plus l'AAO augmentait en nombre d'années, plus le risque de développer un trouble de personnalité borderline diminuait. Les auteurs estiment une diminution du risque de 9 % pour chaque année gagnée d'AAO, après ajustement pour les facteurs confondants (comme le risque d'abus sexuels) (p=0,04). Le sur-risque de développer cette comorbidité restait significatif après ajustement sur les consommations de toxiques.

Ces résultats sont néanmoins à confronter à un faible nombre de patients inclus (n=100). Le fait que la prévalence des traumatismes de l'enfance soit élevée chez les sujets ayant un trouble bipolaire, indépendamment de la présence ou non de comorbidité borderline, a pu masquer un lien potentiel entre les

traumatismes de l'enfance et le développement plus précoce du trouble de l'humeur. Toutefois, cette étude nous suggère que l'âge de début précoce du trouble affectif pourrait jouer un rôle majeur dans l'apparition d'un trouble de la personnalité borderline comorbide, peut-être aussi important que la présence de traumatismes de l'enfance. D'autre part, l'association entre un trouble bipolaire d'apparition précoce et des traits de personnalité émotionnellement labile, pourrait être, d'après les auteurs, la manifestation d'un phénotype commun complexe entre ces deux pathologies, avec une expression différente en fonction de la période de vie (adolescence ou âge adulte).²³

En parallèle, Goldstein et al. avaient retrouvé, sur une population de plus de 1400 patients stratifiés en fonction de leur AAO, plus de trouble de personnalité antisociale comorbide en cas de trouble bipolaire déclaré précocement, avant 13 ans, comparativement aux sujets ayant manifesté un trouble bipolaire à l'âge adulte: 42 % vs 15 % $p < 0,001$.⁴²

Nous n'avons pas retrouvé d'études illustrant une potentielle association entre trouble bipolaire d'apparition précoce et un autre trouble de la personnalité que les deux sus-cités.

2.2.6 Troubles neuro-développementaux comorbides

Propper et al. retrouvaient, dans leur étude précédemment citée, chez les patients avec un AAO très précoce, avant 13 ans, significativement plus de TDAH que chez les sujets avec un AAO précoce entre 13 et 18 ans (17,1 % vs 1,1 % $p < 0,001$), et que chez les sujets contrôles (17,1 % vs 2,9 % $p < 0,001$). Ces résultats n'étaient, en revanche, pas significativement différents entre les sujets de ces deux derniers groupes.³⁵

2.3 Comorbidités addictives

Plusieurs études, notamment celles s'appuyant sur une « admixture analysis », telle que décrite plus haut, ont permis de comparer les données cliniques des patients selon leur AAO. Ainsi, Ernst et al. retrouvaient un risque beaucoup plus important de développer un trouble de l'usage (TU) à l'alcool, au cannabis, ou à d'autres substances chez les sujets initiant leur maladie bipolaire avant 19 ans : OR = 7,714, $p = 0,005$.⁴¹

Lin et son équipe retrouvaient eux aussi significativement plus d'abus d'alcool (OR 1,62), et plus de consommation de drogues (OR 1,81) ($p < 0,001$) chez les sujets avec un AAO inférieur à 21 ans.⁴³

Concernant les troubles du comportement alimentaires, ceux-ci avaient tendance à être également plus fréquemment retrouvés dans ce groupe, mais ce résultat n'était pas significatif.⁴³

Nous n'avons pas retrouvé de données concernant les autres addictions comportementales en fonction de l'AAO des patients.

En 2011, Lagerberg et ses collaborateurs s'intéressent plus précisément à l'interaction entre la consommation d'alcool, de cannabis, et la survenue du trouble bipolaire. Ils observaient alors sur leurs 151 patients, un AAO du trouble bipolaire significativement plus précoce chez les sujets avec un TU au cannabis (19,5 ans

(écart type 5,4) que ceux présentant un TU à l'alcool (27,0 ans (écart type 11,8) $p=0,005$), et ce indépendamment de l'ordre de survenue des deux troubles. Cette tendance se retrouvait également par rapport aux sujets sans aucun TU (22,5 ans (écart type 9,1), $p=0,005$).

Les consommateurs d'alcool avaient donc un âge de début du trouble bipolaire plus tardif, ainsi que des consommations survenant également plus tardivement que les sujets consommateurs de cannabis.

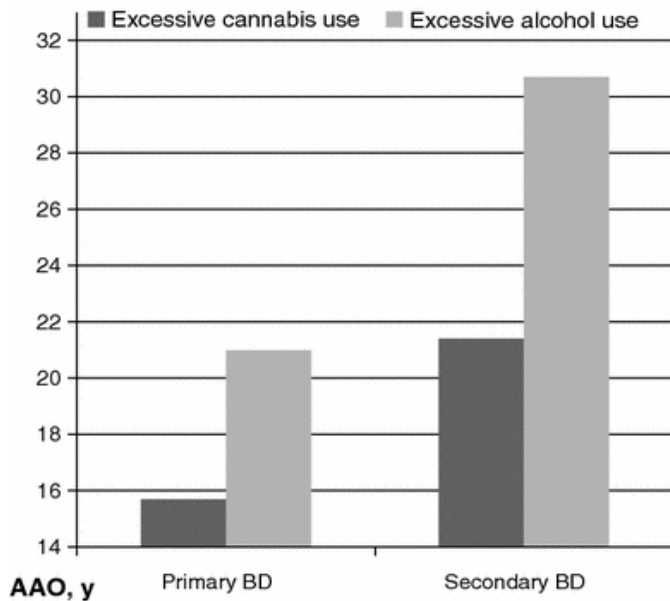


Figure 2 : relation entre l'AAO du trouble bipolaire et du TU, et séquence d'apparition de ceux-ci.

« Primary BD » = TBP primaire, survenant avant l'apparition du TU
 « Secondary BD » = TBP secondaire, survenant après l'apparition du TU

L'analyse multivariée réalisée par la suite montrait que le TU au cannabis était prédictif d'un AAO plus précoce, après ajustement sur le genre, l'âge et le type 1 ou 2 du trouble ($p=0,001$), et ce quelle que soit la séquence d'apparition des deux pathologies. En revanche, la consommation excessive d'alcool n'était pas un facteur prédictif de l'AAO. A noter que les patients présentant à la fois un TU au cannabis et un TU à l'alcool étaient comparables aux sujets souffrant uniquement d'un TU au cannabis, et ont donc été inclus à ce groupe pour les analyses. D'autre part, on observait plus de comorbidités addictives à d'autres substances chez les sujets présentant un TU au cannabis que ceux ayant un TU à l'alcool. Les auteurs précisent que dans d'autres données épidémiologiques, en population adolescente générale, les premières consommations d'alcool et de cannabis surviennent à des âges semblables. Ces données sont donc concordantes avec l'hypothèse d'une influence plus importante du cannabis dans la survenue d'un trouble bipolaire d'apparition précoce que l'alcool, mais nécessitent d'être approfondies.⁴⁴

Ces observations sont donc à prendre en considération, puisque l'existence de TU et/ou d'une dépendance, associée au trouble bipolaire, aggrave le pronostic et altère la qualité de vie des patients, avec plus de résistance médicamenteuses, un délai plus long avant rémission des symptômes, plus de rechutes, plus d'hospitalisations, plus de tentatives de suicide, y compris une fois un sevrage obtenu, comparativement aux sujets sans pathologie addictive comorbide.⁴⁵

2.4 Comorbidités somatiques

Les patients vivant avec un trouble bipolaire ont un taux de mortalité plus important qu'en population générale, avec une espérance de vie diminuée d'environ 10 années, et ce indépendamment du risque suicidaire. L'indice standardisé de mortalité est plus élevé chez les patients souffrant de trouble bipolaire par rapport à la population générale, pour toutes les causes naturelles de décès, à l'exception des pathologies cancéreuses.⁴⁶ On estime notamment un risque de mortalité pour cause cardiovasculaires 1,5 à 2,5 fois plus élevé qu'en population générale, avec un indice standardisé de mortalité estimé à 1,89.⁴⁷ On retrouve aussi un risque de syndrome métabolique plus élevé, avec un taux d'obésité plus important, et ce y compris chez des sujets n'ayant jamais bénéficié d'un traitement par psychotropes.⁴⁷

Evans-Lacko et al. s'intéressent spécifiquement à la population pédiatrique avec un diagnostic de trouble bipolaire, chez des jeunes patients américains. 832 patients âgés de 6 à 18 ans sont comparés à plus de 20000 enfants souffrant d'un autre trouble psychiatrique. 36 % des patients avec un trouble bipolaire souffraient d'au moins deux autres maladies chroniques, contre seulement 8 % chez les sujets avec un autre diagnostic psychiatrique. Il y avait significativement plus de maladies cardiovasculaires (notamment hypertension artérielle), neurologiques, endocrinologiques (notamment diabète et dysthyroïdie), respiratoires, musculaires et gastro-intestinales dans ce premier groupe. Enfin, plus de 70 % des enfants et adolescents avec un diagnostic de trouble bipolaire nécessitaient un traitement au long cours pour une telle pathologie somatique.⁴⁸

Jerrell et son équipe montraient eux, sur une cohorte d'adolescents, que l'apparition d'une de ces maladies, et plus particulièrement l'asthme, l'obésité, l'hypertension artérielle, et autres pathologies cardiovasculaires, précédait le diagnostic du trouble bipolaire.⁴⁹

Toutefois, plusieurs études suggèrent que ces comorbidités somatiques, notamment cardio-vasculaires sont plus fréquentes chez les sujets avec un trouble bipolaire d'apparition tardive par rapport aux sujets avec un AAO précoce. Par exemple, Hays et al. retrouvaient plus de comorbidités cardio-vasculaires chez les sujets développant un trouble bipolaire après 50 ans. Néanmoins, cette étude est réalisée sur moins de 100 patients, avec des intervalles de confiance non significatifs.

Sylvia et al. retrouvaient également significativement plus de comorbidités cardiovasculaires chez les patients développant un trouble bipolaire avec un AAO tardif par rapport au groupe avec un AAO précoce. En revanche, les personnes avec un AAO précoce avaient tendance à présenter de manière plus fréquente d'autres types de comorbidités, incluant les domaines suivants : endocrinologique, rénale, respiratoire et neurologique. Des données complémentaires seraient intéressantes pour préciser les pathologies spécifiques que l'on retrouve plus fréquemment dans ce groupe, comparativement au groupe avec AAO plus tardif.⁵⁰

2.5 Sévérité et retentissement cognitif

Comme nous le verrons dans la troisième partie, les données actuelles scientifiques sont en faveur d'un déclin cognitif progressif dans la maladie bipolaire et d'une neuroprogression au cours du temps.

Plusieurs dysfonctions cognitives ont été rapportées chez les sujets souffrant de trouble bipolaire, y compris à distance des épisodes thymiques, comparativement aux volontaires sains, et cela a été répliqué dans plusieurs études. On retrouve surtout des troubles attentionnels, des troubles de la mémoire et des troubles des fonctions exécutives, qui pourraient faire partie d'un endophénotype caractérisant la maladie.⁵¹

Beaucoup plus d'études cognitives ont été menées sur des populations adultes que des populations pédiatriques ou adolescentes.⁵¹ Néanmoins, Lera-Miguel et al. comparaient les tests neuropsychologiques de 15 patients, âgés de 15 à 17 ans, et pour lesquels un diagnostic de trouble bipolaire avait été posé, à 15 volontaires sains du même âge. Les fonctions neurocognitives suivantes étaient testées : quotient intellectuel, attention, mémoire de travail, mémoire visuo-spatiale, fonctions exécutives notamment psychomotrice et inhibition. Les patients présentaient des résultats inférieurs aux sujets sains d'une déviation standard dans les domaines suivants : attention, mémoire de travail, mémoire visuo-spatiale immédiate, précision visuo-motrice et capacités d'inhibition.⁵² On peut donc en conclure que les difficultés cognitives observées à l'âge adulte chez les patients souffrant de troubles bipolaires sont également observées chez les sujets ayant développé un trouble de l'humeur à l'adolescence.

En revanche, aucune étude ne compare les capacités cognitives des patients adultes bipolaires, selon que leur AAO ait été précoce ou plus tardif. Nous ne pouvons donc pas conclure que l'AAO est prédicteur de plus de troubles cognitifs à l'âge adulte, même si cette question semble rester pertinente.

A noter que quelques études, éparses, ont comparé, chez une population de patients âgés (> 60 ans), les sujets ayant présenté un trouble bipolaire avec un AAO avant 40 ans de ceux avec un AAO à partir de 41 ans. Schouws et al. retrouvaient plus de troubles cognitifs, spécifiquement de moins bons scores aux tests de flexibilité mentale et psychomoteurs chez les sujets avec un AAO après 40 ans. Ces différences n'étaient par ailleurs pas expliquées par l'exposition à des facteurs de risques cérébrovasculaires.⁵³

Ces données ne peuvent là encore pas nous permettre d'extrapoler aux atteintes cognitives des patients avec un AAO précoce.

2.6 Impact psychosocial et fonctionnement global

2.6.1 Statut professionnel et revenus

L'étude d'Hakulinen et al., sur registre systématique des Danois, de manière prospective, nous donne des informations capitales pour comprendre le retentissement de la maladie sur le statut économique et professionnel des patients souffrant de TBP. Les auteurs se sont plus particulièrement intéressés aux sujets développant un trouble bipolaire apparu entre 15 et 25 ans. A 30 ans, ces sujets avaient 7,21 fois plus de risque d'être sans emploi comparativement à la population générale. A titre d'exemple comparatif, cet OR est

de 4,6 à 30 ans chez les sujets souffrant de trouble dépressif unipolaire apparu entre 15 et 25 ans. En éliminant de l'analyse les sujets hospitalisés après 25 ans, l'OR d'être sans emploi à 30 ans pour les bipolaires avec AAO précoce était de 2,5, et ce sur-risque se maintenait à 2,25 à 50 ans. De plus, environ 69 % des sujets avec AAO entre 15 et 25 ans étaient sans emploi à l'âge de 55 ans.

En termes de revenu global moyen, les sujets avec un AAO avant 25 ans possédaient 26 % du revenu global moyen de la population générale. Toutefois, ceux qui n'étaient pas hospitalisés après 25 ans, avait un revenu toujours plus faible que la population générale, mais beaucoup plus important que ceux ayant été au moins une fois hospitalisé après 25 ans, puisque estimé à 73 % du revenu global moyen. De façon semblable, les sujets avec un AAO précoce avaient 3,21 fois plus de risque de ne pas avoir accès aux études supérieures comparativement à la population générale. A 50 ans, cet odd-ratio diminue à 2,36, ce qui peut suggérer qu'un trouble bipolaire d'apparition précoce prolonge le délai d'accès aux études supérieures, avec plus d'années nécessaires pour parvenir à cet objectif. A noter que les OR n'étaient pas modifiés après ajustement en fonction de la situation socio-économiques des parents des sujets.⁵⁴

Ces résultats illustrent là encore l'importance de prendre en charge précocement ces patients, à la fois pour équilibrer le trouble de l'humeur et diminuer la morbidité précédemment exposée, mais également pour préserver la qualité de vie des patients, et atténuer le retentissement des rechutes sur la vie professionnelle et l'insertion sociale, potentiellement majeur. En termes de politique de santé, ces données soulèvent également l'importance de mettre en place des mesures pour favoriser l'accès aux études supérieures et l'intégration professionnelle de ces patients.

2.6.2 Soutien social

En 1998, Hays et al. retrouvaient que l'AAO des patients souffrant de trouble bipolaire de l'humeur était inversement corrélé au nombre d'évènements de vie stressants. De plus, les auteurs ne mettaient pas en évidence de différence significative entre le groupe avec un AAO précoce et celui avec un AAO tardif, concernant le nombre de personnes qui constitue l'entourage social des patients. De même, il n'y avait pas de différence lorsque les auteurs estimaient quantitativement les interactions sociales des sujets sur la dernière année. En revanche, ils montraient une différence significative quant à la perception subjective du soutien social, et plus les sujets avaient un AAO précoce, plus le comportement de l'entourage et le soutien social était perçu comme inadéquate par les patients.⁵⁵

2.6.2 Loisirs, qualité de vie et fonctionnement global

Le fonctionnement global correspond aux capacités du sujet à vivre de façon autonome, et à mener une vie de qualité, dans le domaine professionnel, personnel, social. La plupart des études, comme celle de Perlis et al., utilisent la GAF (Global Assessment of Functioning) comme échelle de mesure de ce fonctionnement global. Celle-ci se caractérise par un score allant de 0 à 100, et comporte une évaluation sur le fonctionnement psychologique, social et professionnel ou scolaire du patient. Elle ne prend pas en compte

les comorbidités physiques et les altérations du fonctionnement lié à l'environnement. De plus, la GAF évalue la situation présente du patient, sur la semaine passée. ⁵⁶

Dans l'étude de Perlis et al. menée sur la cohorte STEP-BD (cf supra), le fonctionnement global des patients était quantifié par la GAF et la qualité subjective de la vie des patients, mesurée par l'échelle d'auto-évaluation QLESQ (Quality of Life Employment and Satisfaction Questionnaire). Cette dernière inclut les domaines professionnels, les loisirs, les émotions, les relations sociales et la perception de la santé physique. Les résultats en termes de qualité de vie étaient significativement moins bons chez les patients avec un AAO précoce, comparativement aux sujets avec un AAO plus tardif. Il n'y avait cependant pas de différence retrouvée en termes de fonctionnement global à la GAF. ³⁶

De même, Propper et al. dans leur étude, ne retrouvaient pas de différence significative de fonctionnement global entre les sujets avec un AAO avant 18 ans et le groupe référence avec cette échelle. En revanche, le fonctionnement était significativement moins bon chez les sujets avec un AAO très précoce avant 13 ans (GAF 63,5 vs 69,8 $p < 0,05$). ³⁵

A titre d'exemple, la FAST est une autre échelle d'hétéro-évaluation du fonctionnement, en 24 items. Elle intègre par exemple les notions d'autonomie, les capacités cognitives, la vie sexuelle, en plus des dimensions précédemment citées. Une étude prospective comparait le fonctionnement global mesuré par la FAST, entre des sujets n'ayant traversé qu'un seul épisode thymique, comparativement à des sujets ayant connu plusieurs de ces épisodes. Les auteurs retrouvaient de meilleurs résultats à 6 et 12 mois, en termes de fonctionnement global chez les patients n'ayant connu qu'un épisode thymique (FAST 15,20 vs 29,11 à 6 mois et 11,26 vs 26,91 à 12 mois $p < 0,001$). ⁵⁷

En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'études comparant le score à la FAST en fonction de l'AAO du trouble bipolaire.

En résumé, la mesure psychométrique du fonctionnement global reste à ce jour hétérogène dans les études, et nous n'avons pas retrouvé de résultats significatifs en faveur d'une altération du fonctionnement global, qui serait inversement corrélé à l'AAO. Cela semble être dû à l'utilisation rare de ces échelles qui reste aujourd'hui heuristique, puisque les études convergent vers une morbidité plus lourde chez ces patients, comme nous avons pu le voir au cours de notre exposé.

3. Réponse au traitement

3.1 Réponse au traitement médicamenteux

Strober et al., dès 1988, ont comparé la réponse au lithium chez des patients vivant avec un trouble bipolaire, stratifiés en fonction de leur AAO, avec un cut-off à 12 ans. Ils retrouvaient, à 6 semaines de l'inclusion, une bien meilleure réponse au lithium sur les symptômes maniaques et dépressifs, chez les sujets avec un AAO après 12 ans : 40 % de réponse clinique chez les sujets avec AAO avant la puberté, vs 80 % de réponse chez les sujets avec AAO après 12 ans $p = 0,02$.¹⁴

Schürhoff, Bellivier et al. ont, eux, mené une étude prospective, incluant 210 patients dans plusieurs hôpitaux universitaires parisiens. Les patients définis comme «répondeurs au lithium » étaient ceux qui, après 3 ans de traitement, n'avaient connu aucune rechute ; ou bien qui rechutaient dans l'année ayant suivi un arrêt du lithium . Au total, chez les patients avec un AAO précoce (soit avant 18 ans dans cette étude), on observait plus de patients « non répondeurs » au lithium que chez les sujets avec un AAO tardif (défini comme AAO après 40 ans) : 57 % vs 26 % $p=0,04$. A noter que ces personnes avaient une moyenne d'âge de 34 ans au moment de l'inclusion dans l'étude, ce qui signifie que cette résistance au lithium est mesurée à distance du début de la maladie, et marque un argument supplémentaire en faveur d'une sévérité plus importante de la maladie au long terme.¹⁶

Moore et al. ont suggéré, par ailleurs, que la population déclarant un trouble bipolaire précocement nécessiterait des doses plus élevées de lithium que celle déclarant la maladie à l'âge adulte. Le dosage plasmatique n'étant pas systématiquement prédictif d'une réponse meilleure au traitement, les auteurs ont étudié les concentrations intra cérébrales en lithium chez des enfants et adolescents recevant ce traitement. En effet, les concentrations intra cérébrales de lithium sont corrélées aux concentrations plasmatiques, mais seraient plus prédictive de l'efficacité du traitement.⁵⁸ Pour cela, ils ont utilisé la méthode d'imagerie par spectroscopie par résonance magnétique, qui permet, contrairement à l'IRM, de supprimer le signal des molécules d'eau, et ainsi obtenir le métabolisme de différentes molécules dissoutes.⁵⁹ . Le ratio « lithium intra cérébral/lithium sérique » était significativement plus faible chez les enfants et adolescents que chez les adultes (0,58 vs 0,92 $p<0,02$). De plus, ce ratio était corrélé positivement avec l'âge ($p<0,02$). Il n'y avait pas de différences significatives entre les lithiémies plasmatiques selon l'âge des patients, ni entre les concentrations intra cérébrales de lithium. Les auteurs rappellent que les données scientifiques sont en faveur d'un passage du lithium du compartiment intracellulaire au milieu extra cellulaire des neurones, probablement lié au transport du sodium couplé au lithium. Ces données suggèrent donc l'hypothèse d'une élimination du lithium plus rapide ou plus efficace chez les sujets jeunes, avec ainsi un intérêt potentiel de majorer les doses de traitement dans cette population pour obtenir une efficacité semblable à celle des adultes.⁵⁸ Il faut toutefois prendre en compte que cette étude a été réalisée sur un très faible échantillon : 9 enfants ou adolescents, et 18 adultes ont été inclus, et ces résultats, certes prometteurs, doivent donc être interprétés avec beaucoup de prudence.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude montrant de différences significatives sur la réponse à un autre traitement thymorégulateur en fonction de l'AAO. Ortiz et al. retrouvaient ainsi une réponse semblable au Dépakote à la Lamotrigine, quelque soit l'AAO des patients, dans leur population précédemment décrite (cf supra).²⁹

Enfin, aucune étude ne semble avoir étudié spécifiquement l'efficacité des traitements antipsychotiques ou des autres anti-convulsivants indiqués dans le trouble bipolaire, selon l'AAO.

3.2 Réponse au traitement non médicamenteux

Peters et al. réalisent, en 2014, une étude à partir de la cohorte STEP-BD, portant sur l'efficacité des psychothérapies, chez des patients déprimés au moment de l'inclusion, et souffrant de trouble bipolaire. Ainsi, les patients recevaient aléatoirement, pendant 9 mois, un traitement par psychothérapie intensive (soit une psychoéducation familiale, soit une TCC, soit une TIPARS), ou bien 6 semaines de psycho-éducation classique, en plus du traitement médicamenteux. On retrouvait alors une efficacité significativement supérieure des thérapies intensives, en termes de probabilité de rémission (OR= 1,94 p= 0,024), ainsi qu'en termes de délai avant rémission, significativement moins long (OR = 1,53, p=0,021). En revanche, l'AAO n'était ni prédicteur de la probabilité de rémission, ni du délai avant d'obtenir la rémission. Un âge de début précoce ne prédisait donc pas d'une moins bonne réponse à la psychothérapie.⁶⁰

Nous n'avons pas retrouvé d'autres études portant sur la réponse au traitement non médicamenteux du trouble bipolaire en fonction de l'AAO.

4. Un effet de cohorte ?

Plusieurs auteurs se sont demandés si un effet générationnel, dit « effet de cohorte », pouvait être retrouvé en comparant les jeunes générations, à celles de leurs aînés. Grâce à « l'admixture analysis » ou analyse de mélange, Golmard, Etain et al. ont comparé deux cohortes : une constituée de patients nés avant 1960, et une de patients nés après 1960. Chez les 3896 patients inclus, l'AAO de ceux nés après 1960 était significativement plus précoce que celui des patients nés avant 1960, et il y avait plus de sujets avec un AAO avant 20 ans dans le premier groupe que le deuxième (48 % vs 16 % p<0,01). Les analyses statistiques montraient que si l'AAO était plus précoce chez les sujets nés après 1960, cela n'était pas lié à une baisse globale de l'AAO chez tous les patients, mais bien à une augmentation de la proportion des sujets avec un AAO précoce.⁶¹

Ces données sont concordantes avec une autre étude, menée par Chengappa et al. Ceux-ci comparent une cohorte de patients bipolaires nés entre 1900 et 1939, à une autre cohorte de patients nés entre 1940 et 1959. Ils observaient un AAO significativement plus précoce chez les sujets du deuxième groupe, avec une moyenne diminuée de 3 ans comparativement aux patients plus âgés. D'autre part, on retrouvait significativement plus de patients avec un AAO très précoce, avant 14 ans chez les sujets nés plus tardivement (OR=2,19).⁶²

Pour Golmard et ses collaborateurs, un mécanisme génétique pure semble improbable et trop rapide pour expliquer cet effet de cohorte. Ils suggèrent en revanche, suivant le concept d'interaction entre gène et environnement, que la vulnérabilité génétique au trouble bipolaire s'exprime plus précocement, du fait de modifications environnementales, chez les sujets des générations plus jeunes. A titre d'exemple, la prescription de psychostimulants et d'antidépresseurs, beaucoup plus importante à partir des années 60, pourrait peut-être expliquer en partie ces observations. De même, Golmard et al. émettent l'hypothèse du

rôle de plusieurs facteurs : la migration, les possibles modifications des consommations de toxiques et l'apparition de nouvelles drogues, l'augmentation de l'obésité et des pubertés précoces, pouvant générer des modifications hormonales et métaboliques. Chengappa et al. complètent ces hypothèses par celle d'une possible agrégation familiale, et de l'évolution des critères diagnostiques, pouvant influencer sur la définition de « l'onset ». ⁶²

Dans l'attente que ces hypothèses soient explorées dans de nouvelles études, il apparaît, une fois de plus, indispensable devant cette augmentation importante, en seulement quelques décennies, de s'intéresser plus particulièrement aux patients développant un trouble bipolaire à un âge précoce.

Nous avons donc vu, à partir des données des études, que chez cette sous population de patients, qui manifestent leur trouble de l'humeur de manière précoce, l'évolution de la maladie est péjorative et la sévérité à l'âge adulte est plus importante que chez les patients avec un AAO plus tardif. Cette connaissance permettrait peut-être aux psychiatres d'être sensibilisés, et particulièrement vigilants, chez ces patients, dès les prodromes, afin de diagnostiquer précocement le trouble et les comorbidités associées, et réduire le délai de prise en charge thérapeutique. Mais ces données questionnent aussi la mise en place d'un modèle conceptuel, sur lequel les spécialistes pourraient s'appuyer, pour prévoir l'évolution clinique, mais surtout pour pouvoir ajuster la prise en charge thérapeutique de ces patients, et leur offrir des soins spécialisés, adaptés et individualisés, avec pour objectif l'amélioration du fonctionnement global, et donc de leur qualité de vie. Nous allons voir, en troisième, et dernière partie, comment le modèle du staging pourrait répondre à ce besoin.

PARTIE 3. UN ENJEU PRONOSTIQUE ÉTROITEMENT LIÉ À LA NOTION DE « STAGING »

1. Qu'est ce que le staging?

1.1 Contexte

Environ 60% des patients traités pour un premier épisode thymique d'un trouble bipolaire, par un traitement pharmaceutique, et/ou une intervention non pharmacologique (thérapie, éducation thérapeutique etc) vont rechuter dans les 2 ans après cet épisode.⁶³ Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'au delà de la progression naturelle de cette maladie chronique, nos stratégies thérapeutiques actuelles ne sont peut-être pas tout à fait optimales.

Bien que la médecine fondée sur les preuves soit à la base des décisions thérapeutiques, nous avons besoin d'une approche personnalisée pour agir sur la situation spécifique de chaque patient. Le staging pourrait ainsi être une piste permettant de répondre à cette nécessité. L'enjeu de cette nouvelle médecine est donc de choisir le bon traitement pour la bonne personne au bon moment. Cela sous entend mieux prédire les vulnérabilités à la maladie, améliorer les méthodes diagnostiques et optimiser le traitement à partir des symptômes cliniques, des marqueurs génétiques, des technologies digitales, des marqueurs en neuroimagerie, des marqueurs moléculaires.

1.2 Définition

Le « staging » est utilisé dans d'autres domaines comme la cancérologie (classification TNM) la cardiologie (notamment pour l'insuffisance cardiaque), la neurologie (par exemple dans la maladie d'Alzheimer). C'est une méthode de classification, (ou de stadification), qui pourrait être utile pour toute maladie où l'on observe une progression au cours du temps. En psychiatrie, il est difficile d'organiser des campagnes de prévention primaire en population générale. Il est donc intéressant d'établir des interventions de prévention secondaire, notamment un traitement à un stade précoce de la maladie afin de réduire le délai de prise en charge et l'évolution de celle-ci.⁶⁴

La mise en place d'un modèle de staging pour une maladie donnée implique que sa progression et son pronostic soient connus, prévisibles pour avoir comme objectif l'intervention thérapeutique le plus tôt possible, pour en ralentir son évolution. Ce modèle part également du constat empirique que les phases initiales du trouble sont plus simples à traiter, avec souvent une meilleure réponse au traitement et un meilleur pronostic, et que le déclin progressif lié à la maladie entraîne une résistance progressive au traitement.

Kraepelin en 1921 est le premier à évoquer le caractère récurrent de la maladie bipolaire, avec une augmentation du nombre d'épisodes au fil du temps et une diminution des temps d'euthymie au fil des rechutes.

L'étude rétrospective de Duffy en 2010 montrait que les adultes ayant un diagnostic de trouble bipolaire constitué, rapportaient pour la plupart rétrospectivement des prodromes dans l'enfance et l'adolescence, notamment des troubles du sommeil, de l'anxiété, puis à la puberté des symptômes mineurs de dépression et une sensibilité au stress. En milieu d'adolescence on observait dans cette population des symptômes dits majeurs de dépression que l'on peut retrouver dans la classification DSM, et 3 ans plus tard en moyenne, un diagnostic de trouble bipolaire tel qu'il est défini aujourd'hui.⁶⁵

L'enjeu est donc de définir une classification avec différents stades de la maladie, allant d'un stade pré morbide ou prodromal, jusqu'à un stade où la maladie est bien installée, chronique et plus résistante.

Il a été observé de façon empirique dans le trouble bipolaire que certains facteurs comme le nombre d'épisodes, la répétition d'événements traumatiques, les cycles rapides précipitent l'entrée vers le stade réfractaire de la maladie. Il s'agit de mieux définir ces différents stades cliniques en fonction des données de la littérature.⁶⁶

Aujourd'hui les méthodes diagnostiques sont surtout catégorielles, transversales, appuyées sur la classification du DSM 5. Un modèle plus intégratif comme le staging permettrait aussi de mieux comprendre les liens entre l'évolution du trouble bipolaire (notamment à début précoce) et les nouvelles données de la recherche suggérant l'implication des processus inflammatoires, d'intégrer les éventuelles comorbidités somatiques notamment cardio-vasculaires chez ces patients.⁶⁷

Les objectifs de cette méthode sont de maîtriser d'une part la phase actuelle, au moment où on reçoit le patient (souvent un épisode aiguë thymique), et d'autre part de maîtriser la progression de la maladie, en ayant une stratégie thérapeutique précise, spécifique et adaptée au stade clinique auquel se trouve le patient. Cela consisterait donc, plutôt que de définir un seuil à partir duquel il est indiqué d'introduire des soins, d'avoir des stratégies thérapeutiques d'emblée, en fonction des besoins du patient, en prenant en compte le fait que les enjeux thérapeutiques ne soient pas les mêmes pour un patient ayant des symptômes sub-syndromiques ou pour un patient en début de maladie, sans retentissement fonctionnel et cognitif, que chez un patient ayant déjà fait plus de 10 ou 15 épisodes, avec un déclin cognitif important, des difficultés dans le fonctionnement et une insertion psychosociale souvent difficile.⁶⁸

Scott complète ces données en précisant que les traitements que l'on utilise aux phases initiales de la maladie ont un rapport bénéfice-risque plus favorable que les traitements utilisés aux phases terminales, plus incisifs, de part la résistance progressive qu'acquiert la maladie au cours du temps. De plus, on considère que plus une stratégie thérapeutique s'initie tôt et de manière adaptée au stade clinique, avec des enjeux différents en fonction des stades, et plus l'on a de chances d'une part d'être efficace, et d'autre part de renforcer l'alliance thérapeutique, ayant une place primordiale dans l'évolution de la maladie. Chez la population spécifique des

patients déclarant leur trouble précocement, utiliser un tel modèle pourrait alors permettre une réponse rapidement efficace, pour lutter contre la chronicisation et l'alourdissement du pronostic tels que nous les avons décrits précédemment.

À noter que pour Salagre et al., le modèle de staging dans le cadre du trouble bipolaire, tel qu'il est proposé, donne une vision d'ensemble sur la progression de la maladie et nous permettrait de mieux traiter chaque patient, mais ne reflète pas forcément la progression du trouble de chacun, à échelle individuelle.⁶⁹ De même Mc Gorry introduit en 2006 la notion que chaque patient ne passe pas forcément par tous les stades de la classification dans ce modèle.

Enfin, le modèle doit être simple, applicable à tout clinicien, pour que la mise en place d'un traitement adapté à chaque stade clinique ne soit pas compromise.⁷⁰

Pour généraliser ce modèle et l'utiliser en pratique clinique, il est nécessaire de s'appuyer sur des biomarqueurs spécifiques et précis. Le terme de « neuroprogression » est par ailleurs de plus en plus utilisé pour définir les réorganisations du système nerveux central lors de la progression d'une maladie (mentale par exemple).

2. Quels biomarqueurs sont en faveur d'une neuroprogression de la maladie et appuient la notion de staging ?

Alors que beaucoup d'études s'intéressent depuis Kraepelin (1921) (cf infra) aux éléments cliniques pouvant éclaircir le phénomène de progression dans la maladie bipolaire, les données moléculaires et biologiques pouvant illustrer une telle progression sont explorées de manière beaucoup plus récente et beaucoup plus éparées dans la littérature. Cependant, le repérage de biomarqueurs paraît fondamental pour appuyer les données cliniques et établir différents modèles de stadification fiables. Nous allons explorer les principaux biomarqueurs qui suggèrent une neuroprogression et valideraient de manière plus complète les modèles de staging, même si les mécanismes et les rôles de chacun des biomarqueurs restent à identifier de manière plus précise.

2.1 Données de la neuro-imagerie et de la neuroanatomie

Strakowski en 2002, étudiait les volumes des ventricules cérébraux dans la maladie bipolaire.⁷¹ Il compare dans une étude, grâce aux données d'imagerie par résonance magnétique, les volumes ventriculaires de 18 patients présentant un premier épisode maniaque, de 17 patients avec un diagnostic de trouble bipolaire ayant fait plusieurs épisodes ainsi que de 32 patients contrôles. Il observe tout d'abord un volume total de matière grise significativement plus faible pour les patients ayant traversé plusieurs épisodes thymiques par rapport aux patients n'ayant présenté qu'un seul épisode, et également par rapport aux patients contrôles (respectivement 850cm³, 914cm³ et 946cm³ en moyenne, $p < 0,03$ test MANCOVA, ajusté). On ne retrouvait pas de différence volumétrique pour les patients n'ayant subi qu'un seul épisode par rapport aux

patients contrôles ($p > 0,20$ test Turkey). Plus spécifiquement pour les volumes ventriculaires, il observait que chez les patients ayant des antécédents multiples d'épisodes thymiques, les deux ventricules latéraux étaient significativement plus larges que chez les patients n'ayant fait qu'un seul épisode, ainsi que chez les contrôles sains (moyennes ventricule latéral gauche : $4,6 \text{ cm}^3$ chez les patients contrôles, $3,0 \text{ cm}^3$ chez les patients n'ayant fait qu'un épisode, $6,6 \text{ cm}^3$ chez les patients ayant fait plusieurs épisodes ; moyennes ventricule latéral droit : respectivement $4,3 \text{ cm}^3$, $3,2 \text{ cm}^3$ et $7,2 \text{ cm}^3$ $p < 0,05$ test de Turkey). Les différences observées entre les groupes « patient ayant fait un épisode thymique » et « contrôles » n'étaient pas significatives. Ces différences ne pouvaient pas être expliquées par la diminution du volume total de matière grise chez les sujets ayant plusieurs épisodes thymiques à leur actif. Il n'y avait pas de différence inter groupe pour les volumes des noyaux gris centraux (putamen, noyau caudé et thalamus) ni pour les volumes des hippocampes.⁷¹

Del Bello en 1999⁷² retrouvait une réduction du volume du vermis cérébelleux, spécifiquement au niveau du nodulus et du lobe postéro-inférieur du vermis, chez 14 patients avec plusieurs antécédents d'épisodes thymiques par rapport à 16 patients souffrant de leur premier épisode thymique, et 15 personnes saines ($p < 0,02$ test ANCOVA). D'après l'auteur, cette région du vermis cérébelleux pourrait être impliquée dans la régulation émotionnelle. Il n'y avait pas de différence observée pour d'autres régions du vermis cérébelleux, mais on peut souligner que l'échantillon de cet étude comprenait peu de patients, un manque de puissance pourrait donc expliquer cela.

Haukvik, lui, en 2014 étudie les volumes hippocampiques de 192 patients ayant un diagnostic de trouble bipolaire par rapport à 210 patients souffrant de schizophrénie et 300 volontaires sains. Il retrouve une réduction du volume hippocampique chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire par rapport aux sujets sains, significative dans quatre des sept régions hippocampiques explorées.⁷³

Moorhead reprend ces hypothèses, et va étudier de manière prospective sur 4 années chez 21 patients bipolaires de type 1 (stables à l'inclusion) et chez 23 contrôles leurs volumes hippocampiques. Il ne retrouve pas de différence significative entre les volumes hippocampiques des patients souffrant de bipolarité par rapport aux sujets sains au moment de l'inclusion, mais une diminution progressive de ce volume chez les patients bipolaires au terme des 4 années de suivi.⁷⁴

Kapczinski s'intéresse lui au volume de l'amygdale des patients souffrant de bipolarité dans une de ses revues systématiques⁶⁶. Il nous présente tout d'abord les résultats d'une étude de Rosso en 2007 qui montre une réduction significative du volume amygdalien des patients présentant un premier épisode thymique par rapport aux contrôles sains.

Un an plus tard, Brambilla retrouvait une hyperactivation de l'amygdale, ainsi qu'une augmentation du volume amygdalien chez les sujets adultes malades, avec une évolution plus tardive de la maladie que dans la population de Kapczinski, par rapport aux volontaires sains.⁷⁵ Brambilla suggère qu'une altération progressive du fonctionnement de l'amygdale pourrait être impliquée dans la dysrégulation émotionnelle des

sujets souffrant de troubles bipolaires. Ces observations et hypothèses nécessiteraient d'être explorés dans des études prospectives de neuroimagerie pour pouvoir être validées.

Dans cette même revue, l'auteur reprend les résultats de plusieurs études ayant montré des modifications de structuration au niveau des régions corticales, notamment préfrontale et insulaire. Chez des patients hospitalisés suite à un premier épisode maniaque, Levitt observait en 2008 une perte de substance grise dans la région cingulaire à l'inclusion et cette diminution se maintenait à un an et demi de l'inclusion. Cette région cérébrale serait impliquée dans la résolution de conflits émotionnels et étroitement liée à l'amygdale. Là encore, des études prospectives de plus grande puissance seraient intéressantes pour généraliser ces observations.

Frank et son équipe retrouvent par ailleurs, grâce aux données de la neuro-imagerie fonctionnelle, une diminution de l'activité du cortex préfrontal lors d'exercices de contrôles émotionnels et cognitifs chez les sujets ayant un trouble bipolaire constitué. Il est intéressant de noter que chez des sujets dits « à risque » de développer un trouble bipolaire, notamment les apparentés de personnes souffrant d'un trouble bipolaire, ils retrouvent cette fois-ci une augmentation de l'activité neuronale du cortex préfrontal, ce qui pourrait être un marqueur d'une résilience précoce. Dans ce même groupe, ils observent une diminution du volume de substance blanche entre les cortex préfrontaux et les régions sub-corticales, qu'ils interprètent comme un potentiel facteur de risque de développer la maladie. Chez les sujets « à ultra hauts risques », ayant des symptômes prodromiques, ils retrouvent cette fois-ci une diminution de l'activité du cortex préfrontal, qui semble donc persister ensuite chez les patients ayant un trouble bipolaire constitué. La perte de substance blanche se maintient également au cours du temps et de l'évolution de la maladie. Ces données restent à confronter à de plus amples recherches, mais sont en faveur de l'intérêt croissant de la notion de staging.⁶⁷

Si on reprend le concept d'interaction entre gène et environnement, on comprend qu'en cas de vulnérabilité génétique comme dans le trouble bipolaire, cette vulnérabilité va s'exprimer uniquement en cas de liens étroits avec des facteurs de stress environnementaux. Le cortex préfrontal étant impliqué dans le domaine des fonctions exécutives et notamment l'adaptation à un stress environnemental, l'altération et l'atteinte neuro anatomique progressive de cette région pourrait partiellement expliquer la notion d'embrasement ou kindling, et être un argument supplémentaire en faveur d'une telle neuroprogression.⁷⁶ Cela suggère à nouveau la nécessité d'affiner les recherches dans ce champ.

2.2 Système dopaminergique

On retrouve dans la littérature de nombreuses données concernant le système dopaminergique dans le trouble bipolaire. Il semblerait qu'au cours d'un épisode maniaque aigu, certains symptômes pourraient être expliqués par un excès d'activation de la transmission dopaminergique. Cela explique partiellement l'utilisation des antipsychotiques, qui sont des anti-dopaminergiques, dans l'épisode maniaque. On a pu observer en parallèle, chez les individus présentant un trouble de l'usage aux amphétamines, qui participent au transport intra cellulaire de la dopamine, des symptômes semblables à un épisode maniaque. En dehors

des épisodes maniaques, des taux de dopamine élevés intra-cérébraux seraient responsables d'une majoration du stress oxydatif, car la dopamine est un réducteur partiel.⁷⁷

La dopamine peut être métabolisée par la mono amine oxydase avec la formation d'eau oxygénée (H₂O₂) et d'acide dihydroxyphénilacétique, ou peut-être hydroxylée en présence de Fe²⁺ et d'eau oxygénée, ce qui aboutit à la formation de 6-hydroxy-dopamine. Si l'oxydation est déséquilibrée, les deux réactions peuvent engendrer des dommages cellulaires, et une apoptose avec notamment une atteinte mitochondriale et une activation de la voie de GSK3 (glycogen syntase kinase 3). La glutathion-S-transférase contre balance ces dommages cellulaires en conjuguant le glutathion, elle est dite neuroprotectrice et est activée en cas de déséquilibre, elle agit comme un inhibiteur de la voie de GSK3 notamment. Cependant, à terme, la conjugaison du glutathion mène à l'incapacité de maintenir ses fonctions neuroprotectrices et à l'exposition de la cellule à une vulnérabilité à être oxydée.⁷⁸

2.3 Système glutamatergique

Le glutamate est le principal neuromédiateur exciteur du système nerveux central, et est impliqué dans les phénomènes de plasticité synaptiques et dans les fonctions mnésiques. La neuroprogression de la maladie, et potentiellement la diminution de la neuroplasticité explique l'intérêt croissant du système glutamatergique dans les recherches en pharmacologie du trouble bipolaire, notamment dans le cadre des symptômes dépressifs, des symptômes résiduels à distance des épisodes aigus, et des symptômes cognitifs.

Le lithium et la lamotrigine seraient potentiellement impliqués dans la diminution de la libération du glutamate, qui pourrait être à l'origine des actions thérapeutiques de ces traitements dans le trouble bipolaire.⁷⁹

Un excès de glutamate serait lié à une exotoxicité médiée par plusieurs voies notamment en réponse à un influx de calcium. Hors, dans le trouble bipolaire, il a été retrouvé des taux élevés de calcium intracellulaire. Les effets de la kétamine, agissant comme un inhibiteur des récepteurs glutamatergiques NMDA ont été démontrés dans l'amélioration des symptômes dépressifs.

A noter qu'un défaut dans la voie glutamatergique peut également être à l'origine d'une majoration du stress oxydatif, et que celle-ci est impliquée également dans des mécanismes neuroprotecteurs comme la formation du glutathion.⁷⁸

2.4 Inflammation, stress oxydatif et stress mitochondrial

De plus en plus d'études sont en faveur de l'implication des mécanismes inflammatoires dans le trouble bipolaire. Celui-ci s'accompagne souvent d'une augmentation du taux de cytokines pro inflammatoires comme l'IL6 et le TNF alpha. On note que l'IL6 est en générale augmentée pendant les épisodes maniaques, et à un taux normal en périodes d'euthymie, contrairement au TNF alpha qui aurait tendance à rester plus élevé même en période euthymique.⁷⁸

Chez les sujets déprimés, les taux plasmatiques d'IL6 et de TNF alpha sont augmentés par rapport à la population générale. Ces élévations sont liées de manière étroite à certains symptômes que l'on peut retrouver en phase dépressive, notamment les troubles du sommeil et l'asthénie, l'idéation suicidaire et les variations d'appétit.⁸⁰ Des taux de TNF alpha augmentés ont aussi pu être retrouvés chez des patients souffrant de troubles cognitifs dans d'autres maladies psychiatriques ou non, comme par exemple les atteintes neurocognitives liées au VIH.⁷⁸

Le facteur neurotrophique BDNF est impliqué dans la survie et la structuration des neurones. Il a été suggéré dans des études autour de maladies dont le caractère neurodégénératif est établi (comme la maladie d'Alzheimer) que des atteintes de la voie du BDNF puissent être responsables du déclin cognitif observé.

Au cours de l'évolution du trouble bipolaire, de plus en plus d'études récentes portent à croire que le phénomène de stress oxydatif se majore. Ce stress oxydatif correspond à l'atteinte des cellules de manière progressive (notamment des lipides ou de l'ADN cellulaire), par la formation de radicaux libres et la dysrégulation de mécanismes anti oxydants.

Les mitochondries jouent un rôle majeur dans la production d'ATP, la régulation du taux de calcium intracellulaire et dans l'apoptose cellulaire. Ce phénomène est étroitement lié aux cytokines pro inflammatoires.⁷⁸

Kauer-Sant'Anna et son équipe s'intéressent dans une étude cas témoins aux taux sériques de cytokine (IL6, IL10 en tant que cytokine anti inflammatoire et TNF alpha) et du facteur neurotrophique BDNF. Ils comparent ces taux chez 60 patients diagnostiqués bipolaire de type 1 : 30 à un stade dit « initial » en fonction des données cliniques et 30 à un stade dit « avancé » par rapport aux taux de 60 volontaires sains.⁸¹

Les résultats retrouvés dans cette étude, et ajustés pour certains facteurs confondants comme l'âge ou la polarité dominante du trouble bipolaire étaient:

- Absence de différence significative entre les taux de BDNF chez les patients à un stade précoce et les sujets contrôles. Le taux de BDNF est en revanche significativement plus bas que dans les deux autres groupes pour les patients à un stade avancé.
- Les taux de TNF alpha augmentent significativement chez les patients à un stade initial par rapport aux témoins, et continuent d'augmenter pour les patients à un stade tardif (augmentation significative par rapport aux patients à un stade initial et également par rapports aux contrôles sains)
- Une augmentation significative du taux d'IL6 chez les patients bipolaires à un stade initial ou plus tardif par rapport aux sujets contrôles. Mais cette augmentation est significativement plus basse chez les patients à un stade tardif que les patients à un stade plus précoce.
- Les taux d'IL10 sont significativement plus élevés chez les patients à un stade initial que les sujets sains, mais pas de différence significative n'a été retrouvée entre les témoins et les sujets à un stade tardif du trouble.

On a étudié parallèlement l'association entre la durée de la maladie et ces taux. Plus la durée de la maladie était importante, plus les taux de BDNF et d'IL6 diminuent et plus le taux de TNF alpha augmente. Il n'y avait pas de corrélation entre la durée de la maladie et le taux d'IL10.

L'hypothèse inflammatoire de la maladie bipolaire proposée à partir de ces résultats serait qu'il y a un état inflammatoire activé lors de la maladie, qui à la phase précoce est contre balancée par les phénomènes anti inflammatoire. Ces mécanismes impliqués dans la neuroprotection seraient dépassés à un stade plus tardif, moins efficaces avec une aggravation de l'état inflammatoire et des conséquences délétères sur les cellules neuronales.

La baisse de l'IL6 à un stade tardif par rapport à un stade plus précoce pourrait être le signe d'une meilleure sensibilité aux traitements de l'IL6 par rapport au TNF alpha, ou bien due au fait que la voie de l'IL6 dépend notamment du BDNF. Les auteurs citent notamment une étude sur des rats menée par Frey en 2006 qui retrouvait une baisse des taux d'IL6 et une augmentation des taux de BDNF chez des rats traités par lithium par rapport aux rats ne recevant pas de traitement.⁸¹

Ces différentes observations retrouvées dans la littérature récente et en pleine expansion nécessitent certes d'être affinées et étoffées pour pouvoir être validées, mais constituent néanmoins une piste intéressante, d'une part dans l'amélioration de nos connaissances des facteurs impliqués dans le trouble bipolaire, mais d'autre part également pour consolider et illustrer le concept de staging et mieux caractériser la trajectoire chronique du trouble.

3. Les différents modèles de staging proposés pour le trouble bipolaire

Différents modèles de staging ont été proposés, depuis les années 1990 : ⁸²

3.1 Modèle de Fava et Kellner

Fava et Kellner seront les premiers, en 1993 à appliquer la notion de staging à la psychiatrie. Cependant, ceux ci étaient confrontés aux limites des données scientifiques dans cette spécialité, de part l'absence de données sur les phases prodromales des maladies, ainsi que sur le manque de données longitudinales dans la littérature. Les auteurs se sont donc limités à décrire différents stades cliniques en fonction de la sévérité des symptômes, uniquement dans le cadre de l'épisode maniaque en lui-même, avec une progression d'un stade 1 prodromal (augmentation de l'estime de soi, augmentation de l'énergie), à un stade 2 avec des symptômes d'hypomanie, un stade 3 avec un épisode maniaque sans symptômes psychotiques, jusqu'à un dernier stade 4 correspondant à un épisode maniaque avec symptômes psychotiques.

3.2 Modèle de Mc Gorry et modèle de Connus

Plus tard, en 2006, Mc Gorry s'inspire des modèles de staging que l'on étudie dans la schizophrénie afin de décrire l'évolution longitudinale des symptômes psychotiques, en y intégrant une dimension thymique. L'auteur et son équipe scientifique introduisent les notions de retentissement sur le

fonctionnement, et le retentissement cognitif à inclure dans le modèle. Ils s'appuient également sur des marqueurs, biologiques et endophénotypiques, aux stades précoces avec pour la première fois l'idée que les stades initiaux des différents troubles psychiques pourraient avoir une base transnosographique commune. En fonction du trouble on aurait ensuite une différenciation clinique avec une trajectoire différente propre à chacun des troubles.

Une des critiques qui sera faite de ce modèle, notamment par Duffy, est que le trouble bipolaire débute fréquemment par un épisode dépressif caractérisé et non un épisode maniaque. En s'inspirant de la maladie psychotique, et des prodromes tels qu'ils sont décrits, on agit donc trop tard puisqu'on ne prend souvent pas en compte la trajectoire de la maladie à un stade plus précoce. De même, dans ce modèle, on ne prend pas en compte le fait que dans le spectre de la schizophrénie à un stade précoce, on retrouve souvent de manière rétrospective des atteintes cognitives et motrices, un repli social, une chute des résultats scolaires alors que chez les adolescents ou jeunes adultes souffrant d'un trouble bipolaire ces atteintes cognitives seraient moins franches, certains patients ayant des résultats parfois meilleurs que les volontaires sains.⁸³

Le modèle de Connus était également inspiré des modèles appliqués dans la schizophrénie avec un stade 0 dit « non symptomatique » mais avec un risque identifiable, puis un stade 1 avec des symptômes dits non spécifiques, un stade 2 correspondant au premier épisode maniaque, un stade 3 caractérisé par un épisode maniaque ou dépressif persistant ou bien au moins un épisode de rechute et enfin un stade 4 correspondant à une maladie progressive et chronique. Mais dans ce modèle le stade 0 n'est pas défini par l'existence d'antécédents familiaux, hors c'est d'après les données actuelles de la littérature le facteur prédictif le plus robuste à ce stade clinique. De plus, le stade 1 étant trop hétérogène regroupe un grand nombre de patients, non spécifique du trouble bipolaire. Encore une fois, dans ce modèle, n'est pas pris en compte le fait que le premier épisode thymique est la plupart du temps dépressif, et qu'il se passe souvent plusieurs années entre le premier épisode dépressif et le premier épisode maniaque, ce qui génère un retard diagnostique et une perte de chance pour les patients.

Pour résumer, stades cliniques dans le modèle de Mc Gorry :

- stade 0 = augmentation du risque de maladie psychotique ou d'un trouble de l'humeur sans symptômes
- stade 1a = symptômes non spécifiques ou bénins, changements fonctionnels ou déclin modérés
- stade 1b = ultra hauts risques, symptômes spécifiques modérés (infra cliniques), changements neuro cognitifs modérés, déclin fonctionnel modérés
- stade 2 = premier épisode psychotique ou thymique, déficits neurocognitifs et fonctionnels modérés à sévères
- stade 3a = rémission incomplète du premier épisode
- stade 3b = rechute ou récurrence d'un épisode psychotique ou thymique, déclin cognitif stable sous

traitement, mais inférieur au niveau cognitif et fonctionnel obtenu après la rémission du premier épisode

- stade 3c = nécessité de soins spécialisés

- stade 4 = maladie sévère, persistante, avec troubles neurocognitifs, symptômes sévères et handicap important.

3.3 Modèle de Berk et modèle de Post

Le modèle de Berk, proche de celui de Mc Gorry, mais spécifique du trouble bipolaire est présenté par l'auteur en 2007.⁸⁴ Il s'appuie sur plus de données concernant les prodromes de la maladie. En plus d'identifier des facteurs de risque comme les antécédents familiaux de trouble bipolaire et les événements de vie stressants, plusieurs études sur les populations dites à ultra haut risque permettent d'identifier des symptômes plus spécifiques et d'identifier une phase dite prodromique.

Les données croissantes dans les domaines de la neuroimagerie, neurocognitifs et cliniques montrent par exemple une diminution du temps des périodes intercritiques à mesure des épisodes thymiques ; une augmentation du risque suicidaire et des comorbidités au fil de la maladie. D'autres études du même auteur suggèrent pour la première fois à cette période que la réponse au traitement, notamment au lithium puisse être moins bonne à un stade plus avancé de la maladie.⁶⁴

C'est à cette période que les données en neuroimagerie notamment de Strakowski sont apparues et que les études confortent l'hypothèse d'une majoration du déclin cognitif lorsque la maladie évolue depuis plus longtemps, et proportionnellement au nombre de rechutes.

Berk et son modèle de staging fait émerger le concept de neuroprogression : toutes ces altérations observées aux stades plus tardifs sont la conséquence d'une restructuration progressive neuronale dans le système nerveux central. Pour l'auteur et son équipe, plusieurs facteurs peuvent aboutir à cette neuroprogression, notamment le stress oxydatif, l'inflammation, le déséquilibre des neurotrophines, des dysfonctions mitochondriales, des phénomènes épigénétiques (cf supra).

A partir de ces données, le modèle construit par Berk se focalise surtout sur les stades précoces de la maladie et principalement le nombre d'épisodes thymiques.

Modèle de Berk en résumé :

- stade 0 = risque élevé de trouble thymique sévère (de part l'histoire familiale, l'utilisation de substance, ou les traumatismes)

- stade 1a = symptômes modérés ou non spécifiques

- stade 1b = prodromes (ultra hauts risques)

- stade 2 = premier épisode thymique (dépressif ou maniaque)

- stade 3a = persistance de symptômes résiduels infra cliniques

- stade 3b = première rechute

- stade 3c = multiples rechutes

- stade 4 = maladie persistante et symptômes résistants

Post reprendra le même modèle que celui de Berk en y ajoutant 2 sous stades cliniques en fonction du nombre d'épisodes de rechutes (<5, entre 5 et 10 et >10).

3.4 Modèle de Kapczinski

En 2009, les concepts de psychiatrie dite « biologique » et l'importance du phénomène d'interaction entre les gènes et l'environnement explique une intégration du concept de « charge allostatique » aux biomarqueurs dans le modèle de Kapczinski.⁶⁶ Celui-ci va cette fois se concentrer surtout sur les phases intercritiques et les phases dites plus sévères ou terminales de la maladie.

Le modèle d'interaction entre les gènes et l'environnement (cf supra) sous-tend, pour les phases initiales de la maladie, que pour chaque stress environnemental, les patients présentent des différences en termes de génétique, de résilience et de vulnérabilité psychique, et sont donc plus ou moins à risque de développer le trouble. Pour les stades plus avancés, ce modèle explique que chaque individu a un niveau de résilience neuronal différent pour répondre aux modifications délétères provoquées par les épisodes thymiques. Il s'appuie donc sur le concept de « charge allostatique » : L'allostase permet de maintenir les fonctions internes y compris en cas de changement ou stress extérieur. Mais cette réinitialisation des paramètres en fonction des changements a un coût que l'on appelle la charge allostatique, qui se manifeste par l'hyper activation ou l'hypo activation de certaines fonctions de l'organisme pendant les changements environnementaux. Quand il y a un excès de stress, on peut avoir ce que l'on appelle une surcharge allostatique, qui devient alors pathologique. En d'autres termes, à chaque stress environnemental, endogène ou exogène, se déclenche une réponse des neurones et une activité neuronale. L'exposition chronique à cette activité neuronale influence l'évolution de la maladie. A terme, plus la charge allostatique augmente, plus il y a un risque que non seulement les réponses de l'organisme ne suffisent plus à maintenir l'homéostasie, mais qu'en plus elles soient délétères. Ce concept serait une piste pour expliquer de façon plus globale le trouble bipolaire, d'une part les épisodes dysthymiques, mais également les comorbidités addictives, les troubles cognitifs et cardiovasculaires, et les autres événements futurs négatifs par une accumulation de charge allostatique à mesure du temps.⁸⁵

En plus du modèle de la charge allostatique, Kapczinski s'appuie sur le phénomène de « kindling » ou d'embrasement. Il a été décrit par Goddard et ses associés en 1969 pour la première fois dans la pathologie épileptique, où on observait chez des animaux subissant une stimulation de l'amygdale, des crises d'épilepsie. Ces crises survenaient suite à des stimuli d'intensité de plus en plus faible au cours du temps : c'est la sensibilisation. Ces données sont ensuite reprises par Robert Post qui va les appliquer dans le domaine de la psychiatrie et notamment dans le trouble bipolaire.⁷⁶ Il correspond au fait que dans le premier épisode thymique du trouble bipolaire, on retrouve le plus souvent un ou plusieurs stress environnementaux qui vont aboutir à l'épisode décrit. En revanche, à mesure des rechutes, l'impact de ces facteurs environnementaux est de moins en moins important, et les épisodes peuvent survenir pour des facteurs de stress moins sévères, voire survenir de manière spontanée, sans facteur environnemental clair retrouvé. Cette

baisse progressive du seuil de réactivité au stress va aboutir à une autonomisation du trouble bipolaire à mesure du temps.⁷⁶

Le fonctionnement psychosocial et les performances cognitives sont également centraux dans ce modèle de staging. En effet même si le stress environnemental a de moins en moins d'impact au fil de la maladie, il continue d'exercer une détérioration. Il est donc nécessaire de poursuivre la prise en charge psychosociale pour prévenir les facteurs de stress environnementaux, même aux stades tardifs.

Kapczinski et son équipe décrit donc cinq stades dans le trouble bipolaire, un stade latent et quatre stades cliniques. Il propose, pour chaque stade, des biomarqueurs sur lequel il s'appuie ; l'évaluation du retentissement cognitif ; ainsi qu'une intervention thérapeutique possiblement adaptée en fonction du stade de la maladie. Il s'appuie sur des échelles psychométriques incluant des mesures du fonctionnement comme la GAF (Global Assessment of Functioning).

- stade latent : Les patients sont dits « à risque » de développer un TBP (histoire familiale de TBP, symptômes anxieux ou thymiques sans rentrer dans les critères diagnostique du TBP).

Biomarqueurs: polymorphisme qui confère une susceptibilité au TBP.

Pas de troubles cognitifs.

De bon pronostic.

Traitement proposé = baisse de l'exposition aux facteurs pathogènes

- Stade 1: épisodes thymiques présents mais euthymie entre les épisodes sans manifestations psychiatriques.

Biomarqueurs: TNF alpha et 3-nytrotyrosine sont augmentés.

Pas de troubles cognitifs.

Bon pronostic sous traitement prophylactique.

Traitement: thymorégulateurs + psychoéducation

- Stade 2: symptômes résiduels présents en inter-critique en lien avec des comorbidités

Biomarqueurs: TNF alpha, 3-nytrotyrosine augmentés, BDNF abaissé.

Déficit cognitif transitoire.

Pronostic dépend de comment les comorbidités sont gérées, de moins bon pronostic que le stade 1.

Traitement: combiner une psychothérapie + pharmacothérapie du TBP et des comorbidités

- Stade 3: Déficit cognitif et diminution du fonctionnement marqués.

Biomarqueurs: des changements morphométriques cérébraux peuvent être visible, TNF alpha et 3-nytrotyrosine augmentés, baisse du BDNF.

Troubles cognitifs avec impact important sur le fonctionnement (impossibilité de travailler, baisse des performances).

Pronostic réservé.

Traitement de « sauvetage » à envisager/ envisager les traitements de recherche

- Stade 4: impossibilité à vivre de manière autonome en raison des atteintes cognitives et sur le fonctionnement.

Biomarqueurs: hyper intensité de la substance blanche, élargissement des ventricules, TNF alpha et 3-tyrosine augmentés, BDNF bas, glutathione réductase et transférase augmentés.

Mauvais pronostic

Traitement palliatif.

La principale limite que l'on peut retrouver dans ce modèle, est que l'on ne prend pas en compte les phases initiales ni les évènements neurodéveloppementaux qui semblent participer également à la progression de la maladie.

3.5 Modèle de Duffy

Enfin, le modèle de Duffy proposé en 2014 se veut plus intégratif pour décrire la progression naturelle de la maladie. Il distingue deux trajectoires et donc deux sous types à ce trouble.⁸³

Ainsi, d'une part est décrite la bipolarité dite classique avec épisodes thymiques, phases intercritiques où le patient présente peu de symptômes résiduels, peu de rechutes, et peu de retentissement sur le plan fonctionnel et cognitif. Duffy distingue d'autre part le « spectre bipolaire » avec une trajectoire bien différente, semblable dans les premiers stades à la schizophrénie débutante.

Compte tenu des connaissances sur l'hérédité, qui a un poids important dans le trouble bipolaire, de nombreuses études se sont intéressées aux apparentés des personnes souffrant de cette pathologie.

Dans ses études, Duffy reprend les différences retrouvées en comparant les enfants de parents bipolaires, atteints et qui répondent au lithium aux apparentés des bipolaires qui n'y répondent pas. Chez les apparentés de patients bipolaires, on retrouve quelque soit la réponse des apparentés au lithium, plus de troubles du sommeil et plus de troubles anxieux.

Chez les apparentés des personnes résistantes au lithium, on retrouve plus de déclin cognitif, de TDAH, plus de troubles émotionnels, plus de difficultés dans les interactions sociales, de troubles des apprentissages, plus de traits de personnalité du cluster A; alors que chez les apparentés de ceux répondant au lithium il n'y avait pas de différence significative en terme de déclin cognitif et de trouble précoce du développement, comparativement aux sujets contrôles.

Si on s'intéresse aux enfants de parents souffrant d'un trouble bipolaire, qui développeront eux même ce trouble, on retrouve chez ceux dont les parents répondent au lithium, une meilleure réponse au lithium également, avec une maladie épisodique et un retour à l'état antérieur en intercritique. En revanche, chez les apparentés des non répondants au lithium, eux même ne répondent pas au lithium et nécessitent des bithérapies avec des antipsychotiques aigus ou des thymorégulateurs. De surcroit, quand on regarde les formes cliniques à un âge plus avancé de cette génération, chez les apparentés des répondants au lithium, on retrouve la plupart du temps uniquement des symptômes

thymiques, sans symptômes psychotiques. Au contraire, les apparentés des non répondeurs au lithium présentent une symptomatologie affective avec la plupart du temps des symptômes psychotiques.

Duffy décrit son modèle comme plus intégratif des connaissances actuelles sur le trouble bipolaire, puisqu'il prend en compte la trajectoire de la maladie, les prodromes définissant une population à haut risque, et se concentre à la fois sur les stades initiaux et sur les stades plus tardifs de la maladie.⁸³

Les limites de ce modèle concernent les patients pour qui on ne retrouve aucun antécédent familial de trouble bipolaire, mais cela reste du domaine de l'exception d'après l'auteur.

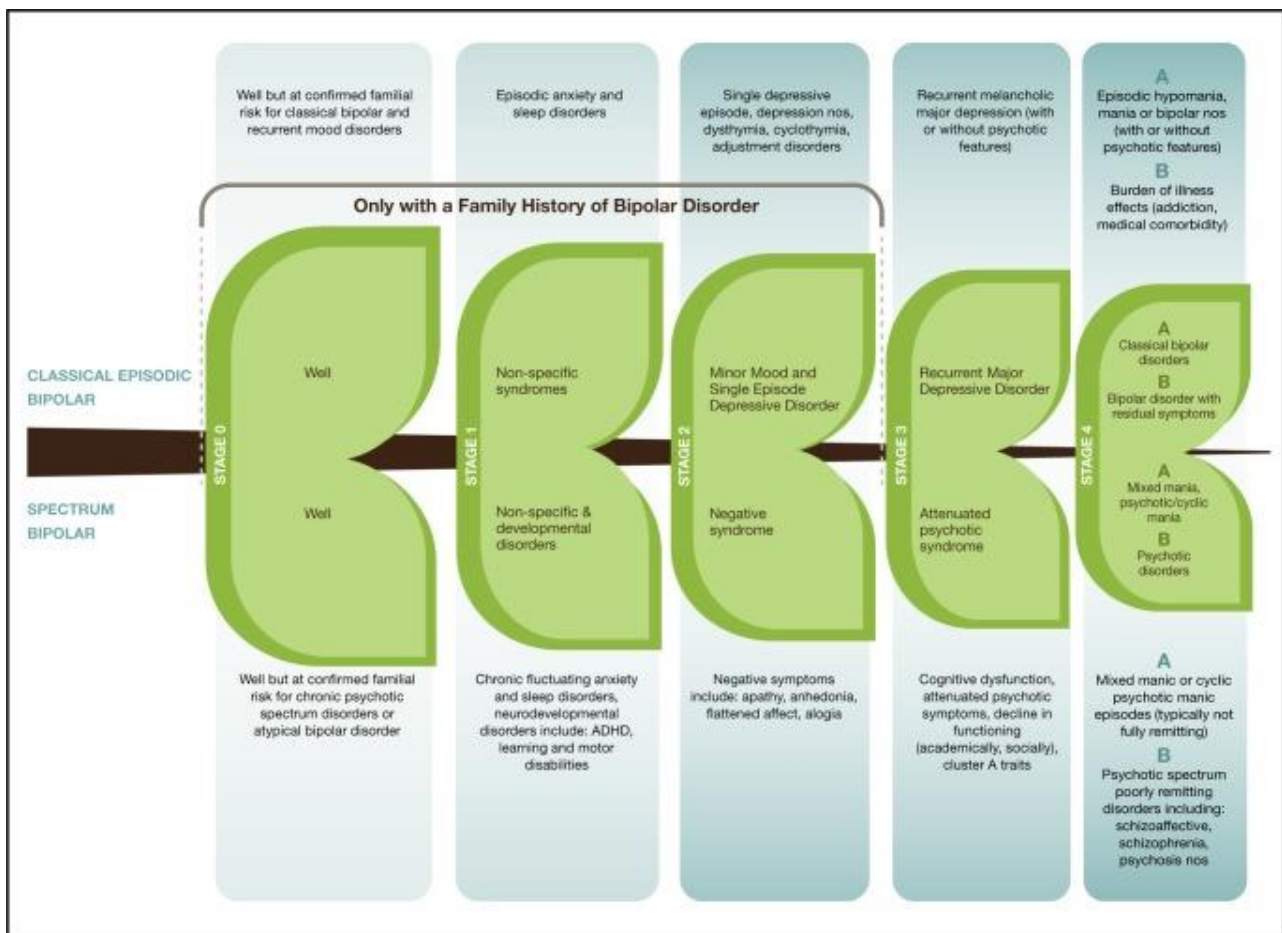


Figure 3 : modèle du staging intégratif de Duffy

Pour résumer, comme le montre cette image :

Pour la maladie bipolaire épisodique dite classique :

- stade 0 = pas de symptômes mais risque familial confirmé de trouble de l'humeur épisodique avec des rechutes
- stade 1 = symptômes épisodiques non spécifiques de troubles du sommeil et d'anxiété épisodiques
- stade 2 = un épisode dépressif unique, ou dysthymie, cyclothymie, trouble de l'adaptation, symptômes dits mineurs de dépressions
- stade 3 = épisodes dépressifs majeurs avec ou sans symptômes psychotiques
- stade 4 = épisodes d'hypomanie, de manie, comorbidités addictives ou symptômes résiduels

A : trouble bipolaire classique

B : trouble bipolaire avec symptômes résiduels

Pour la maladie du spectre bipolaire :

- stade 0 = pas de symptômes mais risque familial confirmé de trouble du spectre psychotique ou du trouble bipolaire atypique
- stade 1 = symptômes non spécifiques, troubles développementaux (TDAH, troubles des apprentissages, retard des acquisitions, difficultés motrice), anxiété et troubles du sommeil chroniques
- stade 2 = symptômes négatifs (apathie, anhédonie, émoussement affectif, alogie)
- stade 3 = symptômes psychotiques dits « atténués », dysfonction cognitive, déclin fonctionnel, traits de personnalité du cluster A
- stade 4 = troubles psychotiques ou épisodes maniaques avec souvent des caractéristiques psychotiques

A : épisodes mixtes, souvent symptômes résiduels entre les épisodes

B : troubles schizo affectifs, schizophrénie

3.6 Comparaison des modèles de staging entre eux

		Clinical stage definition				
		Fava and Kellner (9)	McGorry et al. (10)	Berk et al. (11)	Kapczinski et al. (12)	Duffy (13)
At-risk stages	Stage 1: Prodromal manic symptoms (increased self-confidence, energy and elated mood)	Stage 0: Increased risk of psychotic or severe mood disorder without symptoms <i>BIOMARKERS: Trait marker candidates and endophenotypes, e.g., Smooth Pursuit Eye Movements, P 50, Niacin sensitivity, Binocular rivalry, Prepulse Inhibition, Mismatch Negativity, Olfactory deficits, etc.</i>	Stage 0: Increased risk of severe mood disorder (e.g., family history, abuse, substance use) No specific symptoms currently	Stage 0: Increased risk of severe mood disorder (e.g., family history, abuse, substance use) No specific symptoms currently	Latent Stage: At risk for developing BD, positive family history, mood or anxiety symptoms without criteria for threshold BD	Stage 0: a) Classical Episodic Bipolar: asymptomatic individuals + familial risk for classical BD or recurrent affective disorders b) Spectrum bipolar: asymptomatic individuals + familial risk for chronic psychotic disorders or atypical bipolar disorder.
		Stage 1a: Mild or non-specific symptoms, mild functional change or decline	Stage 1a: Mild or non-specific symptoms of mood disorder	Stage 1a: Mild or non-specific symptoms of mood disorder		Stage 1: a) Classical Episodic Bipolar: non-specific syndromes + familial risk for classical BD or recurrent affective disorders. b) Spectrum bipolar: non-specific syndromes and neurodevelopmental disorders + familial risk for chronic psychotic disorders or atypical BD.
		Stage 1b: Ultra high risk: moderate but subthreshold symptoms, moderate neurocognitive changes and functional decline (GAF < 70) <i>BIOMARKERS: Niacin sensitivity, folate status, MRI and MRS changes, HPA axis dysregulation</i>	Stage 1b: Prodromal features: ultra-high risk	Stage 1b: Prodromal features: ultra-high risk		
Early stages	Stage 2: Hypomania	Stage 2: First episode of psychotic or severe mood disorder Full threshold disorder with moderate-severe symptoms, neurocognitive deficits and functional decline (GAF 30-50)	Stage 2: First-episode threshold mood disorder	Stage 2: First-episode threshold mood disorder	Stage I: Well-defined periods of euthymia without overt psychiatric symptoms <i>BIOMARKERS: ↑ TNF-α, ↓ 3-NT</i>	Stage 2: a) Classical Episodic Bipolar: minor mood and single episode depressive disorder + familial risk for classical BD or recurrent affective disorders. b) Spectrum bipolar disorder: negative syndrome + familial risk for chronic psychotic disorders or atypical BD.
Mid-stages	Stage 3: Manic episode without psychotic features	Stage 3a: Incomplete remission from first episode disorder	Stage 3a: Recurrence of sub-threshold mood symptoms	Stage 3a: Recurrence of sub-threshold mood symptoms	Stage II: Symptoms in interepisodic periods related to comorbidities <i>BIOMARKERS: ↓ TNF-α, ↓ BDNF, ↑ 3-NT</i>	Stage 3: a) Classical Episodic Bipolar: recurrent major depressive disorder. b) Spectrum Bipolar: attenuated psychotic syndrome.
		Stage 3b: Recurrence/relapse of psychotic/mood disorder which stabilizes with treatment at a level of GAF, residual symptoms, or neurocognition below the best level achieved following remission from first episode	Stage 3b: First threshold relapse	Stage 3b: First threshold relapse		
		Stage 3c: Specialist care services	Stage 3c: Multiple relapses	Stage 3c: Multiple relapses		
Late stages	Stage 4: Manic episode with psychotic features	Stage 4: Severe, persistent or unremitting illness as judged on symptoms, neurocognition and disability criteria.	Stage 4: Persistent unremitting illness	Stage 4: Persistent unremitting illness	Stage III: Marked impairment in cognition and functioning <i>BIOMARKERS: Morphometric changes in brain may be present, ↑ TNF-α, ↓ BDNF, ↑ 3-NT</i>	Stage 4a: a) Classical Episodic Bipolar: classic BD. b) Spectrum bipolar: mixed mania, psychotic/cyclic mania Stage 4b: a) Classical Episodic Bipolar: BD with residual symptoms. b) Spectrum bipolar: psychotic disorders.

BD, bipolar disorder; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; GAF, Global Assessment of Functioning; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; MRI, magnetic resonance imaging; MRS, magnetic resonance spectroscopy; TNF-α, tumor necrosis factor alpha; 3-NT, 3-nytrotyrosine.

Fig 4 : Tableau comparatif des différents modèles de Staging de gauche à droite, chronologiquement, modèle de Fava et Kellner, modèle de Mc Gorry, modèle de Berk, modèle de Kapczinski, et enfin modèle de Duffy.

En 2019, Markt va comparer sur une population germanique multicentrique les modèles de Berk et de Kapczinski.⁸⁶ Elle étudie donc de manière indépendante la validité externe de chacun de ces modèles de staging. Elle précise qu'une comparaison au modèle de Duffy n'est pas réalisable dans son étude sur sa

population : en effet les patients étudiés ont un trouble bipolaire de type 1 établi, et Duffy s'intéresse surtout aux stades précoces, pré cliniques de la maladie comme vu précédemment. Les deux composantes étudiées sont: d'une part la distribution des patients entre les différents stades cliniques et d'autre part l'association entre les 2 modèles. Chaque patient de l'échantillon est classé dans un stade clinique pour chacun des deux modèles selon un diagramme bien précis en fonctions de plusieurs facteurs : les antécédents familiaux, les temps d'euthymie vie entière, la résistance au traitement, les comorbidités etc... Le fonctionnement global des patients est également estimé par plusieurs données indirectes notamment la situation professionnelle actuelle et passée, et en utilisant l'échelle GAF, qui est une échelle de fonctionnement validée, explorant les domaines professionnels, les activités hors milieu professionnel et le fonctionnement psychologique.

Les résultats de cette étude montrent que le modèle de Kapczinski était plus distinctif que le modèle de Berk. En effet, les patients étaient répartis dans tous les stades cliniques alors que dans le modèle de Berk la plupart des patients se retrouvaient dans le même groupe 3c (plus de deux épisodes thymiques).

L'association entre le modèle de Berk et le modèle de Kapczinski était faible (0,21 avec $p < 0,05$). On aurait pu s'attendre à ce que celle-ci soit forte puisque les deux modèles sont fondés sur des hypothèses semblables, notamment la progression de la maladie au cours du temps. Ce résultat suggère que les deux modèles de staging explorent différents aspects de la maladie, et seraient donc complémentaires.⁸⁶

3.7 Application de ces modèles en pratique clinique : exemple d'études de validité externe

Les modèles pré cités de staging sont encore actuellement heuristiques et souvent appuyées par des études transversales, sur des petits échantillons de population. Pour pouvoir les appliquer en pratique clinique, il faut étendre les recherches pour valider leur utilisation, en s'appuyant sur des données prospectives.

La Fuente Tomas dans une première étude en 2018, collecte les données de plus de 200 patients avec un trouble bipolaire établi et constitue une classification des patients en fonction de plusieurs critères qui s'inspirent des modèles de staging précédents (nombre d'épisodes, antécédents familiaux, comorbidités, périodes d'euthymie). Il complète ces critères cliniques classiques par des échelles psychométriques (FAST, GAF, Hamilton etc) et par d'autres éléments moins souvent explorés mais pertinents, liés à la qualité de vie comme par exemple le nombre de classes redoublées, les problématiques judiciaires, l'accès au permis de conduire. Il définit donc cinq groupes de patients par la méthode k-moyenne en fonction de toutes ces données, correspondant à 5 stades cliniques de sévérité croissantes.⁸⁷

Dans une deuxième étude en août 2019, cette fois-ci prospective et sur trois ans, il teste la validité externe de cette classification sur une autre population. Sur les 224 patients de cette nouvelle population inclus initialement et répartis en plusieurs stades selon les mêmes critères que dans la première étude, 129 ont pu faire partie de l'analyse finale. Pour que cette stratification soit validée, il fallait que les critères cliniques retrouvés aux stades plus avancés soient significativement plus sévères qu'aux stades précoces. Le marqueur

de validité externe choisi dans cette étude était l'échelle GAF, celle-ci devant normalement s'aggraver à mesure des stades cliniques. D'autre part du fait de la durée du suivi de 3 ans, on s'attendait à un changement de stade pour certains patients, mais à peu de patients qui dépasseraient plus de deux stades cliniques.

Les résultats de cette étude montraient que 50 % des patients restaient au même stade clinique, 40 % évoluaient d'un stade, souvent plus sévère, et parfois moins sévère et seulement 10 % évoluaient de deux stades pendant les trois ans de suivi. Plus le stade clinique était avancé, plus la GAF était aggravée (stade 1 : 81,1 (11,9) ; stade 2 : 79,5 (9,2) ; stade 3 : 67,6 (11,4) ; stade 4 : 62,3 (10,8) ; stade 5 : 47,2 (12) avec $p < 0,001$ pour test ANOVA et $p < 0,02$ pour test du chi 2). D'autres marqueurs cliniques comme le nombre de traitements utilisés ou la consommation de benzodiazépines étaient plus importants à mesure des stades cliniques et à l'inverse on observait de meilleurs résultats chez les quelques patients à un stade moins sévère. Pour les patients qui restaient au même stade clinique (53%) ou régressaient (27%) à un stade moins sévère, on avait une amélioration de la qualité de vie auto rapportée au bout des 3 ans de suivi ($t=8,0$ et $t=3,1$ $p < 0,001$ avec test de Student).

Cela suggère donc que ce modèle de classification est applicable à la pratique clinique puisque les patients étaient bien répartis en fonction de la gravité et du fonctionnement global et ce pendant toute la durée du suivi.⁸⁸

En parallèle, Kapczinski et Rosa en 2014, comparaient 54 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1, stratifiés selon leur modèle de staging, et euthymiques au moment de l'inclusion, à des volontaires sains. Ils utilisent l'échelle FAST pour comparer le fonctionnement global des sujets contrôles aux patients en fonction de leur stade clinique. Ils retrouvent des scores comparables entre les patients au stade 1 et les volontaires sains, mais une augmentation du score de la FAST (signant une altération du fonctionnement) progressivement au fil des stades cliniques. Si on s'intéresse spécifiquement à l'autonomie des patients, on observe une perte d'autonomie significative au stade 3 par rapport au stade 2, et au stade 4 par rapport au stade 3. Pour les performances cognitives, il n'y avait pas de différence entre les volontaires sains et les patients aux stades 1 et 2. En revanche, pour les stades 3 et 4, les résultats sont significativement moins bons que ceux des volontaires sains et des sujets stratifiés aux stades 1 et 2, notamment au niveau des fonctions exécutives, verbales, de mémoire, et d'attention. Cela illustre le déclin cognitif progressif à mesure des stades cliniques. Les auteurs proposent par ailleurs l'utilisation de la FAST comme un score qui permettrait éventuellement de distinguer les patients à un stade plus précoce (stade 1 ou 2) des patients à un stade tardif (3 ou 4), avec une sensibilité de 69 % et une spécificité de 77 % pour un cut off à 36. Ce score pourrait ainsi servir à la construction d'un modèle de staging de manière encore plus précise.⁸⁹

4. Un corollaire du staging : l'intervention précoce et une thérapeutique personnalisée adaptée au stade clinique

4.1 Intervention précoce, spécifique des stades 0 et 1

Nous avons vu précédemment que l'existence d'antécédents familiaux de trouble bipolaire est un facteur de risque majeur de développer soi-même un trouble bipolaire. C'est pourquoi le fait d'avoir des antécédents familiaux est un critère suffisant dans la plupart des modèles vus précédemment pour classer un patient à un stade 0 (asymptomatique), ou 1 (symptômes non spécifiques ou infra cliniques).

Power propose, à ce stade, des programmes de sensibilisation à ce qu'est le trouble bipolaire, ainsi que la promotion du « bien-être psychique », et d'autres interventions de prévention primaire et secondaire. Ces initiatives permettraient peut-être une réduction du délai de prise en charge en cas d'évolution vers la maladie. Il semble également primordial de mener des campagnes de prévention, pour réduire l'exposition à d'autres facteurs de risques. Ainsi, il est souhaitable de promulguer des messages clairs, à destination des adolescents et des familles, concernant les risques générés par l'usage de substances toxiques. De plus, des campagnes d'information et de sensibilisations auprès des professionnels de santé, notamment des médecins généralistes, pourraient permettre de rappeler les risques d'une utilisation inadéquate d'antidépresseurs chez ces sujets à risque. De même, des programmes de sensibilisation et de formation au dépistage des prodromes de la maladie, sont à approfondir auprès d'autres intervenants de première ligne comme les enseignants, les services sociaux, les services d'urgences et les policiers par exemple. En d'autres termes, l'information auprès du public, et au sein des équipes soignantes, est cruciale pour permettre le dépistage le plus précocement possible d'éventuelles difficultés.⁹⁰

Devant la fréquence des symptômes aspécifiques que l'on peut retrouver aux stades prodromiques (stades 1a et 1b du modèle de Berk ou stade 1 du modèle de Duffy), il paraît préférable d'avoir des stratégies d'intervention qui s'appliquent à l'ensemble du spectre psychiatrique. On peut citer par exemple la réduction du stress, l'éducation sur le bien-être psychique, la prévention de l'abus de substances, l'encouragement de l'activité physique, les loisirs, les exercices cognitifs comme la lecture.

Pour ces stades 0 et 1, ces méthodes, initiées par les intervenants au sein des écoles et au cours de consultations de soin primaire, permettraient d'éviter une stigmatisation en ne ciblant que des personnes qualifiées « à risque ».

Martine Vallarino s'intéresse dans une revue de littérature aux interventions psychosociales proposées à ces populations à risque. Sur les 20 études retrouvées, plusieurs thérapies sont comparées dans cette indication, comme la thérapie interpersonnelle, la thérapie cognitive et comportementale et d'autres interventions notamment auprès des familles.⁹¹ Aucune thérapie n'a montré une supériorité par rapport aux autres dans cette indication. Pour elle, présumer que la psychoéducation est sans effet secondaire est une erreur. Elle

rappelle que toute intervention médicale doit être réfléchiée en fonction d'un rapport bénéfice/risque pour le patient.

L'enjeu majeur reste avant tout d'identifier des facteurs prédictifs d'un passage à un stade 2 chez cette population.

Hartmann et al. s'intéressent à ces potentiels prédictifs, en s'inspirant des notions développées dans la schizophrénie, avec l'étude en population dite « à ultra haut risque ». Cette méthode consiste à identifier de manière prospective, à partir de l'extraction de données de la littérature, des facteurs prédictifs d'un passage d'un stade 0 ou 1 à un stade 2. Les auteurs retrouvent par exemple chez des personnes à un stade 1 (présentant des antécédents familiaux et une symptomatologie dépressive par exemple) qu'avoir présenté plus de quatre épisodes de fléchissement thymique antérieurs, ou un retard psychomoteur, sont des facteurs prédictifs d'un passage à un stade 2. A partir de ces prédictifs potentiels, Hartmann et son équipe construisent un score de prédiction pour différencier les sujets qui vont évoluer vers un trouble bipolaire constitué de ceux qui n'évolueront pas vers cette maladie.⁹²

L'âge très précoce d'un premier épisode dépressif, non pris en compte par l'équipe de Hartmann, est également évocateur et pourrait aussi constituer un élément prédictif, puisque chez les enfants souffrant d'un épisode dépressif avant l'âge de 10 ans, plus de la moitié évolueront vers un trouble bipolaire. Ce chiffre est diminué de moitié pour un premier épisode dépressif à partir de 15 ans.⁹⁰

Certains auteurs comme Strawn suggèrent des stratégies encore plus ciblées chez cette population « à risque » et « à très haut risque », comme par exemple de ne pas utiliser d'antidépresseurs en monothérapie chez cette population en cas de fléchissement thymique.⁹³ Néanmoins, ce point de vue est très controversé dans la littérature, et à mettre en balance avec le risque de surdiagnostic du trouble bipolaire et de stratégies médicamenteuses inadaptées ou inefficaces.

A ce jour, il n'y a aucune étude prospective de prévention qui n'ait été menée en proposant une introduction de traitements antipsychotiques ou thymorégulateurs chez des sujets dits « à risque » ou « à très haut risque ». En effet de part les effets indésirables des antipsychotiques, le rapport bénéfice-risque n'en serait pas favorable. En revanche, certaines études rétrospectives ont montré, chez des enfants et adolescents dits « à très haut risque de trouble bipolaire » et souffrant de prodromes notamment des symptômes dépressifs que⁹⁴:

- L'introduction de lithium ne permet pas d'obtenir une amélioration clinique significative par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié de ce traitement, avec des effets indésirables digestifs fréquents.
- Sous acide valproïque, les sujets étaient répondeurs au traitement, avec significativement moins de symptômes qu'avec le placebo, mais il n'y avait pas de différence significative en terme de fonctionnement.
- L'introduction de quétiapine permettait une réduction de la fréquence et de la sévérité des symptômes et un fonctionnement significativement amélioré, avec néanmoins des effets secondaires fréquents, principalement une prise de poids et une sédation.

- Enfin une supplémentation en oméga 3 montrait une réduction des symptômes prodromiques chez cette population, pour des effets indésirables légers et peu fréquents. Plus de données sont néanmoins nécessaires pour extrapoler ces résultats pilotes.⁹⁴

Pour résumer, toutes ces données suggèrent qu'à ces stades pré-cliniques ou stades précoces, il est souhaitable de privilégier des interventions non invasives comme la promotion de la santé psychique pour favoriser l'alliance thérapeutique, dépister précocement les premiers symptômes, et éviter des effets indésirables importants. Cela évite de sur-diagnostiquer et sur-traiter des patients qui peut-être ne développeront jamais un trouble bipolaire, tout en diminuant le délai d'intervention pour ceux qui développeront la maladie. Par ailleurs, et pour des raisons éthiques, l'introduction dans le DSM 5 et l'annonce d'un diagnostic de « risque de trouble » reste discutable devant le risque d'auto et d'hétéro stigmatisation et devant la nécessité d'élargir le champ des connaissances en termes de prédiction d'évolution du trouble.

4.2 Intervention thérapeutique au stade 2, début de la maladie bipolaire constituée

A ce stade clinique, et aux stades ultérieurs, les objectifs de la prise en charge sont d'une part la prévention d'un déclin fonctionnel et d'une évolution vers les stades plus handicapants, et d'autre part, le maintien voire l'amélioration de la qualité de vie des patients. En termes de santé publique, l'intervention précoce à ce stade a également pour but de réduire la prévalence des stades tardifs et les coûts engendrés (hospitalisations plus longues, prise en charge plus complexe etc).⁹⁵

Nous avons vu en première partie que le délai entre les premiers symptômes et la prise en charge d'un trouble bipolaire est souvent de plusieurs années, parfois même supérieur à 10 ans, (et d'autant plus chez les personnes qui développeront leur trouble à un âge précoce). La première stratégie, peut-être la plus importante à ce stade est donc de réduire ce délai. En effet, plus celui-ci est long, plus les risques de trouble de l'adaptation et d'intégration à la vie sociale, d'hospitalisation, de comorbidités, de suicide, de problèmes judiciaires, de consommations de toxiques augmentent.⁹⁶ Le traitement médicamenteux de la phase maniaque ou hypomaniaque, en aigu, et de la prévention des rechutes doit se faire donc le plus précocement possible. Les traitements thymorégulateurs et ou antipsychotiques doivent être adaptés aux formes cliniques, au choix du patient, et aux effets secondaires potentiels. De plus en plus d'auteurs suggèrent de conserver le traitement thymorégulateur au long cours. Un autre enjeu crucial à cette phase clinique est l'observance des traitements médicamenteux et du suivi, étroitement liées à la conscience des troubles et à la relation thérapeutique. En effet, une minorité de patient adhère au traitement dès le premier épisode, ce qui constitue aujourd'hui un facteur de risque majeur de rechute et d'altération de la qualité de vie.⁹⁰

Macneil et ses collègues proposent une stratégie d'intervention ciblée chez des patients âgés de 15 à 25 ans ayant expérimenté un premier épisode maniaque.⁹⁷ Ils comparent ainsi 40 patients, 20 recevant les stratégies thérapeutiques classiques, et 20 recevant ces dernières associées à un programme d'éducation thérapeutique

ciblé, adapté à une population d'adolescents et de jeunes adultes. Ce programme prospectif sur 18 mois, prend en compte plus particulièrement les enjeux de l'observance thérapeutique, la manie, la dépression, les comorbidités addictives et psychiatriques, ainsi que la régulation des rythmes sociaux. Les auteurs s'appuient sur des échelles psychométriques pour le recueil des symptômes et leur sévérité (par exemple l'échelle MADRS et l'échelle d'Hamilton), ainsi que pour l'évaluation du fonctionnement global (échelle GAF et SOFAS). Ils retrouvent à 18 mois des symptômes moins fréquents, moins sévères chez les sujets bénéficiant du programme d'éducation thérapeutique ciblé, et une amélioration des scores de fonctionnement significativement plus importante que celle des sujets n'en bénéficiant pas. Dès le premier épisode maniaque, la trajectoire de la maladie peut donc être améliorée par une intervention précoce et spécifique des enjeux à ce stade.⁹⁷

Ces interventions psychosociales doivent impérativement être mises en place lorsque le patient est euthymique, car les symptômes maniaques résiduels peuvent compromettre les résultats attendus.

Miklowitz montre en 2007 qu'une intervention psychosociale ciblée sur la famille de ces patients, avec par exemple des exercices de communications autour de la maladie, des programmes d'informations sur des thèmes ciblés etc, est tout aussi efficace que les interventions citées précédemment.⁹⁸

Reinares et al se sont eux intéressés à la réponse à la psychoéducation familiale en fonction de la sévérité du trouble. Sur une population de 113 patients, stratifiés en fonction de leur stade clinique selon le modèle de Kapczinski, ils observaient si la réponse fonctionnelle à une intervention de psychoéducation familiale était influencée par le stade clinique du patient. Le fonctionnement du patient était amélioré suite à une psychoéducation familiale uniquement aux stades précoces. Les hypothèses soulevées par l'auteur, en plus de la meilleure capacité d'adaptation du patient à un stade précoce, étaient notamment que les comportements des aidants sont plus difficiles à modifier une fois la maladie installée et chronicisée ; et la compréhension familiale dès le début de la maladie permet d'améliorer le soutien de l'entourage, crucial pour le pronostic du patient.⁹⁹

Là encore, il semble donc intéressant de mener ces programmes d'intervention dès ce stade clinique pour maximiser les chances de réponse et améliorer le pronostic du patient.

4.3 Stade 3 : prévention de la chronicité

A ce stade clinique, le sujet a traversé une ou plusieurs rechutes. Il convient donc, tout en conservant les objectifs du stade 2, d'être plus incisif sur le traitement de prévention de celles-ci afin de prévenir le déclin cognitif et fonctionnel qui risquent de se majorer. Il faut également s'assurer de l'observance médicamenteuse et de l'adhésion aux soins, encore plus particulièrement à ce stade.

Sur le plan médicamenteux, des stratégies de combinaison ou de potentialisation, et des interventions de seconde ligne peuvent être envisagées, pour faire face d'une part aux difficultés sur le plan fonctionnel, et d'autre part sur le plan cognitif.

Les interventions psychosociales et de réhabilitation peuvent donc y être associées afin de promouvoir l'autonomie du patient et une amélioration de la qualité de vie. A ce stade clinique, les comorbidités psychiatriques, somatiques et addictives doivent absolument être prises en charge de manière encore plus incisive qu'aux stades plus précoces, puisqu'elles peuvent favoriser une résistance au traitement et une altération de la qualité de vie de manière indépendante.

Scott en 2006 montre, au cours d'une analyse post hoc, que chez les patients ayant, au cours de l'histoire de leur maladie, déclaré moins de 12 épisodes thymiques, la TCC en adjonction avec les traitements médicamenteux permet d'obtenir de meilleurs résultats en terme de fonctionnement global, situation professionnelle, nombre de rechutes et temps d'euthymie. A contrario, chez les sujets ayant fait plus de 12 épisodes thymiques, il n'y a pas d'intérêt à l'adjonction de la TCC ($p=0,04$).¹⁰⁰

Cela suggère que plus le trouble devient chronique, plus les capacités de réponse à un traitement non médicamenteux complémentaire risquent de diminuer.

Un autre article, publié en 1999 par Swann et al, explore la réponse aux traitement médicamenteux (plus particulièrement au lithium et au divalproate) en fonction du nombre d'épisodes thymiques antérieurs, chez 154 patients en phase maniaque. Le critère de jugement principal était ici l'amélioration du score de manie de la SADS (Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia). Pour le lithium, avant le 10ème épisode, on observait une bonne réponse au lithium, avec un score SADS amélioré d'environ 5,5 points. En revanche, on observait à partir de 10,2 épisodes une transition avec une réponse significativement moins bonne (amélioration du score de manie SADS d'environ 2 points seulement) ($p<0,005$). Ces résultats étaient indépendants d'éventuels facteurs confondants comme la mixité des épisodes ou la présence de cycles rapides, pouvant diminuer la réponse au lithium. Les interruptions multiples du traitement par Lithium peuvent aussi induire une certaine résistance. La réponse au divalproate en phase maniaque n'était, en revanche, pas modifiée en fonction du nombre d'épisodes antérieurs.¹⁰¹

Parallèlement aux données de Reinares sur la psychoéducation familiale précoce (cf supra), Colom et al se sont intéressés à la réponse à la psychoéducation du patient en fonction de la sévérité de la maladie. Ils remarquent à 5 ans de suivi que chez les patients ayant 7 épisodes thymiques antérieurs ou plus, la psychoéducation n'avait pas d'efficacité en termes de temps d'euthymie ou de délai avant une rechute. A l'inverse, ceux ayant subi 6 épisodes ou moins présentaient une amélioration de ces critères après une psychoéducation ($p=0,04$).¹⁰²

Ces données sont compatibles avec une stratégie thérapeutique qui soit différente à mesure de l'évolution de la maladie, avec nécessité de thérapies plus incisives au stade 3. L'inclusion dans des protocoles de recherche, l'utilisation de pistes médicamenteuses à l'état de recherche et la prise en charge en centres spécialisées peuvent aussi être envisagées d'après Kapczinski, comme il le précise dans son modèle de staging.

4.4 Stade 4 : prise en charge de la résistance, puis prise en charge «palliative »

A ce stade terminal, les patients présentent un déclin fonctionnel, une perte d'autonomie, et une résistance aux traitements. Il est tout d'abord nécessaire de réévaluer le diagnostic et les comorbidités, psychiatriques, somatiques et addictologiques, qui pourraient expliquer en partie une certaine résistance (ex : un syndrome d'apnée du sommeil, une hypothyroïdie, un TDAH, parfois retrouvés et favorisant la résistance à la chimiothérapie). L'observance est aussi à évaluer, notamment par le biais des taux sérologiques des traitements. Les traitements de la résistance comme la Clozapine et les ECT sont à envisager, ainsi que la remédiation cognitive.⁹⁰

En 2014, Li et son équipe chinoise publient une revue systématique de la littérature, incluant notamment les études randomisées prospectives mesurant l'intérêt de la clozapine en monothérapie ou en bithérapie, par rapport aux autres traitements, chez des patients souffrant de trouble bipolaire résistant. En Chine, la clozapine est plus souvent utilisée dans cette indication qu'en Europe de l'Ouest, ce qui permet d'avoir une base de données intéressante, sur plus de 1000 patients. On retrouvait une meilleure efficacité de la clozapine en monothérapie et en bithérapie avec le lithium ou les anti-convulsivants, notamment sur les symptômes maniaques, dépressifs, les cycles rapides et les symptômes psychotiques, comparativement aux stratégies médicamenteuses classiques (y compris l'association du lithium à des anti épileptiques). Les durées d'hospitalisation et les comorbidités somatiques étaient moins importantes sous clozapine. Les taux d'idées suicidaires et d'auto-agressivité étaient moins importants, et le fonctionnement global meilleur chez les patients bénéficiant de clozapine.¹⁰³

Torrent construit en 2013 un programme de remédiation cognitive, pour des patients souffrant de difficultés fonctionnelles y compris en période d'euthymie. Son programme de 21 séances comprend des interventions spécifiques notamment sur les fonctions exécutives, la mémoire, les relations interpersonnelles, et les stratégies de communication. Il retrouve une amélioration significative par rapport au traitement classique sans ce programme sur le fonctionnement global. Une amélioration plus spécifiquement sur le fonctionnement interpersonnel et professionnel est retrouvée pour ces patients.¹⁰⁴

Kapczinski suggère, à partir de l'étude de Torrent que la psychoéducation soit préférablement ciblée pour les patients à un stade plus précoce, et la remédiation cognitive pour les patients à un stade plus tardif.

4.5 Étude comparative et validité externe d'une thérapeutique personnalisée

En 2015, Goi et al étudient un échantillon de 129 patients souffrant de trouble bipolaire, en rémission, classés en 4 stades cliniques en suivant le modèle de Kapczinski.¹⁰⁵ Le nombre de patients dans chaque stade était comparable, ainsi que les caractéristiques cliniques, en dehors du nombre d'épisodes et des comorbidités psychiatriques, plus fréquents chez les patients aux stades avancés. Ils comparent alors leur traitement d'entretien :

- La monothérapie était significativement plus fréquente au stade 1 que pour les autres stades cliniques. Dans le groupe 4, 50 % des patients recevant une monothérapie étaient sous clozapine.

- Il n'y avait pas de différence significative concernant la fréquence d'utilisation du lithium entre les différents stades.
- En revanche, les antipsychotiques étaient plus fréquemment utilisés aux stades 2 et 4 et les anti-convulsivants significativement plus utilisés au stade 3.
- Il y avait significativement plus de bithérapies au stade 2, et plus de patients des stades 3 et 4 recevaient des combinaisons de 3, 4 ou 5 médicaments.

Les données de cette études soulignent que dans nos pratiques actuelles, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le recours à des stratégies thérapeutiques plus agressives est déjà mis en place.¹⁰⁵

Le staging permettrait alors de mieux codifier ces interventions, et d'établir des recommandations plus précises, en fonction des différents stades décrits.

5. Les limites d'un tel modèle aujourd'hui

Comme nous avons pu le voir dans les parties précédentes, le staging semble être une approche longitudinale et plus intégrative que nos méthodes diagnostiques et thérapeutiques actuelles, puisque l'on prend en compte la progression de la maladie et son impact sur le fonctionnement général des patients. Cependant, cette méthode présente plusieurs limites.

5.1 Les limites en termes de recherche scientifique

Tout d'abord, il faut souligner que la plupart des études ont été réalisées de manière transversale, souvent sur des échantillons de patients de petite taille, et rétrospectivement. Il paraît nécessaire de développer des études de cohorte, plus larges, pour permettre d'augmenter la puissance de ces études, et prospectives. L'inclusion de patients dits « à risque », qui pourraient faire partie d'un stade initial, ainsi que de patients avec un trouble établi, semble primordiale. Il faudrait ensuite suivre sur plusieurs années ces différents patients, pour monitorer leur progression. En effet, le recueil des données de manière rétrospective entraîne inévitablement un biais de mémorisation, et pourrait être à l'origine d'une surestimation des symptômes présents notamment aux stades prodromiques de la maladie. Les quelques études prospectives existantes à ce jour comprenaient un suivi maximal de deux ou trois ans, ce qui n'est là encore pas suffisant pour généraliser ces données.

Nous sommes également confrontés à une autre difficulté importante. En effet nos connaissances des stades cliniques plus avancés, à partir d'un épisode maniaque franc (soit un stade 2), jusqu'à un stade 4, et des interventions thérapeutiques qui y sont associées, sont beaucoup plus riches que celles des stades très précoces. Il semble indispensable d'approfondir les connaissances sur les stades cliniques 0 et 1 pour mieux comprendre la trajectoire précise de la maladie et l'intégrer dans un modèle de staging avec des frontières bien établies.¹⁰⁶

De même, les patients inclus dans les études de recherche, notamment celles portant sur le staging, sont la plupart du temps pris en charge dans des unités spécialisées. On peut donc émettre l'hypothèse que l'on a une sur-représentation des formes sévères et des stades avancés de la maladie expliquant partiellement la méconnaissance des stades plus initiaux. L'inclusion de patients du secteur médical primaire, et d'autres, suivis en ambulatoires par des psychiatres de ville serait intéressante dans les futures études.

Nous avons également vu que Van der Markt a proposé une étude de validité externe du staging, ce qui est fondamental pour pouvoir renforcer les données de recherches.¹⁰⁷ Cette étude, prometteuse, était réalisée là aussi sur un faible échantillon de patients et s'appuyait uniquement sur des données cliniques. D'autres études de validité externe sur une population plus large, et fondées sur les différents biomarqueurs évoqués, pourraient constituer une preuve plus robuste de l'utilité de ces modèles de staging. On peut également souligner que ces biomarqueurs, certes prometteurs, sont peu sensibles, et surtout peu spécifiques de la maladie bipolaire, ce qui paraît être la principale limite de ces recherches. En effet les différences observées notamment des taux sériques de cytokines, semblent être retrouvées dans d'autres pathologies psychiatriques comme la dépression unipolaire ou la schizophrénie, et ne sont donc pas spécifiques du trouble bipolaire.

D'autre part on observe une hétérogénéité, y compris lorsque l'on regarde les taux choisis par les laboratoires et une faible reproductibilité des prélèvements, avec pour un même patient en fonction du laboratoire des taux sériques pouvant être différents, pour une même période donnée.

Enfin, l'idéal pour valider la méthode de staging de manière robuste, serait de construire une étude de supériorité, prospective, randomisée, avec dans un bras des patients pris en charge selon les critères cliniques et les stratégies thérapeutiques courantes à ce jour ; et dans un autre bras des patients souffrant de trouble bipolaire, distingués en différents stades selon le modèle de staging choisi, et traités en fonction de leur stade clinique.¹⁰⁸

5.2 Les limites du staging en pratique clinique

Si les données de la littérature permettaient de valider le staging, il persisterait certaines limites en termes de diagnostic, de pratique clinique et d'intervention thérapeutique.

En effet, nous avons vu que souvent l'entrée dans la maladie bipolaire se fait par un premier épisode dépressif. Un épisode dépressif peut indiquer un risque plus élevé de développer des troubles psychiques et s'inscrire dans un trouble psychotique, ou un trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire récurrent. Il est donc intéressant de l'inclure dans le modèle de staging du trouble bipolaire, mais puisqu'il peut se retrouver dans d'autres pathologies, cela pourrait être à l'origine d'un surdiagnostic et donc une stratégie thérapeutique inadaptée en fonction du trouble du patient. Ce risque peut être réduit en utilisant d'autres outils, notamment des indices cliniques pouvant nous aiguiller, comme par exemple les critères de Mitchell qui permettent de s'orienter sur le caractère probablement bipolaire plutôt qu'unipolaire des épisodes dépressifs (des symptômes atypiques comme l'hypersomnie, l'hyperphagie, sensation de jambe de plomb, plus de cinq épisodes dépressifs antérieurs, l'âge inférieur à 25 ans etc). Malgré ces outils, le risque de diagnostic erroné

ne reste pas nul.⁴⁰ Cette limite s'applique particulièrement aux sujets jeunes, avec le risque d'introduire des traitements inefficaces et/ou ayant des effets secondaires, qui pourraient fragiliser l'alliance thérapeutique et, contrairement à l'objectif attendu, aggraver le pronostic. Au-delà du sur-diagnostic possible, l'insight est souvent moins bon chez les sujets jeunes n'ayant expérimenté que des symptômes sans épisodes thymiques francs. Cela renforce le rationnel à s'appuyer également sur des méthodes non médicamenteuses aux stades initiaux, de prendre en compte l'expérience du patient, sa représentation de la maladie et les éventuels effets secondaires des traitements qui peuvent survenir, et ce pour tous les stades cliniques.⁶⁶

Il est à nouveau primordial d'accentuer les recherches notamment en termes de stratégies de prévention sur les populations à haut risque, afin de mesurer l'intérêt à agir très précocement en terme de pronostic, et si ces interventions permettent d'éviter ou de ralentir la progression vers les stades plus morbides.

Par ailleurs, quand on s'intéresse à l'hypomanie chez l'enfant et l'adolescent, on estime qu'elle est prédictrice d'un futur épisode maniaque, puisque un enfant sur cinq ayant fait un épisode hypomaniaque fera un épisode maniaque.¹⁰⁷ Intégrer l'hypomanie de l'adolescent dans un modèle de staging plutôt que de l'appréhender de manière transversale paraît donc là aussi intéressant. Cependant, d'une part l'évolution vers des épisodes maniaques n'est pas systématique (par exemple dans le trouble bipolaire de type 2), et d'autre part il est difficile de savoir dans quel stade de staging classer l'hypomanie. La question est la même que pour un premier épisode dépressif ou pour les symptômes entrant dans le champ de la cyclothymie. Cela explique les différences observées entre les différents modèles de staging, Duffy par exemple, classerait ces symptômes à un stade 3/4, soit un stade déjà relativement avancé de la maladie, alors que Kapczinski ou Berk les classeraient dans un stade plus précoce (1 ou 2/4).

La question des comorbidités psychiatriques (troubles de la personnalité par exemple), addictologiques et somatiques est également fondamentale, et insuffisamment intégrée dans les modèles de staging actuels. Hors celles-ci peuvent considérablement influencer le pronostic et l'évolution du trouble, ainsi que les stratégies thérapeutiques médicamenteuses ou non à adopter.

Enfin, comme nous avons pu le dire en introduction, Salagre nous rappelle que le staging se fonde sur une vision d'ensemble et sur une population, mais ne peut pas être appliquée pour tous les patients à échelle individuelle.⁸² En effet pour un patient donné, celui-ci ne passera pas forcément par tous les stades cliniques décrits, et pour deux patients différents qui seraient classés dans un même stade, on aurait également des différences.

De plus, dans une démarche de soins personnalisés, les attentes personnelles des patients, leurs croyances et représentations de leur maladie, est primordiale, et n'est pas prise en compte dans la méthode de staging.

CONCLUSION

Au cours de cet exposé, nous avons pu constater que la population des patients vivant avec un trouble bipolaire d'apparition précoce présentait des caractéristiques particulières. Ainsi, même si l'origine étiologique précise de cette maladie reste à ce jour inconnue, il semblerait que les mécanismes héréditaires impliqués constituent une part plus importante que chez les sujets déclarant le trouble plus tardivement. Cela mène à penser que la poursuite des études au sein de cette sous-population permettrait peut-être de mieux élucider cette question, et d'enrichir nos connaissances actuelles du trouble bipolaire. Par ailleurs, nous avons pu voir qu'une fois le trouble installé, les comorbidités psychiatriques, somatiques, et addictives aggravent le pronostic de la maladie, et sont d'autant plus présentes à l'âge adulte, chez les sujets avec un AAO précoce. De même, devant un délai de prise en charge souvent allongé chez cette population, et les caractéristiques cliniques parfois atypiques, il semble particulièrement pertinent de sensibiliser les professionnels (psychiatres, médecins généralistes, et médecins spécialistes) à cet enjeu, afin d'améliorer la qualité de vie et le fonctionnement global des patients. Ralentir la progression de la maladie est un corollaire essentiel pour parvenir à ces objectifs. Les classifications catégorielles telles que nous les utilisons aujourd'hui, permettent d'identifier des syndromes, mais ne prennent pas en compte cette notion de trajectoire progressive. Le staging, déjà utilisé dans d'autres domaines, pourrait être un outil pour pallier à cette limite. Celui-ci pourrait permettre aux soignants de disposer d'un modèle, pour ajuster la prise en charge thérapeutique de la population ayant développé leur trouble précocement, et pourquoi pas être généralisable à l'ensemble des patients souffrant de trouble bipolaire, quelque soit leur AAO. En effet, cette méthode permettrait à la fois une prise en charge plus précoce, quelque soit le stade clinique du patient, y compris par exemple chez les sujets « à haut risque », avec une stratégie de prévention secondaire, mais aussi à l'établissement de recommandations plus précises pour chaque stade, une fois la maladie déclarée. Le staging pourrait aussi impliquer des prises en charges innovantes, thérapeutiques (ou palliatives) y compris aux stades terminaux. A l'ère de la médecine personnalisée, les études futures pourraient permettre d'affiner cet outil, et le rendre complètement applicable en pratique clinique.

ANNEXE : CRITÈRES DU DSM 5

Trouble bipolaire de type 1

Le trouble bipolaire de type 1 est défini par l'existence d'au moins un épisode maniaque ou mixte au cours de l'existence du sujet, avec à la fois une humeur exaltée, élevée ou une irritabilité et une augmentation pathologique de l'activité dirigée vers un but, la plupart de la journée pendant au moins une semaine (ou nécessitant une hospitalisation). Au cours de cette période d'élévation de l'humeur ou d'énergie accrue, le patient présente également au moins 3 des 7 symptômes suivants : estime de soi augmentée, besoin de sommeil réduit, logorrhée, fuite des idées ou sensation subjective de cerveau sans repos, distractibilité rapportée ou observée, agitation, engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables notamment prodigalité et activité sexuelle à risque. Ces perturbations sont suffisamment importantes pour entraîner un retentissement social ou professionnel nécessitant une hospitalisation, et on peut également retrouver, de manière non systématique des caractéristiques psychotiques.

Cette symptomatologie n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une affection médicale générale.

La survenue d'un épisode maniaque ou dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre schizophrénique ou psychotique.

Trouble bipolaire de type 2

Le trouble bipolaire de type 2 se définit lui, par l'existence au cours de la vie du sujet d'au moins un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif caractérisé. Un épisode hypomaniaque est défini par l'existence d'une élévation ou exaltation de l'humeur ou d'une irritabilité, la plus grande partie de la journée, pendant au moins 4 jours consécutifs, associé à une augmentation de l'énergie et de l'activité dirigée vers un but. A cela, doivent s'ajouter 3 (ou 4 en cas d'irritabilité sans exaltation ou élévation thymique) des 7 symptômes décrits précédemment. Il y a une rupture franche avec le fonctionnement antérieur du sujet, et ce changement de fonctionnement est objectivable par l'entourage du patient. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner un retentissement social ou professionnel nécessitant une hospitalisation, et il n'y a pas de caractéristiques psychotiques. L'épisode ne doit pas être expliquée par les effets physiologiques directs d'une substance ou par une affection médicale générale.

Épisode dépressif caractérisé

Un épisode dépressif caractérisé est défini par la présence, pendant au moins 2 semaines d'une humeur dépressive et/ou d'une diminution marquée du plaisir ou de l'activité presque tous les jours et pendant la plus grande partie de la journée, et de 4 autres symptômes parmi la perte ou le gain de poids de manière

excessive sans régime particulier, une insomnie ou une hypersomnie quasiment tous les jours, une agitation ou un ralentissement psycho moteur qui s'inscrit sur la durée, une fatigue ou une perte d'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive et inapproprié, une diminution de la capacité à penser ou se concentrer, des pensées de mort ou des idées suicidaires récurrentes.

Ces symptômes entraînent une souffrance significative et/ou un retentissement fonctionnel social, professionnel ou d'un autre domaine important. Les symptômes ne sont là aussi pas dus à une substance ou une affection médicale générale. L'occurrence de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un autre trouble psychiatrique.

Il ne doit pas y avoir d'épisode antérieur de manie. La survenue d'épisodes dépressifs caractérisés ou hypomaniaques provoque une souffrance psychique et une altération du fonctionnement global.

Cyclothymie

La cyclothymie peut être définie pour des patients qui ont, pendant au moins 2 ans expérimenté des périodes dépressives et d'hypomanie, sans jamais avoir rempli tous les critères du DSM 5 pour un épisode hypomaniaque, maniaque ou dépressif caractérisé. Pendant 2 ans les symptômes doivent être présents au moins la moitié du temps, et il ne doit pas y avoir de période sans symptômes pendant plus de 2 mois.

Autres troubles bipolaires

Les autres troubles bipolaires, spécifiés ou non (en fonction des précisions apportées par le clinicien ou non), correspondent aux cas où des symptômes caractéristiques du trouble bipolaire sont présents et entraînent une souffrance psychique et un retentissement fonctionnel, sans remplir les critères du DSM 5 pour un trouble de type 1 ou 2 ou un trouble cyclothymique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Merikangas, K. R. *et al.* Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 68, 241–251 (2011).
2. Rowland, T. A. & Marwaha, S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 8, 251–269 (2018).
3. Fouilhoux, N. Troubles bipolaires et suicide. *L'Encéphale* 32, 6–9 (2006).
4. Barnett, R. Bipolar disorder. *Lancet* 392, 1510 (2018).
5. Kaltenboeck, A., Winkler, D. & Kasper, S. Bipolar and related disorders in DSM-5 and ICD-10. *CNS Spectr* 21, 318–323 (2016).
6. Troubles bipolaires de types 1 et 2 : symptômes, critères diagnostiques (DSM-5). *Psychomédia* <http://www.psychomedia.qc.ca/dsm-5/2015-12-13/criteres-diagnostiques-trouble-bipolaire>.
7. Benazzi, F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 86–93 (2009).
8. Commingling analysis of age-of-onset in bipolar I disorder and the morbid risk for major psychoses in first degree relatives of bipolar I probands. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063958> (2020).
9. Geoffroy, P. A., Etain, B., Jamain, S., Bellivier, F. & Leboyer, M. [Early onset bipolar disorder: validation from admixture analyses and biomarkers]. *Can J Psychiatry* 58, 240–248 (2013).
10. Hamshere, M. L. *et al.* Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *J Affect Disord* 116, 23–29 (2009).
11. Benazzi, F. Age at Onset of Bipolar II Disorder. *Can J Psychiatry* 49, 495–496 (2004).
12. Pericak-Vance, M. A. *et al.* Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 48, 1034–1050 (1991).
13. Strober, M. Relevance of Early Age-of-Onset in Genetic Studies of Bipolar Affective Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 31, 606–610 (1992).

14. Strober, M. *et al.* A family study of bipolar I disorder in adolescence: Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *Journal of Affective Disorders* 15, 255–268 (1988).
15. McMahon, F. J. *et al.* Influence of clinical subtype, sex, and lineality on age at onset of major affective disorder in a family sample. *Am J Psychiatry* 151, 210–215 (1994).
16. Schürhoff, F. *et al.* Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *Journal of Affective Disorders* 58, 215–221 (2000).
17. Grigoriu-Serbanescu, M. *et al.* Different familial transmission patterns in bipolar I disorder with onset before and after age 25. *American Journal of Medical Genetics* 105, 765–773 (2001).
18. Kennedy, K. P., Cullen, K. R., DeYoung, C. G. & Klimes-Dougan, B. The genetics of early-onset bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 184, 1–12 (2015).
19. Lindblad, K. *et al.* Detection of expanded CAG repeats in Bipolar Affective Disorder using the repeat expansion detection (RED) method. *Neurobiology of Disease* 2, 55–62 (1995).
20. Tang, J. *et al.* Association of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder with early age of onset in mainland China. *Neurosci Lett* 433, 98–102 (2008).
21. Age at onset in bipolar disorder: Investigation of the role of TaqIA polymorphism of DRD2 gene in a Sardinian sample. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292452> (2019).
22. Penttilä, J. *et al.* Cortical folding difference between patients with early-onset and patients with intermediate-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 11, 361–370 (2009).
23. Goldberg, J. F. & Garino, J. L. Age at onset of bipolar disorder and risk for comorbid borderline personality disorder. *Bipolar Disord* 11, 205–208 (2009).
24. Geoffroy, P. A. *et al.* Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset. *J. Physiol. Paris* 107, 278–285 (2013).
25. Guth, C., Jones, P. & Murray, R. Familial psychiatric illness and obstetric complications in early-onset affective disorder. A case-control study. *Br J Psychiatry* 163, 492–498 (1993).
26. Mansour, H. A., Monk, T. H. & Nimgaonkar, V. L. Circadian genes and bipolar disorder. *Annals of Medicine* 37, 196–205 (2005).

27. Staton, D. The impairment of pediatric bipolar sleep: Hypotheses regarding a core defect and phenotype-specific sleep disturbances. *Journal of Affective Disorders* 108, 199–206 (2008).
28. Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I. & Sánchez-Moreno, J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 93, 13–17 (2006).
29. Ortiz, A. *et al.* An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 188, 34–39 (2011).
30. Tozzi, F. *et al.* Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 185, 27–32 (2011).
31. Altamura, A. C., Buoli, M., Albano, A. & Dell’Osso, B. Age at onset and latency to treatment (duration of untreated illness) in patients with mood and anxiety disorders: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 25, 172–179 (2010).
32. Post, R. M. *et al.* Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 71, 864–872 (2010).
33. Etain, B. *et al.* Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States. *J Clin Psychiatry* 73, e561-566 (2012).
34. Joslyn, C., Hawes, D. J., Hunt, C. & Mitchell, P. B. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 18, 389–403 (2016).
35. Propper, L. *et al.* Early-onset and very-early-onset bipolar disorder: distinct or similar clinical conditions? *Bipolar Disord* 17, 814–820 (2015).
36. Perlis, R. H. *et al.* Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol. Psychiatry* 55, 875–881 (2004).
37. Carter, T. D. C., Mundo, E., Parikh, S. V. & Kennedy, J. L. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 37, 297–303 (2003).
38. Moor, S., Crowe, M., Luty, S., Carter, J. & Joyce, P. R. Effects of comorbidity and early age of onset in young people with Bipolar Disorder on self harming behaviour and suicide attempts. *J Affect Disord* 136, 1212–1215 (2012).

39. Coryell, W., Fiedorowicz, J., Leon, A. C., Endicott, J. & Keller, M. B. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 146, 34–38 (2013).
40. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947163/>.
41. Ernst, C. L. & Goldberg, J. F. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord* 82, 21–27 (2004).
42. Goldstein, B. I. & Levitt, A. J. Further evidence for a developmental subtype of bipolar disorder defined by age at onset: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Am J Psychiatry* 163, 1633–1636 (2006).
43. Lin, P.-I. *et al.* Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 163, 240–246 (2006).
44. Lagerberg, T. V. *et al.* Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261, 397–405 (2011).
45. Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961811> (2019).
46. Roshanaei-Moghaddam, B. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 60, 147–56 (2009).
47. Leboyer, M. *et al.* Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord* 141, 1–10 (2012).
48. Evans-Lacko, S. E., Zeber, J. E., Gonzalez, J. M. & Olvera, R. L. Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 70, 1461–1466 (2009).
49. Jerrell, J. M., McIntyre, R. S. & Tripathi, A. A Cohort Study of the Prevalence and Impact of Comorbid Medical Conditions in Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 71, 1518–1525 (2010).

50. Sylvia, L. G. *et al.* Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord* 17, 212–223 (2015).
51. Cahill, C. M., Green, M. J., Jairam, R. & Malhi, G. S. Do cognitive deficits in juvenile bipolar disorder persist into adulthood? *J. Nerv. Ment. Dis.* 195, 891–896 (2007).
52. Lera-Miguel, S. *et al.* Early-onset bipolar disorder: how about visual-spatial skills and executive functions? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261, 195–203 (2011).
53. Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17262882/>.
54. Hakulinen, C., Musliner, K. L. & Agerbo, E. Bipolar disorder and depression in early adulthood and long-term employment, income, and educational attainment: A nationwide cohort study of 2,390,127 individuals. *Depress Anxiety* 36, 1080–1088 (2019).
55. Hays, J. C., Krishnan, K. R., George, L. K. & Blazer, D. G. Age of first onset of bipolar disorder: demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depress Anxiety* 7, 76–82 (1998).
56. Global Assessment of Functioning: A Modified Scale - ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033318295716668>.
57. Rosa, A. R. *et al.* One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 125, 335–341 (2012).
58. Moore, C. M. *et al.* Brain-to-Serum Lithium Ratio and Age: An In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Am J Psychiatry* 159, 1240–1242 (2002).
59. Galanaud, D. Spectroscopie par résonance magnétique. 31.
60. Peters, A. *et al.* Age at onset, course of illness and response to psychotherapy in bipolar disorder: results from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Psychol. Med.* 44, 3455–3467 (2014).
61. Golmard, J.-L. *et al.* Using admixture analysis to examine birth-cohort effects on age at onset of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 133, 205–213 (2016).
62. Chengappa, K. N. R. *et al.* Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 160, 1636–1642 (2003).

63. Tohen, M. *et al.* The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of Recovery and First Recurrence. *AJP* 160, 2099–2107 (2003).
64. Berk, M. *et al.* Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord* 16, 471–477 (2014).
65. Passos, I. C., Jansen, K. & Kapczinski, F. Developmental staging models in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 3, (2015).
66. Kapczinski, F. *et al.* Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 9, 957–966 (2009).
67. Frank, E., Nimgaonkar, V. L., Phillips, M. L. & Kupfer, D. J. All the world's a (clinical) stage: rethinking bipolar disorder from a longitudinal perspective. *Molecular Psychiatry* 20, 23–31 (2015).
68. Should bipolar disorder treatment be modified depending on staging?: Expert Review of Neurotherapeutics: Vol 17, No 2. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2017.1268532>.
69. Salagre, E., Vieta, E. & Grande, I. Personalized treatment in bipolar disorder. in *Personalized Psychiatry* (ed. Baune, B. T.) 423–436 (Academic Press, 2020). doi:10.1016/B978-0-12-813176-3.00035-3.
70. Sarkar, S. & Chawla, N. Clinical staging model in bipolar disorder: A few considerations. *Bipolar Disord* 21, 278–279 (2019).
71. Strakowski, S. M. *et al.* Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159, 1841–1847 (2002).
72. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379520/>.
73. Haukvik, U. K. *et al.* In vivo hippocampal subfield volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 77, 581–588 (2015).
74. Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder - Biological Psychiatry. [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(07\)00233-8/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(07)00233-8/abstract).
75. Roda, Â., Chendo, I. & Kunz, M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 37, 3–11 (2015).

76. Post, R. M., Rubinow, D. R. & Ballenger, J. C. Conditioning and Sensitisation in the Longitudinal Course of Affective Illness. *Br J Psychiatry* 149, 191–201 (1986).
77. Bordet, R. & Thomas, P. Quelles sont les approches pharmacologiques du trouble bipolaire ? 4.
78. Berk, M. *et al.* Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 804–817 (2011).
79. Gaillard, A. & Gaillard, R. Pharmacologie de l'asénapine : quelles spécificités pour la prise en charge des troubles bipolaires ?.
80. Immuno-inflammation dans les maladies psychiatriques : quelles pistes ? <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/immuno-inflammation-dans-les-maladies-psychiatriques-quelles-pistes-0>.
81. Kauer-Sant'Anna, M. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 12, 447–458 (2009).
82. Salagre, E. *et al.* Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front Psychiatry* 9, (2018).
83. Duffy, A. Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Can J Psychiatry* 59, 659–666 (2014).
84. Berk, M. *et al.* Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9, 671–678 (2007).
85. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199480>.
86. Markt, A. van der *et al.* Exploring the clinical utility of two staging models for bipolar disorder. *Bipolar Disorders* n/a,.
87. Fuente-Tomas, L. de la *et al.* Classification of patients with bipolar disorder using k-means clustering. *PLoS One* 14, e0210314 (2019).
88. de la Fuente-Tomás, L. *et al.* A clinical staging model for bipolar disorder: longitudinal approach. *Transl Psychiatry* 10, 45 (2020).

89. Rosa, A. R. *et al.* Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry* 75, e450-456 (2014).
90. Power, P. Intervening early in bipolar disorder in young people: a review of the clinical staging model. *Ir J Psychol Med* 32, 31–43 (2015).
91. Staging and Psychosocial Early Intervention in Bipolar Disorder - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26360429/>.
92. Hartmann, J. A., Nelson, B., Ratheesh, A., Treen, D. & McGorry, P. D. At-risk studies and clinical antecedents of psychosis, bipolar disorder and depression: a scoping review in the context of clinical staging. *Psychol. Med.* 49, 177–189 (2019).
93. Strawn, J. R. *et al.* Antidepressant tolerability in anxious and depressed youth at high risk for bipolar disorder: a prospective naturalistic treatment study. *Bipolar Disord* 16, 523–530 (2014).
94. McNamara, R. K., Nandagopal, J. J., Strakowski, S. M. & DelBello, M. P. Preventative strategies for early-onset bipolar disorder: towards a clinical staging model. *CNS Drugs* 24, 983–996 (2010).
95. Alda, M. & Kapczinski, F. Staging model raises fundamental questions about the nature of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 41, 291–293 (2016).
96. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819715>.
97. Macneil, C. A. *et al.* Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. *Early Interv Psychiatry* 6, 380–388 (2012).
98. Miklowitz, D. J. *et al.* Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52, 121–131 (2013).
99. Reinares, M. *et al.* The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord* 123, 81–86 (2010).
100. Scott, J. *et al.* Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 188, 313–320 (2006).

101. Swann, A. C., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Dilsaver, S. C. & Morris, D. D. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 156, 1264–1266 (1999).
102. Colom, F. *et al.* Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year follow-up post hoc analysis. *Acta Neuropsychiatr* 22, 50–53 (2010).
103. Li, X.-B., Tang, Y.-L., Wang, C.-Y. & de Leon, J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 17, 235–247 (2015).
104. Torrent, C. *et al.* Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 170, 852–859 (2013).
105. Goi, P. D. *et al.* Pharmacological treatment and staging in bipolar disorder: evidence from clinical practice. *Brazilian Journal of Psychiatry* 37, 121–125 (2015).
106. Scott, J. & Henry, C. Le modèle du staging (ou des stades évolutifs) appliqué aux troubles bipolaires. *L'Encéphale* 44, S30–S33 (2018).
107. van der Markt, A. *et al.* Testing a clinical staging model for bipolar disorder using longitudinal life chart data. *Bipolar Disord* 21, 228–234 (2019).
108. Kapczinski, F. *et al.* Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand* 130, 354–363 (2014).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le Bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4)

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Claire Elkael

Soutenue le 29 septembre 2021

TROUBLE BIPOLAIRE A DÉBUT PRÉCOCE : STADIFIER POUR MIEUX TRAITER ?

Résumé : Le trouble bipolaire constitue un enjeu majeur de santé publique, devant sa fréquence et la morbidité associée. Si certains sous-types sont aujourd'hui bien identifiés (comme le type 1 ou 2 par exemple), nous sommes encore confrontés à une hétérogénéité clinique très importante. Les patients déclarant un trouble bipolaire de manière précoce (soit environ avant 21 ans), semblent présenter des caractéristiques cliniques qui leur sont propres, et constituer un groupe plus homogène. On observe ainsi plus d'antécédents familiaux de trouble de l'humeur, des caractéristiques cliniques plus sévères, et des comorbidités plus importantes chez ces sujets. Paradoxalement, il semblerait que ces patients soient pris en charge plus tardivement, avec une tendance à une errance diagnostique initiale. A ce jour, nos stratégies diagnostiques s'appuient sur des classifications catégorielles comme le DSM 5 ou la CIM 11, ce qui présente plusieurs intérêts, notamment une objectivité et une portée internationale. En revanche, ces classifications ne permettent pas de prendre en compte la dimension progressive de la maladie. La stadification ou staging est une méthode de classification construite sur la distinction de différents stades de la maladie, allant d'un stade prémorbide ou prodromal, jusqu'à un stade où la maladie est bien installée, chronique et plus résistante. Ces stades sont déterminés par des caractéristiques cliniques, biologiques et de neuro-imagerie. Cette méthode pourrait ainsi être une piste pour pallier aux limites des classifications catégorielles, à la fois chez les sujets déclarant un trouble bipolaire précocement, mais aussi se révéler généralisable à l'ensemble des patients vivant avec ce trouble. Ce modèle constituerait donc un champ de recherche prometteur pour l'avenir.

Mots clés : trouble bipolaire, âge de début précoce, staging.

Discipline administrative : Psychiatrie

Directeur de thèse : Docteur Sébastien Gard

UFR DES SCIENCES MEDICALES, UNIVERSITE DE BORDEAUX

146, rue Léo Seignat 33076 BORDEAUX CEDEX