



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2021

N°

Identification des sujets à risque et intervention précoce dans le trouble bipolaire

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le
Jeudi 10 Juin 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Charlène ROGER
Née le 18 Juillet 1992
à Chalon-sur-Saône

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2021

N°

Identification des sujets à risque et intervention précoce dans le trouble bipolaire

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

Jeudi 10 Juin 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Charlène ROGER
Née le 18 Juillet 1992
à Chalon-sur-Saône

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Benoit TROJAK

Membres : Professeur Bernard BONIN

Professeur Irène FRANCOIS-PURSSELL

Docteur Ophélie GRANON

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au président du jury :

Monsieur le Professeur Benoit TROJAK

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie. Je vous remercie également pour votre enseignement pendant l'internat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Bernard BONIN

C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. J'ai pu apprécier vos qualités pédagogiques, et l'enthousiasme et la passion avec lesquelles vous exercez la psychiatrie au cours de mes stages dans votre service. Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement pendant l'externat et l'internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma considération et de ma gratitude.

Madame le Professeur Irène FRANCOIS-PURSSELL

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail. J'ai eu la chance de réaliser mon premier stage d'externat dans votre service et d'apprécier vos qualités professionnelles. Soyez assurée de ma considération et de ma gratitude.

À ma directrice de thèse :

Madame le Docteur Ophélie GRANON

Merci de m'avoir fait confiance pour la rédaction de ce travail. Merci pour ton engagement, ta disponibilité, ta bienveillance, ta rigueur et la pertinence de tes corrections minutieuses. Tes conseils m'ont été précieux tout au long de ce travail. Ton savoir, tes compétences, ton enthousiasme pour ton métier et ton engagement auprès de tes patients sont un exemple pour moi. Je n'aurai pas pu rêver meilleure directrice pour me guider dans ce travail. Sois assurée de ma sincère reconnaissance.

Je tiens également à remercier tous les médecins et toutes les équipes de soins qui m'ont accompagnée et formée tout au long de mon internat. Ma reconnaissance va en particulier aux équipes de Sevrey et de Montceau les Mines.

Merci au Dr BRUN et au Dr DUMITRU ainsi que l'équipe de Bengali, qui m'ont accueillie pour mon premier semestre.

Merci au Dr VALCU, au Dr GILLARD et à toute l'équipe de Lavande, c'était une joie de travailler avec vous tous.

Merci au Dr ROD, au Dr LABOUTIERE et à toute l'équipe de psychiatrie de liaison du CH de Montceau les Mines. Jacques, Jean-Jacques, Isabelle, Marie-Laure, Julie, Angéline et François, vous me manquez, j'espère vous revoir vite !

Merci au Dr SCHNEIDER et à toute l'équipe du CMP de Montceau les Mines. Quelle chouette année passée à vos côtés ! J'espère que sur mon futur lieu de travail il y aura aussi des bonnes bouffes une fois par semaine :) Et j'espère aussi qu'on pourra se revoir vite.

Merci à toute l'équipe du SMPR pour ce stage bien particulier mais très enrichissant.

Merci au Dr PINGAUD, chef de pôle de pédopsychiatrie du CHS La Chartreuse, dont les qualités et les valeurs m'ont inspirée.

En bref, un grand merci à tous de m'avoir fait partager vos expériences et vos connaissances, et de m'avoir permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

À mes parents, pour tout votre soutien, votre écoute, vos conseils et vos encouragements, pour m'avoir poussé quand j'en avais besoin. Je n'en serai pas là sans vous, je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Je vous aime. Avec le bro', on a quand même bien de la chance d'avoir des parents comme vous !

À Clément, déjà merci pour la mise en page haha ! Et puis pas que bien sûr ! Aussi loin que je me souviens, tu as toujours été disposé à m'apporter ton aide. Ça a commencé avec les devoirs, bon nombre de DM de math n'auraient pas été rendus sans ton aide... et ça continue avec mes écrits de médecine. Merci d'être là pour moi. Ton parcours est un exemple pour moi et me pousse à m'améliorer. T'es mon grand frère préféré ! Je te souhaite le meilleur.

À mes grands-parents, pour leur gentillesse, leur bienveillance et leur tendresse.

À Laure, merci pour tes réponses à mes questions. Je suis ravie de t'accueillir dans la famille ;)

À Clara, quelle chance de pouvoir te compter parmi mes amies. Tu as toujours su que j'y arriverai et tu as toujours cru en moi. Merci pour ton soutien, notamment en première année de médecine où tu m'as emmenée au Byron Bay tous les lundis soirs. Que de souvenirs partagés avec toi, que de fous rires... Je n'ai jamais autant rigolé avec quelqu'un qu'avec toi !
Merci d'être comme tu es <3

À Angélique, ma Gégé, mon poussin. Te rencontrer en deuxième année de médecine a illuminé ma vie (sisi). On a affronté toute cette galère ensemble, on s'est soutenue, tu m'as même fait rencontrer l'amour... Que de bons souvenirs avec toi. Je ne peux que te remercier. Merci d'avoir été là et merci pour ton amitié. Tu comptes beaucoup pour moi (cœur cœur).

À Justine, qui a toujours les yeux qui sentent le *** et c'est pour ça qu'on l'aime ! C'est grâce à Gégé si on s'est rencontrée (je peux aussi la remercier pour cela). On a partagé pleins de choses pendant ces années d'études (des heures de travail, des heures de soirées ^^). C'est toujours un plaisir de te retrouver et de partager des moments avec toi.

À Maud, tu n'as jamais douté de mes capacités, tu m'as toujours encouragée et je t'en remercie. Vivement qu'on puisse se revoir et découvrir ou redécouvrir des petits restau !

Aux belles rencontres de l'internat, de Sevrey et d'ailleurs : Lorraine, Thomas, Julie et Florine (merci pour ces soirées bouffe, à quand la prochaine !?), Marie-Sophie (une belle rencontre de l'externat plutôt :)), Clélia, Maud, Nela, Matthieu, François, Sarah, Loïc, Chérine, Stéphanie, Mounir, Victor, Inès, Anne-Clémence, Sharmine, Irene...

À tout le p'tit monde que j'ai rencontré grâce à l'équitation et avec qui j'ai partagé de très bons moments depuis le début de mes études (et il y en aura d'autres !) : Charlotte, Léa, Éric, Noëlle, Alice, Marie-Jo...

À mes anciennes coloc', Marion, Tiphaine et Gwennola qui m'ont accompagnée pendant ces années d'études.

À Mélanie. On a pris des chemins séparés mais on ne sait pas ce que l'avenir réserve. Merci pour ton soutien pendant mon externat. Je n'oublie pas tous nos repas au RU, toutes nos discussions, toutes nos soirées...

À Muriel. Je ne pouvais pas ne pas vous remercier dans ce travail. C'est également grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui et si je suis aussi épanouie dans mon travail.

Et enfin, au kiki de tous les kikis, mon ptit chat d'amour, mon biboodou. Je pense que cette thèse ferait une page de plus si j'écrivais tous tes surnoms... Que dire !? Je me demande toujours ce que je ferai sans toi. Alors oui, « plein de choses » mais ça n'aurait pas la même saveur si tu n'étais pas là. Déjà, je pense que sans toi je ne passerai pas ma vie dans les miettes (loooool). Tu m'apportes tellement depuis toutes ces années, tu as toujours été là pour moi, toujours à m'encourager et à croire en moi. Merci pour ta patience. Merci d'avoir été là, merci d'être là. C'est incroyable ce qu'un si petit être peut apporter ! ^^ Je t'aime grand comme ça \o/ _o_

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	18
1. Avant le premier épisode (hypo)maniaque : stades précoces, marqueurs de risque et vulnérabilité	20
1.1. Vulnérabilité et facteurs de risque	20
1.1.1. Difficultés et enjeux de l'identification des facteurs de risque	20
1.1.2. Interactions gène-environnement	20
1.1.3. Facteurs de vulnérabilité génétique	21
1.1.4. Facteurs de risque environnementaux	23
1.1.4.1. Facteurs prénataux et périnataux	23
1.1.4.2. Facteurs postnataux	24
1.2. Manifestations précoces du trouble bipolaire : prodromes, formes atténuées et à (haut) risque.....	26
1.2.1. Définition des prodromes	26
1.2.2. Types d'études utilisés pour caractériser les stades précoces	28
1.2.3. Identification des groupes à risque de développer un trouble bipolaire.....	29
1.2.3.1. Descendants sains de patients atteints de trouble bipolaire	29
1.2.3.2. Symptomatologie atténuée et troubles du spectre bipolaire	33
1.2.3.3. Trouble dépressif	36
1.2.3.4. Comorbidités.....	37
1.2.3.5. Individus à ultra-haut risque de trouble psychotique : peuvent-ils être considérés comme un groupe à risque de trouble bipolaire ?.....	39
1.2.4. Étude des prodromes	43
1.2.4.1. Études rétrospectives de sujets bipolaires.....	43
1.2.4.2. Différenciation entre les prodromes du trouble bipolaire et les prodromes de la schizophrénie	48
1.3. Outils d'identification des sujets à haut risque de développer un trouble bipolaire	50
1.3.1. Critères <i>Bipolar At-Risk</i>	51
1.3.2. Critères <i>Bipolar At Risk States</i> et <i>Semistructured Interview for Bipolar At Risk States</i>	55
1.3.3. <i>Early Phase Inventory for Bipolar Disorders</i>	58
1.3.4. <i>Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective</i>	61
1.3.5. <i>Bipolar Prodrome Symptom Scale-Abbreviated Screen for Patients</i>	62
2. Quelles prises en charge apporter dans les stades précoces ?.....	65
2.1. L'intervention précoce a-t-elle sa place dans le trouble bipolaire ?	65
2.1.1. Notions de prévention et apports de l'intervention précoce en santé mentale	65
2.1.2. Justifications de l'intervention précoce dans le trouble bipolaire	67
2.1.2.1. Le retard au diagnostic.....	67

2.1.2.2.	Les erreurs diagnostiques	67
2.1.2.3.	Les comorbidités.....	68
2.1.2.4.	La progression de la maladie	69
2.1.3.	Les risques et les limites de l'intervention précoce.....	71
2.1.4.	Définir des cibles de l'intervention précoce dans le trouble bipolaire : apport du <i>staging</i> clinique	73
2.1.4.1.	Présentation du concept et intérêts	73
2.1.4.2.	Exemples de modèles de <i>staging</i> proposés dans le trouble bipolaire	75
2.2.	Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses	77
2.2.1.	Objectifs de l'intervention précoce chez les jeunes à risque de transition vers un trouble bipolaire	77
2.2.2.	Place des médicaments en prévention d'un premier épisode (hypo)maniaque.....	78
2.2.3.	Interventions non médicamenteuses dans les stades précoces du trouble bipolaire	80
2.2.3.1.	Thérapies cognitivo-comportementales.....	80
2.2.3.2.	Psychoéducation	81
2.2.3.3.	Thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux.....	81
2.2.3.4.	Thérapies familiales.....	82
2.2.3.5.	Remédiation fonctionnelle.....	82
2.2.3.6.	Méditation de pleine conscience.....	83
2.2.4.	Résultats des essais cliniques chez les sujets à risque de développer un trouble bipolaire.....	83
2.2.4.1.	Traitements pharmacologiques.....	83
2.2.4.2.	Interventions psychosociales	85
2.2.4.3.	Synthèse et commentaires.....	89
2.2.5.	Interventions proposées en fonction du stade clinique selon le modèle de <i>staging</i>	91
3.	Discussion : vers une nouvelle vision de la symptomatologie émergente.....	93
3.1.	Limites des classifications diagnostiques actuelles en psychiatrie	93
3.2.	Émergence des pathologies psychiatriques.....	94
3.2.1.	Symptomatologie aspécifique	94
3.2.2.	Exemple des critères « ultra-haut risque » de transition psychotique	96
3.2.3.	Vers une évolution des critères « ultra-haut risque »	97
3.3.	Approches transdiagnostiques	98
3.3.1.	Quelles définitions donner à une conceptualisation transdiagnostique ?.....	98
3.3.2.	Identification de populations à haut risque de développer une pathologie psychiatrique par une approche transdiagnostique.....	99
3.3.3.	Modèle de <i>staging</i> clinique transdiagnostique	103
3.3.4.	Nouveaux modèles transdiagnostiques de conceptualisation de la psychopathologie.....	109
3.3.4.1.	Nouvelles approches de classification des pathologies psychiatriques	109
3.3.4.2.	Approches de « prédiction dynamique »	112

3.4. Nouvelles approches de santé mentale pour les jeunes	117
3.4.1. Enjeux et modèles de soins de santé mentale pour les jeunes.....	117
3.4.2. Vers des services de soins adaptés à l'approche transdiagnostique, l'exemple des <i>headspace</i>	118
3.4.3. Interventions transdiagnostiques chez les jeunes à risque de troubles psychiatriques graves	122
CONCLUSION	125
BIBLIOGRAPHIE	127
ANNEXES	149
Annexe 1 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I selon le DSM-5.....	149
Annexe 2 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type II selon le DSM-5	150
Annexe 3 : Critères diagnostiques du trouble cyclothymique selon le DSM-5	152
Annexe 4 : Critères diagnostiques de l'« autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié » selon le DSM-5.....	153
Annexe 5 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire ou apparenté non spécifié selon le DSM-5	154
Annexe 6 : <i>Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale–Prospective</i> (BPSS-P), Correll et al.....	155
Annexe 7 : <i>Bipolar Prodrome Symptom Scale-Abbreviated Screen for Patients</i> (BPSS-AS-P), Van Meter et al.	156
Annexe 8 : <i>Research Domain Criteria</i> (RDoC), Insel et al.	157

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Critères BAR, Bechdolf et al.	53
Tableau 2 - Critères BARS, Fusar-Poli et al.	57
Tableau 3 - Modèle de <i>staging</i> selon McGorry et al.	75
Tableau 4 - Modèle de <i>staging</i> selon Berk et al.	76
Tableau 5 - Modèle de <i>staging</i> selon Kapczinski et al.	77
Tableau 6 - Critères CHARMS, Hartmann et al.	100

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Émergence d'un trouble bipolaire chez les descendants de parents bipolaires, Duffy et al.	32
Figure 2 - Nouveaux critères transdiagnostiques, les CHARMS, dans le contexte de <i>staging</i> clinique, McGorry et al.	101
Figure 3 - Paradigme des critères UHR de transition psychotique dans le contexte de <i>staging</i> clinique, McGorry et al.	102
Figure 4 - Illustration d'un modèle de <i>staging</i> transdiagnostique, Hartmann et al.	104
Figure 5 - La classification HiTOP, Kotov et al.	111
Figure 6 - Phases de l'apparition d'un trouble psychiatrique selon la théorie des réseaux, Borsboom	113
Figure 7 - Modélisation de l'apparition de troubles psychiatriques par une approche de systèmes dynamiques, Nelson et al.	115

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HTT : transporteur de la sérotonine

AD : *Affective Disorder*

ANK3 : ankyrine 3

AP : *Affective Psychoses*

APS : *Attenuated Psychotic Symptoms*

ARMS : *At Risk Mental State*

ARNTL : *Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like*

BAR : *Bipolar At-Risk*

BARS : *Bipolar At Risk States*

BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

BD-NOS : *Bipolar Disorder Not Otherwise Specified*

BLIPS : *Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*

BP : *BiPolar disorder*

BPRS : *Brief Psychiatric Rating Scale*

BPSS-AS-P : *Bipolar Prodrome Symptom Scale-Abbreviated Screen for Patients*

BPSS-P : *Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective*

BPSS-R : *Bipolar Prodrome Symptom Scale-Retrospective*

BrPsy : *Brief Psychotic disorder*

BSDS : *Bipolar Spectrum Diagnostic Scale*

CAARMS : *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*

CACNA1C : *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C*

CGI-I : *Clinical Global Impression-Improvement score*

CHARMS : *Clinical High At-Risk Mental State*

CHR : *Clinical High Risk*

CIM : *Classification Internationale des Maladies*

CMV : *CytoMégaloVirus*

COMT : *Catéchol-OMéthylTransférase*

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EOSSD : *Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorder*

EPIbipolar : *Early Phase Inventory for Bipolar Disorders*

GAF : *Global Assessment of Functioning*, échelle d'évaluation globale du fonctionnement

GRD : *Genetic Risk and Deterioration syndrome*

GWAS : *Genome-Wide Association Studies*

HCL-32 : *Hypomania Checklist*

HiTOP : *Hierarchical Taxonomy of Psychopathology*

IMC : *Indice de Masse Corporelle*

IP : *Intervention Précoce*

ISRS : *Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine*

MBCT : *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*

MDQ : *Mood Disorder Questionnaire*

ODZA : *teneurin 4*

PsyNOS : *Psychotic disorder Not Otherwise Specified*

RDoC : *Research Domain Criteria*

SCID : *Structured Clinical Interview for DSM*

SEP : *Sclérose En Plaques*

SIBARS : *Semistructured Interview for Bipolar At Risk States*

SIPS : *Structured Interview for Prodromal Syndromes*

SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*

SOFAS : *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*

SP : *Schizophrenic Psychoses*

SZ/SCZ : *Schizophrenia*

TCC : *Thérapies Cognitivo-Comportementales*

TDAH : *Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité*

TIPARS : *Thérapie InterPersonnelle et Aménagement des Rythmes Sociaux*

UHR : *Ultra High Risk, ultra-haut risque*

UP : *Unified Protocol for the Treatment of Emotional Disorder*

YMRS : *Young Mania Rating Scale*

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique sévère, chronique et épisodique caractérisée par des variations d'humeur pathologiques. L'évolution du trouble bipolaire consiste en une alternance d'épisodes thymiques maniaques, hypomaniaques, dépressifs ou mixtes. En fonction des épisodes présentés, on identifie le trouble bipolaire de type I, le trouble bipolaire de type II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire autre ou apparenté spécifié, et le trouble bipolaire ou apparenté non spécifié (1). La survenue d'un épisode maniaque caractérise le trouble bipolaire de type I. Les sujets atteints d'un trouble bipolaire de type I présentent souvent, au cours de leur vie, des épisodes dépressifs caractérisés mais ceux-ci ne sont pas nécessaires au diagnostic. Le trouble bipolaire de type II est diagnostiqué chez une personne ayant présenté au moins un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif caractérisé. Le trouble cyclothymique correspond à l'alternance de symptômes dépressifs et hypomaniaques sur des périodes distinctes, pendant au moins 2 ans ; ces symptômes ne répondant jamais aux critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque ou dépressif caractérisé. Dans le trouble bipolaire ou apparenté (non) spécifié, des troubles thymiques sont présents, ils entraînent une détresse et/ou une altération du fonctionnement mais ils ne répondent à aucun critère diagnostique de l'un des troubles précédemment cités. Il s'agit par exemple d'épisodes hypomaniaques seuls, d'épisodes hypomaniaques insuffisants en durée ou en sévérité avec un épisode dépressif caractérisé ou une cyclothymie de courte durée (1).

La prévalence sur la vie entière du trouble bipolaire de type I est estimée à 0,6 % (prévalence annuelle : 0,4 %), celle du trouble bipolaire de type II est estimée à 0,4 % (prévalence annuelle : 0,3 %) et celle de l'ensemble des troubles bipolaires est estimée à 2,4 % (prévalence annuelle : 1,5 %) (2). L'âge moyen d'apparition des troubles bipolaires se situe au début de la vingtaine, en moyenne entre 15 et 24 ans. En survenant dans les années les plus vulnérables et les plus déterminantes, les troubles bipolaires sont associés à une morbidité importante, ainsi qu'à une altération conséquente du fonctionnement psychosocial. En effet, ce sont l'une des principales causes d'invalidité dans le monde chez les jeunes et les personnes en âge de travailler, et ils sont associés à des taux élevés de mortalité prématurée due à la fois au suicide et à des comorbidités somatiques (3). Environ 25 % des personnes atteintes de trouble bipolaire font au moins une tentative de suicide. Les patients ont un risque de mourir par suicide 20 à 30 fois plus élevé que la population générale (4). Enfin, on estime que ce trouble réduit l'espérance de vie de 10 ans (5).

Du fait de leur nature et de leur évolution complexes, il s'écoule généralement plusieurs années avant que le diagnostic de trouble bipolaire ne soit établi et que des soins adaptés ne soient instaurés, ce qui contribue à aggraver la détresse des sujets atteints et le pronostic de la maladie. En effet, plusieurs modes d'entrée dans la maladie ont été observés (par exemple, récurrence d'épisodes dépressifs caractérisés avant un premier épisode (hypo)maniaque ou épisode maniaque d'emblée) et cette hétérogénéité contribue au retard à une prise en charge optimale. De plus, on a longtemps considéré que les périodes inter-épisodes sont libres de tout symptôme avec un retour au fonctionnement antérieur. Cependant, malgré une rémission

syndromique grâce à un traitement approprié, il peut persister des symptômes entre les épisodes ainsi que des déficits cognitifs et un faible fonctionnement psychosocial (6).

Ces données alertent sur la nécessité d'améliorer la prise en charge des troubles bipolaires, notamment en agissant au plus tôt dans l'évolution de la maladie, afin de limiter ou de prévenir les complications et améliorer le pronostic. Cela passe par le diagnostic précoce des sujets développant la maladie et l'identification précoce des sujets à risque de la développer. Ces approches de détection et d'intervention précoces ont été appliquées aux personnes souffrant de troubles psychotiques et ont démontré leur intérêt. L'observation d'une phase prodromique précédant un premier épisode psychotique a permis d'élaborer, il y a plus de 20 ans, des critères validés pour identifier les individus en demande de soins qui sont à « ultra-haut risque » de transition psychotique (7). L'identification des personnes les plus à risque de développer un trouble psychotique permet de leur proposer des mesures thérapeutiques visant à prévenir, ou au moins à retarder la transition psychotique. L'intervention précoce a aussi l'objectif de réduire le retard diagnostique et thérapeutique, en détectant et en traitant le premier épisode psychotique le plus tôt possible, afin d'éviter la progression de la maladie, d'améliorer le pronostic et la qualité de vie. En effet, il a été démontré qu'une intervention précoce dans les troubles psychotiques est essentielle pour maximiser la réponse thérapeutique, réduire l'impact du processus pathologique sous-jacent sur le fonctionnement, et minimiser le développement de complications et de handicaps (8).

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux stratégies de détection et d'intervention précoces dans les troubles bipolaires, principalement autour de deux questions. Nous nous sommes demandé s'il est possible, sur le modèle des travaux de recherche réalisés dans les troubles psychotiques, d'identifier de manière fiable les individus symptomatiques à haut risque de développer un trouble bipolaire. Existe-t-il des critères ou des outils permettant de définir un état à « ultra-haut risque » de développer un trouble bipolaire ? Nous nous sommes également interrogé sur la place de l'intervention précoce dans le trouble bipolaire. Premièrement, compte tenu des complexités associées à l'apparition et à l'évolution du trouble bipolaire, existe-t-il une place pour l'intervention précoce dans cette pathologie ? Et deuxièmement, dans un objectif de réduction de la morbidité et de la mortalité, quelles prises en charge peut-on envisager dans les stades précoces des troubles bipolaires (avant le premier épisode (hypo)maniaque), chez les sujets symptomatiques à risque ?

1. AVANT LE PREMIER EPISODE (HYPO)MANIAQUE : STADES PRECOCES, MARQUEURS DE RISQUE ET VULNERABILITE

1.1. Vulnérabilité et facteurs de risque

1.1.1. Difficultés et enjeux de l'identification des facteurs de risque

Le trouble bipolaire est une maladie multifactorielle à l'étiologie complexe. La connaissance des facteurs de risque potentiels permet aux cliniciens d'identifier les patients qui sont plus susceptibles de développer ce trouble (3). Un facteur de risque, contrairement à un marqueur de risque, implique un lien de causalité avec la maladie, et non une simple corrélation, et doit satisfaire plusieurs critères différents, dont la prédiction de l'apparition de la maladie, la réponse au traitement, la spécificité et la plausibilité biologique. La correction d'un facteur de risque réduit le risque de développer la maladie (9,10). Les facteurs de risque ne sont pas des manifestations précoces du trouble ; il s'agit d'attributs démographiques, de caractéristiques familiales ou d'événements de vie qui, soit ont été observés rétrospectivement comme étant plus fréquents dans l'histoire de vie des sujets qui présenteront plus tard un trouble bipolaire, soit ont prouvé prospectivement qu'ils conféraient un risque plus élevé de développer ce trouble (11). Bien que de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux aient été identifiés, le risque attribuable (c'est-à-dire la différence entre le risque d'un événement dans le groupe exposé et non exposé, en d'autres termes, la proportion de cas qui seraient évités si l'exposition au facteur de risque était éliminée) est souvent faible. La plupart des facteurs de risque ne sont pas spécifiques au trouble bipolaire mais associés à plusieurs pathologies psychiatriques, et les résultats des études sont souvent contradictoires. En somme, l'incapacité à identifier la temporalité de la relation, l'absence d'un mécanisme biologique clair et la nature non spécifique de nombreux facteurs de risque signifient que la causalité est difficile à établir chez un patient donné (3). Les données disponibles pour évaluer pleinement la validité de ces facteurs de risque sont donc limitées. Par conséquent, les facteurs de risque non héréditaires exposés ci-dessous doivent être considérés comme provisoires dans l'attente de preuves supplémentaires (9,10).

1.1.2. Interactions gène-environnement

Une interaction gène-environnement concerne la capacité du génotype d'une personne à moduler la façon dont elle réagit à des stimuli environnementaux spécifiques, c'est-à-dire que la sensibilité de la personne à un facteur environnemental peut fluctuer, en fonction des mécanismes de vulnérabilité ou de résilience déterminés par le génotype (9,12).

Plusieurs modèles ont été proposés pour la compréhension des interactions gène-environnement. Le plus ancien et le plus courant est connu sous le nom de « modèle vulnérabilité-stress », selon lequel le génotype d'un sujet est censé conférer une plus grande susceptibilité à un événement négatif de la vie, en fonction de son seuil de vulnérabilité, qui est propre à chaque individu. En d'autres termes, les traits biologiques ou génétiques

(vulnérabilité) interagissent avec les influences environnementales (stress), prédisposant les individus à développer certains troubles. Selon ce modèle, les variantes génétiques sont considérées comme protectrices ou conférant un risque. Les personnes présentant la variante à risque développeront un trouble lorsqu'elles seront exposées à l'adversité, tandis que celles présentant la variante protectrice ne développeront pas le trouble lorsqu'elles seront exposées au même environnement négatif (13). Ainsi, ce modèle formule une relation linéaire entre l'exposition au stress et les troubles psychiques.

Un avantage évident des études sur les interactions gène-environnement est la capacité potentielle à identifier les sujets qui sont plus susceptibles de développer la maladie face à des stimuli environnementaux connus. En outre, une meilleure compréhension des interactions gène-environnement devrait se traduire à terme par des traitements plus ciblés (si l'on considère la possibilité d'utiliser le génotype d'un individu). Ces études permettent également d'identifier les environnements « toxiques » et les sujets qui seraient plus à risque lorsqu'ils y sont exposés. Cela offre la possibilité de mettre en place des interventions préventives axées sur la modification de ces environnements afin de prévenir l'interaction gène-environnement néfaste pouvant se produire (13).

1.1.3. Facteurs de vulnérabilité génétique

De nombreuses études familiales et de jumeaux ont montré que la génétique joue un rôle très important dans le trouble bipolaire. La vulnérabilité génétique est l'un des facteurs de prédisposition les plus importants pour le trouble bipolaire (14). Les antécédents familiaux de trouble bipolaire constituent donc l'un des facteurs de risque les plus solides de ce trouble (15). Plus précisément, on sait que la concordance entre jumeaux monozygotes est élevée (40-70 %) (14) et l'héritabilité de ce trouble, c'est-à-dire le degré auquel la maladie peut être attribuée à des facteurs génétiques héréditaires (généralement évaluée dans des études de jumeaux), est très élevée, estimée à 70-80 % (12,16). L'écart d'héritabilité observé entre les jumeaux monozygotes serait sous-tendu au moins en partie par les interactions gène-environnement (13,14).

La compréhension des facteurs génétiques contribuant aux symptômes spécifiques du trouble bipolaire est cruciale pour améliorer le diagnostic et la prévention. Un diagnostic précoce et fiable de la maladie permettrait d'intervenir en temps utile et de prévenir une évolution défavorable. Un des plus grands obstacles à surmonter pour comprendre la génétique du trouble bipolaire est l'hétérogénéité phénotypique qui existe entre les individus. Les personnes atteintes de trouble bipolaire varient en termes d'âge au moment de l'apparition du trouble, de l'épisode d'humeur prédominant (c'est-à-dire dépressif, maniaque ou mixte), du degré d'altération du fonctionnement circadien, de la fréquence des épisodes d'humeur, du niveau d'atteintes cognitives et du degré de rémission entre les épisodes (17).

De nombreuses stratégies ont été utilisées pour identifier les gènes impliqués dans le trouble bipolaire, comme les approches par gènes candidats, les études de liaison ou, plus récemment, les études d'association à l'échelle du génome. Les premières étaient basées sur la fonction du

gène et se limitaient le plus souvent à un petit nombre de polymorphismes communs, connus pour avoir un effet fonctionnel sur les propriétés des molécules. Ces études étaient souvent limitées à un petit échantillon et n'exploraient pas l'influence d'autres variantes du gène. Cela a souvent donné lieu à des résultats faussement positifs qui n'ont pas été reproduits dans des cohortes indépendantes (18). Néanmoins, des résultats cohérents et des méta-analyses significatives ont rapporté une association entre les polymorphismes situés dans les gènes codant pour le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), la catéchol-Ométhyltransférase (COMT), le transporteur de la sérotonine (5-HTT) et le trouble bipolaire. De telles associations ont également été trouvées pour d'autres troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, la dépression unipolaire et les troubles du comportement alimentaire (18–20). Les récentes améliorations technologiques ont permis de réaliser des études d'association à l'échelle du génome (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS) sur de grands groupes de patients et de témoins. Ces stratégies, qui consistent à comparer les fréquences alléliques entre patients et témoins pour des milliers de polymorphismes d'un seul nucléotide (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) couvrant le génome, nécessitent des cohortes de milliers de sujets afin d'atteindre le seuil de signification statistique à l'échelle du génome, ainsi que des cohortes indépendantes pour la réplication et la validation des résultats (18). Des méta-analyses de ces études d'association pangénomiques ont été réalisées et plusieurs loci candidats pour le risque de trouble bipolaire ont été identifiés, par exemple dans CACNA1C (sous-unité alpha 1C du canal calcique dépendant du voltage de type L), ANK3 (ankyrine 3, qui a un rôle clé dans la motilité, l'activation, la prolifération et le contact des cellules, également connue pour moduler l'activité des canaux sodiques neuronaux) (14,18–20), ARNTL (impliqué dans la régulation des rythmes circadiens) (18,21) et ODZ4 (protéine transmembranaire teneurine 4, qui a un rôle central dans la régulation de la connectivité neuronale et synaptique et la myélinisation des axones) (14,22). Le locus CACNA1C a également été associé à la schizophrénie (17,18). Le locus ODZ4 est associé avec les troubles du spectre autistique, le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), le trouble dépressif caractérisé et la schizophrénie (22).

Néanmoins, les tailles d'effet pour la plupart des gènes de susceptibilité sont faibles, les résultats sont souvent contradictoires et le pouvoir discriminant est insuffisant pour une utilité clinique. Les résultats soulignent l'incapacité à identifier un marqueur génétique discriminant, robuste et à pénétrance élevée. Ils indiquent donc qu'il n'existe pas de gène candidat ou de modification épigénétique qui puisse agir comme marqueur fiable du risque de trouble bipolaire. De plus, il existe relativement peu d'études qui ont tenté d'identifier des gènes candidats chez des individus évalués de manière prospective depuis une phase asymptomatique jusqu'à un trouble bipolaire manifeste. L'hypothèse avancée est que la signature génétique du risque de trouble bipolaire sera une combinaison de plusieurs gènes impliqués dans des processus physiologiques disparates identifiés comme anormaux dans le trouble bipolaire (21,23). Il est peu probable qu'un seul gène de susceptibilité au trouble bipolaire soit spécifique, cependant, on peut prévoir que la susceptibilité génétique au trouble bipolaire se chevauchera avec d'autres maladies neuropsychiatriques complexes (par exemple, la schizophrénie) et somatiques (par exemple, les troubles inflammatoires) (21).

1.1.4. Facteurs de risque environnementaux

Les effets des facteurs environnementaux sur l'augmentation du risque de trouble bipolaire dépendent de la période d'exposition de l'individu (période prénatale, périnatale ou postnatale), de la durée et de la fréquence de l'exposition environnementale, et du degré de vulnérabilité présenté par l'individu. Une grande variabilité est observée dans les résultats des expositions aux facteurs de risque environnementaux identifiés. Cette variabilité, comme nous l'avons vu précédemment, est probablement médiée par l'interaction avec des facteurs génétiques (13).

1.1.4.1. Facteurs prénataux et périnataux

Les infections virales prénatales ont été impliquées dans un certain nombre de maladies psychiatriques, y compris la bipolarité. Une récente revue de la littérature (24) a examiné les associations entre la bipolarité et 10 agents infectieux. Les résultats entre les études étaient généralement contradictoires et aucune association n'a été trouvée pour le virus Epstein-Barr, l'herpès virus humain type 6 ou le virus varicelle-zona. Cinq des onze études portant sur le cytomégalovirus (CMV) ont trouvé une association entre les niveaux d'anticorps et la bipolarité. Deux études ont trouvé une association entre l'infection maternelle par la grippe et la bipolarité avec caractéristiques psychotiques (25), bien que d'autres études n'aient trouvé aucune association. Les études présentent de grandes limitations méthodologiques, par conséquent, les preuves de l'infection virale maternelle en tant que facteur de risque de bipolarité restent faibles dans l'ensemble. Cependant, il existe des preuves plus solides d'une association entre la bipolarité et la séropositivité pour l'infection à *Toxoplasma gondii*, même si les études évaluant cette association ne sont pas prospectives et contiennent une incertitude quant au moment de survenue de l'infection. L'infection à *T. gondii* aurait une relation avec le développement d'autres pathologies psychiques et causerait des changements dans le métabolisme de la dopamine (3). Les infections virales ou parasitaires activent les voies inflammatoires, provoquant la libération de divers marqueurs pro-inflammatoires tels que les cytokines. Cette altération des réponses inflammatoires pourrait être l'un des mécanismes physiopathologiques expliquant l'apparition des troubles bipolaires (3,13,25). En général, l'exposition prénatale à une infection est considérée comme un facteur de vulnérabilité non spécifique pour les troubles neurodéveloppementaux en général (26).

Les preuves concernant d'autres expositions prénatales telles que le tabagisme maternel et les facteurs de stress psychologique sévère pendant la grossesse sont contradictoires, et seul un petit nombre d'études se sont penchées sur ces facteurs (3,13). Les complications obstétricales ont suscité de l'intérêt en tant que facteur de risque de développement ultérieur de la bipolarité, mais une méta-analyse n'a trouvé aucune preuve significative de cette association (27) et les patients bipolaires étaient moins susceptibles d'avoir connu des complications obstétricales que ceux atteints de schizophrénie. Une revue systématique (25) a identifié des études prospectives suggérant que la grande prématurité (moins de 32 semaines d'aménorrhée) et la prématurité moyenne (32-36 semaines d'aménorrhée) confèrent un risque significatif de développer un trouble bipolaire.

Le rôle de la naissance en milieu urbain ou du mois/de la saison de naissance n'est pas clairement établi, avec des résultats contradictoires selon les études (9,28,29).

En général, les preuves que les facteurs pré et périnataux constituent un facteur de risque indépendant de développer un trouble bipolaire sont relativement faibles et contradictoires, et ces facteurs semblent conférer un risque plus élevé de développer d'autres troubles psychiatriques, comme la schizophrénie (27). Les preuves de l'infection par *T. gondii* sont plus substantielles, tandis que les infections maternelles par le CMV et la grippe méritent d'être étudiées plus avant quant à leurs associations avec la bipolarité (3).

1.1.4.2. Facteurs postnataux

L'enfance est une période de vulnérabilité accrue aux facteurs environnementaux en raison de la maturation continue du système nerveux central (13).

La maltraitance pendant l'enfance est un facteur de risque environnemental bien étudié, avec des preuves qu'elle confère un risque de développement ultérieur de la bipolarité, bien qu'elle soit également associée à des troubles du comportement et à d'autres pathologies psychiatriques. Des associations significatives ont été retrouvées entre le développement des troubles bipolaires et la maltraitance physique, sexuelle et émotionnelle pendant l'enfance, ainsi que la négligence. En plus d'être un facteur de risque, les traumatismes subis pendant l'enfance semblent être associés à de moins bons résultats thérapeutiques, avec des épisodes thymiques plus sévères et plus fréquents, une apparition plus précoce et un risque accru de suicide et de toxicomanie (13,16,25). La maltraitance pendant l'enfance augmente le risque de trouble bipolaire, peut-être par un mécanisme de sensibilisation qui entraîne une réduction durable du seuil de réactivité au stress. La nature rétrospective des études introduit la possibilité d'un biais de mémorisation concernant les difficultés infantiles (3). Il est important de noter qu'une autre hypothèse envisage la possibilité que le risque génétique de trouble bipolaire puisse conduire à une probabilité plus élevée de subir un traumatisme pendant l'enfance ; par une transmission intergénérationnelle d'expériences traumatiques, par un environnement familial altéré ou par le développement de troubles du comportement comorbides ou précédant le trouble bipolaire, menant à des attitudes parentales dysfonctionnelles (30). Des perturbations précoces, émotionnelles et affectives, dans les interactions entre les parents et leurs enfants pourraient rendre ces derniers plus susceptibles de souffrir de troubles thymiques à l'âge adulte ainsi que d'autres troubles psychiatriques. Les descendants de patients atteints de trouble bipolaire, par exemple, pourraient présenter un risque accru de troubles psychiatriques, non seulement en raison de leur risque génétique, mais aussi parce qu'ils ont connu un environnement familial plus difficile (sur le plan émotionnel et éducatif) associé à la symptomatologie parentale (13,30).

Une revue systématique (29) a identifié 4 études portant sur les événements de vie stressants précédant l'apparition du trouble bipolaire. Trois ont révélé un risque accru d'apparition dans les 6 mois suivant de tels événements. D'autres études ont soutenu l'association entre les événements de vie et l'apparition de la bipolarité. Parmi les événements de vie stressants on

trouve le suicide d'un parent au premier degré, un mariage, un divorce, une invalidité ou un chômage récents (3). D'autres événements tels que la perte précoce d'un parent et l'accouchement confèreraient un risque de bipolarité, mais pour l'accouchement, on ne sait pas si la raison de cette association est génétique, hormonale ou liée à l'accouchement en tant qu'événement de vie (29). Les événements de vie stressants semblent être associés à bien d'autres pathologies psychiatriques. Encore une fois, les limitations méthodologiques rendent difficile l'établissement d'un lien de causalité entre les événements de vie et le développement d'un trouble bipolaire (3).

La bipolarité est fréquemment comorbide avec l'abus de substances (cannabis, opiacés, cocaïne, médicaments sédatifs et alcool) (3,25). Bien que le niveau élevé de comorbidité soit indéniable, la causalité est beaucoup plus complexe à vérifier car il est souvent difficile d'établir la relation temporelle entre l'abus de substances et l'apparition de la maladie psychique (3). Il existe de plus en plus de preuves que la consommation de cannabis peut agir comme un facteur de risque pour le développement de troubles bipolaires (3,25). La consommation de cannabis serait l'un des mécanismes expliquant que les maltraitements subies pendant l'enfance se traduisent par un risque augmenté de symptômes bipolaires. En effet, une étude prospective ayant démontré un lien entre la consommation de cannabis à l'adolescence et l'hypomanie au début de l'âge adulte, rapporte que les abus physiques ou sexuels durant l'enfance sont indirectement associés à l'hypomanie par le biais d'une probabilité accrue de consommation de cannabis (31). Des études prospectives ont établi un lien entre la consommation d'opiacés et un risque accru de développer un trouble bipolaire, supérieur à celui d'autres troubles de l'humeur. Une autre étude a révélé que l'abus ou la dépendance à l'alcool et aux drogues avant l'âge de 25 ans augmente les risques de développer un trouble bipolaire ultérieur, bien que les différences entre des drogues spécifiques n'aient pas été examinées. La consommation de cocaïne a également été impliquée (3,25), bien qu'elle soit moins étudiée. Comme la consommation de stimulants peut précipiter un épisode maniaque ou engendrer des symptômes similaires, cela peut conduire à un diagnostic inapproprié de trouble bipolaire, plutôt que d'agir comme un facteur causal. Il existe d'importants facteurs de confusion dans les associations entre la bipolarité et l'abus de substances. En outre, il est prouvé que des facteurs génétiques communs confèrent un risque de développer à la fois des troubles liés à l'abus de substances et la bipolarité, tandis que la maltraitance dans l'enfance est également associée à ces deux troubles (3).

Bien que des résultats préliminaires suggèrent que le traumatisme crânien et l'épilepsie temporale peuvent augmenter le risque de trouble bipolaire, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour exclure la contribution des antécédents familiaux et la causalité inverse (9,29).

Une association probable et forte a été retrouvée entre la sclérose en plaques (SEP) et le trouble bipolaire (29). Certaines études ont suggéré que la SEP et le trouble bipolaire ont des caractéristiques physiopathologiques et cliniques qui se chevauchent. Cependant, on ne sait pas actuellement si la SEP est un précurseur/une manifestation initiale du trouble bipolaire ou inversement, ni s'il existe des facteurs de risque héréditaires et non héréditaires communs (9).

Une synthèse de revues systématiques évaluant une cinquantaine de facteurs de risque environnementaux potentiels du trouble bipolaire a retrouvé que le syndrome de l'intestin irritable est apparu comme un facteur de risque de trouble bipolaire étayé par des preuves solides ; l'asthme et l'obésité sont des facteurs de risque soutenus par des preuves convaincantes (28).

Une mauvaise alimentation et des carences nutritionnelles pourraient représenter un facteur de risque non héréditaire pour les symptômes bipolaires ainsi que pour les déficits d'attention comorbides. Des preuves émergentes issues d'études transversales et d'interventions préliminaires suggèrent que les carences en vitamines (folates) peuvent contribuer à l'étiologie et à l'évolution des troubles de l'humeur. Des essais contrôlés supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si la carence en vitamines alimentaires représente un facteur de risque non héréditaire pour le trouble bipolaire. Les carences alimentaires en acides gras oméga-3 à longue chaîne peuvent contribuer à la physiopathologie des troubles de l'humeur. L'insuffisance en acides gras oméga-3 à longue chaîne alimentaires pourrait donc représenter un facteur de risque pour le trouble bipolaire (9,10).

Le développement d'une compréhension plus complète des relations entre l'exposition aux psychostimulants et aux antidépresseurs, et le risque de troubles bipolaires pourrait avoir des implications importantes pour la pratique clinique. On ne sait pas actuellement si les antidépresseurs ou l'exposition précoce aux psychostimulants représentent un facteur de risque de trouble bipolaire chez les individus sans risque familial (9).

Les recherches futures sur les facteurs de risque devraient se concentrer sur l'établissement de la temporalité, sur le lien éventuel entre la sévérité de la bipolarité et le facteur de risque, et sur l'identification de mécanismes neurobiologiques et environnementaux potentiels pour expliquer ces associations (3). Enfin, des recherches sur les interactions gène-environnement sont nécessaires pour relier les preuves existantes sur les risques génétiques et environnementaux (3,9).

1.2. Manifestations précoces du trouble bipolaire : prodromes, formes atténuées et à (haut) risque

1.2.1. Définition des prodromes

Les prodromes définissent les premiers symptômes et signes perceptibles, qui s'écartent d'un état relativement stable et qui précèdent l'apparition d'une maladie entièrement développée pouvant être diagnostiquée (32–34). Il est important de faire la distinction entre les prodromes initiaux survenant avant le premier épisode de maladie, des prodromes qui sont annonciateurs de rechutes de la maladie que nous n'évoquerons pas.

Dans le cas des troubles bipolaires, des preuves de plus en plus nombreuses indiquent que les patients présentent souvent une symptomatologie subsyndromique (sous le seuil de diagnostic d'un trouble établi) avant la manifestation complète de la maladie (32,34–36). Cette phase prodromique peut s'étendre sur plusieurs années, avec des symptômes infraliminaires qui commencent dans l'enfance et l'adolescence (prodrome distal ou précoce) et dont le nombre, la fréquence et la sévérité augmentent (prodrome proximal ou tardif) juste avant le premier épisode (hypo)maniaque (32,37). Cependant, tous les patients n'expérimentent pas une phase de prodromes (32).

La phase prodromique représente une cible thérapeutique importante avec l'objectif de prévenir la pathologie ou au moins de retarder son apparition, d'en atténuer la gravité et de limiter l'apparition de comorbidités (5). L'objectif de la recherche sur les prodromes est d'identifier avec succès et de manière fiable les signes et les symptômes qui prédisent l'émergence ultérieure d'un trouble, permettant ainsi un traitement plus précoce (38). En s'inspirant du succès des recherches sur les prodromes dans les troubles psychotiques, les chercheurs espèrent que l'identification des prodromes bipolaires permettra de prendre des mesures préventives (39). L'étude des prodromes dans les troubles bipolaires est plus complexe que dans les troubles psychotiques où la présence d'un symptôme psychotique positif remplissant les critères de durée et de sévérité suffit à signer le risque de transition vers un trouble psychotique avéré. Les troubles bipolaires regroupent, selon le DSM-5 (1), le trouble bipolaire de type I, le trouble bipolaire de type II, le trouble cyclothymique, les troubles bipolaires (non) spécifiés (Annexes 1 à 5) et regroupent des symptômes de deux polarités différentes ((hypo)maniaque et dépressive). Ils peuvent être accompagnés de caractéristiques mixtes et de caractéristiques psychotiques. Pour diagnostiquer un épisode maniaque, il faut observer : « Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire) » (critère A) et « au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 symptômes [...] (4 si l'humeur est seulement irritable) » du critère B doivent être présents (1). Les troubles bipolaires sont donc hétérogènes, avec différentes voies pouvant conduire au début de la maladie et une multitude de combinaisons de symptômes permettant le diagnostic (35). L'identification fiable et valide d'une phase prodromique bipolaire est donc difficile (40).

Un prodrome par définition ne peut être déterminé qu'une fois que le diagnostic de la maladie pour laquelle il est étudié est posé. Il est donc défini de manière rétrospective. Cependant, les caractéristiques prodromiques peuvent être utilisées pour identifier les individus à risque de manière prospective, bien que leur utilité clinique dépende de leur spécificité (37,40). En effet, bien qu'un symptôme puisse être une caractéristique importante de la phase prodromique et avoir une prévalence élevée chez les personnes recevant le diagnostic, son utilité en tant que caractéristique qui prédit prospectivement l'apparition du trouble est largement déterminée par sa spécificité par rapport à la maladie étudiée (41).

1.2.2. Types d'études utilisés pour caractériser les stades précoces

Deux types d'études sont utilisés pour définir les stades précoces des troubles bipolaires :

➤ Etudes rétrospectives :

Les études rétrospectives permettent d'identifier les prodromes des troubles bipolaires en interrogeant les personnes atteintes de cette pathologie sur le moment de survenue et la nature des symptômes qu'elles présentaient avant l'apparition du trouble. Un des avantages des études rétrospectives est que leur réalisation est peu coûteuse et ne nécessite pas de suivi de l'échantillon (42). Un autre avantage des études rétrospectives est l'absence d'interventions thérapeutiques associées à la recherche pendant les prodromes. Dans les études prospectives, il peut être contraire à l'éthique de ne pas intervenir dans certains cas. Les interventions peuvent affecter la nature et le déroulement ultérieur des stades précoces. Par exemple, elles peuvent prolonger la phase prodromique ou même empêcher le développement du trouble complet (32). Cependant, il existe une limite majeure à la conception rétrospective, à savoir que ces résultats sont basés sur le souvenir de sujets qui ont déjà développé le trouble. Les personnes atteintes de trouble bipolaire peuvent avoir un souvenir plus précis de symptômes thymiques subsyndromiques pendant l'adolescence, par rapport à une personne qui n'a pas développé de trouble bipolaire. Cela pourrait entraîner un biais de mémorisation et gonfler l'association entre les symptômes antérieurs et le développement du trouble bipolaire. Même en l'absence d'un tel biais, il est souvent demandé aux sujets de se souvenir de détails concernant des expériences vécues plus de 10 ans auparavant, ce qui peut entraîner une déclaration incorrecte ou incomplète des symptômes antérieurs, en particulier chez les personnes présentant des déficits cognitifs (42). De plus, les symptômes cités peuvent être des réactions à des événements de vie ou des symptômes appartenant à des pathologies comorbides (43). Une autre méthode consiste à utiliser les dossiers cliniques antérieurs à l'apparition du trouble bipolaire, ce qui élimine le problème du biais de mémorisation, mais les dossiers cliniques sont souvent incomplets. De plus, selon l'endroit où l'échantillon de patients bipolaires est recruté, les symptômes prodromiques rapportés peuvent ne pas être généralisables aux personnes atteintes de troubles bipolaires qui ne se présentent pas dans ce cadre (42). Au total, les limitations méthodologiques comme le biais de mémorisation, et l'absence de consensus sur la définition de la période prodromique dans le trouble bipolaire (32) limitent la validité des résultats et des comparaisons entre les études (34,36). Les études rétrospectives constituent cependant une source importante d'informations cliniquement riches, mais ces résultats doivent être confirmés par d'autres méthodes (42).

➤ Etudes prospectives :

Les données recueillies dans le cadre d'études prospectives sur l'évolution des stades précoces sont généralement plus fiables et présentent moins de sources de biais (34,36,37). Cette conception d'étude permet d'étudier la perspective développementale du trouble bipolaire et d'analyser, en tenant compte de leur relation temporelle, l'influence spécifique de certains facteurs de risque à différentes périodes du développement de l'individu et de la maladie, ainsi

que celle des facteurs de protection et de résilience (41). Cependant, les études prospectives sont coûteuses, souffrent souvent de taux d'abandon élevés ; beaucoup d'entre elles utilisent des stratégies d'enrichissement pour augmenter la probabilité de saisir l'apparition des troubles bipolaires et elles sont également plus susceptibles de rencontrer des problèmes de puissance et de spécificité ce qui peut réduire la généralisation des résultats (34,36,37).

Dans la recherche sur les manifestations précoces des troubles psychiatriques, il existe essentiellement deux types d'études de suivi prospectives : (1) les études prospectives à haut risque, qui recrutent des individus à risque de développer le trouble, par exemple, sur la base d'une charge génétique ou de manifestations précoces de symptômes psychiatriques au niveau clinique ou subclinique ; et (2) les études épidémiologiques qui recrutent et suivent une cohorte d'un échantillon représentatif de la population générale. Ces deux types d'études ont été menées dans le cadre des troubles bipolaires (34).

1.2.3. Identification des groupes à risque de développer un trouble bipolaire

De nombreuses approches ont été proposées pour identifier les personnes les plus à risque de développer un trouble bipolaire. Il s'agit notamment d'étudier les enfants de patients atteints de trouble bipolaire, de se concentrer sur les jeunes présentant des troubles fréquemment comorbides avec le trouble bipolaire (par exemple, le TDAH, les troubles du comportement) ou précédant le trouble bipolaire (par exemple, le trouble dépressif caractérisé) ou de suivre les patients présentant des symptômes subsyndromiques de type maniaque. Le suivi prospectif de ces individus fournit des informations sur les phénotypes cliniques qui précèdent l'apparition d'un premier épisode (hypo)maniaque (33) et peut aider à caractériser plus précisément le risque d'apparition du trouble bipolaire dans ces groupes (44). Cependant, il est toutefois probable que, sur la base du seul profil clinique, l'identification des patients à risque soit difficile, compte tenu de la faible spécificité des symptômes pour le trouble bipolaire (42).

1.2.3.1. *Descendants sains de patients atteints de trouble bipolaire*

Les antécédents familiaux de troubles bipolaires sont l'un des facteurs de risque les plus solides de l'apparition future d'un trouble bipolaire (14), en particulier le début précoce (< 21 ans) du trouble bipolaire parental (45–47). Étant donné l'héritabilité importante du trouble, les enfants de parents atteints constituent une importante population identifiable, à risque élevé de développer la maladie.

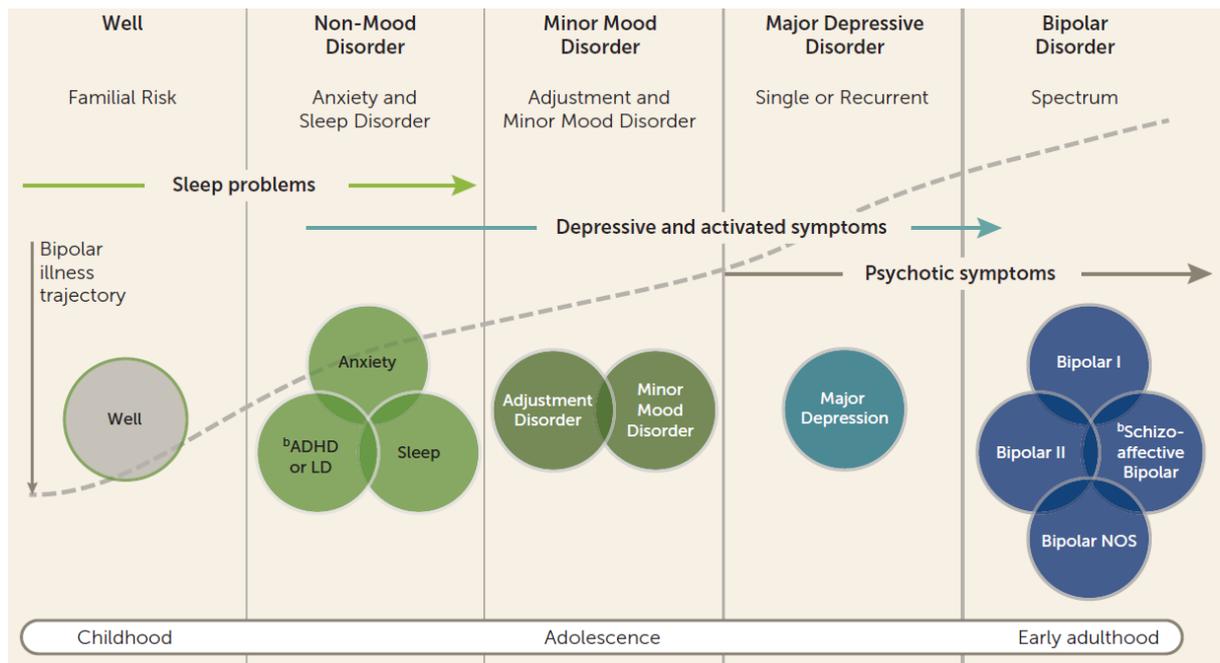
De nombreuses données indiquent que les descendants de parents atteints de trouble bipolaire présentent un risque plus élevé de développer des troubles psychiatriques en général et des troubles de l'humeur en particulier (48,49), avec 50 à 60 % des enfants de parents bipolaires qui semblent répondre aux critères de troubles psychiatriques, en particulier les troubles anxieux, les troubles du comportement perturbateur et les troubles de l'humeur (50–52). Une étude de cohorte, réalisée par Mesman et al. et publiée en 2013, a suivi les enfants de parents bipolaires pendant 12 ans et a rapporté que 13 % des enfants de parents souffrant de troubles

bipolaires de type I ou II ont développé un trouble du spectre bipolaire au terme des 12 ans de suivi. Soixante-douze pour cent des enfants ont développé au moins un trouble DSM-IV : 54 % un trouble de l'humeur (principalement la dépression), 25 % un trouble anxieux, 23 % un trouble lié à l'utilisation de substances et 7 % un trouble du comportement perturbateur (53). Les enfants de parents atteints présentent également des difficultés dans divers domaines, notamment la labilité de l'humeur, l'attention et le sommeil (51). Certaines études ont rapporté un risque accru de développer un TDAH mais les résultats sont mitigés (49). Les parents au premier degré des personnes atteintes de trouble bipolaire courent un risque 8 à 10 fois plus élevé de développer un trouble bipolaire au cours de leur vie par rapport à une personne sans antécédent familial, et ce risque augmente si les deux parents sont atteints d'un trouble bipolaire (54). Les taux de troubles du spectre bipolaire parmi la descendance de parents bipolaires, rapportés par des études de cohorte varient considérablement, allant de 13 à 50 % (55). Des études ont rapporté que les taux de conversion en trouble bipolaire avéré sont plus élevés chez les enfants ou les adolescents ayant des antécédents familiaux d'épisode maniaque qui présentent une dépression, des symptômes hypomaniaques, une labilité de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles du comportement perturbateurs (46,49,56). Le TDAH a également été associé à une progression élevée vers un trouble bipolaire de type I ou II (46,49,52,53). Dans l'ensemble, les symptômes hypomaniaques seraient le facteur prédictif le plus constant de l'apparition d'un trouble bipolaire. Ces symptômes semblent être des prédicteurs plus proches (dans les 5 ans) de l'apparition de la maladie bipolaire, tandis que les symptômes d'anxiété et de dépression semblent être des prédicteurs plus précoces. La labilité de l'humeur augmente le risque d'apparition d'un trouble bipolaire à court et à long terme (46,49). Il est à noter que les jeunes à risque familial présentant l'ensemble de ces facteurs de risque cliniques n'évolueront pas forcément vers un trouble bipolaire ; ainsi, la présence de ces facteurs sert à identifier les individus qui présentent le plus grand risque de conversion (46).

Les études longitudinales d'enfants de parents atteints de troubles bipolaires offrent la possibilité d'observer les premiers stades et la trajectoire de la maladie dans ce groupe à haut risque, et de mesurer prospectivement des manifestations cliniques atténuées et/ou non spécifiques, qui peuvent représenter des signes précoces ou des précurseurs importants des troubles bipolaires (57). Une équipe canadienne, menée par Duffy, s'est particulièrement intéressée à explorer les premières manifestations d'un futur trouble bipolaire chez les descendants de parents bipolaires, en les suivant sur une durée allant jusqu'à 16 ans et en les comparant à des enfants contrôles (52,57). Les résultats publiés en 2010 ont révélé une trajectoire typique débutant dans l'enfance et impliquant des troubles du sommeil et de l'anxiété (vers 9-10 ans), suivis de troubles dépressifs mineurs (dysthymie, cyclothymie, trouble dépressif non spécifié) et d'une vulnérabilité au stress pendant la puberté. Le milieu de l'adolescence (vers 16 ans) est caractérisé par l'apparition d'épisodes dépressifs caractérisés possiblement récurrents ainsi qu'un abus de substances, qui laissent place à des épisodes (hypo)maniaques quelques années plus tard (aux alentours de 19 ans). Les troubles anxieux chez les enfants génétiquement à risque multiplient par 2 le risque de trouble bipolaire, l'apparition de la maladie se faisant environ 8 ans après l'apparition des troubles anxieux (57). Les symptômes anxieux peuvent donc être un indicateur précoce d'un risque accru de

développer un trouble bipolaire dans cette population (36) et on suppose qu'ils appartiennent à un stade précoce du développement du trouble (52,57,58). De plus, les troubles liés à la consommation de substances psychoactives contribuent de manière significative et indépendante au risque de développer un trouble majeur de l'humeur chez les descendants de patients bipolaires (57). L'équipe canadienne a également comparé les descendants de parents bipolaires répondant au lithium et ceux de parents n'y répondant pas (52,58). Une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux sur la vie entière (TDAH, troubles des apprentissages, de personnalité du cluster A) a été constatée chez les enfants à haut risque par rapport aux enfants du groupe contrôle, avec un taux 2 fois plus élevé dans le sous-groupe des parents non-répondants au lithium par rapport à celui des parents répondants au lithium (14 % contre 7,29 %) ; toutefois, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (52). Il n'y avait pas de différences marquantes dans le risque sur la vie entière de troubles de l'humeur entre les sous-groupes à haut risque (répondants et non répondants), à l'exception du fait que les 5 cas de trouble schizo-affectif observés sont survenus dans la descendance de parents qui n'ont pas répondu au lithium. Ceci suggère que la descendance de parents ne répondant pas au lithium peut être vulnérable au développement de troubles du spectre psychotique en plus des troubles de l'humeur. De plus, les enfants de parents non-répondants au lithium présentent des troubles neurodéveloppementaux (difficultés d'attention, d'apprentissage et de motricité, ainsi que des problèmes de cognition et de socialisation) accompagnant les troubles du sommeil et les troubles anxieux précédant un épisode thymique initial (52). La Figure 1 résume la trajectoire de l'émergence d'un trouble bipolaire chez les descendants de parents atteints d'un trouble bipolaire et précise les différences entre les descendants de parents qui répondent et ne répondent pas au lithium (58).

Pour résumer, le suivi prospectif des descendants de parents bipolaires permet non seulement d'évaluer les facteurs de risque associés au développement futur du trouble bipolaire chez les individus génétiquement vulnérables, mais aussi d'obtenir une observation systématique des différentes phases menant au développement du trouble complet et de caractériser les symptômes subsyndromiques précédant un épisode initial grâce à des évaluations répétées (48). Cependant, les approches basées sur les antécédents familiaux ont été remises en question par le fait que la majorité des personnes atteintes de trouble bipolaire n'ont pas de parent au premier degré atteint de cette pathologie (33). En réalité, seuls 20 % des patients bipolaires ont un parent au premier degré atteint de trouble bipolaire, de sorte que les antécédents familiaux seuls sont insuffisants pour détecter la plupart des personnes à risque de ce trouble (54). De plus, nous ne savons pas si l'évolution des prodromes bipolaires est similaire chez les personnes ayant un parent au premier degré atteint de trouble bipolaire et chez celles qui n'en ont pas. Il est donc difficile de savoir dans quelle mesure ces résultats peuvent être généralisés aux personnes ne présentant pas un tel risque familial (42,43).



^a ADHD=attention deficit hyperactivity disorder; LD=learning disorder; NOS=not otherwise specified.
^b Offspring of lithium nonresponders only.

Figure 1 - Émergence d'un trouble bipolaire chez les descendants de parents bipolaires, Duffy et al. (58)

En 2017, une équipe de recherche américaine menée par Hafeman a développé un calculateur de risque pour évaluer le risque individuel de trouble bipolaire à 5 ans et l'a testé chez des jeunes à risque familial pour le trouble, âgés de 6 à 18 ans (59). Les enfants de parents bipolaires (n = 412) ont été suivis pendant 9,5 ans en moyenne ; et au cours de cette période, 54 (13,1 %) ont développé un trouble bipolaire (9 troubles bipolaires de type I, 9 de type II et 36 troubles bipolaires non spécifiés). En utilisant des prédicteurs identifiés à l'aide d'une méta-analyse des symptômes prodromiques, Hafeman et al. ont constaté que le calculateur de risque, qui inclut les symptômes hypomaniaques, les symptômes dépressifs, la labilité de l'humeur, l'anxiété, le fonctionnement psychosocial (réalisation de 5 échelles psychométriques différentes) et l'âge des parents au moment de l'apparition du trouble de l'humeur, permettait de distinguer les personnes qui développeraient un trouble bipolaire au cours des 5 prochaines années de celles qui n'en développeraient pas. L'aire sous la courbe de ce modèle est de 0,76, indiquant une bonne discrimination, et est comparable aux calculateurs de risque utilisés dans d'autres domaines de la médecine. Ce modèle fournit donc une discrimination cliniquement pertinente entre ceux qui développeront des troubles bipolaires dans les 5 ans et ceux qui ne le feront pas. Ce calculateur de risque est la première étape vers le développement d'outils qui aideront les cliniciens à estimer le risque individuel et à utiliser ces informations pour déterminer la fréquence de la surveillance et éclairer la gestion et les options thérapeutiques. Du point de vue de la recherche, un score de risque pourrait être utilisé pour identifier les personnes présentant un risque « ultra élevé » de conversion, ce qui permettrait de tester plus efficacement les marqueurs biologiques qui précèdent la conversion et les thérapies qui pourraient prévenir ou retarder l'apparition de la maladie. Avant de pouvoir être utilisés pour fournir des informations pronostiques aux patients et aider la prise de décision clinique, ces résultats doivent être reproduits et validés dans des études supplémentaires (59).

1.2.3.2. Symptomatologie atténuée et troubles du spectre bipolaire

La stratégie consistant à définir des variantes atténuées des symptômes cardinaux comme un état à risque pour le développement du trouble complet a été appliquée de manière fructueuse à l'identification précoce des troubles psychotiques dans des échantillons composés principalement de jeunes adultes (voir plus bas) (60). La valeur prédictive des caractéristiques et symptômes précoces liés à l'humeur pour un risque de transition vers un trouble bipolaire semble être plus grande lorsque plusieurs caractéristiques et symptômes sont présents et persistants (61).

➤ Symptomatologie thymique atténuée

Plusieurs études épidémiologiques d'échantillons de population générale ont évalué l'effet des symptômes thymiques subsyndromiques sur l'apparition du trouble bipolaire (42,62). L'apparition de symptômes atténués de dépression et de manie à l'adolescence et au début de l'âge adulte semble prédictive de la transition vers un trouble bipolaire. Les symptômes hypomaniaques dans l'enfance peuvent représenter un état de vulnérabilité développementale au trouble bipolaire. Une étude de Papachristou et al. publiée en 2017 a évalué la relation entre les symptômes hypomaniaques à l'âge de 11 ans et l'apparition de troubles bipolaires à l'âge de 19 ans chez 1429 adolescents issus d'une cohorte prospective représentative de la population générale néerlandaise (63). Les enfants qui présentaient des symptômes intenses étaient 5 fois plus susceptibles de développer un trouble bipolaire par rapport au groupe contrôle et ceux qui présentaient des symptômes légers étaient 2 fois plus susceptibles que les jeunes contrôles de développer un trouble bipolaire à 19 ans. Des symptômes hypomaniaques intenses dans l'enfance sont associés à un risque accru de trouble bipolaire au début de l'âge adulte et constituent donc un phénotype potentiellement utile pour l'identification précoce des individus à risque (63). Cependant, l'expérience de symptômes hypomaniaques chez les adolescents n'est pas nécessairement le signe d'une pathologie future, car dans la majorité des cas, ces symptômes évoluent de façon bénigne et disparaissent à l'âge adulte, sans être associés à des troubles de l'humeur. Néanmoins, certaines données suggèrent qu'un facteur important de différenciation entre ceux qui font la transition, et ceux qui ne la font pas, pourrait être le niveau de persistance dans le temps de l'expression subsyndromique de la symptomatologie bipolaire (64). En effet, les symptômes maniaques atténués peuvent être plus fortement associés à un trouble bipolaire ultérieur s'ils sont récurrents, persistants et associés à d'autres symptômes, notamment la dépression (64,65). Au total, la majorité des études épidémiologiques constatent que les symptômes maniaques atténués prédisent l'apparition d'un nouveau trouble bipolaire chez les adultes et les adolescents, cependant, les taux de conversion sont bien inférieurs à ceux retrouvés dans des échantillons cliniques (42).

➤ Troubles du spectre bipolaire

Dans la littérature, les troubles du spectre bipolaire regroupent le trouble bipolaire non spécifié (BD-NOS) et la cyclothymie (66).

Un des principaux facteurs prédictifs de l'apparition d'un trouble bipolaire est l'existence d'épisodes maniaques subsyndromiques. Plusieurs études ont donc évalué les variables cliniques permettant de prédire l'évolution des BD-NOS vers les troubles bipolaires de type I et II, ainsi que les taux de conversion (42).

Une étude de suivi de 4 ans de Birmaher et al., portant sur des jeunes de 7 à 17 ans, a révélé que 38 % des enfants et des adolescents initialement diagnostiqués avec des symptômes subsyndromiques de trouble bipolaire (généralement cyclothymie et BD-NOS) ont présenté une conversion vers un trouble bipolaire de type I ou II et 25 % de ceux diagnostiqués avec un trouble bipolaire de type II ont finalement été diagnostiqués avec un trouble bipolaire de type I au cours de la période de suivi (67).

Dans une étude de suivi de 5 ans portant sur le même échantillon de jeunes, Axelson et al. ont évalué le taux de conversion entre un BD-NOS et un trouble bipolaire de type I ou II (68). Ils ont défini les participants atteints de BD-NOS comme présentant des périodes distinctes d'humeur anormalement élevée ou irritable, ainsi que : (1) au moins deux symptômes maniaques associés du DSM-IV (trois si l'humeur est uniquement irritable) ; (2) un changement clair du fonctionnement habituel ; et (3) une durée des symptômes d'au moins 4 heures pendant au moins 4 jours. En utilisant ces critères, 45 % des jeunes atteints de BD-NOS (63/140) ont présenté une conversion vers un trouble bipolaire de type I (n=32, 23 %) ou II (n=31, 22 %) dans les 5 ans. Les personnes qui ont présenté une conversion vers un trouble bipolaire de type I ou II présentaient des symptômes mixtes maniaques et dépressifs significativement plus importants, une plus grande intensité de la symptomatologie hypomaniaque et plus de symptômes thymiques au cours de la période de suivi. Le facteur prédictif le plus fort de conversion était les antécédents familiaux de manie/hypomanie (68).

Au total, des taux de conversion élevés sont retrouvés dans les études prospectives, allant de 29 à plus de 50 % entre 18 mois et 5 ans. Le diagnostic de BD-NOS n'est donc pas un diagnostic stable dans le temps (42). Des progressions vers un trouble bipolaire de type I ont été observées chez les sujets atteints de trouble bipolaire de type II, et des progressions vers le trouble de type I ou II ont été observées chez les sujets atteints de troubles cyclothymiques. Néanmoins, certains cas de troubles cyclothymiques, BD-NOS et bipolaires de type II restent stables et n'évoluent pas vers le trouble bipolaire de type I (68). On peut se demander si l'observation d'individus qui gardent un diagnostic de BD-NOS ou de cyclothymie n'est pas en lien avec une durée de suivi insuffisante pour observer une progression dans les troubles (64). Ces taux de conversion remettent en question la classification du BD-NOS (ou de la cyclothymie) comme précurseur d'un trouble bipolaire ou comme trouble du spectre bipolaire à part entière. Il n'est donc pas clair si l'évaluation des caractéristiques des individus atteints de BD-NOS constitue réellement une étude des prédicteurs du trouble et/ou des prédicteurs de la progression du trouble. Selon certains auteurs, le BD-NOS pourrait représenter une phase intermédiaire, prodromique tardive, entre les symptômes précoces atténués et le premier épisode (hypo)maniaque (42).

Un calculateur de risque a été développé en 2018 par Birmaher et al. pour évaluer le risque individuel de conversion de symptômes bipolaires subsyndromiques vers un trouble bipolaire de type I ou de type II chez les jeunes (69). Cent-quarante jeunes âgés de 6 à 17 ans, diagnostiqués avec un trouble bipolaire non spécifié (BD-NOS), ont été suivis sur une période de 11 ans. Les facteurs de risque rapportés dans la littérature (46,70) ont été utilisés pour créer le calculateur de risque à 5 ans. Soixante-quinze (53,6 %) jeunes BD-NOS ont présenté une conversion vers un trouble bipolaire de type I ou II au terme du suivi, dont 57 (76 %) dans les 5 ans. Un BD-NOS apparu précocement, des antécédents familiaux d'(hypo)manie et des symptômes élevés d'hypomanie, d'anxiété et de labilité de l'humeur étaient des prédicteurs importants de la conversion. Si la conversion ne se produisait pas dans les 4 ans suivant le diagnostic initial de BD-NOS, le risque diminuait considérablement. Le calculateur a montré une excellente cohérence entre les risques prédits et observés de conversion, et une bonne discrimination entre les convertis et les non-convertis, avec une aire sous la courbe de 0,71. Les auteurs concluent que ces résultats nécessitent d'être reproduits et validés dans des études plus importantes avec une plus longue période de suivi. Si tel est le cas, le calculateur de risque, utilisé actuellement de manière expérimentale, constituerait un outil utile pour prédire le risque personnalisé de conversion des symptômes hypomaniaques en trouble bipolaire de type I ou II, et pour éclairer les interventions individualisées et la recherche. En effet, la quantification du risque d'un individu pourrait éclairer les décisions thérapeutiques, comme l'utilisation et le choix spécifique de médicaments antidépresseurs pour un jeune BD-NOS déprimé à haut risque de conversion, par rapport à un jeune BD-NOS déprimé à faible risque de conversion (69).

➤ Labilité de l'humeur

Dans une cohorte prospective représentative de la population générale, la labilité de l'humeur, probablement produite par un manque de maturation du système de régulation de l'humeur, était le facteur de risque le plus important du développement d'un trouble bipolaire de type II ou d'un trouble bipolaire non spécifié (71). Ce résultat est cohérent avec les études rétrospectives sur les prodromes bipolaires et les études sur le risque familial.

Une revue systématique a été réalisée pour évaluer la présence de signes et de symptômes thymiques comme précurseurs du trouble bipolaire dans des études prospectives (72). Les précurseurs identifiés du trouble bipolaire comprennent la labilité de l'humeur, la dépression subsyndromique et caractérisée, les symptômes hypomaniaques insuffisants en nombre ou en durée avec ou sans dépression caractérisée, la cyclothymie, le trouble bipolaire non spécifié et la dépression majeure avec caractéristiques psychotiques. Des taux croissants de progression vers le trouble bipolaire ont été constatés dans des cohortes et des échantillons communautaires présentant des symptômes hypomaniaques isolés, un trouble cyclothymique et un trouble bipolaire non spécifié. Malgré les limites des rapports publiés, les précurseurs du trouble bipolaire identifiés de manière prospective sont généralement apparus des années avant l'apparition du syndrome et sont cohérents avec les résultats des études rétrospectives et des études sur le risque familial (72). Enfin, dans un récent rapport du groupe de travail de l'*International Society of Bipolar Disorders*, basé sur l'analyse critique d'études rétrospectives

et longitudinales, plusieurs caractéristiques cliniques ont été répertoriées comme précurseurs cliniques de trouble bipolaire. Il s'agit notamment des caractéristiques cyclothymiques et des symptômes maniaques atténués. Toutefois, à la lumière des données disponibles, leur valeur prédictive reste inconnue (26).

1.2.3.3. Trouble dépressif

Un épisode dépressif caractérisé est le premier épisode de trouble bipolaire chez 58 à 71 % des patients. La conversion du diagnostic de dépression en trouble bipolaire se fait généralement au cours des 5 premières années suivant le diagnostic initial de dépression (73). Dans les études prospectives, les taux de conversion de la dépression en trouble bipolaire de type I varient entre 7,7 et 49 %, avec des taux plus élevés pour les dépressions ayant débuté à la préadolescence et l'adolescence, et chez ceux qui ont bénéficié d'un suivi plus long (33,74). Cependant, les symptômes dépressifs sont également les symptômes initiaux les plus courants de nombreux autres troubles psychiatriques, ils ne sont donc pas spécifiques au trouble bipolaire et ne constituent pas un indicateur fiable de la maladie bipolaire. Cela pose un problème pour l'évaluation et la reconnaissance précoce des troubles bipolaires, dont la principale caractéristique est la perturbation de l'affect (44).

Un certain nombre de tentatives ont été faites pour différencier les épisodes de dépression bipolaire et unipolaire sur la base des symptômes observés. Il semblerait que les caractéristiques « atypiques » telles que l'hypersomnie, l'hyperphagie, la sensation de lourdeur des membres, le ralentissement psychomoteur, les caractéristiques psychotiques, la culpabilité excessive, la labilité de l'humeur et l'irritabilité soient plus fréquentes dans la dépression bipolaire (75). Plusieurs études ont rapporté des taux plus élevés de caractéristiques psychotiques dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire, en particulier chez les sujets présentant un trouble bipolaire de type I. Plusieurs études prospectives ont retrouvé des cas de conversion de dépression avec caractéristiques psychotiques en trouble bipolaire, soulignant l'instabilité du diagnostic de dépression avec caractéristiques psychotiques dans le temps (56,72). La dépression bipolaire est également associée à un âge plus précoce de survenue du premier épisode dépressif (< 25 ans), à un plus grand nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (≥ 4), à des épisodes dépressifs plus courts, avec un début ou une fin brutale, un début dans le post partum, à des antécédents familiaux de trouble bipolaire, à un manque d'efficacité des antidépresseurs lors de précédents épisodes, à des caractéristiques mixtes et à une saisonnalité des symptômes. L'hypomanie induite par les médicaments et la présence d'addiction à des substances psychoactives orientent plus vers une bipolarité (76). Parmi ces « indices » proposant d'identifier les personnes présentant un risque plus élevé de maladie bipolaire avant même que l'humeur ne s'élève, aucun n'est malheureusement pathognomonique (39,77). Un tempérament cyclothymique (caractérisé par la labilité de l'humeur et la réactivité aux émotions) serait également en faveur d'un risque de bipolarité devant la dépression chez les sujets jeunes (enfants ou adolescents) (64,78).

Une méta-analyse récente a identifié les antécédents familiaux de trouble bipolaire, un âge précoce au moment de l'apparition de la dépression et la présence de symptômes psychotiques

comme étant les facteurs prédictifs les plus solides de la conversion de la dépression en trouble bipolaire (73). Dans plusieurs études portant sur des sujets ayant reçu un diagnostic de dépression dans différents groupes d'âge, les symptômes hypomaniaques insuffisants en nombre ou en durée permettent de prédire une transition ultérieure vers un trouble bipolaire : enfants souffrant de trouble dépressif caractérisé ou de dysthymie (65) et adultes souffrant de trouble dépressif caractérisé (56). En considérant que les patients souffrant de trouble bipolaire passent souvent par plusieurs épisodes dépressifs avant de présenter un premier épisode (hypo)maniaque, la connaissance des caractéristiques de la dépression bipolaire a sa place dans les stratégies de détection précoce. En effet, l'identification d'antécédents de dépression bipolaire chez un patient serait un marqueur fort du risque futur de développer un épisode maniaque, ce qui suggère qu'une meilleure caractérisation de ce type de dépression est absolument nécessaire (11).

Il existe des outils de dépistage des symptômes (hypo)maniaques pour améliorer la détection des troubles bipolaires et la précision du diagnostic, notamment chez les personnes présentant un épisode dépressif (79). Il s'agit notamment d'outils d'auto-évaluation tels que le *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) (80), l'échelle de diagnostic du spectre bipolaire (*Bipolar Spectrum Diagnostic Scale*, BSDS) (81) et la *Hypomania Checklist* en 32 items (HCL-32) (82). Le MDQ est un instrument d'auto-évaluation qui permet de dépister les antécédents de syndrome maniaque ou hypomaniaque et qui comprend 13 questions à réponse oui/non (80). La sensibilité du MDQ est plus faible pour la détection du trouble bipolaire de type II que pour celle du trouble bipolaire de type I. Pour améliorer la reconnaissance du trouble bipolaire de type II, le questionnaire HCL-32 a été développé. Ces instruments représentent un complément potentiellement utile à l'évaluation clinique conventionnelle. Mais ces outils n'ont pas une sensibilité et une spécificité suffisantes pour qu'on puisse s'y fier entièrement pour établir un diagnostic de trouble bipolaire par rapport à un trouble unipolaire (76). Les instruments de dépistage des troubles bipolaires présentent des spécificités élevées, ce qui indique que ces échelles élimineraient efficacement une grande proportion de vrais négatifs. Cependant, un dépistage positif doit être confirmé par une évaluation diagnostique clinique (83).

1.2.3.4. Comorbidités

Bien qu'ils manquent de spécificité, les troubles anxieux dans l'enfance et l'adolescence augmenteraient la probabilité d'un trouble bipolaire ultérieur (61). Une étude de cohorte en population générale a montré que le trouble anxieux généralisé associé à des symptômes d'exaltation et/ou d'irritabilité permettait de prédire le diagnostic ultérieur de trouble bipolaire (62). Les attaques de panique et le trouble de stress post-traumatique permettaient de prédire l'apparition ultérieure de trouble bipolaire mais n'étaient pas spécifiques car ils précèdent également d'autres pathologies (84). Une autre étude a retrouvé un lien entre l'anxiété de séparation et les troubles bipolaires de type I et II mais là encore, la relation n'est pas spécifique. Les troubles anxieux pourraient être des marqueurs de psychopathologie générale plutôt que des facteurs de risque cliniques du trouble bipolaire (61), et on ne sait pas si

l'anxiété est un trouble comorbide ou une partie des manifestations possibles du trouble bipolaire (84).

Les troubles du comportement (troubles oppositionnels avec provocation et troubles des conduites) peuvent également précéder les troubles bipolaires. Les adolescents présentant des troubles du comportement avaient un risque accru de développer un trouble bipolaire dans les 9 années suivant le diagnostic dans le cadre d'études communautaires. En effet, il existe un risque accru de trouble bipolaire chez les jeunes présentant des symptômes et des troubles du comportement, notamment des fugues, l'absentéisme scolaire, des bagarres, être auteur de harcèlement et d'autres formes d'agression ou de violence (64). Les troubles du comportement permettaient également de prédire un trouble bipolaire ultérieur à l'âge adulte dans plusieurs autres études, mais cette association n'est pas spécifique et permet également de prédire l'anxiété, la dépression, les troubles liés à l'abus d'alcool et de drogues et le trouble de la personnalité antisociale. Des observations prospectives de cohortes en population générale ont également suggéré une association entre l'impulsivité précoce et un trouble bipolaire ultérieur (61).

Le taux de comorbidité du TDAH et du trouble bipolaire est encore débattu dans la littérature, allant de 30 à 90 %. L'hétérogénéité des données s'explique probablement par le chevauchement des symptômes entre les deux troubles et il est possible que la présence d'un diagnostic conduise à un sur ou sous-diagnostic de l'autre. Dans la littérature, de nombreux résultats montrent un lien entre le TDAH et le trouble bipolaire, avec une spécificité limitée. Il a été démontré que les enfants et les adolescents atteints de TDAH développent plus fréquemment un trouble bipolaire, et le trouble bipolaire à début précoce est plus fréquent parmi les enfants avec un TDAH. La comorbidité élevée de ces deux maladies peut représenter un sous-type familial distinct de trouble bipolaire (85) : le trouble bipolaire associé à un TDAH semble débiter plus précocement (en moyenne vers 16 ans), avec un niveau de fonctionnement plus faible, une impulsivité et une irritabilité plus importantes, une prédominance masculine et peut-être une moins bonne réponse au traitement (86). Le TDAH pourrait donc être un facteur de risque ou un précurseur du trouble bipolaire ou une véritable comorbidité, mais ce point est encore controversé (33). Cependant, la grande majorité des patients atteints de TDAH ne développent pas de trouble bipolaire, ce qui explique qu'un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires (par exemple, un risque familial élevé, des symptômes thymiques atténués, des troubles du comportement) pourraient être nécessaires pour élever le niveau de risque (36).

Une revue systématique de la littérature d'études prospectives, publiée en 2014, a eu pour objectif d'évaluer la prévalence, la durée, les caractéristiques cliniques et la valeur prédictive de troubles psychiatriques non thymiques comme facteurs de risque cliniques du trouble bipolaire (84). Malgré des méthodologies hétérogènes, les résultats entre les 16 études retenues étaient cohérents. Plusieurs manifestations psychiatriques sont associées à un risque élevé de développer un trouble bipolaire. Il s'agit des troubles anxieux (attaques de panique et troubles paniques à apparition précoce, anxiété de séparation et troubles anxieux généralisés) et des troubles comportementaux (troubles oppositionnels avec provocation, troubles des

conduites, TDAH, impulsivité et tendance à commettre des actes délinquants). Ils apparaissent généralement des années avant l'apparition du trouble. Les facteurs identifiés étant également prédictifs d'autres pathologies, leur spécificité et leur valeur prédictive doivent être évaluées. Dans l'ensemble, les caractéristiques cliniques associées à un risque élevé de trouble bipolaire, identifiées de manière prospective, sont cohérentes avec les études rétrospectives et les études sur le risque familial (84).

1.2.3.5. *Individus à ultra-haut risque de trouble psychotique : peuvent-ils être considérés comme un groupe à risque de trouble bipolaire ?*

La schizophrénie est généralement précédée par une phase prodromique qui représente une période cible pour l'intervention précoce (IP). Le traitement de la phase prodromique pourrait empêcher l'apparition d'un trouble à part entière, ou du moins, l'atténuer ou retarder son apparition (7). Les prodromes de la psychose ont donc bénéficié d'un intérêt croissant dans l'espoir d'identifier les personnes à risque de développer la maladie avant le premier épisode psychotique (60,87). Les premières tentatives de caractérisation de la phase prodromique ont commencé avec la description des « symptômes de base » comme premières manifestations de la schizophrénie. Les symptômes de base sont les premiers changements cliniques et cognitifs subjectifs, que seul l'individu peut remarquer. Un problème majeur dans l'identification des prodromes est le caractère non spécifique des symptômes prodromiques (7).

Dans les années 1990, des critères ont été élaborés pour identifier précocement les jeunes qui pourraient se trouver dans cette phase prodromique d'un trouble psychotique (88), facilitant ainsi la recherche et le développement d'interventions préventives (87,89). Les personnes qui répondent à ces critères sont symptomatiques et en demande de soins. Elles sont désignées par les termes ARMS (*At Risk Mental State*, état mental à risque), CHR (*Clinical High Risk*, risque clinique élevé) ou UHR (*Ultra High Risk*, ultra-haut risque). Ces critères de « ultra-haut risque » (UHR) permettent d'identifier les jeunes présentant un risque élevé et imminent de transition psychotique et comportent soit 1) des symptômes psychotiques atténués (APS, *Attenuated Psychotic Symptoms*), 2) des symptômes psychotiques intermittents limités et brefs (BLIPS, *Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*) ou 3) l'association d'une détérioration fonctionnelle et d'un risque génétique : une diminution significative du fonctionnement au cours de l'année précédente, dans le contexte d'un trouble de la personnalité schizotypique ou d'un parent au premier degré souffrant d'un trouble psychotique (risque génétique et syndrome de détérioration, GRD, *Genetic Risk and Deterioration syndrome*). Ils sont accompagnés de détresse, de dysfonctionnement et de comportement de demande de soins (8,60,89,90).

Il existe des instruments psychométriques validés permettant d'évaluer la symptomatologie prodromique : le SIPS (*Structured Interview for Prodromal Syndromes*) et la CAARMS (*Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*). La CAARMS est un entretien semi structuré comportant 3 sous-échelles permettant d'évaluer l'appartenance aux critères UHR avec des seuils d'intensité, de fréquence et de durée fixés pour les symptômes observés

(90,91). Comme ces outils sont utilisés uniquement dans la prédiction de la psychose, les auteurs impliqués dans le paradigme des UHR et de l'intervention précoce dans la psychose, comme Fusar-Poli et al., proposent que de nouveaux instruments psychométriques soient développés pour compléter l'évaluation des UHR (92), notamment pour détecter les jeunes à risque de développer des troubles bipolaires dans les échantillons UHR (91).

Les premières études ont montré que 30 à 54 % des personnes répondant aux critères UHR développent un trouble psychotique complet dans les 12 à 24 mois suivant l'évaluation (60), le plus haut risque de transition apparaissant dans les 2 ans après le début de la prise en charge (89). Une méta-analyse plus récente a montré des taux de transition plus faibles chez les individus UHR, avec un taux de transition de 18 % à 6 mois, 22 % à 1 an et jusqu'à 36 % après 3 ans (60).

Il existe de plus en plus de preuves d'un chevauchement clinique, cognitif, neurophysiologique et génétique entre le trouble bipolaire et la schizophrénie. La psychose et le trouble bipolaire de type I présentent des caractéristiques conceptuelles, génétiques et cliniques communes, ce qui suggère la possibilité qu'elles aient des antécédents communs (93). Parmi les UHR, des conversions vers des troubles bipolaires ont été observées (91,94–96), ce qui montre que certains UHR peuvent également être à risque d'évoluer vers la bipolarité (93). Des différences dans les taux de conversion ont été observées selon les critères remplis. Plus précisément, il a été constaté que le sous-groupe APS présente un risque plus élevé de développer des troubles non psychotiques par rapport au sous-groupe BLIPS. En effet, le sous-groupe BLIPS correspond à des individus ayant présenté un épisode psychotique aigu constitué, mais en durée insuffisante pour être caractérisé de premier épisode psychotique. Le risque de transition psychotique est par conséquent plus important que dans les autres sous-groupes (91). Nous nous sommes demandé s'il existe des caractéristiques pouvant orienter vers le développement d'un trouble bipolaire plutôt qu'un trouble psychotique parmi les UHR.

Une étude cas témoin australienne, réalisée par Ratheesh et al. et publiée en 2018, a cherché à identifier les caractéristiques cliniques associées à la transition vers le trouble bipolaire de type I dans une cohorte de jeunes identifiés UHR (93). Quatre-cent-seize jeunes âgés de 15 à 30 ans ont été suivis entre 5 et 13 ans après leur évaluation initiale. Dix-huit participants (4,3 %) ont développé un épisode maniaque au cours de la période de suivi (UHR-M) et ont été apparié au même nombre de participants n'ayant pas développé de trouble bipolaire de type I ou de psychose (UHR-NT). Parmi les UHR-M, 14 participants (77 %) ont réalisé une transition psychotique (selon la CAARMS) mais seuls 22 % d'entre eux ont développé des symptômes psychotiques suffisants pour recevoir un diagnostic de trouble schizo-affectif. En comparaison avec les participants UHR-NT, plus de participants UHR-M présentaient des symptômes hypomaniaques, prenaient des antidépresseurs et avaient également un fonctionnement global plus faible (score plus bas sur l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement, GAF). Les auteurs fournissent quelques explications à ces résultats : l'utilisation plus élevée d'antidépresseurs peut indiquer leur contribution potentielle dans le passage de la dépression à la manie ; le fonctionnement inférieur du groupe UHR-M n'est

peut-être pas spécifique à la transition vers le trouble bipolaire de type I, mais au risque naissant de transition vers la psychose qui s'est produit dans la plupart de l'échantillon UHR-M. De manière pragmatique, un fonctionnement plus faible pourrait être un marqueur d'un plus grand risque de transition vers un trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques. Le faible nombre de conversions en trouble bipolaire de type I dans la cohorte a limité la possibilité de détecter des différences plus petites entre les groupes. Cependant, le petit nombre de conversions en trouble bipolaire de type I est en soi une indication de la possibilité que les échantillons présentant les critères UHR pour les troubles psychotiques soient relativement moins pertinents dans le paradigme de prévention des épisodes maniaques. L'effet confondant du risque de psychose dans l'échantillon est également une considération importante. Un groupe de comparaison ayant développé ultérieurement une schizophrénie aurait pu faciliter l'examen de facteurs plus spécifiques au trouble bipolaire dans cette étude. Cependant, étant donné la forte charge génétique et/ou clinique de psychose au départ pour tous les participants, ainsi que la grande proportion de ceux ayant réalisé une transition psychotique lors du suivi, il n'a pas été possible d'isoler le risque associé à la psychose dans l'échantillon. Cette étude valide l'approche des symptômes subsyndromiques dans la prédiction de l'apparition du trouble bipolaire de type I. En plus des critères UHR, des caractéristiques telles que les symptômes hypomaniaques et l'utilisation d'antidépresseurs peuvent aider à identifier les groupes à risque de trouble bipolaire de type I en plus de la transition vers la psychose. La baisse du fonctionnement global retrouvée chez les UHR-M dans l'étude met également en évidence la signification transdiagnostique possible de la détérioration du fonctionnement avant l'apparition de troubles psychiatriques graves (93).

Une méta-analyse a été réalisée par Fusar-Poli et al. en 2013 sur la transition vers les psychoses de type schizophrénique (SP, regroupant schizophrénie, trouble schizophréniforme et trouble schizo-affectif) ou les psychoses affectives (AP, regroupant dépression avec caractéristiques psychotiques et trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques) parmi les études de suivi des patients UHR (96). Vingt-trois études ont été retenues, incluant un total de 2182 participants UHR, dont 560 (26 %) ont développé un trouble psychotique franc au cours de la période de suivi (moyenne de 2,35 ans). Parmi les participants UHR qui ont développé une psychose, 73 % ont été diagnostiqués comme SP et seulement 11 % comme AP (6 % de troubles bipolaires avec caractéristiques psychotiques et 5 % de dépressions avec caractéristiques psychotiques). Malheureusement, aucun prédicteur spécifique de la transition vers les troubles bipolaires n'a été identifié. Les sujets moins âgés présentaient une tendance à développer une psychose affective par rapport à une psychose de type schizophrénique et les psychoses affectives étaient moins susceptibles d'être identifiées à l'aide de l'approche des « symptômes de base ». C'est-à-dire que les études utilisant les symptômes de base seuls ou en combinaison avec les critères UHR étaient fortement orientées vers l'identification des SP plutôt que des AP. Les résultats confirment que les critères UHR actuels semblent fortement orientés vers une identification des phases précoces de psychoses de type schizophrénique plutôt que les psychoses affectives. Cependant, la population UHR est hétérogène en termes de diagnostics longitudinaux : la présence de 11 % de sujets UHR qui développeront plus tard une psychose affective devrait également avoir un impact dans les futures recherches sur les UHR. La fréquence des symptômes thymiques comorbides observés chez les individus UHR

au moment de la première évaluation soulèvent également des questions. Il est possible que les critères UHR n'indiquent pas seulement un risque spécifique de psychoses de type schizophrénique mais suggèrent également une psychopathologie sous-jacente plus générale qui prédispose à d'autres troubles psychiatriques. Il sera important pour les études futures de définir les caractéristiques cliniques, neurobiologiques et fonctionnelles de base des UHR-AP par rapport aux UHR-SP afin d'optimiser les critères d'ultra-haut risque et les interventions à visée préventive chez les UHR (notamment l'évaluation du rapport bénéfice/risque à l'utilisation d'antidépresseurs) (96).

Une autre étude, menée par Correll et al. en 2008 a eu pour objectif d'examiner les indicateurs d'évolution symptomatique et diagnostique chez des adolescents présentant soit un trouble psychotique non spécifié (PsyNOS), soit un trouble psychotique bref (BrPsy), faisant partie d'un programme évaluant les jeunes considérés comme étant en phase prodromique de schizophrénie (97). Vingt-six jeunes considérés à risque clinique élevé de schizophrénie (âge moyen $15,9 \pm 2,6$ ans) ont été suivis pendant en moyenne 6 mois. L'évolution vers la schizophrénie/le trouble schizo-affectif ($n=7$, 27,0 %) était associée à un fonctionnement exécutif moins bon et à l'absence de troubles anxieux. La progression vers un trouble bipolaire ($n=4$, 15,4 %), avec ($n=3$, 11,5 %) ou sans ($n=1$, 3,8 %) caractéristiques psychotiques, était associée à la présence de troubles anxieux. Les résultats de cette étude préliminaire suggèrent que les patients présentant des caractéristiques de PsyNOS, BrPsy, ou de trouble de la personnalité schizotypique à l'adolescence devraient être suivis comme des groupes à risque séparés dans les études prodromiques de la schizophrénie et du trouble bipolaire. Les déficits des fonctions exécutives et l'absence de troubles anxieux peuvent être des marqueurs de risque pour la schizophrénie, tandis que la présence de troubles anxieux peut être liée au risque de trouble bipolaire. Cependant, la question de savoir si la présence ou le degré d'altération des fonctions exécutives peut servir de marqueur de risque spécifique pour la conversion vers la schizophrénie, ou si elle peut signaler un risque de trouble psychotique en général, nécessite une étude plus approfondie, car une altération des fonctions exécutives a également été décrite dans le trouble bipolaire. L'association significative entre l'absence de troubles anxieux comorbides et le risque de schizophrénie (par rapport au reste des sujets atteints de PsyNOS ou de BrPsy) n'est pas totalement cohérente avec la littérature existante, car la schizophrénie a également été associée à des troubles anxieux comorbides. Cela peut être dû à la population de patients relativement jeunes dans l'étude ou la petite taille de l'échantillon. D'autre part, le risque accru suggéré de développer un trouble bipolaire en présence de troubles anxieux est cohérent avec un grand nombre d'études montrant des taux élevés de troubles anxieux comorbides chez les patients atteints de trouble bipolaire. Il est toutefois important de noter que les patients qui ont ensuite évolué vers un trouble bipolaire ne différaient pas de ceux qui ont développé une schizophrénie pour les variables de base (âge, sexe, origine, quotient intellectuel, niveau socio-économique, niveau d'éducation, comorbidités), à l'exception d'une prévalence plus élevée de troubles anxieux. Ce résultat nécessite une étude plus approfondie (97) et suggère qu'une évaluation minutieuse des troubles et symptômes anxieux syndromiques ou subsyndromiques devrait être entreprise dans les programmes d'évaluation des prodromes de psychose. Ces programmes devraient

également élargir leur champ d'action pour inclure l'étude des présentations prodromiques et des précurseurs des troubles bipolaires (33).

Au total, peu d'études se sont intéressées aux caractéristiques qui différencient les UHR évoluant vers un trouble psychotique ou vers un trouble thymique psychotique ou non. Il serait utile, dans les futures recherches sur ce sujet, de considérer les troubles bipolaires comme une catégorie distincte ou au moins de distinguer les troubles bipolaires avec caractéristiques psychotiques au sein du groupe des troubles psychotiques. Ce dernier point est extrêmement important car, si les critères UHR semblent avoir une certaine précision dans la prédiction de l'apparition de troubles psychotiques, il n'est pas possible actuellement de savoir si les sujets à haut risque développeront une schizophrénie ou un trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques en cas de transition. La catégorie « troubles psychotiques » peut inclure une extrême hétérogénéité de patients qui nécessitent une prise en charge très différente et ont un pronostic distinct. Cet aspect pourrait également expliquer les résultats contradictoires concernant l'efficacité des antipsychotiques dans la prévention de la transition psychotique chez les sujets à haut risque. Les recherches futures devront identifier quels marqueurs cliniques et biologiques peuvent orienter l'évolution future vers une schizophrénie ou vers un trouble bipolaire (98).

1.2.4. Étude des prodromes

1.2.4.1. *Études rétrospectives de sujets bipolaires*

Afin d'étudier l'existence d'une phase de prodromes précédant le trouble bipolaire et de la caractériser, Correll et al., des chercheurs américains, ont développé en 2007 un entretien semi-structuré, le BPSS-R (*Bipolar Prodrome Symptom Scale-Retrospective*) (33,99). Cet outil a été élaboré à partir des critères du DSM-IV pour le trouble bipolaire et le trouble dépressif, ainsi que des échelles d'évaluation établies pour le trouble bipolaire et la dépression chez les jeunes et les adultes. De plus, le développement du BPSS-R s'est appuyé sur une revue de la littérature existante portant sur les facteurs de risque et les symptômes précoces du trouble bipolaire (33), sur des échelles et des entretiens publiés pour l'évaluation des prodromes psychotiques et des traits de personnalité, sur la contribution d'experts dans les domaines des prodromes de la schizophrénie et du trouble bipolaire, et en interrogeant rétrospectivement des enfants, des adolescents et leurs parents, concernant les symptômes apparus avant leur premier épisode maniaque, mixte ou dépressif. Le BPSS-R évalue systématiquement le mode d'apparition, la durée, la sévérité et la fréquence de 39 symptômes et signes qui émergent ou s'aggravent avant le premier épisode dépressif caractérisé et/ou le premier épisode maniaque. Il inclut les symptômes subsyndromiques maniaques, dépressifs, psychotiques et généraux, c'est-à-dire communs à plusieurs troubles psychiatriques (99). Dans leur étude, les auteurs ont utilisé le BPSS-R pour recueillir, auprès de 52 jeunes atteints de trouble bipolaire de type I (ayant commencé avant 19 ans), des informations concernant les prodromes précédant un premier épisode maniaque avec ou sans caractéristiques psychotiques. Le début des prodromes était principalement « insidieux » (>1 an, 51,9 %) ou « subaigu » (1-12 mois, 44,2 %), tandis que les présentations « aiguës » (<1 mois, 3,8 %)

étaient rares. La durée des prodromes était similaire chez les patients avec ($1,7 \pm 1,8$ ans, $n=34$) et sans ($1,9 \pm 1,5$ ans, $n=18$) caractéristiques psychotiques (ces durées sont données en considérant un symptôme prodromique maniaque et non le premier épisode dépressif comme seuil d'apparition de la phase prodromique). Les patients maniaques avec caractéristiques psychotiques différaient des patients sans caractéristique psychotique par un âge plus élevé d'apparition du premier épisode maniaque ($14,2 \pm 3,1$ contre $11,9 \pm 3,4$ ans) et une prévalence plus faible de TDAH comorbide (14,7 % contre 66,7 %). Les prodromes les plus fréquents, présents chez au moins 50 % des patients dans l'un ou l'autre des 2 groupes (caractéristiques psychotiques ou non), constituent une symptomatologie non spécifique (c'est-à-dire une baisse du fonctionnement à l'école/au travail, des variations d'humeur, des accès/crises de colère, un isolement social et une opposition), des symptômes hypomaniaques (irritabilité/colère, tachypsychie et énergie accrue/activité dirigée vers un but), des symptômes subsyndromiques qui recourent les critères de manie et de dépression (inattention, diminution de la concentration/mémoire et agitation psychomotrice) et des symptômes dépressifs subsyndromiques (humeur dépressive et anhédonie). Onze pour cent des patients développant un épisode maniaque sans caractéristique psychotique ont connu des symptômes psychotiques atténués pendant la phase de prodromes contre 38 % des patients développant un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques. Les symptômes qui différaient entre les 2 groupes comprenaient les idées de grandeur subsyndromiques, la méfiance, des contenus de pensée étranges et des hallucinations. Les symptômes positifs atténués apparaissant à la fin des prodromes et l'augmentation de l'énergie et de l'activité dirigée vers un but étaient significativement plus fréquents chez les patients présentant un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques ultérieur. Au total, ces résultats confirment que le premier épisode maniaque est précédé d'une phase prodromique relativement longue et symptomatique, que le début de la maladie est principalement insidieux ou subaigu, et que les prodromes d'un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques diffèrent très peu des prodromes d'un épisode maniaque sans ces caractéristiques (à l'exception d'une plus grande probabilité de symptômes positifs atténués à proximité du premier épisode maniaque). La découverte d'une phase prodromique maniaque symptomatique et relativement longue a des implications pour les programmes de dépistage et de prévention du trouble bipolaire, et fait de la recherche sur un état à haut risque clinique un objectif réalisable pour le trouble bipolaire (99).

En 2014, les mêmes chercheurs américains ont publié un second article portant sur le même échantillon de patients, visant à caractériser rétrospectivement, mais de manière exhaustive, les symptômes subsyndromiques précédant un premier épisode maniaque chez les jeunes (43). Les prodromes maniaques ont été signalés comme débutant progressivement (≥ 4 mois) chez la plupart des jeunes (88,5 %), avec une détérioration lente (≥ 4 semaines, 59,6 %) ou rapide (< 4 semaines, 28,8 %), tandis qu'une phase prodromique à début et détérioration rapides était rare (11,5 %). La phase prodromique, définie par les auteurs comme nécessitant ≥ 3 symptômes, a duré $10,3 \pm 14,4$ mois. Parmi les prodromes rapportés chez plus de 50 % des jeunes, 3 sont de nature maniaque (irritabilité : 61,5 %, tachypsychie : 59,6 %, augmentation de l'énergie/de l'activité dirigée vers un but : 50 %), 2 sont des symptômes généraux (diminution du fonctionnement à l'école/au travail : 65,4 %, fluctuations d'humeur/labilité :

57,7 %). On retrouve également l'humeur dépressive (53,8 %) et les troubles de la concentration/attention/mémoire (51,9 %). Les prodromes avec la plus longue durée (au moins 9 mois en moyenne) sont le plus souvent des symptômes dépressifs subsyndromiques (humeur dépressive, augmentation de l'appétit/prise de poids, dévalorisation/culpabilité, hypersomnie, anhédonie). La présence d'un parent au premier degré atteint de trouble bipolaire de type I était associée à une prévalence plus élevée d'hypersexualité et de comportement oppositionnel et défiant chez les jeunes. La comorbidité avec un trouble du comportement (trouble oppositionnel avec provocation/ trouble des conduites) était associée à une moindre euphorie et à une plus grande dévalorisation. En revanche, un TDAH comorbide n'influçait pas de manière significative l'expression des symptômes pendant la phase prodromique maniaque. Ces résultats suggèrent que de nombreux jeunes passent par une phase de prodromes relativement longue avant le développement d'un premier épisode maniaque complet, incluant des symptômes thymiques subsyndromiques. Bien que ces résultats soient encore préliminaires et doivent être validés sur des échantillons plus importants, ils suggèrent que le début progressif chez une majorité de patients se prête à une identification précoce de la maladie et, éventuellement, à des interventions visant à cibler les premières manifestations cliniques. Bien que la baisse du fonctionnement scolaire/professionnel soit le symptôme le plus fréquemment rapporté, et que plusieurs autres symptômes généraux non spécifiques soient également rapportés fréquemment, 6 des 14 prodromes les plus courants, présents chez au moins 40 % de l'échantillon, sont des versions subsyndromiques des critères d'épisode maniaque du DSM. Cela suggère que ces symptômes pourraient servir de marqueurs plus spécifiques de la bipolarité émergente. Les cliniciens devraient donc prêter attention à l'émergence et au regroupement de symptômes atténués de type maniaque comme constituant potentiellement les prodromes d'un trouble bipolaire de type I (43).

Une étude allemande menée par Zeschel et al. en 2013 a également utilisé le BPSS-R et un entretien semi structuré évaluant les variations d'humeur avec l'objectif de caractériser les prodromes bipolaires, en se concentrant sur les variations d'humeur comme précurseurs du trouble bipolaire (100). Quarante-deux patients suivis en ambulatoire ont été interrogés dans les 8 ans suivant l'apparition d'un trouble bipolaire de type I ou II. Le sentiment d'être extrêmement énergique (85,7 %), la tachypsychie (78,6 %), l'agitation physique (76,2 %), la tendance à parler trop (71,4 %) et le faible besoin de sommeil (71,4 %) sont survenus le plus fréquemment avant le premier épisode (hypo)maniaque, tandis que l'humeur dépressive (83,0 %), la baisse de vitalité (81,0 %), l'épuisement physique (78,6 %), la fatigue (76,2 %) et l'insomnie (66,7 %) ont précédé le premier épisode dépressif. Une progression claire de la symptomatologie a pu être observée durant les 3 mois précédant l'épisode dépressif et durant le mois précédant l'épisode (hypo)maniaque. Généralement, les symptômes deviennent plus spécifiques des polarités respectives en se rapprochant du premier épisode thymique. La labilité de l'humeur était l'un des deux seuls prodromes dont la prévalence avant les épisodes thymiques différait de manière significative, soulignant l'impact d'une observation étroite de l'humeur chez les patients considérés à risque de trouble bipolaire (prévalence plus élevée de la labilité avant un épisode dépressif et prévalence des idées bizarres ou étranges plus élevée avant un épisode (hypo)maniaque). Au total, des symptômes spécifiques, dépressifs ou

maniaques, mais aussi des symptômes généraux sont retrouvés avant les épisodes thymiques des deux polarités. Les prodromes dépressifs durent plus longtemps que les prodromes maniaques mais la sévérité et la fréquence ne diffèrent pas significativement. Les variations d'humeur et les perturbations du rythme circadien apparaissent avant les deux polarités, comme des signes précoces de trouble bipolaire et peuvent être des indicateurs d'une reconnaissance précoce de ce trouble (100).

Une étude menée par Conus et al. en 2010 s'est intéressée plus particulièrement aux prodromes précédant un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques, en évaluant de manière rétrospective la phase précédant l'émergence de l'épisode maniaque et les caractéristiques prémorbides de 22 patients (15 troubles bipolaires, 7 troubles schizo-affectifs de type bipolaire) traités pour un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques (54). Avant l'apparition d'un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques, les patients passent par une phase de changement par rapport à leur état antérieur (où ils présentent des symptômes thymiques, des perturbations du sommeil et un déclin fonctionnel général). La durée moyenne de la période de prodromes était de 20,9 semaines. La durée des prodromes présentait une distribution bimodale : 11 patients (50 %) ont eu des prodromes d'une durée inférieure ou égale à 10 semaines, et 11 (50 %) ont eu des prodromes d'une durée comprise entre 24 et 49 semaines. Les manifestations cliniques au cours des 12 mois précédant l'apparition du trouble bipolaire de type I, qui ont été rapportées par plus de 50 % des patients, peuvent être regroupées en 3 catégories : symptômes thymiques (idées de grandeur, hyperactivité, tachypsychie, perte d'appétit/perte de poids), modifications du sommeil et symptômes comportementaux ou autres (agitation motrice, idées bizarres ou étranges et expériences hallucinatoires). Ces manifestations cliniques sont susceptibles d'avoir une faible spécificité. Il est peu probable que l'identification précoce des patients à risque de développer un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques soit possible sur la base des seuls symptômes. Cependant, l'apparition de certaines caractéristiques cliniques chez les patients qui présentent des facteurs de risque (antécédents familiaux de troubles thymiques ou exposition passée et récente à un événement traumatique) ou des marqueurs de vulnérabilité pour le trouble bipolaire (traits cyclothymiques, épisodes dépressifs antérieurs ou augmentation récente de la consommation de substances), identifiés à une prévalence relativement élevée dans cet échantillon, pourrait être un signe de l'imminence d'un premier épisode maniaque (54). En effet, il est probable que la présence de tels éléments confère plus de spécificité à la survenue de symptômes maniaques atténués (11).

Une revue systématique de Skjelstad et al. publiée en 2010 (32), portant sur les prodromes initiaux du trouble bipolaire, a retenu 8 études (7 rétrospectives et une prospective) qui suggèrent que la phase prodromique distale du trouble bipolaire est caractérisée par des symptômes et des signes associés à une dysrégulation plus ou moins épisodique de l'humeur et de l'énergie. L'irritabilité et l'agressivité, les troubles du sommeil, les symptômes/signes de dépression et de manie, l'hyperactivité, l'anxiété et les variations d'humeur sont des symptômes et des signes courants du prodrome distal du trouble bipolaire. À mesure que le délai d'apparition du trouble bipolaire diminue, les symptômes plus spécifiques de manie et de dépression atténués semblent augmenter progressivement en intensité et en prévalence

(prodrome proximal). Des altérations fonctionnelles peuvent survenir. La spécificité des symptômes et signes prodromiques semble être faible. Les données actuelles sur la durée moyenne de la phase prodromique sont contradictoires, allant de 1,8 à 7,3 ans. Comme les résultats suggèrent une faible spécificité des prodromes, les auteurs concluent qu'il n'est ni possible ni conseillé de prédire le développement du trouble bipolaire en se basant uniquement sur la symptomatologie précoce. Ils soulignent la nécessité d'établir un consensus sur la façon de définir la fin du stade prodromique et le début de la maladie (32).

Une méta-analyse plus récente de Van Meter et al., publiée en 2016, incluant des adultes et des jeunes atteints de trouble bipolaire a cherché à déterminer la prévalence des symptômes qui ont précédé l'apparition d'un épisode thymique initial de trouble bipolaire à travers 11 études (dont 10 rétrospectives) (70). La phase prodromique dure en moyenne $27,1 \pm 23,1$ mois (entre 4,6 et 130 mois). Bien que la littérature soit très hétérogène, les auteurs constatent que les symptômes les plus fréquents précédant l'apparition du trouble bipolaire (quelque soit l'épisode initial) sont : énergie accrue (68 %), diminution de la capacité de réflexion (63 %), indécision (62 %), tachyphémie (60 %), tendance à parler trop (60 %), humeur exaltée (58 %), difficultés scolaires ou professionnelles (56 %), insomnie (54 %), humeur dépressive (53 %) et augmentation de l'activité dirigée vers un but (50 %). La prévalence des symptômes précédant un épisode maniaque initial était rapportée par 5 études et est similaire aux taux calculés pour la phase prodromique initiale en général : énergie accrue (87 %), tendance à parler trop (60 %), humeur exaltée (59 %), tachypsychie (59 %), diminution du besoin de sommeil (57 %), irritabilité (54 %), hyperactivité (50 %) et augmentation de l'activité dirigée vers un but (50 %). Bien que plusieurs symptômes aient été signalés par plus de 50 % des personnes avant l'épisode thymique initial, la plupart des symptômes ont été ressentis par une minorité de participants, ce qui suggère qu'il est peu probable qu'il existe un symptôme pathognomonique de la phase prodromique bipolaire. Les données suggèrent cependant que la plupart des personnes ressentent plus d'un symptôme pendant la phase prodromique. Cette conclusion est importante, car elle pourrait permettre d'identifier des groupes de symptômes qui auraient une plus grande spécificité en tant qu'indicateurs du risque d'apparition de trouble bipolaire. En outre, la plupart des études ne comportaient pas de groupe de comparaison. Par conséquent, il n'est pas possible de dire quels symptômes sont spécifiques aux prodromes bipolaires. Dans l'ensemble, les résultats de cette méta-analyse révèlent que, bien que la majorité des individus présentent des symptômes avant l'apparition d'un épisode thymique, il n'existe pas de marqueur universel permettant d'identifier de manière définitive qui développera un trouble bipolaire. Les prodromes comprennent des troubles du sommeil, de l'énergie et de la cognition ainsi que des versions atténuées des symptômes thymiques. Les symptômes non thymiques comme l'anxiété, les déficits d'attention, l'impulsivité et l'agressivité devraient être évalués de manière prospective en tant que facteurs de risque potentiels de trouble bipolaire (70).

Les données rétrospectives soutiennent donc l'existence d'une phase de prodromes bipolaires et montrent que la plupart des patients ressentent des symptômes avant la manifestation complète de la maladie, ce qui concorde avec les études prospectives. Cette phase prodromique comprend des symptômes hypomaniaques (tels que l'exaltation de l'humeur, une

énergie augmentée), ainsi que des symptômes de dépression, des fluctuations thymiques, des troubles du sommeil et d'autres symptômes tels que l'irritabilité, l'anxiété et l'altération fonctionnelle, qui durent, dans la plupart des cas, pendant une période d'au moins plusieurs mois (42). Les résultats soutiennent la possibilité d'identification précoce, permise par une durée suffisamment longue des prodromes, dans le but d'intervenir précocement, avant l'apparition du premier épisode thymique (11,54,70,99).

1.2.4.2. Différenciation entre les prodromes du trouble bipolaire et les prodromes de la schizophrénie

Des études rétrospectives indiquent que les caractéristiques prodromiques du trouble bipolaire de type I et de la schizophrénie (et plus généralement des troubles psychotiques) se chevauchent considérablement (99). Plusieurs études se sont penchées sur la nature et les caractéristiques des signes et symptômes permettant de différencier les phases prodromiques de ces deux pathologies.

L'étude de Correll et al. ayant utilisé le BPSS-R pour caractériser les prodromes précédant un premier épisode maniaque avec ou sans caractéristiques psychotiques a également cherché à examiner la proximité des prodromes de schizophrénie avec ceux du trouble bipolaire de type I (99). Les auteurs ont comparé les informations recueillies sur les prodromes maniaques avec les données publiées sur les prodromes schizophréniques. Les caractéristiques des prodromes du trouble bipolaire de type I et de la schizophrénie ont de nombreux aspects en commun, avec un mélange de symptômes maniaques, dépressifs et généraux (communs à plusieurs pathologies psychiatriques). Cependant, les idées bizarres ou étranges subsyndromiques étaient significativement plus susceptibles de faire partie des prodromes schizophréniques, tandis que les obsessions/compulsions, les idées suicidaires, la difficulté à penser/communiquer clairement, l'humeur dépressive, la diminution de la concentration/mémoire, la fatigue/le manque d'énergie, la labilité de l'humeur et l'agitation physique étaient plus susceptibles de faire partie des prodromes maniaques. Il est important de noter que les fréquences relatives des prodromes ont été déterminées dans cette étude en comparant les taux d'études utilisant des méthodologies très différentes. De plus, le manque de groupes de contrôle ne permet pas d'évaluer la spécificité des prodromes. Malgré les limitations méthodologiques, cette étude fournit les premières données concernant la comparaison indirecte entre les caractéristiques des prodromes de la schizophrénie et du trouble bipolaire de type I. Des études utilisant la même méthodologie seront nécessaires pour vérifier tout chevauchement substantiel ou toute différence isolée entre les prodromes de la psychose et du trouble bipolaire. Devant les constats d'un chevauchement phénotypique entre les prodromes du trouble bipolaire de type I et de schizophrénie, et que les prodromes précédant un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques contiennent également des symptômes psychotiques atténués, les auteurs suggèrent que les programmes de prévention de la psychose élargissent leur méthodologie. Des outils d'évaluation qui saisissent les caractéristiques cliniques et les fondements biologiques du risque de trouble bipolaire devraient être ajoutés lors de l'évaluation des personnes considérées à haut risque clinique de schizophrénie (99).

Une étude d'Olvet et al. publiée en 2010 a comparé les caractéristiques cliniques et neurocognitives de la phase prodromique schizophrénique et de la phase prodromique bipolaire dans un échantillon à haut risque clinique (CHR) de schizophrénie (101). Dans cet échantillon suivi de manière prospective, 29 patients ont présenté une conversion vers une psychose à spectre schizophrénique (pre-SZ) et 8 en troubles bipolaires (pre-BP). Lors de l'évaluation initiale, les pre-SZ et les pre-BP ne différaient ni sur le score total des symptômes positifs du SIPS (la sévérité des symptômes positifs atténués) ni sur le fonctionnement global ou sur un score neurocognitif global composite. En moyenne, le groupe pre-BP a rapporté plus d'anomalies perceptives et moins d'idées de grandeur, tandis que le groupe pre-SZ a rapporté une communication plus désorganisée. De plus, les caractéristiques sociodémographiques étaient comparables entre les 2 groupes. Les auteurs ont conclu que les prodromes bipolaires et schizophréniques peuvent être indiscernables sur la base des mesures cliniques et neurocognitives utilisées dans la recherche sur le risque de psychose. Pourtant, il convient de noter que 5 des 8 pre-BP de cette étude ont signalé des caractéristiques psychotiques au moment de leur premier épisode maniaque. Ce taux de 63 % de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques pourrait expliquer les différences cliniques manquantes entre les 2 groupes. La principale limite de cette étude est la petite taille de son échantillon, en particulier dans le groupe pre-BP. La plupart des sujets pre-BP ont reçu leur diagnostic moins de 6 mois après le début des troubles ; un suivi à long terme est donc nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble bipolaire et non de trouble schizo-affectif. Ces résultats, bien que préliminaires, suggèrent que l'approche CHR est réalisable dans le trouble bipolaire, et appellent à la nécessité de développer des mesures prodromiques spécifiques pour définir un état clinique à haut risque pour le trouble bipolaire (101).

La différenciation entre les troubles thymiques avec et sans caractéristiques psychotiques fait souvent défaut, bien qu'il ait été suggéré que les troubles thymiques avec caractéristiques psychotiques puissent être distincts de ceux sans caractéristique psychotique et étroitement liés aux psychoses non affectives. Une étude de Schultze-Lutter et al. publiée en 2012 a comparé les prodromes des patients consultant dans un centre de détection précoce et qui, dans un délai moyen de 53 mois, ont développé une psychose à spectre schizophrénique (pre-SCZ, n=51), un trouble affectif (pre-AD, n=23) avec caractéristiques psychotiques (pre-AD-P, n=7) ou sans (pre-ADnoP, n=16) (102). Tous les participants ont été évalués cliniquement à l'aide de l'échelle SIPS. Alors que le groupe pre-SCZ a obtenu un score légèrement plus élevé sur la plupart des symptômes positifs que le groupe pre-AD, les groupes pre-AD-P et pre-SCZ ont obtenu des scores comparables sur l'ensemble du SIPS. De plus, les pre-AD-noP et les pre-SCZ différaient sur la plupart des sous-échelles et des items, en particulier sur les dimensions positive et négative. En outre, le groupe pre-AD-P a obtenu un score plus élevé sur les symptômes positifs que le groupe pre-AD-noP. Au niveau du fonctionnement, le groupe pre-AD avait clairement un meilleur fonctionnement psychosocial au départ que les pre-SCZ. Ces résultats suggèrent que, dans la détection précoce des troubles thymiques, ceux qui pourraient prendre une forme psychotique et ceux qui ont une évolution non psychotique doivent être considérés séparément. Alors que les critères actuels de risque de psychose fonctionnent bien pour détecter les personnes ayant une évolution psychotique, celles ayant une évolution non psychotique bénéficieraient du développement et de l'évaluation de

nouveaux critères de risque et de nouveaux instruments de détection précoce. La détection précoce des troubles thymiques devrait inclure une évaluation différentielle du risque de psychose afin de distinguer les personnes souffrant de psychose affective ou non affective de celles souffrant de troubles thymiques non psychotiques (102).

Une étude de Kafali et al. publiée en 2019 a cherché à déterminer quels groupes de prodromes différencient les troubles bipolaires et les troubles du spectre schizophrénique à début précoce (*Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorder*, EOSSD) (103). Cent-vingt-et-un adolescents (33 troubles bipolaires de type I, 30 EOSSD, 58 contrôles indemnes de pathologie psychiatrique) ont été évalués pour la présence de 79 prodromes, divisés en 7 groupes de symptômes. Lorsque le trouble bipolaire et l'EOSSD ont été comparés, des différences significatives ont été détectées uniquement pour les prodromes suivants (en faveur du trouble bipolaire) : énergie extrême, estime de soi exagérée, impulsivité, pensées suicidaires, insomnie, opposition et accès de colère. D'autre part, la prévalence de la méfiance était plus élevée au stade prodromique de l'EOSSD. Au total, la présence de 3 symptômes hypomaniaques ou plus, et la comorbidité du TDAH sont significativement plus spécifiques du développement du trouble bipolaire que de la schizophrénie ; et les symptômes psychotiques intermittents limités et brefs (BLIPS) sont plus susceptibles de faire partie de l'EOSSD. En revanche, les « symptômes de base », les symptômes psychotiques atténués et les symptômes négatifs ne sont pas spécifiquement liés au diagnostic de l'EOSSD dans cette étude. En conclusion, les symptômes hypomaniaques et le TDAH pourraient être utiles pour prédire la trajectoire d'un trouble thymique émergent par rapport à la schizophrénie et donc être précieux pour la détection précoce et les stratégies d'intervention précoce. Cependant, la taille limitée de l'échantillon, due à la rareté de l'EOSSD et du trouble bipolaire à l'adolescence, est un inconvénient de l'étude actuelle empêchant la généralisation des résultats. Une étude prospective doit être conçue pour vérifier si ces groupes de symptômes prodromiques sont suffisants pour l'identification clinique des adolescents à risque d'EOSSD ou de trouble bipolaire. Compte tenu du chevauchement des symptômes du stade prodromique, ce genre d'étude devrait combiner les groupes de symptômes avec des marqueurs biologiques, des tests neurocognitifs et l'imagerie cérébrale, pour améliorer le pouvoir de prédiction (103).

1.3. Outils d'identification des sujets à haut risque de développer un trouble bipolaire

La recherche sur la phase prodromique des troubles bipolaires permet de supposer que les personnes présentant des stades précliniques de trouble bipolaire peuvent être identifiées, de manière semblable aux travaux de recherche effectués dans le domaine des troubles psychotiques (66). Cependant, à la différence des troubles psychotiques où la présence d'une phase prodromique est validée par des critères, l'existence d'une phase prodromique suffisamment spécifique au trouble bipolaire qui permettrait une intervention ciblée est beaucoup moins claire (15,32,36,44,99). L'identification d'une phase symptomatique à haut

risque de trouble bipolaire est compliquée par la nature et la définition complexes des troubles bipolaires, ainsi que par les différentes présentations possibles des symptômes chez les enfants et les adolescents. Les différences essentielles par rapport à l'état UHR de la psychose comprennent l'épisodicité et l'intermittence des symptômes subsyndromiques, et le plus grand nombre de symptômes infra ou supraliminaires autorisés avant d'établir un diagnostic de trouble bipolaire syndromique. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs pathologies qui sont fréquemment comorbides avec le trouble bipolaire ou qui peuvent se développer et exister séparément, comme le TDAH, le trouble oppositionnel avec provocation ou le trouble de la personnalité limite, présentent des symptômes qui peuvent être identifiés à tort comme des symptômes maniaques. Enfin, un épisode dépressif caractérisé qui précède souvent les troubles du spectre schizophrénique en tant qu'entité diagnostique distincte peut déjà faire partie du trouble bipolaire, soit en précédant un premier épisode maniaque, soit en faisant partie d'un épisode mixte en développement (104). Malgré ces complexités, la possibilité d'identifier les individus pendant cette phase de prodromes, avant l'éclosion du trouble manifeste, a poussé les chercheurs à développer des outils d'évaluation afin d'étudier la symptomatologie subsyndromique initiale, faciliter l'identification précoce des individus à risque de développer un trouble bipolaire et quantifier ce risque (34,105–107). La validité et la fiabilité de ces modèles de risque restent à établir via des études prospectives de haute qualité avec des durées de suivi adéquates (34). Nous décrivons ci-dessous les principaux outils retrouvés dans la littérature.

1.3.1. Critères *Bipolar At-Risk*

En 2010, une équipe australienne dirigée par Bechdolf a présenté des critères de « ultra-haut risque » pour le trouble bipolaire, intitulés BAR (*Bipolar At-Risk*) (108). Pour définir ces critères (Tableau 1), ils se sont appuyés sur un certain nombre de constatations : environ 70 % des patients présentent leurs premiers symptômes avant l'âge de 25 ans, des études rétrospectives rapportent des symptômes subsyndromiques en moyenne 22 semaines avant l'apparition du premier épisode maniaque (11), 51,9 % des jeunes présentant un premier épisode maniaque ont rapporté un début insidieux (>1 an) et 44,2 % ont présenté un début subaigu (1-12 mois) de l'épisode (99). Comme nous l'avons vu, des études prospectives menées dans des échantillons représentatifs de la population générale, chez les descendants de patients souffrant de troubles bipolaires, chez les personnes souffrant de dépression unipolaire et chez des personnes présentant un « ultra-haut risque » de psychose font état d'un certain nombre de troubles psychopathologiques et comportementaux précédant l'apparition du premier épisode maniaque. Il s'agit notamment de symptômes anxieux, dépressifs, une tachypsychie et des difficultés de concentration, des fluctuations d'humeur épisodiques ou une labilité de l'humeur, ainsi que divers diagnostics comorbides (109). Comme aucune caractéristique prodromique unique n'a été identifiée chez tous les sujets, un ensemble de caractéristiques pourrait définir au mieux la phase prodromique du trouble bipolaire. Étant donné que la symptomatologie couverte par les catégories « manie subsyndromique », « symptômes de dépression » et « caractéristiques cyclothymiques » peut être comprise comme des formes atténuées de trouble bipolaire établi, les symptômes qui correspondent à ces catégories sont considérés comme plus spécifiques du trouble bipolaire ; alors que d'autres

symptômes comme l'anxiété ou les symptômes psychotiques sont également des caractéristiques d'autres troubles du DSM et pourraient donc montrer une faible spécificité pour le trouble bipolaire. De plus, les taux élevés de trouble bipolaire dans les échantillons (enrichis) de BD-NOS soutiennent l'idée que la « manie subsyndromique » et les « caractéristiques cyclothymiques » sont des caractéristiques de risque prometteuses à inclure (5). Ils ont également tenu compte de la forte composante génétique de la susceptibilité au trouble bipolaire et de la symptomatologie dépressive qui représente pour la moitié des patients, les signes précoces prédominants du trouble bipolaire (108). Basés sur ces constats et l'expérience du concept des UHR dans la psychose, Bechdolf et al. ont proposé des critères de « ultra-haut risque » pour le trouble bipolaire. L'objectif est d'identifier une population de jeunes en demande de soins présentant un risque imminent de développer un premier épisode (hypo)maniaque, pour laquelle des mesures d'intervention précoce seraient justifiées et qui permettrait l'étude prospective du processus de transition vers un trouble bipolaire manifeste. Les critères BAR comprennent des critères généraux, tels que le fait d'avoir entre 15 et 25 ans (le trouble bipolaire étant plus susceptible d'apparaître dans cette tranche d'âge) et une combinaison de critères spécifiques comprenant la manie subsyndromique, la dépression, les caractéristiques cyclothymiques et le risque génétique (un parent au premier degré atteint de trouble bipolaire) (108).

Dans une étude rétrospective publiée en 2010 (108), Bechdolf et al. ont testé la validité prédictive des critères chez des individus de 15 à 24 ans, en demande de soins, présentant des symptômes cliniques mais pas de diagnostic de trouble bipolaire ou de trouble psychotique et consultant dans un centre d'intervention précoce à Melbourne. Les critères BAR ont été appliqués à 173 patients et 22 (12,7 %) correspondaient aux critères. Les auteurs ont observé qu'il y a eu significativement plus de personnes dans le groupe BAR (22,7 %, n=5) que dans le groupe non-BAR (0,7 %, n=1) qui ont rempli le critère de conversion vers un premier épisode (hypo)maniaque, après environ 8 mois de suivi. Cette étude est donc la première à combiner des données cliniques et comportementales, ainsi que le risque génétique et l'âge de l'incidence maximale du trouble dans une population de jeunes en demande de soins, afin de définir un groupe à ultra-haut risque de conversion vers un premier épisode maniaque. Les auteurs signalent que le taux de conversion observé de 22,7 % est cliniquement pertinent par rapport au risque retrouvé dans la population générale et que la sensibilité (83 %) et la spécificité (90 %) des critères sont raisonnables (110). Malgré des limitations (courte période de suivi et traitement par un ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) pour 5 des 6 patients ayant réalisé une conversion), ces résultats soutiennent la notion que les individus qui développent un premier épisode maniaque peuvent être identifiés pendant la phase prodromique. Les auteurs concluent que leur étude fournit des preuves préliminaires de la validité prédictive des critères BAR et que des études prospectives sur des échantillons plus importants avec des périodes de suivi plus longues, une utilisation d'antidépresseurs mieux contrôlée et des mesures psychométriques de conversion sont nécessaires pour fournir une validité supplémentaire à ces critères (108).

Tableau 1 - Critères BAR, Bechdolf et al. (108)

<p><i>Inclusion criteria:</i></p> <p>I. Aged between 15 and 25 years and</p> <p>II. Fulfill criteria of at least one of three groups within the last 12 months:</p> <p><i>Group 1: Sub-threshold mania</i></p> <p>For at least two consecutive days but less than 4 days: period of abnormally and persistently elevated, expansive or irritable mood + at least 2 criteria from the list: (1) inflated self esteem or grandiosity, (2) decreased need for sleep (e.g. feels rested after only 3-hour sleep), (3) more talkative than usual or pressure to keep talking, (4) flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing, (5) distractibility, (6) increase goal directed activity (either socially, at work, or sexually) or psychomotor agitation.</p> <p><i>Group 2: Depression + Cyclothymic features:</i></p> <p><i>Depression</i></p> <p>For at least 1 week: depressed mood, or loss of interest or pleasure + at least 2 criteria from the list: (1) significant weight loss, (2) insomnia or hypersomnia nearly every day, (3) psychomotor retardation or agitation, (4) fatigue or loss of energy, (5) feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt, (6) diminished ability to think or concentrate, (7) recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation</p> <p>+</p> <p><i>Cyclothymic features</i></p> <p>Numerous episodes with sub-threshold manic symptoms not meeting group I criteria and numerous episodes with depressive symptoms. E.g. sub-threshold mania as defined in group I only for 4 h within a 24-hour period and at least 4 cumulative lifetime days meeting the criteria</p> <p><i>Group 3: Depression + Genetic Risk:</i></p> <p><i>Depression</i></p> <p>For at least 1 week: depressed mood, or loss of interest or pleasure + at least 2 criteria from the list: (1) significant weight loss, (2) insomnia or hypersomnia nearly every day, (3) psychomotor retardation or agitation, (4) fatigue or loss of energy, (5) feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt, (6) diminished ability to think or concentrate, (7) recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation</p> <p>+</p> <p><i>Genetic Risk:</i></p> <p>First degree relative with <u>bipolar</u> disorder.</p> <p><i>Conversion criteria:</i></p> <p>Hypomania/mania related additions or alterations to existing treatments, or initiation of new treatment (psychopharmacological medication, admission) by the treating physician</p>

En 2014, le même groupe australien a publié les résultats d'une étude prospective menée pour évaluer la validité prédictive des critères BAR sur 12 mois, dans un échantillon plus grand (110). Les objectifs secondaires de l'étude sont de déterminer les différences entre les groupes BAR et non-BAR en ce qui concerne la symptomatologie, le fonctionnement, la consommation de substances et les diagnostics. Comme dans l'étude précédente, les taux de

conversion en premier épisode (hypo)maniaque dans le groupe BAR ont été comparés à ceux d'un groupe de jeunes en demande de soins ne répondant pas aux critères BAR (non-BAR). La définition des critères de conversion n'est pas identique aux critères diagnostiques d'un épisode maniaque ou hypomaniaque selon le DSM mais l'objectif était de définir un seuil minimal à partir duquel un traitement thymorégulateur pourrait être indiqué dans une population de patients ambulatoires étroitement surveillés et présentant un risque élevé de développer un premier épisode (hypo)maniaque ; en prenant en compte les problèmes éthiques d'une intervention trop précoce. Trente-cinq patients ont été inclus dans le groupe BAR, la majorité appartenant au groupe 2 (dépression + caractéristiques cyclothymiques) et 35 patients dans le groupe non-BAR. Cinq patients (14,3 %) dans le groupe BAR (3 dans le groupe 1 et 2 dans le groupe 2) ont fait la transition vers un premier épisode (hypo)maniaque au cours du suivi, alors qu'aucune conversion n'a eu lieu dans le groupe non-BAR (différence significative) (110), les « symptômes maniaques subsyndromiques » ayant la plus grande valeur prédictive (111). Bien que les groupes aient été appariés sur l'âge, le sexe, les hospitalisations antérieures et l'utilisation d'antidépresseur à l'admission, les patients BAR présentaient un niveau plus élevé de symptomatologie, mesuré par le BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), et une tendance à un fonctionnement plus faible, mesuré par le SOFAS (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*), par rapport aux patients non-BAR ; ce qui suggère que certains indicateurs de perturbation étaient présents bien avant le début du premier épisode (hypo)maniaque. Conformément aux études prospectives et rétrospectives sur les prodromes du trouble bipolaire, la plupart des patients avaient déjà reçu un diagnostic de trouble de l'axe I avant l'apparition du premier épisode (hypo)maniaque, principalement un trouble anxieux, un trouble dépressif et un trouble lié à la consommation de substances psychoactives (110). Les deux études ont retrouvé une proportion plus importante de femmes dans le groupe BAR, ce qui peut signifier une utilisation plus importante des services d'intervention précoce par les femmes (108,110). Le taux de conversion de 14,3 % à 1 an observé dans l'étude est comparable aux résultats de la précédente étude selon les auteurs. Si ce taux de conversion est confirmé dans des études futures, les auteurs affirment que les efforts de prévention ciblée sont clairement nécessaires dans le groupe BAR. Les effectifs de l'étude étaient trop faibles pour permettre des comparaisons statistiques entre les sous-groupes des critères BAR. Cependant des liens ont été observés entre le nombre de conversions, le type de sous-groupe et le temps nécessaire à la conversion. Toutefois, si ces relations se confirment lors du suivi à long terme et dans des échantillons indépendants plus importants, cela pourrait conduire à une subdivision supplémentaire du groupe BAR en un état à risque précoce et un état à risque tardif (11). Une subdivision plus poussée des critères BAR pourrait être d'une importance particulière pour les efforts de prévention ciblée, car elle permettrait d'adapter davantage les interventions proposées en fonction de leur rapport bénéfice/risque. Il est important de noter que tous les taux de conversion rapportés se sont produits malgré l'offre d'interventions psychosociales. On peut donc supposer que le taux de conversion aurait été plus élevé dans l'ensemble de l'échantillon si les patients n'avaient pas bénéficié de ces interventions. Cette étude comporte certaines limitations méthodologiques, notamment la comorbidité entre l'abus de substances psychoactives et l'émergence des symptômes maniaques qui n'est pas entièrement clarifiée. Dans l'ensemble, cette étude fournit des preuves de la validité prédictive des critères BAR qui ont le potentiel d'identifier une

population à risque imminent de conversion en premier épisode (hypo)maniaque. La validation de ces critères permettrait d'étudier de manière prospective les troubles bipolaires émergents, y compris les aspects neurobiologiques, psychopathologiques et environnementaux, et pourrait ainsi offrir la possibilité d'acquérir de nouvelles connaissances sur la compréhension de ce trouble (110).

En 2016, une équipe de recherche anglaise menée par Scott a réalisé une étude cas-témoins ayant pour objectif d'examiner la validité discriminante des critères BAR, pour identifier parmi les sujets jeunes présentant un épisode dépressif, lesquels sont à risque de conversion vers un trouble bipolaire dans les 2 ans (47). Un autre objectif de l'étude était également de déterminer l'utilité clinique des critères BAR auxquels ont été ajoutées 5 caractéristiques cliniques pour identifier les sujets à risque de trouble bipolaire et éliminer ceux qui ne le sont pas parmi les jeunes déprimés. Les 5 caractéristiques cliniques, pouvant être des facteurs de risque pour l'apparition d'un trouble bipolaire de type I ou II, ont été ajoutées aux critères existants avec l'hypothèse qu'elles pourraient améliorer la capacité des critères BAR à identifier les jeunes présentant un épisode dépressif à risque de développer rapidement un trouble bipolaire. Ces caractéristiques sont : ralentissement psychomoteur, présence de symptômes psychotiques pendant un épisode thymique, dépression avec des caractéristiques « atypiques » (manque d'énergie et/ou hypersomnie), exaltation probable sous l'effet d'un antidépresseur, antécédents familiaux de troubles de l'humeur sur plusieurs générations ou de troubles de l'usage d'alcool et de substances. L'étude montre les résultats suivants : les symptômes maniaques subsyndromiques, les caractéristiques cyclothymiques, les antécédents familiaux de trouble bipolaire (ces 3 caractéristiques appartenant aux critères BAR), les symptômes de dépression atypique et l'exaltation probable provoquée par les antidépresseurs (ces 2 caractéristiques ayant été ajoutées) sont significativement plus fréquents chez les jeunes déprimés à risque d'évoluer vers un trouble bipolaire. La combinaison des 5 caractéristiques est appelée critères BAR-D (BAR *Depression*). Chacun des critères BAR-D a démontré son utilité clinique pour détecter les cas qui ne feraient pas de transition (vrais négatifs). Cependant, seule la cyclothymie s'est avérée utile pour la recherche de cas à risque de transition vers un trouble bipolaire (vrais positifs) dans le cadre de la recherche. Les symptômes maniaques subsyndromiques quant à eux ont montré une utilité modérée (pour différencier les dépressions unipolaires des sujets à risque d'évoluer vers un trouble bipolaire). Cependant en pratique clinique, il n'est pas certain que les caractéristiques cyclothymiques et les symptômes maniaques subsyndromiques soient différenciés de manière fiable, d'autant qu'ils peuvent coexister. Il est à noter que cette étude est la première à appliquer les critères BAR dans un nouveau cadre clinique, en dehors du contexte où ils ont été développés et testés (47).

1.3.2. Critères *Bipolar At Risk States* et *Semistructured Interview for Bipolar At Risk States*

Nous avons vu précédemment que la CAARMS est le premier instrument mis au point pour évaluer spécifiquement les personnes présentant un risque clinique élevé de développer un trouble psychotique (*Clinical High Risk for Psychosis*, CHR-P), et il en existe d'autres comme

le SIPS (92). Bien que ces entretiens aient une bonne performance pour l'évaluation du risque de psychose, ils ne peuvent pas déterminer le risque de tout trouble psychiatrique émergent non psychotique (91,94). Par conséquent, il est nécessaire d'établir de nouveaux critères et instruments d'évaluation pouvant être utilisés dans les échantillons CHR-P pour détecter les jeunes à risque de développer des troubles bipolaires (91). Comme nous venons de le voir, les critères BAR ont été développés pour identifier les personnes susceptibles de développer un trouble bipolaire (108,110). Cependant, l'utilisation de ces critères dans la pratique courante, pour évaluer les jeunes à risque de trouble bipolaire, demandeurs de soins dans les services pour CHR-P, est actuellement limitée par l'absence de validation externe dans des échantillons indépendants de CHR-P et par l'absence d'un instrument psychométrique approprié pour recueillir et évaluer ces caractéristiques.

Fusar-Poli et al. ont publié en 2018 un article qui présente les résultats de 3 études visant à s'attaquer à ces limitations (112). Les objectifs sont : (1) reproduire de manière externe la validité des critères BAR dans des échantillons CHR-P, (2) améliorer ces critères en tenant compte d'un phénotype à risque élargi (le *Bipolar At Risk States*, BARS), (3) valider les critères BARS déterminés par un instrument psychométrique nouvellement développé qui peut être utilisé pour détecter les individus à risque de développer un trouble bipolaire parmi ceux qui accèdent aux services CHR-P. Les études 1 et 2 ont examiné les capacités prédictives des critères originaux BAR et des critères révisés BARS respectivement, pour la prédiction des troubles bipolaires, en utilisant une cohorte rétrospective de personnes à haut risque clinique de psychose (CHR-P) (n=205). L'étude 3 a validé en externe les performances prédictives du nouvel entretien semi-structuré, *Semistructured Interview for Bipolar At Risk States* (SIBARS) dans une cohorte prospective indépendante de personnes accédant aux services CHR-P (n=75).

L'amélioration des critères BAR, pour former les critères BARS (Tableau 2) avec l'inclusion de nouveaux sous-groupes, s'est appuyée sur des données indiquant que les épisodes mixtes subsyndromiques et les fluctuations thymiques peuvent représenter des caractéristiques prodromiques des troubles bipolaires.

L'entretien SIBARS a été développé pour les individus de 15 à 35 ans et comprend 5 domaines : 1. Manie subsyndromique, 2. Dépression, 3. Caractéristiques cyclothymiques, 4. Risque génétique, 5. Fluctuations thymiques. La manie subsyndromique, la dépression et les fluctuations d'humeur sont des échelles d'évaluation continues (qui comprennent des paramètres de sévérité et de fréquence), tandis que les caractéristiques cyclothymiques et le risque génétique sont des échelles catégoriques (oui/non). La réalisation dure environ 25 minutes. Les réponses des patients au SIBARS sont ensuite évaluées en fonction de seuils et de critères de sélection pré-spécifiés. Ces seuils permettent d'attribuer le sous-groupe spécifique des critères BARS : 1. Manie subsyndromique, 2. Dépression + Caractéristiques cyclothymiques, 3. Dépression + Risque génétique, 4. Caractéristiques cyclothymiques + Risque génétique, 5. Épisode mixte subsyndromique, 6. Fluctuations thymiques.

Tableau 2 - Critères BARS, Fusar-Poli et al. (112)

INCLUSION CRITERIA:

Aged between 15 and 35 and fulfill criteria of at least one of six groups within the last 12 months:

Group 1: Sub-threshold mania:

For at least 2 consecutive days but less than 4 days: period of abnormally and persistently elevated, expansive or irritable mood + at least two criteria from the list: (1) inflated self-esteem or grandiosity, (2) decreased need for sleep, (3) more talkative than usual or pressure to keep talking, (4) flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing, (5) distractibility, (6) increased goal-directed activity (either socially, at work, or sexually) or psychomotor agitation.

Group 2: Depression ± Cyclothymic features

Depression

For at least 1 week: depressed mood, or loss of interest or pleasure + at least 2 criteria from the list: (1) significant weight loss, (2) insomnia or hypersomnia nearly every day, (3) psychomotor retardation or agitation, (4) fatigue or loss of energy, (5) feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt, (6) diminished ability to think or concentrate, (7) recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation

+

Cyclothymic features

Numerous episodes with sub-threshold manic symptoms not meeting group 1 criteria and numerous episodes with depressive symptoms. E.g. sub-threshold mania as defined in group 1 only for 4 h within a 24-hour period and at least 4 cumulative lifetime days meeting the criteria

Group 3: Depression ± Genetic risk

Depression

Defined as in the group 2

+

Genetic Risk:

First degree relative with bipolar disorder

Group 4: Cyclothymic features and Genetic risk

Cyclothymic features

Numerous episodes with sub-threshold manic symptoms not meeting group I criteria and numerous episodes with depressive symptoms. E.g. sub-threshold mania as defined in group I only for 4 h within a 24h period and at least 4 cumulative lifetime days meeting the criteria

+

Genetic Risk:

First degree relative with bipolar disorder

Group 5: Sub-threshold mixed Episode

Sub-threshold mania AND depressed mood nearly every day but less than 5 consecutive days

Group 6: Mood swings

Recent onset mood instability

TRANSITION CRITERIA:

Development of any bipolar disorder

Dans l'étude 1, il y a eu 32 (15,6 %) personnes BAR+ et 173 (84,4 %) personnes BAR-. Au cours de la période de suivi, 13 personnes ont développé un trouble bipolaire : 5 du groupe BAR+ et 8 du groupe BAR-. Les personnes répondant aux critères BAR ne se distinguaient pas de celles qui n'y répondaient pas sur plusieurs caractéristiques sociodémographiques et cliniques, y compris les symptômes psychotiques atténués. Les personnes répondant aux critères BAR avaient un risque accru de développer un trouble bipolaire par rapport à celles

qui n'y répondaient pas, mais la capacité de prédiction était faible, ce qui indique un besoin de les améliorer. Dans cette cohorte, les critères BAR sont un mauvais indicateur de la transition vers le trouble bipolaire.

Dans l'étude 2, il y a eu 41 (20 %) personnes BARS+ et 164 (80 %) personnes BARS-. Les personnes du groupe BARS+ étaient plus jeunes, avaient un meilleur statut fonctionnel et étaient moins susceptibles de vivre seules que celles du groupe BARS-. Parmi les 13 transitions, 5 provenaient du groupe BARS- et 8 du groupe BARS+. Les personnes répondant aux critères BARS avaient un risque plus élevé de développer un trouble bipolaire que celles qui n'y répondaient pas, avec une précision de prédiction adéquate. En effet dans cette cohorte, les critères BARS semblent être un meilleur indicateur de transition.

Dans l'étude 3, 4 personnes ont été exclues car elles présentaient un premier épisode psychotique. Parmi les CHR-P+ (évalués par la CAARMS), 22 (49 %) étaient BARS-, 16 (36 %) étaient BARS+, 7 étaient déjà affectés par un trouble bipolaire (15 %). Parmi les CHR-P-, 12 (46 %) étaient BARS-, 11 (42 %) BARS+ et 3 étaient déjà affectés par un trouble bipolaire (12 %). Au cours de la période de suivi, 5 personnes ont développé un trouble bipolaire, toutes dans le groupe BARS+. D'après les résultats, le SIBARS a une précision de prédiction suffisante et une utilité clinique. Cependant, au vu de la petite taille de l'échantillon, ces résultats doivent être considérés comme préliminaires. Parmi les individus à haut risque clinique de psychose (CHR-P+), 36 % étaient BARS+ selon le SIBARS et donc à risque de développer un trouble bipolaire. Cela indique que la détection du risque de développer un trouble bipolaire chez les personnes accédant aux services CHR-P a une réelle importance.

Dans l'ensemble, l'objectif des études était de développer un ensemble de critères améliorés à utiliser conjointement avec un nouvel instrument psychométrique qui pourrait compléter les outils CHR-P actuels. Les résultats des 3 études indiquent qu'il est cliniquement possible d'identifier les personnes à risque de trouble bipolaire dans les services CHR-P. Le paradigme CHR-P ayant été établi dans le monde entier, il pourrait servir de base pour développer et valider la détection des personnes à risque de trouble bipolaire et les interventions à proposer. Ces premiers résultats confirment les avantages pratiques liés à l'utilisation du SIBARS dans le cadre de la recherche clinique. Les recherches futures devraient confirmer la possibilité de prédire des pathologies autres que la psychose en utilisant l'entretien SIBARS conjointement avec la CAARMS ou d'autres outils psychométriques du CHR-P chez les personnes ayant accès aux services de détection et d'intervention précoces (112).

1.3.3. Early Phase Inventory for Bipolar Disorders

La caractérisation précise d'un statut à haut risque pour le développement d'un trouble psychiatrique, et la question de savoir dans quelle mesure ce risque permet de prédire le développement de la maladie revêtent une importance majeure, car les conséquences négatives d'un diagnostic et d'un traitement tardifs ont été largement démontrées dans une variété de troubles majeurs. En l'absence de marqueur biologique bien défini et spécifique au

trouble bipolaire, Leopold et al. (36) ont suggéré que la reconnaissance des stades précoces doit reposer sur des combinaisons de facteurs de risque qui ont été associés à une manifestation ultérieure de la maladie. Ils ont également suggéré que chez un certain nombre de patients, le développement de la maladie bipolaire commence avant les prodromes maniaques. Dans cette optique, les enfants, les adolescents et les jeunes adultes à risque de trouble bipolaire pourraient potentiellement être détectés avant même l'apparition des prodromes maniaques. En 2012, Leopold et al. ont mené une analyse de la littérature et se sont appuyés sur leur expérience clinique afin d'identifier des constellations de symptômes, dans le but de développer un nouvel outil pour l'identification précoce des individus considérés comme présentant un risque clinique de trouble bipolaire. Une fois ces constellations de risques définies, un suivi prospectif étroit doit être mis en place pour valider l'approche et évaluer le véritable pouvoir prédictif de ces indicateurs de risque, à la fois individuellement et en combinaison. Les catégories individuelles suivantes ont été définies et sont regroupées en constellations de risques (quelques précisions sur les catégories sont données après) :

I) Risque génétique

II) Consommation, mauvais usage ou dépendance à une substance psychoactive

III) Diagnostic ou diagnostic présumé de trouble de déficit de l'attention/hyperactivité

IV) Créativité prononcée

V) Altération du fonctionnement psychosocial

VI) Symptômes thymiques subsyndromiques

VII) Symptomatologie précoce comprenant (a) des changements dans le sommeil et le rythme circadien, (b) des changements d'humeur, des fluctuations thymiques/une labilité de l'humeur, (c) une peur/une anxiété et (d) des symptômes dissociatifs.

Concernant les antécédents familiaux, l'ampleur du risque est déterminée sur la base du degré de parenté (premier degré > deuxième degré > troisième degré) et du type de trouble psychiatrique (trouble bipolaire > trouble schizo-affectif > dépression > schizophrénie). Il existe plusieurs indications d'un lien entre le trouble bipolaire et une créativité accrue. La créativité en tant que trait de personnalité semble conférer un risque élevé de trouble bipolaire. Contrairement aux patients à haut risque de psychose, on peut supposer que l'altération du fonctionnement psychosocial précédant l'apparition de la maladie est moins prononcée et peut-être plus limitée à des domaines spécifiques chez les patients atteints de trouble bipolaire. En raison de la nature épisodique de la maladie, il semble probable que les déficits ne se manifestent que de manière transitoire. En outre, il peut y avoir des changements développementaux dans le degré de fonctionnement psychosocial en fonction du groupe d'âge étudié. Les symptômes dissociatifs ne sont pas rares dans les troubles de l'humeur. Cependant, à l'heure actuelle, on ne sait pas si les symptômes dissociatifs sont une caractéristique prémorbide des troubles thymiques ou s'ils coïncident simplement avec des épisodes dépressifs ou (hypo)maniaques. De plus, étant donné les taux accrus de traumatismes (précoces) chez les patients atteints de troubles bipolaires, il est également possible que les symptômes dissociatifs soient le résultat d'expériences traumatiques précoces qui confèrent un risque biologique de trouble bipolaire.

Ces constellations de risque ont été opérationnalisées et un nouvel instrument d'évaluation des risques, l'inventaire de la phase précoce des troubles bipolaires (*Early Phase Inventory for Bipolar Disorders*, EPIbipolar), a été développé sous la forme d'un entretien semi-structuré (36). Chaque catégorie et sous-catégorie est notée à l'aide d'un système spécifique avec définition de questions clés et pondération en fonction de leur impact potentiel reconnu sur l'augmentation du risque. Enfin, le profil général de l'évolution de la symptomatologie est évalué. Le SCID (*Structured Clinical Interview for DSM*) est utilisé pour détecter les diagnostics psychiatriques antérieurs ou actuels. Pour la quantification finale du risque dans EPIbipolar, les facteurs de risque documentés sont répertoriés et pondérés : les facteurs de risque primaires sont le risque génétique, l'augmentation de la dynamique de la cyclothymie (en fréquence et/ou en sévérité/impact) et les prodromes maniaques, dont au moins un doit être présent. Les facteurs de risque secondaires sont soit des modifications spécifiques du sommeil et du rythme circadien (là encore en termes de fréquence et/ou de sévérité/impact), soit la consommation de substances psychoactives, un diagnostic ou un diagnostic présumé de TDAH, une altération du fonctionnement psychosocial, un trouble thymique manifeste ou ancien autre que le trouble bipolaire, ou la peur/l'anxiété (la créativité et les symptômes dissociatifs sont documentés, mais ne sont pas inclus pour l'instant dans la quantification). Les sujets sont affectés à l'un des 4 groupes finaux en fonction de la présence des facteurs de risque susmentionnés : aucun risque à l'heure actuelle, statut à risque (modifications spécifiques du sommeil et du rythme circadien et au moins un des autres facteurs de risque secondaires), statut à haut risque (un facteur de risque primaire et au moins un facteur de risque secondaire), et statut à ultra-haut risque (plus d'un facteur de risque primaire) (36).

Lors de la définition de constellations à (haut) risque pour le développement de troubles bipolaires, plusieurs défis sont rencontrés. Il s'agit notamment de la validité des données disponibles sur lesquelles l'instrument est basé, de la spécificité et des corrélations entre les catégories de risque individuelles et des considérations éthiques. Les auteurs terminent l'article en expliquant qu'à l'heure actuelle, ils ne peuvent pas quantifier correctement le pouvoir prédictif des constellations de risque présentées pour le développement du trouble bipolaire. En plus du chevauchement des complexes de symptômes conduisant à des troubles divers, ils sont confrontés au défi de différencier la symptomatologie pathologique avec les perturbations émotionnelles « normales » de l'adolescence qui font partie d'un développement sain. L'évaluation détaillée de la détresse psychologique et de l'altération du fonctionnement scolaire/professionnel et psychosocial pourrait être utile pour faire la différence. En outre, certains des facteurs identifiés sont intercorrélés. On ne sait pas si certains facteurs sont nécessaires pour que d'autres se développent ou s'ils coexistent simplement (par exemple, en raison de voies physiopathologiques similaires). On ne sait pas non plus si les facteurs de risque sont additifs ou multiplicatifs, et s'il existe des effets de seuil pour les effets de facteurs de risque uniques ou interactifs. Compte tenu de leur importance dans la dysrégulation de l'humeur, il serait utile d'étudier spécifiquement de quelle manière l'abus de substances et les troubles du sommeil sont associés et imbriqués dans le développement du trouble bipolaire. De plus, il convient de clarifier, parmi les facteurs de risque et les combinaisons proposés quels sont ceux qui sont suffisamment sensibles et spécifiques pour prédire le développement

du trouble bipolaire. En outre, les facteurs de protection, qui ont reçu peu d'attention jusqu'à présent, doivent également être étudiés (en fonction du stade de développement, par exemple l'attention positive de la famille et de l'école, l'utilisation optimale des compétences, le soutien social). Cela faciliterait les interventions visant à renforcer certains de ces facteurs dans la prise en charge, ce qui pourrait améliorer la résilience. Au total, une utilisation plus poussée d'*EPIbipolar* dans la recherche devrait permettre d'affiner les caractéristiques prodromiques et de les réduire à un ensemble moins contraignant qui pourra être utilisé pour développer un outil plus court à adopter en pratique clinique. Des recherches prospectives sont nécessaires pour établir la validité prédictive de ce nouvel outil d'évaluation du risque de trouble bipolaire. Cet outil devrait faciliter l'évaluation, la reconnaissance précoce et la gestion appropriée des personnes présentant un risque clinique de trouble bipolaire (36).

1.3.4. *Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale–Prospective*

Pour pallier l'absence d'échelles et d'outils spécifiques d'évaluation des symptômes atténués ou émergents de type maniaque ainsi que d'autres symptômes susceptibles de prédire le développement d'un trouble bipolaire, une équipe américaine menée par Correll a développé en 2013, le BPSS-P (*Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale–Prospective*) (104). En effet, le problème du manque d'instrument spécifique permettant d'évaluer les prodromes du trouble bipolaire constitue une limite importante à l'identification fiable des personnes à haut risque de développer ce trouble. L'objectif des auteurs est que le BPSS-P puisse être utilisé comme outil de prédiction du risque clinique (104). Le BPSS-P est un entretien semi-structuré qui a été développé à partir de la version rétrospective, le BPSS-R (*Bipolar Prodrome Symptom Scale–Retrospective*) (33,99). Le BPSS-P évalue l'apparition et la sévérité des prodromes, et est divisé en 3 sections : Manie, Dépression et Indice des symptômes généraux (Annexe 6). Chaque symptôme est évalué à l'aide de questions et de points spécifiques afin d'obtenir une évaluation précise. La gravité des symptômes est évaluée pour le mois précédent et l'année précédente. La réalisation du BPSS-P prend environ une heure chez les sujets indemnes de pathologie psychiatrique et 1,5 à 2,5 heures chez les personnes présentant des troubles psychiatriques, selon l'étendue et la gravité de la symptomatologie passée et actuelle. Les propriétés psychométriques de cet instrument ont été testées dans un groupe d'adolescents et de jeunes adultes de 12 à 23 ans, diagnostiqués avec des troubles psychiatriques du spectre de l'humeur et sans spectre de l'humeur (mais sans troubles du spectre schizophrénique), ainsi que chez des témoins indemnes de pathologie psychiatrique. Les résultats suggèrent que le BPSS-P a de bonnes voire d'excellentes propriétés psychométriques avec de bonnes validité interne et fiabilité inter-juges, et un bon pouvoir discriminant, non seulement à l'égard des témoins sains, mais aussi à l'égard des patients souffrant de troubles du spectre bipolaire, du spectre dépressif ainsi qu'à l'égard des jeunes souffrant de divers troubles psychiatriques non liés au spectre de l'humeur. Un instrument d'évaluation du risque de développer un trouble bipolaire doit être capable de différencier les individus à risque, non pas des individus indemnes de pathologie psychiatrique, mais plutôt des patients présentant toute une série de troubles psychiatriques et de comorbidités. Des études à long terme sont nécessaires, chez des individus à haut risque clinique et familial, pour déterminer la validité prédictive du BPSS-P, de ses sous-échelles et/ou de ses items individuels. En effet, des études prospectives portant

sur un nombre suffisant d'individus évoluant vers un trouble bipolaire de type I ou II sont nécessaires. Elles permettront d'établir des critères et des seuils de haut risque sur le BPSS-P pour l'identification précoce et la stratification du risque des individus en quête de soins qui présentent des symptômes thymiques. L'étude comporte certaines limitations, comme la petite taille des groupes, un manque de données sur la validité prédictive des sous-échelles ou items du BPSS-P, la prise de psychotropes chez 50 à 70 % des patients au moment de l'évaluation et l'hétérogénéité diagnostique des participants. Cependant, la grande variété de diagnostics et la prise de traitements psychotropes reflètent la réalité clinique dans des groupes de patients qui peuvent potentiellement être à risque de trouble bipolaire, ce qui augmente la généralisation des résultats (104).

1.3.5. *Bipolar Prodrome Symptom Scale-Abbreviated Screen for Patients*

Malgré les qualités présentées par le BPSS-P dans les stratégies d'identification des individus à risque, cet outil requiert du temps (jusqu'à 2,5 ou 3 heures) et un bon sens clinique, ce qui le rend peu pratique à réaliser chez tous les patients présentant des symptômes subsyndromiques. Le *Bipolar Prodrome Symptom Scale-Abbreviated Screen for Patients* (BPSS-AS-P), une brève auto-évaluation en 11 items (Annexe 7) dérivée du BPSS-P, a donc été créé par Van Meter et al. en 2019 comme moyen de dépistage et d'identification des personnes qui pourraient présenter des prodromes, pour lesquelles une évaluation plus approfondie par un clinicien est indiquée (113). S'il permet d'identifier un risque élevé de trouble bipolaire, le BPSS-AS-P pourrait être utilisé pour dépister les prodromes de trouble bipolaire à grande échelle, par exemple dans les écoles ou chez les médecins généralistes, ce qui faciliterait l'identification précoce, que la personne soit en demande de soins ou non. Le BPSS-AS-P contient les 10 items de la section « symptômes de manie » du BPSS-P qui correspondent directement aux critères d'un épisode maniaque du DSM-IV et du DSM-5 et qui ont été reformulés pour permettre une auto-évaluation par le patient. L'élément « labilité de l'humeur » de la section « symptômes généraux » a été ajouté, car la labilité de l'humeur est un symptôme courant pendant la phase prodromique bipolaire. Chaque item est évalué en fonction de la sévérité et de la fréquence. Les 11 items du BPSS-AS-P se concentrent donc sur les symptômes maniaques et la labilité de l'humeur (113). Bien que des travaux antérieurs suggèrent que tous les symptômes courants pendant la phase prodromique ne sont pas spécifiques à la manie (70), les symptômes non maniaques sont susceptibles de se chevaucher avec d'autres troubles, ce qui les rend moins utiles pour identifier les personnes à risque de développer un épisode maniaque. La spécificité des 11 items est soutenue par les corrélations élevées retrouvées entre les scores du BPSS-AS-P et ceux d'autres échelles d'évaluation des symptômes maniaques, comme la YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Les propriétés psychométriques du BPSS-AS-P et son utilité en tant qu'outil de dépistage ont été testées dans un échantillon de jeunes de 12 à 18 ans (n=134), en demande de soins et avec un diagnostic de trouble de l'humeur ou de psychose, en évaluant la corrélation entre le BPSS-P et la version abrégée. Les résultats de l'étude montrent que le BPSS-AS-P correspond aux scores obtenus avec l'évaluation par le BPSS-P. Les résultats indiquent également que le BPSS-AS-P a une bonne validité discriminante. Les scores ne sont pas corrélés avec les échelles mesurant les symptômes positifs et négatifs des troubles psychotiques. Il s'agit là d'un

résultat clé car beaucoup ont émis l'hypothèse qu'au stade prodromique, il est difficile ou impossible de distinguer les personnes susceptibles de développer un trouble bipolaire de type I, de celles susceptibles de développer une schizophrénie ou un autre trouble psychotique ; mais dans cette étude, le BPSS-AS-P semble être spécifique au trouble bipolaire de type I. Les résultats de l'étude doivent être interprétés en tenant compte de certaines limitations : en plus du caractère transversal des données, celles-ci proviennent d'individus présentant déjà des symptômes importants et cherchant à se faire soigner. L'échantillon dans lequel un outil de dépistage est validé influence sa performance et il est important d'évaluer les propriétés psychométriques du BPSS-AS-P chez des personnes qui ne sont pas encore en soins, avant d'entreprendre des efforts de dépistage à grande échelle. Des études futures devront évaluer la validité prédictive du BPSS-AS-P pour identifier les personnes qui développent un trouble bipolaire parmi un échantillon représentatif de la population générale (113).

Un consortium de recherche de 10 hôpitaux universitaires et d'enseignement en Allemagne (114) a mené une étude de cohorte multicentrique (encore en cours dans certains centres) visant à évaluer prospectivement et à améliorer les stratégies de reconnaissance et d'intervention précoce pour les personnes à risque de trouble bipolaire. Cette étude nommée Early-BipoLife, dont les résultats ne sont pas encore publiés, comporte 1419 participants (âgés de 15 à 35 ans) bénéficiant d'au moins 5 séries d'évaluation sur une période d'au moins 2 ans (évaluation initiale, à 6, 12, 18 et 24 mois) (105). L'étude Early-BipoLife est l'une des plus grandes études prospectives visant à caractériser de manière exhaustive un échantillon d'adolescents et de jeunes adultes à risque de développer un trouble bipolaire. Trois groupes à risque sont étudiés : (I) Jeunes et jeunes adultes de 15 à 35 ans en demande de soins, sans diagnostic de trouble bipolaire, consultant dans des centres de détection précoce et des services spécialisés, avec ≥ 1 facteur de risque pour le trouble bipolaire ; (II) Patients hospitalisés/ambulatoires avec un épisode dépressif unipolaire de 15 à 35 ans ; (III) Patients hospitalisés/ambulatoires avec un TDAH de 15 à 35 ans. Les principales questions de l'étude sont : Quel est le pouvoir prédictif des facteurs de risque individuels/des combinaisons de facteurs de risque dans des groupes de risque définis pour le trouble bipolaire, en utilisant les instruments et les critères de risque existants ? Quelle est la prévalence de ces facteurs de risque et combinaisons dans une cohorte de sujets représentatifs ? Comment les facteurs de risque interagissent-ils entre eux ? Et comment les réponses aux questions précédentes peuvent être intégrées pour poursuivre le développement des outils diagnostiques existants pour la détection précoce et la standardisation du processus de diagnostic ?

Tous les participants ont reçu des recommandations et des traitements de qualité en fonction de leurs besoins individuels, comprenant des mesures de prévention générales ou spécifiques, une psychothérapie et/ou un traitement médicamenteux. Au cours de la période d'étude, l'évolution naturelle des facteurs de risque et de résilience, les premiers symptômes du trouble bipolaire et les changements de la gravité des symptômes (y compris la conversion en trouble bipolaire manifeste) sont observés. Les propriétés psychométriques d'instruments développés récemment sur les facteurs de risque potentiels de conversion en trouble bipolaire et la symptomatologie subsyndromique (BPSS-P, critères BAR, EPI*bipolar*), et les marqueurs biologiques qui pourraient améliorer la prédiction sont étudiés. En effet ces instruments ne

prennent pas en compte les potentiels marqueurs biologiques et ils ne considèrent pas non plus les facteurs de protection. Les facteurs potentiels de protection évalués comprennent des variables sociodémographiques (par exemple, vivre en couple, avoir un emploi), les ressources et les compétences d'autogestion ainsi que le comportement de demande de soins. Ces éléments sont ensuite analysés en relation avec le stress perçu, les événements de vie stressants et le fonctionnement psychosocial. Les résultats de cette étude contribueront à améliorer les connaissances sur la relation entre les facteurs de risque et de protection, sur l'évolution naturelle de la maladie, depuis l'apparition des premiers symptômes visibles jusqu'à son développement complet, ainsi que sur les mécanismes de conversion d'un trouble subsyndromique en un trouble manifeste. En outre, les données générées fourniront des informations pour le développement de directives fondées sur des preuves pour la détection précoce et l'intervention préventive chez les personnes à risque de trouble bipolaire (105).

2. QUELLES PRISES EN CHARGE APPORTER DANS LES STADES PRECOCES ?

2.1. L'intervention précoce a-t-elle sa place dans le trouble bipolaire ?

2.1.1. Notions de prévention et apports de l'intervention précoce en santé mentale

Pour parler d'intervention précoce, il est nécessaire de définir quelques notions de prévention. La prévention en matière de santé mentale se réfère à la réduction des facteurs de risque et à l'amélioration des facteurs de protection liés aux troubles psychiques. Plus précisément, la prévention des troubles psychiatriques consiste à réduire l'incidence, la prévalence, la récurrence des troubles, la durée des symptômes ou le risque de transition vers une maladie psychique, à prévenir ou à retarder les récurrences et à diminuer l'impact de la maladie sur le patient, sa famille et la société. Pour réduire l'impact mondial de morbidité imputable à la maladie psychique, il est important d'intervenir très précocement. Il existe 3 principaux niveaux de prévention : primaire, secondaire et tertiaire (115).

La prévention primaire fait référence aux stratégies qui peuvent s'appliquer à l'ensemble de la population. L'objectif est la réduction de l'incidence (115). Les difficultés concernant la prévention primaire et l'intervention précoce en psychiatrie découlent principalement de l'absence d'étiologie claire des troubles psychiques (45).

La prévention secondaire en psychiatrie consiste à réduire la détresse et l'impact fonctionnel causés par le développement des maladies psychiatriques dans la population, par la détection et l'intervention précoces dans les troubles psychiatriques constitués. Son objectif est de réduire la prévalence (115).

La prévention tertiaire fait référence aux stratégies visant à réduire sur le long terme la gravité des troubles psychiques, et à modifier leur impact en limitant les handicaps associés et en améliorant la réadaptation. La prévention des rechutes fait également partie de la prévention tertiaire (115).

En 1982, RS. Gordon a défini une autre façon de concevoir la prévention, en se basant sur des groupes de population sur lesquels on peut intervenir (116). Le choix des interventions de prévention est alors réalisé en évaluant le risque que des individus ou des sous-populations développent un trouble psychiatrique. Cette autre manière d'appréhender la prévention est composée de la prévention universelle, sélective et ciblée (115).

- Les stratégies de prévention universelle :

Elles ciblent des populations entières, quel que soit le statut de risque individuel. Elles portent sur des facteurs de risque généraux. Ces interventions sont susceptibles d'influer sur la probabilité globale de développer des troubles psychiatriques, de manière non spécifique, en présupant que l'intervention est susceptible de bénéficier à l'ensemble de la population (117).

Le recours à des interventions préventives universelles constitue donc une tentative de modifier la répartition des facteurs de risque, et en fin de compte des troubles psychiatriques, au sein de la population (115). Un exemple de prévention universelle est le déploiement de programmes de prévention du harcèlement scolaire dans les écoles (117).

- Les stratégies de prévention sélective :

Elles ciblent les individus ou les sous-populations qui présentent un risque significativement plus élevé que la population générale d'apparition de troubles psychiques car ils présentent un ou plusieurs facteurs de risque connus. Ce risque peut être évalué à l'aide d'un modèle biopsychosocial par l'évaluation des facteurs de risque biologiques, psychologiques et sociaux de mauvaise santé mentale (115). Les enfants de parents souffrant de maladies psychiatriques ou de troubles liés à la consommation de substances psychoactives représentent l'une des populations les plus exposées au risque de développer un trouble psychiatrique (117). Intervenir tôt dans le processus de développement peut servir à interrompre certaines des voies qui mènent des facteurs de risque aux troubles psychiatriques (115). Proposer des soins psychologiques pour prévenir l'état de stress post-traumatique chez les personnes exposées à des événements traumatiques est un exemple de prévention sélective (117).

- Les stratégies de prévention ciblée :

La prévention ciblée fait référence aux interventions conçues pour les individus à haut risque qui sont identifiés comme ayant une symptomatologie psychiatrique, mais dont les symptômes sont en dessous du seuil de diagnostic, avec un objectif d'intervention précoce. L'objectif est de traiter les symptômes subsyndromiques pour prévenir la transition vers le trouble complet. Comme la prévention ciblée concerne des individus symptomatiques (phase initiale ou prodromique d'un trouble), il a été suggéré que les interventions qui s'y rattachent s'apparentent à la prévention secondaire. Un exemple de prévention ciblée est l'intervention chez les UHR afin de réduire le risque de transition vers un trouble psychotique franc (117).

Le paradigme de l'intervention précoce en psychiatrie s'est développé avec la recherche sur les troubles psychotiques qui a mis en évidence l'intérêt d'identifier les troubles psychiatriques au plus tôt dans le cours de la maladie (118). Dans le domaine des troubles psychotiques, l'importance de l'intervention précoce est bien établie, avec des services spécialisés dans l'IP implantés dans le monde entier. Ces soins spécifiques reposent sur le constat que la période d'intervention optimale se situe au début de l'évolution de la maladie et peut être proposée à plusieurs niveaux. Elle peut donc répondre à différents objectifs de prévention. L'intervention auprès des UHR (prévention ciblée) consiste en l'identification des sujets à risque de développer un trouble psychotique et a pour but de prévenir ou de retarder la transition psychotique. L'intervention après le premier épisode psychotique (prévention secondaire) implique une détection précoce de la maladie. Elle s'efforce de prévenir la progression de la maladie et ses conséquences délétères en améliorant les fonctions cognitives mais aussi l'autonomie globale, tout en restaurant la trajectoire développementale de la personne dans son milieu et selon ses besoins (8).

Il est probable que les principes clés de l'IP dans la psychose, à savoir la détection précoce et l'intervention optimale, intensive et soutenue pendant la période d'apparition des premiers symptômes, s'appliquent tout autant au trouble bipolaire (11,119).

2.1.2. Justifications de l'intervention précoce dans le trouble bipolaire

2.1.2.1. *Le retard au diagnostic*

Il existe souvent des délais importants avant qu'un trouble bipolaire ne soit diagnostiqué et qu'une prise en charge efficace ne soit mise en place. Il peut s'écouler une période de 7,5 à 10 ans entre le début des symptômes et l'établissement du diagnostic ou la mise en place de soins adaptés (6,39,76,120,121). Premièrement, comme le trouble bipolaire apparaît généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, une période normalement marquée par un développement psychologique et biologique rapide, il est difficile de déterminer si des changements cognitifs, sociaux et émotionnels importants signalent l'émergence de la symptomatologie de la maladie ou reflètent les vicissitudes normales du développement (121). Deuxièmement, la polarité initiale de la maladie est plus souvent dépressive, mais la manie ou l'hypomanie sont nécessaires au diagnostic. Par conséquent, il y a souvent un retard important au diagnostic et donc à l'initiation d'une thérapeutique appropriée (120). De plus, la présentation clinique de la manie est souvent atypique chez les sujets jeunes. À la place de l'euphorie typique observée chez l'adulte, la présence d'une irritabilité, d'une humeur dysphorique, de caractéristiques mixtes, de symptômes psychotiques et de comorbidités peut égarer le diagnostic (6,77). Le retard peut également être lié au fait que les jeunes ont difficilement accès à des soins appropriés (122).

Un retard diagnostique peut avoir toute une série de conséquences négatives. Dans des études portant sur des patients suivis en ambulatoire atteints de trouble bipolaire, un retard accru dans le diagnostic et l'instauration d'un traitement approprié était associé à une aggravation de la dépression, une augmentation du temps passé en dépression, une diminution de la qualité de vie, une moins bonne adaptation sociale, un moins bon pronostic fonctionnel, plus d'hospitalisations, un taux augmenté de comorbidités, des complications médico-légales et une plus grande probabilité de tentatives de suicide (6,39,77,119). De ce retard résulte également une augmentation des coûts des soins de santé (39).

2.1.2.2. *Les erreurs diagnostiques*

Soixante-neuf pour cent des personnes atteintes de troubles bipolaires sont mal diagnostiquées au moins une fois (123). Dans les premiers stades du trouble bipolaire, plusieurs diagnostics peuvent être évoqués avant de penser à un trouble bipolaire. Les deux diagnostics les plus souvent retenus initialement avant l'identification d'une bipolarité sont un trouble dépressif caractérisé et une pathologie psychotique.

La différenciation entre un épisode dépressif unipolaire et un épisode dépressif bipolaire représente un défi clinique courant. L'importance de faire cette distinction est d'autant plus grande que la prise en charge diffère, les antidépresseurs classiques comportant des risques

d'instabilité accrue de l'humeur voire de virage maniaque, d'augmenter la fréquence des cycles (120,124), d'entraîner des états mixtes et une résistance au traitement (6). Il est intéressant de noter que la manie induite par les antidépresseurs est plus susceptible d'être dysphorique qu'euphorique, ce qui contribue au risque que la dysphorie et l'irritabilité soient classées à tort dans un syndrome dépressif, en raison de la confusion entre les états mixtes et la dépression avec agitation. La probabilité d'erreur est encore majorée par le fait qu'à l'adolescence et au début de l'âge adulte, la manie est souvent atypique, mixte ou dysphorique (77). Certains patients peuvent être diagnostiqués à tort comme souffrant d'un trouble dépressif récurrent lorsque les épisodes maniaques ou hypomaniaques, perçus comme plaisants, ne sont pas nécessairement identifiés comme pathologiques par le patient. Ils n'entraînent pas de plainte et ne sont donc pas signalés spontanément (39,120).

Une partie des individus qui développent un premier épisode psychotique seront finalement diagnostiqués bipolaires. Une symptomatologie psychotique accompagne fréquemment un premier épisode thymique, d'autant plus à l'adolescence, et serait à l'origine d'erreurs diagnostiques dans 50 % des cas, lors du premier épisode psychotique à l'adolescence (119).

Les erreurs de diagnostic peuvent également être causées par une symptomatologie qui ressemble et dont certains éléments cliniques sont partagés avec le trouble bipolaire. Il s'agit en particulier du TDAH (hyperactivité, agitation, trouble de l'attention et de la concentration, logorrhée, distractibilité, irritabilité, impulsivité) et du trouble de personnalité borderline (extrême instabilité émotionnelle). Les signes et symptômes suivants orienteront davantage le diagnostic en faveur d'un trouble bipolaire par rapport à un TDAH : exaltation de l'humeur, fuite des idées, idées de grandeur, réduction du besoin de sommeil, hypersexualité, caractéristiques psychotiques, ainsi que le caractère épisodique de ces signes et symptômes (77). La prescription de psychostimulants pour le TDAH peut induire un risque de virage maniaque (45).

Le retard et les erreurs diagnostiques entraînent à leur tour, le retard à l'initiation d'un traitement et de soins adaptés pour le trouble bipolaire (77).

2.1.2.3. Les comorbidités

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes dans le trouble bipolaire, telles que l'anxiété et l'abus de substances psychoactives, et peuvent aggraver le pronostic (119,125). Le retard à l'initiation d'une prise en charge adaptée peut contribuer au développement d'addictions qui peut être expliqué comme une tentative d'automédication pour traiter des symptômes qui entraînent une détresse significative (6,126). La consommation d'alcool et de cannabis chez les patients atteints de trouble bipolaire est associée à des taux de rémission plus faibles et à une plus grande sévérité des épisodes thymiques et de l'altération fonctionnelle (6,77). L'abus et la dépendance aux substances sont des antécédents du trouble bipolaire chez certains patients, chez d'autres ils sont simplement concomitants, et chez d'autres encore ils se développent plus tard dans l'évolution des troubles bipolaires (36). Les troubles de la personnalité (borderline particulièrement) peuvent également constituer une comorbidité

importante (39). Comme nous l'avons vu précédemment, le TDAH et les troubles du comportement sont fréquemment associés au trouble bipolaire. Ils peuvent également faire partie des prodromes de la maladie, tout comme les troubles anxieux qui peuvent être à la fois prodromiques ou comorbides (127). Il existe une incertitude concernant la nature des troubles habituellement classés comme comorbidités. Nous ne savons pas si ce sont des pathologies véritablement distinctes du trouble bipolaire sur le plan biologique ou sur le plan des marqueurs de risque. Il pourrait également s'agir de l'expression des prodromes du trouble bipolaire, de sous-types de bipolarité ou des conséquences de catégories diagnostiques mal délimitées, qui se chevauchent dans les classifications actuelles (33,43).

Les patients atteints de trouble bipolaire ont un risque très élevé de développer des troubles somatiques tels que les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique et les dysthyroïdies, en dehors de causes iatrogènes ou d'un mode de vie trop sédentaire, qui contribuent à accroître la morbidité et la mortalité (128,129). Ces comorbidités peuvent être expliquées au moins en partie, par des facteurs de risque environnementaux et des voies physiopathologiques partagées avec le trouble bipolaire. Elles peuvent contribuer de manière significative à la diminution de l'espérance de vie observée chez les personnes atteintes de trouble bipolaire (28).

2.1.2.4. La progression de la maladie

Bien que la trajectoire soit variable selon les individus affectés, il existe de plus en plus de preuves indiquant que le trouble bipolaire progresse au fil du temps (39,45). Il y a maintenant un siècle, Kraepelin constatait que les personnes atteintes de trouble bipolaire présentaient une évolution clinique de plus en plus défavorable au fil du temps, avec un raccourcissement des périodes inter-épisodes. Des preuves solides confirment aujourd'hui qu'un nombre plus élevé d'épisodes maniaques et dépressifs est associé à un intervalle réduit entre chaque épisode, à un raccourcissement du cycle et à une augmentation du taux de rechute (6,39,124,130). Des études transversales ont suggéré qu'un dysfonctionnement neuropsychologique plus important est associé à une évolution antérieure plus défavorable de la maladie bipolaire (131). Même à un stade précoce de la maladie, une altération du fonctionnement cognitif a un impact majeur sur le pronostic fonctionnel. Par conséquent, un plus grand nombre d'épisodes (en particulier dépressifs) s'accompagne d'un plus grand degré d'altération fonctionnelle durable, même chez les patients euthymiques (39,120). Le fonctionnement inter-épisode diminue à mesure que la maladie progresse chez la plupart des personnes atteintes de trouble bipolaire (123). Les périodes d'euthymie ne signifient pas forcément que l'individu connaît une rémission symptomatique et un retour à son fonctionnement antérieur (132). Elles peuvent s'accompagner de manifestations cliniques subsyndromiques et de déficits cognitifs. Si environ 90 % des patients parviennent à un rétablissement syndromique à la suite d'un épisode maniaque, 59 % des individus sont complètement rétablis sur le plan symptomatique à 12 mois, et environ 40 % seulement obtiennent un rétablissement social et fonctionnel satisfaisant (124,133). Les difficultés cognitives concernent la mémoire verbale, la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives et l'attention soutenue. Elles semblent s'aggraver au

fur et à mesure de la répétition d'épisodes maniaques et de la durée de la maladie (124,127,131,134,135). Une étude de cohorte a montré que les patients qui ont connu une récurrence d'un épisode thymique dans l'année suivant un premier épisode maniaque, continuaient à présenter des déficits cognitifs, tandis que ceux qui n'ont pas eu de nouvel épisode ont connu une amélioration significative de la cognition. Cela suggère que la prévention des rechutes par une intervention précoce adaptée aurait le potentiel d'infléchir les déficits cognitifs (136).

Il est prouvé que la progression de la maladie peut augmenter le risque de résistance au traitement (39,130,135), potentiellement sous l'effet de modifications neurobiologiques qui progressent avec le développement de la maladie (6). Une analyse de plusieurs études portant sur l'utilisation d'OLANZAPINE dans le traitement du trouble bipolaire a montré que les personnes se trouvant dans les stades précoces de la maladie réagissent plus favorablement au traitement (≤ 5 épisodes) (137). Un effet similaire a également été signalé pour la réponse au lithium, bien que celui-ci ne soit pas constaté dans toutes les études (120). De la même manière, on constate une efficacité moindre des thérapies non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales ou la psychoéducation chez les personnes ayant présenté un nombre élevé d'épisodes (6,39,120).

Plusieurs théories ont été proposées afin d'expliquer le raccourcissement des cycles et la moins bonne réponse au traitement au fil de l'évolution (6). Le phénomène de neurosensibilisation suggère qu'un nombre croissant de rechutes produit non seulement des modifications aiguës, mais aussi des altérations plus permanentes de l'activité neuronale, qui sont possiblement transmises au niveau de l'expression génétique et qui entraînent à leur tour une aggravation du cours de la maladie (6). Les altérations permanentes signent un échec des mécanismes neurobiologiques compensatoires pendant la progression de la maladie (138). Une autre théorie proposée est le concept de charge allostatique qui désigne également un processus progressif d'« usure », dans lequel les facteurs de stress et la charge génétique interagissent avec des facteurs aggravants tels que l'abus de substances. Les perturbations engendrées par ces interactions dérèglent l'homéostasie de l'organisme qui lutte pour retrouver son équilibre. La charge allostatique fait référence au « coût » de l'exposition chronique à une activité neuronale ou neuroendocrinienne accrue, résultant des tentatives de l'organisme de faire face à ces déséquilibres. Cela établit un cercle vicieux capable d'aggraver la physiopathologie de la maladie. Les circuits cérébraux responsables de la régulation de l'humeur et de la cognition peuvent être davantage perturbés, augmentant ainsi la vulnérabilité aux futurs épisodes de la maladie (130,134,137). Au fil du temps, les épisodes sont plus susceptibles de se produire de manière autonome et indépendamment des événements de vie ou des facteurs externes (137). Le phénomène de neuroprogression, qui découle de ces concepts, suggère que des changements neuroanatomiques progressifs liés à un certain nombre de processus biochimiques ainsi qu'un déclin cognitif, sont à l'origine de la variabilité de la réponse au traitement au cours du temps. Le processus de neuroprogression définit donc la réorganisation pathologique du système nerveux central à la suite d'« agressions » telles que le stress oxydatif, l'inflammation et le dysfonctionnement des

mitochondries qui entraîneraient un déséquilibre des neurotrophines (comme le BDNF) et des modifications de la neurogénèse qui augmenteraient l'apoptose (66,130,135,137).

L'imagerie cérébrale permet d'identifier des changements structuraux cérébraux dans les formes établies de la maladie, par rapport à des sujets au début de la maladie (élargissement ventriculaire, diminution de l'épaisseur de la substance grise du cortex préfrontal orbital et médial, du striatum ventral et du cortex méso-temporal, et augmentation de la taille de l'amygdale) (130,134,135).

La neuroprogression du trouble bipolaire repose donc sur des données cliniques, cognitives, biochimiques et des données apportées par l'imagerie cérébrale (122,130,134,135). La nature progressive du trouble bipolaire en fait un candidat idéal pour les stratégies d'intervention précoce.

La notion de neuroprotection suggère qu'un traitement approprié et dispensé au bon moment pourrait prévenir les changements cognitifs et structuraux observés au cours de l'évolution de la maladie (120). Ce concept apparaît donc comme une cible thérapeutique dans l'intervention précoce (122).

2.1.3. Les risques et les limites de l'intervention précoce

Comme nous venons de le voir, un certain nombre de facteurs contribuent à augmenter la morbidité et la mortalité associées au trouble bipolaire (77). Des preuves de plus en plus nombreuses indiquent qu'il est impératif d'améliorer l'identification des personnes à risque et l'intervention précoce en matière de trouble bipolaire (39). L'enthousiasme pour les stratégies d'identification et d'intervention précoces est compréhensible, car il est peut-être possible de modifier la trajectoire de la maladie de manière à diminuer ses conséquences et son impact à long terme ainsi que d'améliorer le pronostic et la qualité de vie ; voire de la prévenir. Outre les avantages potentiels d'une intervention précoce, il est important de prendre en compte les risques possibles, liés à l'identification des sujets à risque (121). De plus, il existe des questions éthiques concernant les interventions préventives chez les personnes à risque (45). Selon Ratheesh et al., les risques et les questions éthiques (développés ci-dessous) pourraient être atténués en adoptant une approche transdiagnostique dans l'intervention précoce, en considérant d'autres issues que le trouble bipolaire chez les sujets à risque, c'est-à-dire une transition vers d'autres troubles psychiatriques. Cela diminuerait la probabilité d'individus faux positifs associés à la transition vers un seul trouble (139).

Il est important de tenir compte des limites dans notre compréhension de l'étiopathogénèse et de la physiopathologie du trouble bipolaire. Les connaissances incomplètes quant aux causes du trouble bipolaire et le fait que la maladie puisse débuter sous diverses formes rendent difficiles la définition précise, le diagnostic précoce ainsi que le développement d'un concept d'intervention précoce efficace pour le trouble bipolaire (121). La recherche n'ayant pas encore découvert de marqueurs biologiques ou de facteurs prédictifs spécifiques, on ignore si une intervention précoce peut effectivement prévenir l'apparition de la maladie, ou si elle est

inévitables quelles que soient les interventions mises en place. Une conséquence de notre compréhension imparfaite de l'installation du trouble bipolaire est l'absence de consensus sur la ou les meilleures populations à cibler pour une intervention précoce (140). Il est particulièrement difficile d'identifier les populations qui pourraient bénéficier de stratégies d'intervention précoce en raison de l'apparition possiblement insidieuse des troubles et du fait que de nombreux symptômes précoces du trouble bipolaire sont facilement masqués par les changements transitoires et classiques des émotions et du comportement qui se produisent à l'adolescence et au début de l'âge adulte et qui sont souvent considérés comme faisant partie du développement normal (141). La population cible reste floue car il n'existe pas d'indicateur fiable du développement du trouble complet parmi les personnes à haut risque. Il y a donc un risque d'identifier des individus faux positifs (139). Identifier de manière fiable les populations cibles avec une plus grande spécificité est une étape nécessaire afin de déterminer pour qui les stratégies d'intervention précoce seraient bénéfiques, et pour qui ces stratégies pourraient être non nécessaires. De plus, se posent les questions du moment optimal pour instaurer les interventions thérapeutiques, de leur spécificité et de la durée recommandée du traitement proposé (121). Quoi qu'il en soit, il faudra également développer la portée de ces soins pour que tous les jeunes à risque de trouble bipolaire puissent en bénéficier. Malhi et al. expriment une crainte de voir la prescription de psychotropes augmenter chez les jeunes à risque, à défaut de pouvoir leur proposer les interventions non médicamenteuses de première ligne (121).

La prescription de psychotropes, notamment les thymorégulateurs, chez des populations à risque ou en phase de prodromes questionne également, avec notamment le risque de traiter des individus faux positifs (142). Les régulateurs de l'humeur ciblent les voies et les mécanismes impliqués dans le trouble bipolaire. Leur potentiel à modifier le cours de cette maladie repose sur leur capacité, au niveau moléculaire, à prévenir la cascade de pertes cellulaires qui sous-tend les changements structuraux, cognitifs et cliniques. Les mécanismes d'action des régulateurs de l'humeur, principalement le lithium et le valproate mais de plus en plus les antipsychotiques atypiques, comprennent la réduction de l'apoptose, de l'inflammation et du stress oxydatif (122,134). Ces médicaments ont donc des propriétés neuroprotectrices et on pourrait penser apporter des bénéfices en les prescrivant dans les stades précoces du trouble bipolaire. Cependant, ces médicaments ont été développés et testés pour être utilisés chez des adultes souffrant de trouble bipolaire à un stade plus avancé. La prescription de médicaments à des populations plus jeunes sans avoir au préalable de solides preuves de leur efficacité et de leurs effets sur un cerveau en développement, est particulièrement préoccupante car ils sont associés à des effets indésirables potentiellement graves. La possibilité que certains antidépresseurs (par exemple les ISRS) augmentent les pensées et les comportements suicidaires chez les adolescents et les jeunes adultes, est également un risque non négligeable. Une autre crainte liée à la médication précoce est le risque que les traitements puissent produire des effets iatrogènes, qui pourraient alors masquer le trouble émergent et entraîner par inadvertance un retard dans l'instauration d'un traitement approprié. Pour toutes ces raisons, les interventions psychosociales sont recommandées en première ligne et les traitements médicamenteux en deuxième ligne (121).

Le risque de stigmatisation par l'apposition d'une étiquette chez un sujet à risque ou présentant des premiers symptômes est également non négligeable, car même en présence d'un risque familial ou d'une symptomatologie hypomaniaque, le développement d'un trouble bipolaire n'est pas certain (139).

2.1.4. Définir des cibles de l'intervention précoce dans le trouble bipolaire : apport du *staging* clinique

2.1.4.1. *Présentation du concept et intérêts*

Le *staging* clinique est une forme de diagnostic affiné très utilisé en médecine, notamment pour les cancers, le diabète et l'arthrite, car il favorise une adéquation entre le stade de la maladie et les options thérapeutiques, et permet d'éclairer le pronostic (118,133,143). L'application du *staging* clinique en santé mentale a été avancée pour améliorer le diagnostic, le choix thérapeutique et la prédiction de la trajectoire de la maladie (133,134,144). Au cœur de la notion de *staging* et d'intervention précoce se trouve le concept selon lequel le trouble bipolaire suit une trajectoire progressive et au moins partiellement prévisible (122). Le *staging* définit non seulement l'étendue de la progression d'un trouble à un moment donné, en fonction de la gravité, de la durée et de l'évolution des symptômes, mais aussi la place de l'individu dans cette évolution. Cette place est définie en fonction de stades, allant de 0 (risque accru de trouble bipolaire en l'absence de symptôme identifiable) à 4 (défini comme une maladie grave et ininterrompue) (34,125,134,141,143,145). Ce modèle vise à orienter et sélectionner de manière appropriée les interventions thérapeutiques, afin qu'elles soient adaptées et répondent sur mesure aux besoins cliniques. Elles doivent également être adaptées au risque d'évolution de la symptomatologie (125). Il s'agit de proposer les bonnes thérapeutiques, à la bonne personne, au bon moment, dans une approche plus précise et personnalisée (146).

Cette approche par stades implique que les interventions proposées servent deux objectifs : la réduction des symptômes et des altérations du stade actuel, et la prévention de la progression de la maladie à un stade plus avancé (134,145,147). Il est préférable de considérer le modèle du *staging* comme probabiliste plutôt que déterministe (122). En effet, la progression à un stade plus sévère n'est pas inévitable, un traitement précoce efficace pouvant modifier le pronostic et empêcher la progression vers le stade ultérieur ou entraîner une rémission et favoriser le rétablissement (141,143,145,148,149).

La différenciation entre les présentations cliniques précoces et les présentations plus tardives, témoins de l'extension, de la progression et de la chronicité de la maladie, est au cœur du concept, ce qui le rend donc particulièrement intéressant à l'adolescence et au début de l'âge adulte, tranche d'âge de prédilection pour l'apparition du trouble bipolaire (118,141,147). Cette différenciation identifie le besoin de soins avant un premier épisode dépressif ou maniaque, c'est-à-dire devant des présentations subsyndromiques ; et permet de sélectionner des traitements plus efficaces, plus simples et plus sûrs pour les stades précoces (143,150).

Il existe des concepts implicites intégrés dans le modèle de *staging* qui s'appliquent au trouble bipolaire : le premier est que la maladie à un stade précoce répond mieux au traitement (137), avec des résultats plus favorables et un meilleur pronostic, que les stades plus avancés. Le deuxième est qu'un traitement précoce bien choisi peut être plus efficace et moins nocif que les traitements nécessaires, souvent à des posologies plus élevées, pour les troubles à un stade avancé. Cela suggère que les traitements présentant une tolérance moindre sont plus susceptibles d'être requis à des stades ultérieurs (34,122,145,151,152). Les résultats positifs du traitement (par exemple, la réduction des symptômes, la diminution du handicap, la réduction du risque de pensées ou de comportements suicidaires) peuvent être obtenus à n'importe quel stade, bien qu'il soit reconnu que la probabilité d'une rémission ou d'un rétablissement complet diminue avec l'avancement de la maladie (134,144).

Le *staging* souligne l'importance de l'identification des personnes à risque de développer un trouble bipolaire et l'impératif d'une intervention précoce (125,152). Il crée un cadre axé sur la prévention, visant à empêcher l'apparition et/ou la progression de la maladie (107), ce qui devrait permettre de réduire la morbidité et la mortalité importantes associées aux troubles bipolaires (153).

Pour le trouble bipolaire, maladie hétérogène et cyclique qui peut commencer par un épisode de polarité dépressive ou (hypo)maniaque, la définition de stades cliniques peut être rendue plus difficile que pour une autre pathologie psychiatrique (6). L'apparition et l'évolution du trouble bipolaire sont intrinsèquement complexes et hétérogènes, avec certains individus pouvant avoir une évolution bénigne avec un excellent fonctionnement inter-épisode malgré des épisodes multiples, tandis que d'autres ont une évolution défavorable dès le départ (121). Les principales questions qui restent en suspens pour l'adaptation du concept de *staging* au trouble bipolaire sont : où placer les épisodes dépressifs qui surviennent avant le premier épisode maniaque, comment décrire l'hypomanie, et où placer le trouble bipolaire non spécifié et la cyclothymie. Les réponses à ces questionnements sont partiellement apportées par l'identification des facteurs de risques (biologiques, personnels, sociaux, environnementaux) et des marqueurs biologiques liés à l'apparition et à la progression du trouble bipolaire (154).

Le *staging* peut également fournir le cadre nécessaire pour organiser la recherche sur les facteurs de risque psychosociaux, les variables neurocognitives et les marqueurs biologiques (à la fois du stade actuel et du risque de développement) (144,155). En effet, l'objectif du *staging* à long terme est de mettre en relation les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques, psychologiques et neurobiologiques dans un cadre clinicopathologique cohérent. La corrélation entre la clinique et la physiopathologie permettra d'établir des limites précises pour définir les stades et permettra de clarifier les mécanismes qui sous-tendent la progression du trouble bipolaire (125,143,156,157). Ce modèle est utilisé dans les pathologies somatiques où la physiopathologie des troubles est parfaitement comprise, où les stades cliniques sont définis par le degré d'extension, la progression et l'impact biologique de la maladie chez le patient, et sont en corrélation avec le pronostic (118,143,147). Il est possible de différencier, pour les pathologies somatiques, les marqueurs biologiques qui prédisent

l'apparition de la maladie chez les personnes à risque, les marqueurs de l'évolution de la maladie et/ou les marqueurs de la réponse au traitement (147). L'identification de marqueurs biologiques apporterait à la validité des modèles de *staging* en psychiatrie (158).

Cependant, malgré les bénéfices qu'il peut apporter, l'utilité à long terme du concept de *staging* dans les pathologies psychiatriques n'a pas été établie (159). Bien que différents modèles de *staging* aient été proposés pour le trouble bipolaire, ils sont essentiellement théoriques et doivent être mieux standardisés et validés par des recherches empiriques (127,146). L'absence de consensus sur la définition des stades constitue une limitation majeure des modèles de *staging* actuels (146). Jusqu'à présent, la plupart des preuves disponibles soutenant l'utilisation potentielle du *staging* dans le trouble bipolaire proviennent du domaine clinique et semblent en accord avec les données neurocognitives, biochimiques et d'imagerie cérébrale (125). En attendant de disposer d'informations plus solides sur la biologie et la physiopathologie de la maladie, les modèles de *staging* peuvent être basés sur des variables pragmatiques, comme la gravité des symptômes, le nombre d'épisodes, la qualité des rémissions, les critères de rechute et l'impact sur la cognition et le fonctionnement (146).

2.1.4.2. Exemples de modèles de *staging* proposés dans le trouble bipolaire

McGorry et al. (143) (Tableau 3) ont introduit un modèle de *staging* qui met en évidence l'évolution longitudinale des troubles psychotiques, en intégrant également les troubles de l'humeur. Ce modèle intègre certains indicateurs de l'étendue et de la progression de la maladie, comme les troubles fonctionnels et cognitifs (146).

Tableau 3 - Modèle de *staging* selon McGorry et al. (143)

Stade clinique	Définition
0	Risque accru de troubles psychotiques ou de troubles de l'humeur graves Aucun symptôme actuellement
1a	Symptômes légers ou non spécifiques psychotiques ou thymiques, incluant des déficits cognitifs Changement ou diminution fonctionnelle légère
1b	Ultra-haut risque : symptômes modérés mais inférieurs au seuil diagnostique, avec des changements cognitifs modérés et une baisse par rapport au fonctionnement antérieur (GAF < 70)
2	Premier épisode de trouble psychotique ou de l'humeur grave Critères diagnostiques du trouble remplis avec symptômes modérés à sévères, déficits cognitifs et déclin fonctionnel (GAF 30-50)
3a	Rémission incomplète du premier épisode ayant nécessité des soins
3b	Récidive ou rechute d'un trouble psychotique ou de l'humeur qui se stabilise avec un traitement, à un niveau de GAF, de symptômes résiduels ou cognitif inférieur au niveau atteint après la rémission du premier épisode
3c	Rechutes multiples accompagnées d'une aggravation évidente de la maladie et de son impact
4	Maladie sévère, persistante ou ininterrompue à cause des symptômes, des déficits cognitifs et du handicap qui en résultent

GAF : *Global Assessment of Functioning*

Berk et al. (160) (Tableau 4) ont adapté le modèle de McGorry et al. pour proposer un modèle spécifique au trouble bipolaire, où la sévérité de la symptomatologie thymique et le schéma de récurrence des épisodes sont les principaux déterminants de l'évolution de la maladie. Ils se sont appuyés sur les preuves de plus en plus nombreuses de l'existence d'une phase prodromique dans le trouble bipolaire, attestant de la présence d'un état à risque identifiable. De plus, il y avait de plus en plus de preuves d'études cliniques, cognitives et d'imagerie qui ont soutenu une évolution progressive et défavorable du trouble bipolaire (neuroprogression). En rassemblant toutes ces preuves, Berk et al. ont décrit un modèle de *staging* qui met l'accent sur les phases initiales de la maladie et le nombre d'épisodes. Ils soulignent le rôle de l'accumulation d'épisodes thymiques dans l'aggravation des altérations fonctionnelles (146).

Tableau 4 - Modèle de *staging* selon Berk et al. (160)

Stade clinique	Définition
0	Risque accru de troubles graves de l'humeur (par exemple, antécédents familiaux, maltraitance, consommation de substances) Aucun symptôme spécifique actuellement
1a	Symptômes légers ou non spécifiques d'un trouble de l'humeur
1b	Caractéristiques prodromiques : ultra-haut risque
2	Premier épisode de trouble de l'humeur
3a	Récurrence de symptômes thymiques subsyndromiques
3b	Première rechute avec critères complets du trouble
3c	Rechutes multiples
4	Maladie persistante et ininterrompue

Kapczinski et al. (123) (Tableau 5) ont élaboré un modèle de *staging* basé sur le fonctionnement en période d'euthymie, à mesure que la maladie progresse. Ce modèle implique une évaluation répétée dans le temps des comorbidités, du fonctionnement et de la cognition dans la période inter-épisode. L'hypothèse de ce modèle est que le handicap fonctionnel et le déclin cognitif sont des mesures plus représentatives de la neuroprogression sous-jacente et, à ce titre, seraient en mesure de « prédire » plus précisément les besoins thérapeutiques à long terme. Le modèle suggère une progression d'une période latente (à risque) vers des présentations plus sévères et réfractaires, engendrées par une accumulation d'épisodes, l'exposition à des abus de substances, au stress de la vie et à la vulnérabilité héréditaire (125). Avec la progression de la maladie, les épisodes thymiques peuvent survenir de manière autonome, sans nécessiter de facteur déclenchant (146).

Tableau 5 - Modèle de *staging* selon Kapczinski et al. (123)

Stade clinique	Caractéristiques cliniques
Latent	Risque de développer un trouble bipolaire, antécédents familiaux positifs, symptômes d'humeur ou d'anxiété dont les critères n'atteignent pas le seuil de diagnostic du trouble bipolaire Pas d'altération cognitive
I	Périodes d'euthymie bien définies sans symptôme psychiatrique manifeste Pas d'altération cognitive
II	Symptômes des périodes inter-épisodes relatifs aux comorbidités (cycle rapide, comorbidité de l'axe I ou II) Altération transitoire
III	Altération marquée de la cognition et du fonctionnement Altération cognitive sévère associée à une altération du fonctionnement (incapacité de travailler ou très mauvaise performance)
IV	Incapable de vivre de manière autonome en raison de l'altération cognitive et fonctionnelle

2.2. Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses

2.2.1. Objectifs de l'intervention précoce chez les jeunes à risque de transition vers un trouble bipolaire

Le trouble bipolaire survient généralement pendant l'adolescence, avec 50 à 70 % des personnes atteintes de trouble bipolaire qui commencent à éprouver des symptômes thymiques avant l'âge de 21 ans (45). Les premiers stades de la maladie peuvent avoir des conséquences importantes sur la trajectoire neuro-développementale et le développement émotionnel, cognitif et social d'une personne. La maladie à l'adolescence peut entraîner la perturbation des étapes du développement, notamment la consolidation de l'identité et de la confiance en soi, le développement de la personnalité, le développement de l'autonomie et la séparation d'avec les parents, la socialisation avec les pairs, la découverte de la sexualité et la réussite scolaire et professionnelle (122,126). Lorsque le rétablissement fonctionnel n'est pas atteint au début de la maladie, il est rarement atteint plus tard. Par conséquent, l'IP auprès des jeunes, au moyen d'interventions psychosociales, a pour objectif d'améliorer leur fonctionnement. Plus précisément, intervenir dans les premiers stades du trouble a le potentiel d'accompagner le développement des adolescents et de prévenir l'apparition de morbidités secondaires, telles que des difficultés relationnelles, financières, des difficultés d'emploi et une mauvaise estime de soi, qui s'accumulent souvent avec les multiples épisodes de trouble bipolaire (122,126). Au total, le trouble bipolaire survient le plus souvent à un âge charnière où des processus développementaux tels que l'autonomisation ou l'acquisition de compétences sont en jeu. L'intervention doit donc être la plus précoce possible pour ne pas empêcher la réalisation de ces étapes cruciales du développement.

Certains auteurs ont décrit les principales priorités en matière de diagnostic et de traitement des services d'IP pour les troubles bipolaires. Parmi celles-ci, on trouve l'amélioration de la détection et du diagnostic précoces, la gestion du risque, la délivrance de traitements

médicamenteux et de psychothérapies appropriés, la neuroprotection et la préservation de la cognition, la stabilisation de l'humeur (y compris le traitement des symptômes thymiques subsyndromiques) et la prévention du suicide. La gestion de l'abus de substances et autres comorbidités ainsi que l'amélioration de l'observance au traitement concourent à l'amélioration des résultats fonctionnels, pédagogiques et professionnels. Le maintien d'un cadre de soins optimiste fait également partie des priorités en matière d'IP (76). Le phénomène de neuroprogression suggère que la période optimale pour les interventions de neuroprotection est : soit la phase prodromique, soit les premiers stades de la maladie, périodes suffisamment précoces pour que les patients puissent obtenir une rémission et que les changements structuraux et fonctionnels cérébraux soient, pour la plupart, encore limités (132).

Les soins devraient se concentrer également sur la diminution des facteurs de risque médicaux, les maladies somatiques étant la cause la plus fréquente d'années de vie perdues à partir de l'adolescence dans les troubles bipolaires (23).

2.2.2. Place des médicaments en prévention d'un premier épisode (hypo)maniaque

De nombreux modèles d'intervention précoce préconisent que la pharmacothérapie soit un soin de deuxième ligne (121). Les médicaments doivent donc être administrés dans le cadre d'un ensemble cohérent de soins qui peut également comprendre des psychothérapies et d'autres formes de soutien social (39). En effet, les médicaments seuls n'ont pas d'action sur les aspects psychologiques tels que l'estime de soi ou le *coping*. Des thérapeutiques non médicamenteuses sont donc nécessaires pour aider le sujet à acquérir des capacités d'adaptation pour faire face au trouble, pour restaurer une estime de soi fragilisée ou pour aider la famille à s'adapter au trouble (161).

Compte tenu des effets secondaires potentiels et des implications à long terme des traitements antidépresseurs ou thymorégulateurs, il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir leur utilisation systématique chez les personnes symptomatiques à haut risque de développer un trouble bipolaire, qui ne répondent pas encore aux critères diagnostiques de cette pathologie (48). Il est donc recommandé de les éviter chez les individus qui ne présentent pas d'épisodes thymiques évidents. Le traitement de la dépression modérée à sévère chez les adolescents et les jeunes adultes ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire fait l'objet d'un débat considérable (128). Étant donné que, sur la base des preuves disponibles, il n'est pas encore possible de déterminer quels individus (parmi ceux présentant un risque génétique élevé pour la maladie bipolaire) développeront effectivement la maladie, la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques visant à prévenir la conversion future est très difficile. L'approche proposée consiste à se concentrer sur les symptômes plutôt que sur le diagnostic (48). Pour les personnes qui ont des épisodes dépressifs particulièrement graves ou qui ne répondent pas aux psychothérapies, une prescription prudente d'antidépresseur peut être justifiée, avec une discussion éclairée sur les avantages et les risques de ces médicaments (139). Les antidépresseurs tricycliques et les antidépresseurs à double action tels que VENLAFAXINE présentent un risque plus élevé de virage maniaque que les ISRS. Lorsque des antidépresseurs

sont utilisés, il est recommandé de les prescrire à faible dose, pendant une courte durée et avec une surveillance étroite. Ils seront interrompus immédiatement après la résolution de l'épisode dépressif (76,128). Une autre option comprend la dose minimale efficace d'un régulateur de l'humeur qui correspond au profil du patient et qui a été efficace chez le parent malade, ou une combinaison de thymorégulateur et antidépresseur, en plus de la psychothérapie et de la réduction des facteurs de risque modifiables (128).

Une autre difficulté se pose lorsqu'il s'agit de jeunes souffrant de troubles bipolaires non spécifiés. Ces jeunes présentent autant d'altérations psychosociales, autant de troubles comorbides et autant de risques de suicide et d'addictions que les jeunes atteints du trouble bipolaire, et ils courent un risque élevé de conversion vers un trouble bipolaire de type I ou II. Ainsi, en l'absence de directives contraires, il est recommandé de les traiter avec les traitements psychologiques et pharmacologiques existants pour les jeunes atteints de trouble bipolaire de type I et II, en fonction de facteurs tels que l'impact des symptômes sur le fonctionnement, le bien-être du jeune et le risque individuel de conversion en trouble bipolaire de type I ou II (45,48).

Les comorbidités telles que l'anxiété ou le TDAH doivent être traitées de manière adéquate, selon les recommandations officielles (106).

Des effets favorables de la supplémentation en acides gras oméga-3 ont été observés dans le cas de dépression bipolaire, selon une méta-analyse de 5 essais cliniques réalisés sur des patients atteints de troubles de l'humeur. En revanche il n'y a pas de preuve de leur efficacité sur les symptômes maniaques (162). Devant ces résultats, certains auteurs recommandent que les patients présentant des prodromes de trouble bipolaire soient traités à l'aide d'acide gras oméga-3 (10). Des nouveaux traitements avec des propriétés neuroprotectrices, notamment des antioxydants et des agents anti-inflammatoires, sont à l'étude et pourraient être utiles chez les personnes à haut risque au cours des premiers stades de développement de la maladie (45,128).

Devant l'absence de recommandations officielles pour le traitement des jeunes à haut risque de développer un trouble bipolaire (symptômes thymiques subsyndromiques avec antécédent familial au premier degré de trouble bipolaire), Schneck et al. ont développé en 2017 un algorithme pharmacologique pour ces enfants et adolescents à haut risque. Ils s'appuient sur des recommandations cliniques portant sur le traitement des troubles bipolaires avérés et des troubles dépressifs chez les jeunes, ainsi que sur l'avis d'experts dans le traitement des jeunes atteints de trouble bipolaire. Cet algorithme propose une conduite à tenir médicamenteuse et aspire à orienter l'élaboration de futures recommandations. Le choix du traitement se fait en fonction du diagnostic (dépression unipolaire ou trouble bipolaire non spécifié) et des symptômes observés (maniaques/mixtes ou dépressifs), puis en fonction de l'existence d'antécédent de virage maniaque sous antidépresseur. Enfin en fonction du traitement choisi, les auteurs proposent également des options pour traiter les comorbidités (TDAH et troubles anxieux). Il serait intéressant d'évaluer si l'utilisation de cet algorithme permet de réduire le risque de conversion bipolaire chez les patients à haut risque (163).

Le taux élevé de non-observance médicamenteuse dans les premiers stades du trouble bipolaire souligne la nécessité de combiner le traitement pharmacologique avec des outils de réhabilitation psychosociale, notamment la psychoéducation (76).

2.2.3. Interventions non médicamenteuses dans les stades précoces du trouble bipolaire

Le choix des interventions appropriées pour chaque individu nécessite une évaluation minutieuse des compétences préservées et des besoins du patient, afin de proposer des soins personnalisés. Le recours à des programmes de psychoéducation et des psychothérapies est préférable en première intention devant des présentations cliniques hétérogènes et peu sévères, car les symptômes précoces (c'est-à-dire les fluctuations thymiques, les troubles des interactions sociales et la perturbation du rythme circadien) pourraient être particulièrement sensibles à la psychothérapie. Avec leur rapport bénéfice/risque favorable, les interventions non médicamenteuses sont plus acceptables pour les jeunes patients et leur famille que les traitements pharmacologiques (164,165). En outre, il existe des preuves indiquant que ces interventions non médicamenteuses ont un impact positif sur la sévérité des symptômes, l'adhésion thérapeutique, le fonctionnement social, la capacité à faire face aux facteurs de stress et également un effet préventif sur les rechutes (164,166). Certaines approches maintiennent leur efficacité jusqu'à 5 ans après la réalisation du programme alors que d'autres peuvent nécessiter des séances d'entretien. Cependant, on ne sait pas toujours quel est le meilleur moment pour les mettre en œuvre, même si le plus tôt semble le mieux pour améliorer le pronostic (166).

La plupart des interventions présentées ci-dessous ont été testées dans des essais cliniques portant principalement sur des individus après le premier épisode maniaque, voire à un stade avancé, et non chez des sujets à risque. De plus, les études souffrent de limitations et de différences méthodologiques importantes qui rendent difficiles la comparaison et la généralisation des résultats (167,168).

Malgré les preuves du rôle bénéfique des différentes interventions non médicamenteuses dans le traitement du trouble bipolaire et de leur possible efficacité accrue dans les premières phases de la maladie, les études d'intervention chez les personnes non bipolaires à haut risque de conversion sont peu nombreuses (48). Cependant sur les 10 dernières années, plusieurs études ont été réalisées chez les jeunes à risque génétique (un parent au premier degré souffrant de bipolarité), pour explorer les effets des interventions non médicamenteuses dans la réduction de la symptomatologie ou l'amélioration du pronostic (165,169,170). Les interventions qui ont fait preuve de leur efficacité dans le trouble bipolaire avancé doivent être adaptées aux besoins et caractéristiques spécifiques des sujets à risque (166).

2.2.3.1. *Thérapies cognitivo-comportementales*

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont des méthodes de psychothérapie fondées sur l'analyse et la modification des schémas de pensée, des émotions et des

comportements dysfonctionnels des patients. Elles regroupent un certain nombre de méthodes (relaxation, exposition, restructuration cognitive) qui sont choisies en fonction des objectifs de traitement élaborés avec le patient. L'utilisation de techniques cognitivo-comportementales permet donc de traiter les pensées et les croyances dysfonctionnelles, ou d'aider la personne à identifier l'impact de la cognition sur son trouble. Il s'agit également de permettre au patient de développer des techniques de gestion des émotions et du stress, et de prévention des rechutes. Favoriser l'observance au traitement, développer les aptitudes cognitives et comportementales pour faire face aux prodromes, et identifier des éléments déclencheurs de rechutes sont des objectifs qui peuvent être travaillés en TCC (166). Les données disponibles sur l'efficacité de la TCC apportent des résultats divers (171). Certaines études ont trouvé peu d'intérêt à l'utilisation de la TCC pendant un épisode de dépression bipolaire, en complément de la pharmacothérapie (167). D'autres suggèrent une prévention des épisodes dépressifs chez les patients les moins à risque de rechute (166), une réduction de la durée des épisodes aigus et des symptômes dépressifs, du nombre d'hospitalisations, de la quantité de médicaments nécessaires, une amélioration du fonctionnement et de l'adhésion thérapeutique (171). La TCC serait plus efficace chez les patients ayant connu moins de 12 épisodes (122).

2.2.3.2. Psychoéducation

La psychoéducation n'est pas une simple transmission d'informations aux patients. Elle comprend bien plus qu'une dimension pédagogique. Certes elle permet aux patients d'acquérir une connaissance générale sur le trouble et les thérapeutiques, pour comprendre et faire face aux conséquences de la maladie ; mais elle a aussi pour objectif de favoriser l'acceptation de la maladie et l'adhésion au traitement. Cet outil aide également à la gestion du stress, la prévention des addictions et la détection précoce des rechutes (166,167). Il est important de fournir une information adaptée au niveau de compréhension du patient et de prendre en compte la représentation que le patient se fait de la maladie (126). Il semblerait que la psychoéducation contribue à une réduction significative du nombre de rechutes (hypo)maniaques (mais pas dépressives) et à l'amélioration du fonctionnement social global et de la qualité de vie. Il est fort probable que l'effet bénéfique de la psychoéducation soit médié par l'amélioration de l'adhésion au traitement, la promotion de la régularité du mode de vie et des habitudes saines, et l'entraînement à la détection précoce des signes prodromiques de rechute (166,167). Il est important de préciser que pour un individu à risque, qui n'a pas développé de trouble constitué, on emploie le terme « psychoinformation ».

2.2.3.3. Thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux

La thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) est basée sur l'hypothèse que chez les personnes vulnérables, l'expérience d'événements de vie stressants et de routines quotidiennes instables ou perturbées peut conduire à des épisodes thymiques via l'instabilité du rythme circadien (166). Dans ce cadre, la TIPARS combine des techniques comportementales avec une psychoéducation et des éléments de thérapie interpersonnelle. Les objectifs sont de réguler les symptômes thymiques par l'amélioration de l'observance médicamenteuse et le développement de routines quotidiennes et d'habitudes de sommeil

régulières, pour maintenir la stabilité du rythme veille/sommeil. La résolution de problèmes interpersonnels cherche à limiter l'impact de différents facteurs de stress et événements de vie (167). Certaines données suggèrent que si elle est appliquée tôt, elle pourrait augmenter le délai entre les rechutes. Ainsi, aider les patients à stabiliser leur rythme veille/sommeil et leur routine quotidienne après un épisode aigu, pourrait avoir des effets sur la prévention d'un futur épisode thymique (167).

2.2.3.4. Thérapies familiales

La thérapie axée sur la famille part de l'hypothèse que la négativité dans l'environnement familial est un facteur de risque pour les épisodes ultérieurs de maladie bipolaire (50). La thérapie familiale dans le trouble bipolaire comprend des éléments de psychoéducation, d'amélioration de la communication et de formation aux techniques de résolution de problèmes. Elle aide la famille à accepter la vulnérabilité de leur proche et à différencier ce qui fait partie de la personnalité du patient et des changements d'affect ou de comportement « normaux », de ce qui fait partie des symptômes de la maladie. Elle comprend également un soutien pour les aidants et elle leur apprend à reconnaître et à faire face aux événements de vie stressants qui déclenchent des rechutes du trouble bipolaire (166,167). La littérature soutient la conclusion selon laquelle les interventions qui se concentrent sur les familles et les aidants exercent un impact bénéfique sur les membres de la famille, mais l'effet sur les patients eux-mêmes est moins clair. Les interventions familiales permettent de réduire les conséquences de la maladie chez les aidants et de rétablir des relations fonctionnelles après un épisode thymique. Elles réduiraient le risque d'hospitalisation et de rechute (166,171), amélioreraient l'adhésion du patient au traitement (166,167), accélèreraient la guérison des épisodes de dépression bipolaire et amélioreraient le fonctionnement après un épisode (50).

2.2.3.5. Remédiation fonctionnelle

Il est établi que 40 à 60 % des patients atteints de trouble bipolaire présentent une altération cognitive non seulement pendant les épisodes thymiques aigus, mais aussi pendant les périodes d'euthymie (172). La remédiation fonctionnelle est une intervention psychosociale qui associe la remédiation cognitive et d'autres outils de réhabilitation psychosociale, créée spécialement pour les besoins des patients atteints de troubles bipolaires. Elle se concentre sur le fonctionnement et se fonde sur des bases neurocognitives et psychosociales. L'évaluation initiale combine donc des mesures cognitives et des mesures du fonctionnement. La remédiation fonctionnelle comprend l'éducation sur les déficits cognitifs et leur impact sur la vie quotidienne et le fonctionnement. Elle propose des stratégies pour gérer les difficultés dans plusieurs domaines cognitifs tels que l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives. Les patients participent à des exercices de type résolution de problèmes, raisonnement, organisation et processus multitâches, parfois sous la forme de jeux de rôle (172,173). Elle aspire également à la promotion de la communication, de l'autonomie et de la gestion du stress (166,167). La remédiation fonctionnelle améliore les aspects liés au fonctionnement au travail et aux capacités relationnelles, et augmente l'autonomie personnelle, dans le but d'améliorer le fonctionnement et l'adaptation dans la vie quotidienne. Elle vise donc le

rétablissement fonctionnel du patient (172,173). La remédiation fonctionnelle semble améliorer le fonctionnement psychosocial chez les patients bipolaires euthymiques présentant d'importants déficits fonctionnels, population pour laquelle elle a été créée (172). Elle a donc moins d'intérêt dans les stades précoces du trouble (151). L'évaluation de son impact sur les déficits cognitifs requiert des recherches supplémentaires. Des interventions ciblant la réserve cognitive, afin de prévenir le déclin cognitif et l'altération fonctionnelle, pourraient s'adapter aux patients à un stade précoce. Il existe donc un grand intérêt à adapter la remédiation fonctionnelle à cette population (166,173).

2.2.3.6. *Méditation de pleine conscience*

La méditation de pleine conscience vise à renforcer la capacité à maintenir son attention sur le moment présent, sans porter de jugement. Pour les patients atteints de troubles bipolaires, elle peut être associée à une psychoéducation ou une thérapie cognitive afin d'accroître la prise de conscience des schémas de pensée, des sentiments et des sensations corporelles. Le développement d'une manière différente de se connecter aux pensées, aux sentiments et aux sensations corporelles (sans jugement) est recherché. Elle favorise également la capacité des patients à choisir la réponse la plus adéquate aux pensées, sentiments ou situations. Il existe des données qui suggèrent un effet bénéfique sur la réduction des symptômes anxieux et dépressifs, et l'amélioration de la régulation des émotions. Cependant, il n'y a pas de données qui démontrent son efficacité dans la prévention des rechutes (166,167).

2.2.4. Résultats des essais cliniques chez les sujets à risque de développer un trouble bipolaire

2.2.4.1. *Traitements pharmacologiques*

Peu d'études ont évalué l'efficacité des traitements médicamenteux chez les sujets à risque de trouble bipolaire.

Le premier essai de régulateur de l'humeur dans cette population a été un essai clinique randomisé en double aveugle sur le lithium (n = 17) contre placebo (n = 13) chez des enfants (âge moyen de 11 ans) atteints de trouble dépressif caractérisé et sans antécédent d'(hypo)manie, à haut risque familial de développer un trouble bipolaire (174). Après 6 semaines de lithium à une posologie thérapeutique, aucune différence de groupe n'a été constatée, le lithium n'était pas significativement plus efficace que le placebo sur la dépression. Les effets secondaires limitant la dose ont été problématiques dans cette étude : 3 participants du groupe lithium ont dû interrompre leur traitement en raison de confusion/oubli, et un autre en raison de nausées et vomissements. Il est à noter que seulement 40 % des patients avaient un antécédent au premier degré de trouble bipolaire, alors que 40 % avaient un antécédent au second degré et 20 % avaient des antécédents familiaux de trouble dépressif caractérisé seulement. Ainsi, l'hétérogénéité du risque familial peut avoir entraîné une réduction du taux de réponse au lithium dans cette étude. De plus, la période de traitement n'était que de 6 semaines (174).

Trois études ont examiné l'acide valproïque chez les enfants présentant un risque élevé de trouble bipolaire. Dans un premier essai clinique en ouvert (175), 24 enfants (âgés en moyenne de 10 ans) ont reçu de l'acide valproïque pendant 12 semaines. Ils avaient tous au moins un parent atteint de trouble bipolaire et des symptômes thymiques modérés. Ils ont reçu un diagnostic de trouble dépressif caractérisé, de dysthymie, de cyclothymie ou de TDAH selon le DSM-IV. Dix-huit des 23 patients qui ont terminé l'étude (78 %) ont été considérés comme répondeurs au traitement car ils ont été « beaucoup améliorés » ou « très améliorés » sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement score*), score d'amélioration de l'impression clinique globale. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'effets secondaires, mais une prise de poids a été observée et un patient a arrêté après 2 semaines de traitement en raison de symptômes persistants. Le protocole ouvert et l'absence d'un groupe témoin limitent la généralisation des résultats (175). Dans une deuxième étude sur l'acide valproïque (176), des enfants à haut risque (âge moyen de 10 ans) avec un diagnostic de trouble bipolaire non spécifié ou de cyclothymie, et au moins un parent souffrant de trouble bipolaire, ont été recrutés dans un essai clinique randomisé comparant l'acide valproïque (n = 29) à un placebo (n = 27) pour une durée maximale de 5 ans. Aucune différence n'a été constatée entre les groupes en ce qui concerne les symptômes maniaques ou dépressifs ou le fonctionnement psychosocial, bien que les 2 groupes aient connu une amélioration symptomatique et fonctionnelle au fil du temps. L'acide valproïque a été bien toléré et aucun patient n'a abandonné en raison d'effets secondaires. Ces résultats suggèrent que, bien qu'il soit bien toléré, l'acide valproïque ne produit pas d'amélioration cliniquement significative chez des jeunes à risque génétique souffrant de trouble bipolaire non spécifié ou de cyclothymie (176). Dans une troisième étude sur l'acide valproïque, des enfants à haut risque génétique (âge moyen 12 ans) ayant eu un épisode dépressif caractérisé ont été traités avec PAROXETINE (n=4) ou PAROXETINE plus acide valproïque (n=5) de manière randomisée et ouverte (177). L'étude a été interrompue après avoir recruté 9 patients, car plus de la moitié d'entre eux ont développé des symptômes maniaques ou des tendances suicidaires après une durée moyenne de traitement de 22 semaines. Une sédation importante a été constatée chez les patients du groupe de thérapie combinée. Les auteurs concluent qu'aucun des 2 traitements n'a semblé particulièrement efficace dans la gestion à long terme de la symptomatologie dépressive (177).

Vingt adolescents à haut risque (âge moyen de 14,7 ans) ont participé à une étude en simple aveugle sur l'utilisation de QUETIAPINE pendant 12 semaines (178). Tous ont reçu un diagnostic de trouble bipolaire non spécifié, de trouble bipolaire de type II, de cyclothymie, de dysthymie ou de trouble dépressif caractérisé et avaient au moins un antécédent au premier degré de trouble bipolaire de type I. Quinze patients ont terminé l'étude (2 ont été perdus pour cause de non-observance, 2 pour cause de manque d'efficacité et un pour cause de retrait du consentement). Treize (87 %) des quinze patients ayant terminé l'étude ont répondu à la QUETIAPINE, définis comme « beaucoup amélioré » ou « très amélioré » sur le CGI-I. Les symptômes maniaques et dépressifs ont également montré une amélioration statistiquement significative. La QUETIAPINE a été relativement bien tolérée et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'effets secondaires. Les patients ont eu une augmentation significative de leur indice de masse corporelle (IMC) au cours de la période d'étude, et un peu plus de la

moitié des patients a souffert de somnolence au cours de l'étude. Bien que ces conclusions soient limitées par la petite taille de l'échantillon et le traitement ouvert, elles suggèrent que la QUETIAPINE pourrait être un traitement efficace des symptômes thymiques chez les adolescents présentant un risque familial de développer un trouble bipolaire de type I. Cependant il faut tenir compte du fait que des participants avec un diagnostic de trouble bipolaire de type II ont été inclus. Ces résultats doivent être confirmés dans le cadre d'études contrôlées par placebo sur la QUETIAPINE et d'autres antipsychotiques de seconde génération (178).

Un essai contrôlé randomisé de 12 semaines a montré qu'ARIPRAZOLE (n=30) était supérieur au placebo (n=29) pour réduire les symptômes de l'humeur et du TDAH, et pour améliorer les scores de fonctionnement chez les jeunes âgés de 5 à 17 ans présentant un risque élevé de développer un trouble bipolaire (critères de trouble cyclothymique ou trouble bipolaire non spécifié avec au moins un parent atteint de trouble bipolaire). Bien que les groupes aient été stratifiés en fonction de la présence ou de l'absence de TDAH, les médicaments additionnels, dont le METHYLPHENIDATE, ont été autorisés après la sixième semaine de l'essai. Les effets secondaires ont été signalés comme étant légers et transitoires, mais ont entraîné l'arrêt de l'étude chez 2 patients du groupe ARIPRAZOLE par rapport à un patient du groupe placebo (179).

Une étude pilote sur les acides gras oméga-3 combinés à un programme de psychoéducation familiale (voir ci-dessous) a trouvé des preuves préliminaires de l'effet bénéfique des oméga-3 sur les symptômes dépressifs chez les patients souffrant de troubles bipolaires subsyndromiques (180).

Les études sont donc très incomplètes, avec des effectifs insuffisants, et ne permettent pas d'établir des recommandations sur le plan médicamenteux pour une population de jeunes à risque de transition vers la bipolarité.

2.2.4.2. Interventions psychosociales

Une petite étude a évalué les effets d'un programme de psychoéducation destiné aux familles et de la supplémentation en oméga-3. Au total, 23 patients présentant les symptômes d'un trouble bipolaire subsyndromique (cyclothymie ou trouble bipolaire non spécifié) ont été randomisés pour suivre un programme de psychoéducation de 12 semaines ou une surveillance active, et pour recevoir une supplémentation en oméga-3 ou un placebo (4 groupes, n=5-7 chacun). Aucun des 2 traitements n'a réduit de manière significative les symptômes maniaques, les 4 groupes ayant montré une diminution des symptômes maniaques pendant l'étude. La psychoéducation a eu un effet de taille moyenne à grande sur les symptômes dépressifs, et la supplémentation en oméga-3 a eu un effet de taille moyenne sur les symptômes dépressifs. Les 2 traitements ont été bien tolérés (180).

Un programme de 8 semaines de thérapie familiale combinée à de la psychoéducation (pour le patient et sa famille) a été étudié dans un essai clinique contrôlé par liste d'attente (groupe

recevant le même traitement mais avec un délai d'attente d'un an), sur des enfants de 9 à 11 ans souffrant de troubles du spectre dépressif avec ou sans symptômes maniaques transitoires (65). L'étude a examiné la conversion en troubles du spectre bipolaire sur 18 mois chez ces enfants (n=165). Les taux de conversion étaient significativement plus élevés chez les enfants qui présentaient également des symptômes maniaques transitoires (48 %) par rapport aux troubles du spectre dépressif seuls (12,5 %). La participation au groupe thérapie familiale plus psychoéducation était associée à une réduction du risque de conversion 4 fois plus importante pour les personnes du groupe de traitement immédiat (16 %), comparé au groupe liste d'attente d'un an (60 %). Le constat d'un taux de conversion plus élevé dans le groupe liste d'attente était statistiquement significatif. Les antécédents familiaux, les symptômes maniaques transitoires et un fonctionnement global de base plus faible ont été associés à une conversion vers le trouble bipolaire. La thérapie familiale combinée à la psychoéducation pourrait donc exercer un effet protecteur face au risque de conversion bipolaire dans cette population, mais des études supplémentaires avec un échantillon de plus grande taille sont nécessaires pour répliquer ce résultat (65).

Une thérapie familiale composée de psychoéducation et d'entraînement à la communication et aux techniques de résolution de problèmes a été testée dans un essai clinique ouvert, chez 13 jeunes de 9 à 17 ans présentant des symptômes thymiques et ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire. La thérapie familiale consistait en 12 séances dispensées sur 4 mois aux jeunes avec leurs parents atteints de trouble bipolaire, avec une période de suivi d'un an. Les jeunes répondaient aux critères du DSM-IV de trouble dépressif majeur (n=8), trouble cyclothymique (n=1) ou troubles bipolaires non spécifiés (n=4). Cette étude a révélé que les participants présentaient des améliorations significatives en matière de dépression, d'hypomanie et de fonctionnement psychosocial. Cette étude a deux limites principales : la conception ouverte et le fait que certains participants prennent des psychotropes, ce qui a pu avoir des effets sur les résultats (181). Un essai clinique randomisé a ensuite été mené pour évaluer les effets du même programme (thérapie familiale composée de psychoéducation et entraînement à la communication et aux techniques de résolution de problèmes) dans un échantillon plus important. L'évolution des symptômes thymiques a été observée sur une période d'un an chez des jeunes à risque familial de bipolarité. Les participants étaient 40 jeunes de 9 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire non spécifié, d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble cyclothymique avec des symptômes thymiques actifs et dont un parent au premier degré présentait un trouble bipolaire de type I ou II. Les participants ont été randomisés pour recevoir le programme de thérapie familiale combinée (n=21) ou une à deux séances de psychoéducation familiale (n=19). Cet essai clinique randomisé a montré une récupération significativement plus rapide, une rémission significativement plus longue et une trajectoire plus favorable des scores de l'échelle d'évaluation de la manie (*Young Mania Rating Scale*, YMRS) (symptômes maniaques moins sévères) chez les patients recevant le programme de thérapie familiale combinée, par rapport au groupe contrôle. En outre, les avantages de la thérapie familiale étaient plus importants dans les familles où l'émotion exprimée est forte, que dans celles où elle est faible ; le degré d'émotion exprimée chez les proches pouvant être un modérateur de la réponse aux interventions familiales (182). Le même programme de thérapie familiale avec psychoéducation, techniques de communication

et de résolution de problèmes (délivré en 12 semaines sur 4 mois) a ensuite été comparé à 6 séances de soins améliorés (psychoéducation individuelle et familiale) dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé portant sur un échantillon plus large de 127 participants. Les participants étaient des jeunes âgés de 9 à 17 ans présentant un trouble dépressif caractérisé ou un trouble bipolaire non spécifié, des symptômes thymiques actifs, et au moins un parent au premier ou au second degré atteint d'un trouble bipolaire de type I ou II. Cet essai d'une durée de suivi de 4 ans n'a constaté aucune différence dans le temps de récupération des symptômes avant traitement entre la thérapie axée sur la famille et les soins améliorés, bien que la thérapie familiale ait été associée à des intervalles plus longs entre les épisodes de dépression par rapport aux soins améliorés. Il n'y a pas eu non plus de différence constatée dans le temps de conversion vers le trouble bipolaire de type I ou II, et les trajectoires longitudinales des symptômes (183).

Un essai clinique multicentrique contrôlé et randomisé a été réalisé pour évaluer l'efficacité d'une TCC spécifique pour les jeunes à risque de trouble bipolaire. Les participants (n=75), âgés de 15 à 30 ans, avaient des antécédents familiaux de troubles thymiques et/ou schizo-affectifs (parents au premier ou au second degré), une réduction du fonctionnement psychosocial au cours des 12 derniers mois, et des symptômes thymiques subsyndromiques commençant ou s'aggravant au cours des 12 derniers mois (mesurés par *EPIbipolar* et *BPSS-P*). Cette étude a évalué les effets de la TCC de groupe par rapport à des réunions de groupe (groupe contrôle), en contrôlant les facteurs de traitement non spécifiques. Dans les réunions du groupe contrôle, les thérapeutes avaient pour consigne d'éviter les interventions thérapeutiques et les participants évoquaient des sujets choisis par eux-mêmes pour en discuter au sein du groupe. Le programme de TCC comprenait de la psychoéducation sur les émotions et le trouble bipolaire, la gestion du stress, la résolution de problèmes et de la méditation pleine conscience. Les 2 interventions ont été réalisées chez des groupes de 4 ou 5 participants, à raison d'une séance d'1h30 par semaine pendant 14 semaines au total. La symptomatologie thymique et le fonctionnement psychosocial se sont significativement améliorés dans les 2 groupes à la quatorzième semaine. Il n'y a donc pas eu de différence significative entre les 2 thérapies, la TCC de groupe n'a pas été plus efficace que les réunions de groupe. Les limites de l'étude comprennent des taux d'abandon élevés, un large profil de risque des participants (antécédents familiaux de troubles schizo-affectifs) et le fait qu'il s'agisse d'une analyse intermédiaire planifiée à l'avance. Ces facteurs ont pu contribuer à une puissance moindre que ce qui avait été prévu au départ. Les résultats suggèrent que les jeunes patients à risque de maladie psychique grave, présentant des symptômes bipolaires subsyndromiques tirent profit de séances de groupe précoces. Le degré de spécificité nécessaire de l'intervention doit être précisé (184).

Une étude pilote de thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) s'est intéressée à des jeunes à haut risque de 13 à 18 ans ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire, avec ou sans antécédent personnel de symptomatologie (à l'exception du trouble bipolaire). Sur les 19 participants, 13 ont suivi au moins une séance de traitement sur les 12 délivrées. Sur une période de 6 mois, ces 13 patients ont montré des changements significatifs dans la régularisation du sommeil et des rythmes circadiens, ce qui

montre que la TIPARS peut apporter un bénéfice pour les adolescents à risque de trouble bipolaire, en développant des rythmes journaliers réguliers et en améliorant l'hygiène de sommeil. Aucun changement significatif concernant les symptômes thymiques n'a été détecté. Les familles se déclarent très satisfaites de cette intervention (185). Une version raccourcie de l'intervention TIPARS en 8 séances a été évaluée dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé de plus grande taille, avec 42 jeunes et un suivi de 6 mois, mais n'a pas permis de répliquer les résultats précédents. Aucune différence n'a été constatée entre les groupes pour les symptômes psychiatriques, thymiques ou non, rapportés par les patients et par les parents. Aucun jeune n'a développé de nouveau trouble de l'humeur au cours du suivi. Les mesures des symptômes (hypo)maniaques évaluées par les cliniciens étaient plus faibles pour le traitement TIPARS au cours de la période de suivi de 6 mois. Le groupe TIPARS était significativement moins susceptible de développer des symptômes hypomaniaques au cours du suivi, que l'autre groupe qui recevait le traitement de référence (entretiens avec un psychiatre délivrant des informations sur le diagnostic, le cycle de sommeil, etc.). La taille de l'échantillon et la durée du suivi ne sont pas suffisantes pour savoir si la TIPARS peut prévenir les troubles de l'humeur (186).

La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy*, MBCT) pour les jeunes (âge moyen 13 ans) atteints de troubles anxieux, avec un parent atteint de trouble bipolaire, a été évaluée dans une étude (n=10) (187). Les résultats ont montré une diminution des symptômes anxieux évalués par les cliniciens, et des traits anxieux évalués par les jeunes après 12 semaines (une session par semaine). En outre, il a été constaté une augmentation de la régulation émotionnelle évaluée par les parents et une augmentation de la pleine conscience, qui a été associée à une diminution de l'anxiété. Enfin, les enfants et les parents/tuteurs ont fait état de niveaux élevés de faisabilité, d'acceptabilité et d'utilité de l'intervention. Il n'y avait pas de groupe de comparaison et le suivi ne s'est pas étendu au-delà des 12 semaines de traitement. Par conséquent, il n'existe pas de donnée permettant de savoir si la MBCT peut réduire le risque à long terme de troubles de l'humeur majeurs. (187). Un essai contrôlé a tenté de reproduire et d'étendre ces résultats (188). Vingt-quatre jeunes souffrant de troubles anxieux, et dont au moins un parent est atteint de trouble bipolaire, ont bénéficié d'un traitement par MBCT pendant 12 semaines. Un groupe contrôle sur une liste d'attente de 12 semaines (n=19) a reçu plusieurs séances de psychoéducation pendant les 12 semaines précédant le début de la MBCT. Par rapport au groupe sur liste d'attente, le groupe MBCT a connu des améliorations plus importantes de la sévérité clinique globale, mais il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes pour l'anxiété, la régulation des émotions ou la pleine conscience, évaluées à la fois par les cliniciens et les jeunes. D'après les auteurs, cette absence de différence entre les 2 groupes peut s'expliquer par le fait que participer à un essai clinique impliquant des contacts avec des cliniciens a pu causer un soulagement chez les jeunes symptomatiques du groupe contrôle ; et ces jeunes ont également bénéficié de psychoéducation en attendant le début de la MBCT. Les résultats de l'étude suggèrent que la MBCT peut être efficace pour améliorer la sévérité clinique globale chez les jeunes à risque familial de trouble bipolaire présentant des troubles anxieux. L'une des principales limites de l'étude, reconnue par les auteurs, est la probabilité de gonflement de la taille de l'effet inhérente au choix d'un groupe contrôle par liste d'attente (188).

2.2.4.3. Synthèse et commentaires

La plupart des études réalisées présentent des limitations méthodologiques, telles que la petite taille de l'échantillon, l'absence d'un groupe contrôle, l'évaluation non aveugle des résultats, les effets des médicaments concomitants (jusqu'à 40 % des participants recevaient des psychotropes), les différences entre les outils diagnostiques (165,189) et la présence de comorbidités limitant la spécificité des résultats (190). De plus, en raison des périodes de traitement ou de suivi relativement courtes dans certaines études, il est possible que les effets positifs des interventions aient été sous-estimés (189). Les études présentent également une grande hétérogénéité dans la définition des personnes à haut risque, et les critères de jugement principaux sont très différents d'une étude à l'autre, ce qui limite leur comparaison. Les personnes à risque ou à haut risque de trouble bipolaire sont définies, dans ces études, comme des personnes ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire avec ou sans symptômes thymiques, ou des personnes ayant des symptômes thymiques avec ou sans risque familial. Les études se sont concentrées majoritairement sur les jeunes ayant un risque familial, mais ceux-ci ne constituent pas la majorité des patients. En l'absence d'une définition consensuelle d'un état à haut risque de développer un trouble bipolaire, il est difficile d'obtenir un groupe homogène à haut risque de trouble bipolaire, ce qui limite la généralisation des résultats des interventions. Pour les jeunes avec antécédents familiaux, il existe des données prospectives cohérentes qui confirment l'histoire naturelle précoce des troubles bipolaires (52,57,191). Cependant, on ne sait toujours pas si le développement de la maladie chez les patients sans risque familial suit des voies comparables (165). La compréhension de ces diverses voies de développement aiderait à adapter les efforts d'IP et de prévention, ce qui pourrait signifier la conception d'interventions différentes pour des jeunes ayant des présentations prodromiques différentes (50). L'objectif le plus important dans les soins d'IP reste de répondre aux besoins des jeunes patients en co-construisant des objectifs de soins entre thérapeutes et patients. Ces objectifs thérapeutiques doivent être réalistes en fonction des difficultés et des compétences des patients.

Il est important de noter que retarder ou prévenir le premier épisode maniaque ou hypomaniaque, c'est-à-dire la conversion vers un trouble bipolaire de type I ou II respectivement, qui pourrait être l'objectif le plus important de l'IP, n'a été exploré comme critère de jugement principal que dans une seule étude (65).

À ce jour sur le plan international, une vingtaine d'essais d'IP ont examiné l'efficacité, la sécurité et la tolérance des interventions médicamenteuses et non médicamenteuses chez les sujets à haut risque de trouble bipolaire. La plupart des essais médicamenteux ont porté sur des régulateurs de l'humeur, tels que le lithium et le valproate. Les différences méthodologiques entre les études limitent l'établissement de recommandations pour des thérapeutiques pharmacologiques spécifiques dans les premiers stades du trouble bipolaire. Dans l'ensemble, la durée totale des études est insuffisante pour examiner la sécurité et l'efficacité à long terme des médicaments. Les effets à long terme des médicaments sur le développement du cerveau sont largement ignorés. Il s'agit d'une question cruciale, étant donné que les thérapeutiques précoces ciblant les prodromes doivent être sûres et bien tolérées

pour une administration à long terme (34,189). Parmi les traitements pharmacologiques, il existe un soutien préliminaire à l'efficacité de la QUETIAPINE et de l'ARIPRAZOLE pour réduire les symptômes thymiques chez les personnes à haut risque de développer un trouble bipolaire. Le lithium n'a pas été supérieur au placebo pour améliorer les symptômes thymiques chez les jeunes à haut risque et les résultats concernant l'acide valproïque sont contradictoires. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les études ont évalué l'utilisation de l'acide valproïque et du lithium pour le traitement à court terme des symptômes thymiques, plutôt que d'évaluer leur efficacité à prévenir la conversion en trouble bipolaire (189). Il convient de rappeler que les interventions non médicamenteuses sont à privilégier dans l'intervention précoce chez les jeunes symptomatiques à risque.

Trois études sur l'efficacité des approches familiales chez les sujets à risque suggèrent des résultats favorables tels qu'une amélioration des symptômes, une récupération plus rapide des symptômes, une plus longue durée de rémission et un meilleur fonctionnement psychosocial (65,181,182). Concernant la TIPARS, la possibilité de retarder ou de prévenir les symptômes hypomaniaques grâce à une meilleure régularité du sommeil est un domaine qui mérite une attention plus approfondie (185,186). La méditation pleine conscience, quant à elle, est associée à une diminution des symptômes anxieux et une amélioration de la régulation émotionnelle, qui sont deux facteurs déclenchants potentiels d'épisode thymique (187,188). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents des effets positifs de ces interventions, pour caractériser leur impact réel sur les personnes à haut risque, et pour savoir si elles empêchent ou retardent de manière significative la progression du trouble bipolaire (48). Il semble raisonnable de supposer que ces interventions à faible risque, acceptables et bien tolérées, peuvent être utiles pour améliorer la qualité de vie à court terme (128).

Des revues systématiques portant sur l'IP chez les sujets à risque de trouble bipolaire, menées par Pfennig et al. et par Saraf et al., soulignent le besoin d'études multicentriques, prospectives et méthodologiquement homogènes évaluant la conversion vers le trouble bipolaire comme critère de jugement principal (165,189). Des essais randomisés avec des périodes de suivi plus longues (par exemple, en suivant les participants jusqu'au début de l'âge adulte) sont nécessaires, pour établir si l'ajout d'interventions psychosociales précoces aux soins habituels peut réduire le risque de conversion vers le trouble bipolaire syndromique chez les jeunes génétiquement vulnérables (189). Les études futures permettront de clarifier à quel stade symptomatique, en présence de quels facteurs de risque (antécédents familiaux, traumatisme précoce, comorbidités, etc.) et dans quels cas les psychothérapies individuelles doivent être proposées seules. Elles permettront également de répondre aux questions suivantes : existe-t-il des cas où les médicaments devraient être administrés en première intention ? Et existe-t-il des cas où un stade à partir duquel l'utilisation de traitements médicamenteux et non médicamenteux associés sont les plus efficaces pour traiter l'aggravation des symptômes et retarder ou prévenir la progression vers la maladie bipolaire syndromique (165) ?

Certains auteurs comme Perich et al. ou Vallarino et al., dans leur revue systématique portant respectivement sur les interventions non médicamenteuses chez les jeunes à risque de bipolarité et dans les stades précoces du trouble bipolaire, adoptent une approche plus large (169,192) et se demandent si les interventions non médicamenteuses peuvent aider à réduire la vulnérabilité aux troubles psychiatriques en général, et aussi prévenir ou traiter des symptômes qui ne sont pas forcément la cible de l'intervention (45). Il a été suggéré que les progrès en matière de traitement des troubles psychiatriques graves pourraient être accélérés si des traitements spécifiques à un stade plutôt qu'à une maladie étaient mis au point pour les jeunes souffrant de troubles émergents (143,149,160). Des recherches supplémentaires devraient explorer le rôle des interventions transdiagnostiques dans cette population, étant donné la prévalence d'un large éventail de symptômes psychiatriques, et le fait que de nombreux jeunes « à risque » peuvent ne pas développer de trouble bipolaire mais plutôt une autre pathologie psychiatrique (45,169). Des études multicentriques et transdiagnostiques d'interventions non médicamenteuses, portant sur divers troubles à un stade similaire, pourraient clarifier cette question et aider à établir si les interventions présentent des avantages uniques ou des effets spécifiques à un trouble. L'étude des interventions utilisées pour modifier la trajectoire de développement du trouble bipolaire permettrait également de mieux comprendre les facteurs influençant la transition entre les stades du trouble bipolaire, ainsi que les raisons pour lesquelles un trouble bipolaire à un stade précoce peut évoluer vers d'autres présentations cliniques. Une collaboration accrue est nécessaire entre les chercheurs travaillant sur les interventions pour les premiers stades du trouble bipolaire, de la dépression et des troubles psychotiques afin d'améliorer la compréhension des effets des interventions transdiagnostiques par rapport aux interventions spécifiques aux troubles (192).

2.2.5. Interventions proposées en fonction du stade clinique selon le modèle de *staging*

Comme nous l'avons vu précédemment, le modèle de *staging* permet de sélectionner les interventions thérapeutiques les plus appropriées selon l'évolution du trouble bipolaire (125,134,144). Différents auteurs ont suggéré que dans les premiers stades, l'intervention doit se concentrer sur des stratégies neuroprotectrices non spécifiques et sur les interventions psychosociales (125,127).

Stade 0 (risque accru de trouble grave de l'humeur, asymptomatique) : Promotion d'un mode de vie sain avec optimisation de l'alimentation, du sommeil, de l'exercice physique. Éducation sur les facteurs de risque modifiables (addictions) et les facteurs de protection (réduction du stress) (128).

L'intervention précoce cible les stades 1a à 2 (193) :

Stade 1a (symptômes légers ou non spécifiques de troubles de l'humeur) : Promotion d'un mode de vie sain (hygiène de sommeil, exercice physique, maintien d'un IMC dans la norme, prévention et prise en charge des addictions). Psychothérapie de soutien, psychoéducation pour le patient et sa famille, TCC, visant à réduire les facteurs de stress et accroître les capacités d'adaptation (134,158,160). Envisager les nutraceutiques (par exemple, les acides gras oméga-3), les antioxydants, envisager des aides au sommeil à court terme (par exemple, la mélatonine) (128).

Stade 1b (caractéristiques prodromiques du trouble bipolaire : ultra-haut risque) : Stade 1a + nutraceutiques (par exemple, acides gras oméga-3), antioxydants. Interventions familiales, TIPARS, méditation pleine conscience (134,158,160).

Stade 2 (premier épisode de trouble de l'humeur) : Stade 1b + traitement médicamenteux, aide à la réinsertion sociale et professionnelle (134,158,160). Pour les dépressions réfractaires ou modérées à sévères, un antidépresseur de courte durée et étroitement surveillé peut être envisagé. La sélection des régulateurs de l'humeur doit être individualisée et basée sur le profil du patient (antécédents de développement, évolution clinique, qualité de la rémission spontanée, troubles psychiatriques et réponse chez les autres membres de la famille). S'il existe des idées suicidaires importantes, le lithium peut être utilisé en complément ou en monothérapie (128).

Certains modèles recommandent l'utilisation des psychotropes à partir du stade 1b (143,158,160).

Dans tous les cas, en pratique clinique, le traitement des symptômes prodromiques que le patient manifeste déjà, la promotion de comportements de santé positifs (par exemple, hygiène de sommeil, prévention et prise en charge des addictions) et un suivi clinique étroit à long terme sont clairement indiqués (106).

3. DISCUSSION : VERS UNE NOUVELLE VISION DE LA SYMPTOMATOLOGIE EMERGENTE

3.1. Limites des classifications diagnostiques actuelles en psychiatrie

Le diagnostic est un aspect central de toutes les spécialités médicales et a pour principaux objectifs de guider le choix des traitements et d'estimer le pronostic (145).

Les classifications diagnostiques actuelles (DSM-5, CIM-11), dont les changements successifs ont permis d'améliorer la fiabilité des catégories diagnostiques, décrivent des symptômes éprouvés par des patients qui se présentent à un stade avancé et établi de longue date de leur pathologie (approche statique et transversale). Elles ne contribuent malheureusement pas à différencier les stades précoces des stades avancés des pathologies psychiatriques (143,145,150), ni à définir précisément les stades cliniques les plus précoces des pathologies émergentes (156), alors que le besoin de soins apparaît bien avant qu'un diagnostic distinct ne puisse être posé, dans un objectif de prévention et d'intervention précoce (144).

Dans ces classifications, la présentation des troubles psychiatriques se fait par catégories, avec une définition précise et complexe qui présuppose que des voies de développement indépendantes existent pour chaque trouble. Cependant, il n'a pas été démontré que les troubles ont des limites naturelles, ce qui amène à questionner la validité des diagnostics (c'est-à-dire le degré selon lequel les critères diagnostiques correspondent de manière complète aux manifestations d'un trouble psychopathologique) (194). En effet, la recherche jusqu'à présent a plutôt montré que les principaux troubles psychiatriques partagent des facteurs de risque environnementaux et ont des marqueurs neurobiologiques, génétiques ou cognitifs communs (144,150,195). Les catégories diagnostiques actuelles ne se fondent donc pas sur les bases génétiques et neurobiologiques communes entre les troubles (145).

Même si, dans la préface du DSM-5 (1), il est écrit que « Bien que le DSM-5 soit une classification catégorielle de troubles distincts, les pathologies psychiques ne rentrent jamais complètement dans le cadre d'entités diagnostiques uniques. Certains domaines de symptômes, tels que la dépression et l'anxiété, impliquent de multiples catégories diagnostiques et peuvent refléter des vulnérabilités sous-jacentes communes à un groupe plus large de troubles. » ; à la lecture de l'ouvrage, les frontières entre les différents troubles psychiatriques semblent encore bien imperméables, ne reflétant pas la présence de comorbidités ou le chevauchement de la symptomatologie qui sont la réalité quotidienne des cliniciens (144). En effet, en pratique, la comorbidité est la règle plutôt que l'exception (196).

Dans l'ensemble, le manque de différenciation entre les différents stades d'une même pathologie et les divisions artificielles entre les pathologies peuvent entraver la recherche concernant les facteurs de risque, les marqueurs biologiques et cognitifs, et les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'évolution longitudinale des troubles (156,157). Une des conséquences a été de ralentir le développement de nouveaux traitements ciblant les

mécanismes physiopathologiques sous-jacents. En effet, il y avait l'espoir avec le DSM-5, d'intégrer des données neurobiologiques et de découvrir des marqueurs biologiques cliniquement exploitables faisant le lien entre les syndromes caractérisés d'un point de vue clinique et des altérations neuropsychopathologiques spécifiques. La révélation de tels marqueurs aurait soutenu la validité scientifique des diagnostics actuels mais cet objectif n'a finalement pas été atteint (197). Ce manque de différenciation entre stades précoces et avancés ne facilite pas non plus le développement des efforts de détection, d'intervention précoce et de prévention. Il semblerait donc que le diagnostic en psychiatrie peine à remplir ses principaux objectifs avec les classifications actuelles (143,145,150).

3.2. Émergence des pathologies psychiatriques

3.2.1. Symptomatologie aspécifique

Soixante-quinze pour cent des maladies psychiatriques émergent entre l'adolescence et le début de l'âge adulte, période de transitions neurobiologiques et socio-développementales majeures. Les symptômes des principaux troubles psychiatriques commencent à apparaître avant que les critères formels de diagnostic (DSM ou CIM) ne soient remplis, avec une détresse et un déclin fonctionnel associés (118). L'apparition des symptômes résulte de l'intensification d'expériences ou de comportements subjectifs présents depuis un certain temps chez un individu (comme l'anxiété ou la tristesse) et/ou de l'acquisition de nouvelles expériences ou de nouveaux comportements (tels que les hallucinations ou les idées obsessionnelles) (156,157). Ces symptômes peuvent être transitoires dans certains cas, mais ils peuvent représenter un risque augmenté pour une pathologie psychiatrique (150) et être plus sévères et invalidants (198). Bien qu'ils n'atteignent pas l'intensité ou la fréquence d'un trouble pour lequel on peut porter un diagnostic selon les classifications traditionnelles, les premiers symptômes de maladie psychique sont souvent associés à une altération fonctionnelle, à un risque de passages à l'acte autoagressifs, à des pensées et comportements suicidaires, à l'abus de substances psychoactives et à un risque élevé de maladies somatiques (150,199). La détresse et l'altération fonctionnelle, pouvant être ressenties à ce stade précoce et pouvant persister dans le temps, justifient un véritable besoin de soins (150).

Il peut être difficile de fixer la limite entre « normalité » et maladie psychique. Celle-ci peut être difficile à distinguer des changements développementaux des émotions et du comportement, qui font partie du développement normal, notamment à l'adolescence (118). La persistance et la sévérité des symptômes sont des dimensions clés qui fixent le seuil du besoin de soins, indépendamment de la question du diagnostic (156), et le patient a également son mot à dire concernant cette limite. La limite de l'offre initiale de soins doit être fixée lorsqu'il existe une capacité à en bénéficier, et que les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels de ces soins (141). Outre l'apparition et l'évolution des symptômes, la recherche d'aide et le besoin de soins sont influencés et définis par des facteurs sociologiques, notamment les préjugés, la stigmatisation et le comportement face à la maladie (140).

Le stade précoce, dit subsyndromique, se compose d'un mélange fluctuant et indifférencié de caractéristiques cliniques (microphénotypes) qui peut inclure de la dépression ou d'autres troubles thymiques, de l'anxiété et d'autres symptômes non spécifiques comme des troubles du sommeil, un retrait ou une apathie (198,200). Plusieurs dimensions de symptômes émergent successivement ou simultanément de manière interactive et dynamique (118). Ces symptômes peuvent soit s'atténuer, soit évoluer dans plusieurs directions, parfois imprévisibles qui chevauchent souvent les limites diagnostiques traditionnelles, avant de répondre aux critères cliniques d'un diagnostic psychiatrique spécifique (macrophénotype), bien que souvent comorbide (198,200).

Des études empiriques suggèrent que les troubles psychiatriques partagent une symptomatologie qui se chevauche pendant leur phase prodromique (198). Par exemple, les prodromes de schizophrénie et du trouble bipolaire peuvent se chevaucher, avec des symptômes thymiques ou psychotiques exprimés (99,190). La spécificité des symptômes et signes prodromiques semble donc être faible. Il a été noté que les prodromes bipolaires peuvent, dans certains cas, être indiscernables des prodromes de la schizophrénie sur la base des mesures cliniques et neurocognitives (101). Il a été avancé que cela pourrait refléter une « voie partagée précoce » ou une forme de pluripotentialité des premiers phénotypes cliniques des troubles psychiatriques. Le terme « pluripotent » désigne la capacité d'une cellule à générer plusieurs types de tissus cellulaires. Des auteurs ont adapté ce terme en anglais à la symptomatologie (« pluripotent »), pour définir l'adjectif « pluripotentiel » qui signifie : non fixé quant aux potentialités de développement (201). En d'autres termes, les signes et symptômes précoces observés peuvent ne pas indiquer une trajectoire fixe pour un diagnostic particulier, et peuvent évoluer vers une série de syndromes psychiatriques différents (202). En effet, l'évolution des symptômes ne suit pas forcément un déroulement homotypique (c'est-à-dire des symptômes psychotiques atténués évoluant vers un trouble psychotique franc) mais peut être hétérotypique, avec par exemple, des symptômes psychotiques atténués pouvant évoluer vers un épisode dépressif caractérisé (198,203). Le développement d'un processus pathologique se traduit donc par une progression complexe vers un trouble atteignant le seuil diagnostique (204), avec des symptômes n'appartenant que rarement à une seule catégorie diagnostique. En fait, les troubles gagnent souvent en complexité en raison des complications secondaires des processus morbides initiaux (biologiques et sociaux) et des comorbidités avec d'autres pathologies (193).

Cette diversité et cette hétérogénéité soulignent la nécessité d'une approche plus large qui dépasse les catégories diagnostiques traditionnelles et puisse éclairer de manière appropriée les stratégies d'intervention précoce et de prévention (150,196,200). Il est donc nécessaire de pouvoir s'appuyer sur des classifications diagnostiques adaptées à la symptomatologie émergente évolutive chez les sujets jeunes, permettant de sélectionner des interventions thérapeutiques d'une manière plus sûre et plus efficace, et d'évaluer plus précisément le pronostic (145). Pour la pratique clinique ou la recherche psychiatrique, adopter une vision qui prend en compte le caractère évolutif aspécifique et indéterminé de la symptomatologie des stades précoces, est désormais essentiel (150,196).

3.2.2. Exemple des critères « ultra-haut risque » de transition psychotique

Les patients répondant aux critères UHR souffrent fréquemment de comorbidités lors de leur première évaluation, les troubles dépressifs et/ou anxieux étant les plus fréquemment retrouvés (95,205–207). Ces comorbidités impactent leur fonctionnement initial et sont en elles-mêmes, en dehors de l'évolution possible vers un trouble psychotique, responsables d'une souffrance et d'une détresse significatives (205,208). En effet, la présence de symptômes autres que les symptômes psychotiques atténués est la plainte subjective la plus fréquemment à l'origine d'une demande de soins dans cette population (209). Une étude évaluant les motifs de consultation des patients UHR a montré que les symptômes thymiques étaient rapportés dans 47 % des cas contre 40 % pour les symptômes psychotiques atténués (210).

Le suivi sur 6 ans d'une cohorte de patients UHR a montré qu'une large proportion de patients continue de présenter, au cours du suivi, des troubles non psychotiques comorbides présentés initialement, même en l'absence de transition. Cela souligne donc l'importance de considérer d'autres issues que la transition vers la psychose parmi les UHR (95,211–213).

Environ 65 % des UHR ne développent pas de trouble psychotique, ce qui n'est pas synonyme de disparition des troubles. Beaucoup de patients continuent à éprouver des difficultés psychosociales et restent en demande de soins (211). Dans une étude de cohorte de 2015, Lin et al. ont examiné le devenir de patients identifiés à ultra-haut risque de psychose 2 à 14 ans auparavant, mais qui n'ont pas réalisé de transition psychotique. Au cours de la période de suivi, 28 % ont rapporté des symptômes psychotiques atténués, 68 % ont présenté des troubles non psychotiques : trouble de l'humeur (49 %), trouble anxieux (35 %) et trouble lié à la consommation de substances psychoactives (29 %). Pour la majorité (90 %), le trouble non psychotique était présent au départ et a persisté chez 52 % des individus. Au cours du suivi, 26 % de la cohorte ont connu une rémission d'un trouble, mais 38 % ont développé un nouveau trouble. Seuls 7 % n'ont pas présenté de trouble au départ ou lors du suivi. L'incidence des troubles non psychotiques était associée à plus de symptômes négatifs initialement. Les participants de sexe féminin ont connu des taux plus élevés de troubles persistants ou récurrents (95).

Les critères UHR pourraient prédire, de manière plus large, le risque de développer une pathologie psychiatrique (comorbide, émergente ou persistante) comme les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux et non seulement psychotique (95,140,156,207,213). Cette hypothèse a été avancée pour expliquer les taux élevés de troubles non psychotiques chez les patients UHR qui ne réalisent pas de transition (211). Certains auteurs appellent à considérer les patients UHR comme des patients présentant une symptomatologie psychiatrique non psychotique (symptômes dépressifs ou anxieux par exemple) ou une addiction, accompagnée de symptômes psychotiques atténués, et non comme des patients à risque de développer une pathologie psychotique (214). Cependant, plusieurs études récentes ne valident pas cette hypothèse (91,94,201). Une récente étude longitudinale a montré que les critères UHR identifient spécifiquement le risque de trouble psychotique et ne sont pas associés à un risque

augmenté de développer un trouble de l'humeur ou un trouble anxieux (94). Spécifiques ou non de la psychose, les UHR sont un groupe hétérogène d'individus qui éprouvent de la détresse, une limitation fonctionnelle et une diminution de la qualité de vie, et peuvent suivre différentes trajectoires (140,211).

Des symptômes psychotiques peuvent apparaître dans d'autres troubles variés comme les troubles dépressifs ou anxieux, augmentant la sévérité des troubles et diminuant la réponse au traitement (213–215). Les symptômes psychotiques atténués peuvent donc être un phénomène transdiagnostique qui peut être prédictif de, et coexister avec, une variété de troubles non psychotiques (196,214,215).

Un premier épisode psychotique peut émerger d'un état précurseur non psychotique, c'est-à-dire d'une symptomatologie infraclinique aspécifique, ne répondant pas aux critères UHR (140,203,206,208,213). Une étude rétrospective récente a rapporté que 32 % de leur échantillon de patients avec un premier épisode psychotique n'ont pas connu de symptômes psychotiques atténués avant l'apparition de la psychose franche, et que la symptomatologie précoce la plus répandue était la dépression, l'anxiété et le faible niveau de fonctionnement global (216). Une récente revue systématique de la littérature a montré que les individus à risque de développer un trouble non psychotique (identifiés par la présence de symptômes subsyndromiques non psychotiques) sont également à risque élevé de développer un trouble psychotique. Ce risque est sensiblement plus élevé (77,4 fois) que pour la population générale, mais il n'est pas aussi élevé que celui des UHR (203).

Au total, nous avons vu que si les critères UHR semblent avoir une spécificité plus élevée pour les troubles psychotiques, ils ont, dans une moindre mesure, une certaine spécificité pour les troubles non-psychotiques (208,213). Nous avons vu également que les troubles psychotiques peuvent émerger en dehors d'une symptomatologie répondant aux critères UHR (206,208,213). Ces résultats soulignent l'aspect « pluripotential » des critères UHR, puisqu'ils permettent d'identifier des jeunes à risque de présenter divers troubles (psychose incidente, troubles incidents ou persistants non psychotiques) (198). Ils soulignent aussi, de manière plus générale, le caractère diffus et non spécifique des symptômes des stades précoces des troubles psychiatriques (208).

3.2.3. Vers une évolution des critères « ultra-haut risque »

La plupart des chercheurs dans le domaine de la psychose pensent que les capacités de prédiction des critères UHR devraient être améliorées en utilisant des prédicteurs cliniques supplémentaires et des biomarqueurs clés (156). L'appel à réexaminer et éventuellement à réviser le concept d'UHR se fait de plus en plus ressentir. Ils pourraient éventuellement être révisés pour accroître leur utilité dans l'évaluation du risque de développer d'autres pathologies que les troubles psychotiques (198). En effet, certains chercheurs pensent qu'en se concentrant de manière trop restrictive sur les symptômes positifs des individus répondant aux critères UHR, le potentiel de prévenir et d'intervenir sur le reste de la symptomatologie qui se développe avant l'apparition des symptômes psychotiques est considérablement réduit

(214). De même, seule une petite proportion de jeunes pris en charge dans les centres d'intervention précoce après un premier épisode psychotique sont d'abord passés par des centres spécialisés pour les UHR (217) ; ce qui peut être en faveur d'autres trajectoires de symptômes précoces menant à la psychose, qui pourraient être manquées par les services se concentrant exclusivement sur les symptômes psychotiques atténués (213).

Dernièrement, les études de cohortes de patients UHR montrent une baisse du taux de transition, ce qui peut signifier que ces études souffrent d'une faible puissance statistique pour étudier les prédicteurs de la transition vers la psychose. Un des principaux moyens de surmonter les problèmes liés à la puissance statistique dans les troubles à faible incidence, tels que les troubles psychotiques ou le trouble bipolaire, est de cibler un plus large éventail de troubles émergeant chez le jeune adulte en tant que critère d'évaluation principal, et de ne pas se limiter à un seul trouble à incidence relativement faible ; d'autant plus que les phases prodromiques peuvent être aspécifiques voire être partiellement communes d'une pathologie émergente à une autre (198).

La pertinence d'une approche transdiagnostique en psychiatrie est illustrée par l'émergence et l'évolution des troubles psychiatriques (150), dont les voies de développement sont « pluripotentes » et transdiagnostiques (213).

3.3. Approches transdiagnostiques

3.3.1. Quelles définitions donner à une conceptualisation transdiagnostique ?

Certains auteurs comme Dalgleish et al. proposent que les approches transdiagnostiques puissent avoir le potentiel de mieux représenter la réalité clinique et scientifique des problèmes de santé mentale, en reflétant la complexité, la dimensionnalité et la comorbidité qui sont la norme dans la pratique clinique (218,219). Cette approche permet de déplacer l'attention portée sur les catégories diagnostiques vers les mécanismes qui sous-tendent les troubles (220). Une pierre angulaire de l'approche transdiagnostique est que les facteurs et processus de risque, de protection et de maintien impliqués dans les troubles psychiques, qu'ils soient biologiques, socio-environnementaux ou psychologiques, ne présentent aucune spécificité pour des troubles diagnostiques particuliers, mais semblent plutôt opérer au-delà des frontières nosologiques traditionnelles. Les résultats d'études génétiques, des recherches structurales et fonctionnelles sur le cerveau, des études portant sur l'influence de facteurs environnementaux tels que la pauvreté, la discrimination, la négligence parentale et les traumatismes ou les mauvais traitements subis dans l'enfance, ainsi que les enquêtes sur les processus psychologiques montrent que ces facteurs biopsychosociaux transcendent les limites du diagnostic. En effet, à ce jour, aucun marqueur biologique ou processus cognitif n'a été identifié comme étant associé de manière unique à un trouble spécifique. L'approche transdiagnostique permet d'adapter les interventions aux vulnérabilités et processus spécifiques de l'individu, et fournit un modèle de traitement flexible qui peut être appliqué à

toute une série de présentations, y compris les formulations complexes, la comorbidité et les symptômes subsyndromiques ou prodromiques. Les approches transdiagnostiques dites « douces » préservent la classification diagnostique sous-jacente tout en cherchant à élucider les processus communs ou à développer des interventions qui ont une pertinence pour plusieurs diagnostics tels que formulés traditionnellement. En revanche, les approches transdiagnostiques plus radicales et « dures » se passent complètement du système de diagnostic, cherchant à le remplacer par des cadres de référence alternatifs qui caractérisent la maladie psychique de manière nouvelle. Ces auteurs pensent qu'une véritable alternative aux nosologies diagnostiques établies n'émergera que lorsque des paradigmes transdiagnostiques plus « durs » seront correctement adoptés (218).

Une distinction est également faite entre les processus qui sont « descriptivement transdiagnostiques » (c'est-à-dire présents dans plusieurs troubles différents, sans tenir compte du mécanisme sous-jacent) de ceux qui sont « mécaniquement transdiagnostiques » (c'est-à-dire qui reflètent un mécanisme causal et fonctionnel impliqué dans une gamme de troubles) (221). Les processus « mécaniquement transdiagnostiques » représentent des vulnérabilités communes qui exposent un individu à plusieurs pathologies psychiques, car les processus sous-jacents similaires sont à l'origine de symptômes dans un éventail de troubles (222).

3.3.2. Identification de populations à haut risque de développer une pathologie psychiatrique par une approche transdiagnostique

Les résultats présentés depuis le début de cette troisième partie soulignent la nécessité d'une approche d'évaluation du risque « élargie », permettant de prendre en compte un éventail plus important de symptômes émergents menant à plusieurs pathologies constituées, par opposition aux critères UHR ou BAR qui sont limités à un seul trouble (47,150,196,200). Pour répondre à ces impératifs, des critères transdiagnostiques, compatibles avec la nature non spécifique de la symptomatologie émergente, ont été développés par Hartmann et al. en 2017 pour identifier, de manière prospective, les jeunes en demande de soins, à risque de développer divers troubles psychiatriques (150,200).

Ces critères nommés CHARMS (« *Clinical High At-Risk Mental State* ») (Tableau 6), dont la construction est guidée par le modèle du *staging* correspondant au stade 1b (200) (Figure 2) et incluent des symptômes psychotiques atténués, des symptômes bipolaires atténués, des symptômes dépressifs modérés et des caractéristiques de personnalité borderline dont l'intensité et la fréquence ne sont pas suffisamment importantes pour établir un diagnostic selon les classifications actuelles (140,200,213). Ces troubles ont été choisis car ils représentent la charge de morbidité la plus importante chez les jeunes de 10 à 24 ans (223). La décision d'inclure le trouble de personnalité borderline a également été motivée par les preuves que les jeunes présentant des caractéristiques émergentes de personnalité borderline, présentent un mélange non spécifique et évolutif de signes et de symptômes qui se chevauchent considérablement avec les précurseurs des troubles bipolaires et psychotiques (224).

Tableau 6 - Critères CHARMS, Hartmann et al. (200)

Subgroup	Instrument	Description
Psychosis trait vulnerability group	FHI, SCID-5-PD, SOFAS	Family history of psychosis in first degree relative OR schizotypal personality disorder AND SOFAS score of 50 or less for over 12 months OR SOFAS score at least 30% below previous level
Bipolar trait vulnerability group	FHI, SCID-5	Depression + cyclothymic features / genetic risk group: Depression: For <i>at least 1 week</i> : depressed mood or loss of interest or pleasure and at least 2 criteria from the list: (1) significant weight loss, (2) insomnia or hypersomnia nearly every day, (3) psychomotor retardation or agitation, (4) fatigue or loss of energy, (5) feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt, (6) diminished ability to think or concentrate, (7) recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation. The episode (1) cannot be due to the direct physiological effects of a substance or condition (2) does not need to cause a clinically significant drop in functioning AND Cyclothymic features: For a <i>minimum of 6 months</i> (lifetime) high and low mood (no more than 2 consecutive months without symptoms) and at least 3 criteria from the list: (1) decreased need for sleep (eg, feels rested after only 3 hours sleep), (2) increased energy, (3) inflated self-esteem or grandiosity, (4) increased goal directed activity, (5) restlessness, (6) more talkative than usual or pressure to keep talking, (7) unusual ideas, clear thinking (8) troublesome behaviour (9) inappropriate sense of humour. The episode (1) cannot be due to the direct physiological effects of a substance or condition and (2) does not need to cause a clinically significant drop in functioning. OR Genetic risk: First degree relative with bipolar disorder
Attenuated psychotic symptoms group	CAARMS	Intensity: Global rating scale score of 3 to 5 on unusual thought content subscale, 3 to 5 on non-Bizarre ideas subscale, 3 to 4 on perceptual abnormalities subscale and/or 4 to 5 on disorganised speech subscales (symptoms present for <i>at least 1 week in the last year</i>) AND Frequency: Scale score of 3 to 6 on unusual thought content, non-Bizarre ideas, perceptual abnormalities and/or disorganised speech subscales OR Intensity: Global rating scale score of 6 on unusual thought content subscale, 6 on non-Bizarre ideas subscale, 5 to 6 on perceptual abnormalities subscale and/or 6 on disorganised speech subscales (symptoms present for <i>at least 1 week in the last year</i>) AND Frequency: Scale score of 3 on unusual thought content, non-Bizarre ideas, perceptual abnormalities and/or disorganised speech subscales
Attenuated (hypo)manic symptom group	SCID-5	A distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive or irritable mood and ≥ 2 (3 if irritable) of the following "B" criteria for at least 2 days: Inflated self-esteem or grandiosity; decreased need for sleep (eg, feels rested after only 3 hours sleep); more talkative than usual or pressure to keep talking; flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing; distractibility; increased goal directed activity (either socially, at work or sexually) or psychomotor agitation; excessive involvement in pleasurable activities which have a high potential for painful consequences (eg, engaging in unrestrained buying sprees, sexual indiscretions or foolish business investments) 1. The duration of this period can be maximal 3 days if • ≥ 3 "B" criteria are met (≥ 4 if irritable) and it is associated with an unequivocal change in functioning that is uncharacteristic of the person when not symptomatic (criterion "C"); and the disturbance in mood and the change in functioning is observable by others (criterion "D"). 2. The duration of this period can be maximal 6 days if: • ≥ 3 "B" criteria are met and "C" or "D" • ≥ 3 "B" criteria are met and neither "C" or "D" are • 2 B criteria in any combination with "C" and "D" 3. The episode is not severe enough to cause marked impairment in social or occupational functioning, or to necessitate hospitalisation, and there are no psychotic features 4. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (eg, a drug of abuse, a medication or other treatment)
Moderate (Attenuated) depression group	SCID-5, QIDS-C	Major depressive episode (current or past) For <i>at least 2 weeks</i> : depressed mood or loss of interest or pleasure + at least 5 criteria from the list: (1) significant weight loss, (2) insomnia or hypersomnia nearly every day, (3) psychomotor retardation or agitation, (4) fatigue or loss of energy, (5) feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt, (6) diminished ability to think or concentrate, (7) recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation. The MDE must also: (1) not be due to the direct physiological effects of a substance, (2) cause a clinically significant drop in functioning and (3) not be better accounted for by bereavement. AND Current QIDS Score: 11 to 15
Attenuated borderline personality group	SCID-5-PD	For <i>at least 6 months</i> : at least 2 but less than 5 criteria from the list: (1) frantic efforts to avoid real or imagined abandonment (2) a pattern of unstable and intense interpersonal relationships characterised by alternating between extremes of idealisation and devaluation (3) identity disturbance: markedly and persistently unstable self-image or sense of self (4) impulsivity in at least 2 areas that are potentially self-damaging (eg, spending, sex, substance abuse, reckless driving and binge eating). This does not include suicidal or self-harming behaviour (5) recurrent suicidal behaviour, gestures, or threats, or self-mutilating behaviour (6) affective instability due to a marked reactivity of mood—intense feelings that can last from a few hours to a few days (7) chronic feelings of emptiness (8) inappropriate intense anger or difficulty controlling anger (9) transient, stress-related paranoid ideas or severe dissociative symptoms
Brief limited intermittent psychotic symptom (BLIPS) group	CAARMS	Intensity: Global rating scale score of 6 on unusual thought content subscale, 6 on non-Bizarre ideas subscale, 5 or 6 on perceptual abnormalities subscale and/or 6 on disorganised speech subscales (symptoms present for <i>less than 1 week in the last year</i>) AND Frequency: Frequency scale score of 4 to 6 on unusual thought content, non-Bizarre ideas, perceptual abnormalities and/or disorganised speech subscales

FHI = Family History Index [Orygen]; SCID-5 = Structured Clinical Interview for DSM-5; SOFAS = Social and Occupational Functioning Scale; CAARMS = The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; QIDS-C = Quick Inventory of Depressive Symptomatology—Clinician rated; SCID-5-PD = Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorders.

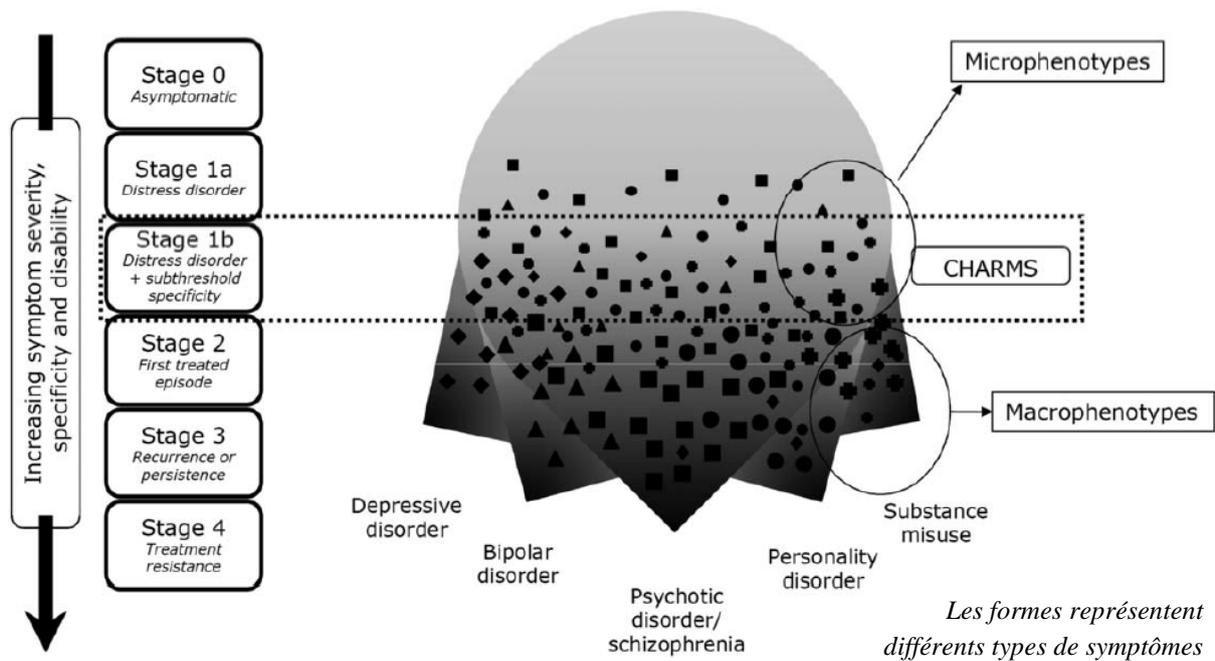


Figure 2 - Nouveaux critères transdiagnostiques, les CHARMS, dans le contexte de *staging* clinique, McGorry et al. (140)

Cette approche permet non seulement d'élargir les critères UHR de transition vers la psychose (le point d'« entrée » ou d'identification) (Figure 3), mais aussi d'élargir le point de « sortie » (Figure 2) pour inclure plusieurs pathologies émergent chez les jeunes adultes (213). Cela répond aux préoccupations actuelles concernant la puissance statistique des études, puisque le taux de transition vers une maladie psychiatrique sera plus élevé (198), mais aussi à la considération selon laquelle les signes et symptômes précoces de maladie psychiatrique, y compris les symptômes psychotiques atténués, ne signifient pas nécessairement l'apparition d'un type particulier de trouble (107,198,214). Cette approche élargie présente donc des avantages considérables, avec l'augmentation de la puissance statistique permettant une prédiction plus précise et une meilleure capacité de prévention (150).

Les critères CHARMS sont actuellement en cours de validation, dans une étude australienne longitudinale multicentrique menée par Hartmann et al., visant à tester leur robustesse théorique et leur applicabilité clinique. Dans cette étude, les critères CHARMS sont recherchés dans une cohorte de jeunes en demande de soins âgés de 12 à 25 ans qui se rendent dans les services de santé mentale pour les jeunes à Melbourne (il s'agit du seul critère d'inclusion). Le recrutement a commencé en avril 2016. Les sujets correspondant au stade 2 ou à un stade supérieur d'après le modèle de *staging* sont exclus. Les patients (n=114, recrutement en cours) répondant aux critères CHARMS sont attribués au groupe CHARMS+ (n=68), ceux qui n'atteignent pas le seuil CHARMS sont attribués au groupe CHARMS- (groupe témoin, n=46). L'étude a aussi l'objectif d'identifier les prédicteurs cliniques de la progression vers les troubles psychiatriques avérés incluant l'anxiété, le stress, les troubles du sommeil, le fonctionnement, l'abus de substances psychoactives, les traits de personnalité et les biais cognitifs. Le statut du patient (transition ou non) et les résultats cliniques et fonctionnels sont réévalués à 6 et 12 mois. Les premières données de l'étude, publiées en

janvier 2021, indiquent un taux de transition du groupe CHARMS+ (stade 1b) au stade 2 de 34 % à 12 mois, comparé à 3 % pour le groupe CHARMS- (224). Les données confirment également l'évolution possiblement hétérotypique des symptômes des stades précoces, en accord avec ce modèle à « large spectre » (140). En effet les transitions observées suivent des trajectoires homotypiques et hétérotypiques (224).

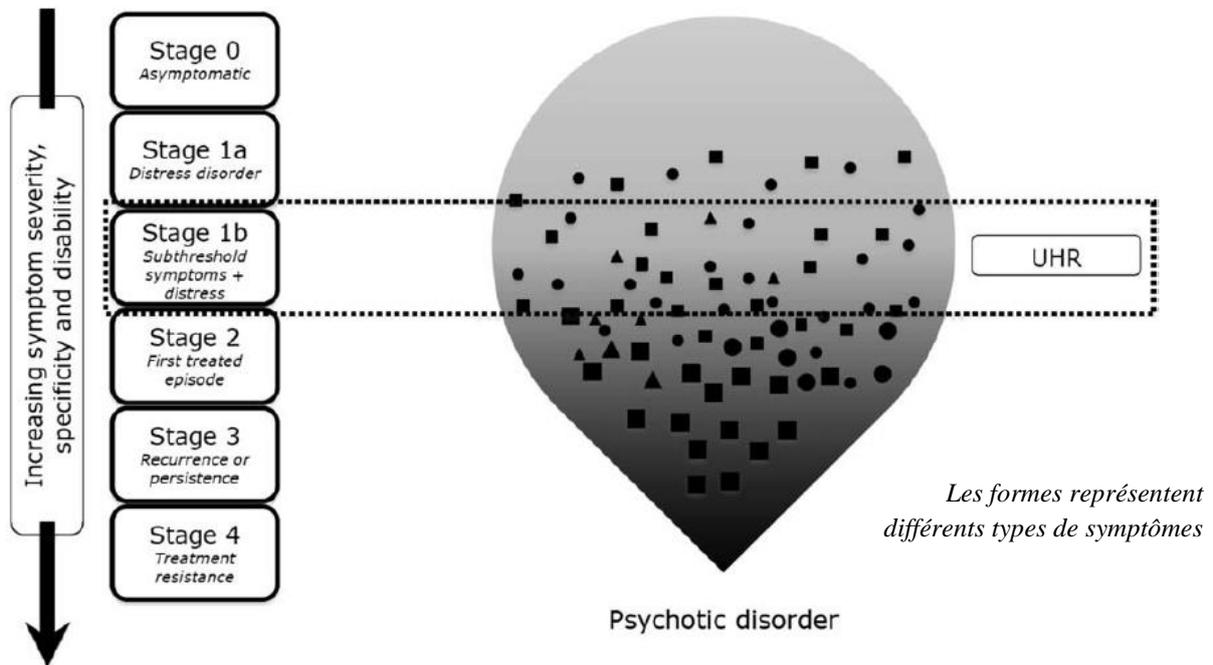


Figure 3 - Paradigme des critères UHR de transition psychotique dans le contexte de *staging* clinique, McGorry et al. (140)

L'approche transdiagnostique des CHARMS peut être critiquée parce qu'elle regroupe des phénotypes et des trajectoires de maladies potentiellement différents, ce qui nuit à l'évaluation du risque individuel et au développement de traitements spécifiques. Cependant, cette approche n'interdit pas l'identification de trajectoires de maladies spécifiques ou de facteurs de risque pour des phénotypes spécifiques. Elle permet à la fois de saisir la progression homotypique et la progression hétérotypique. Cela permettra d'étudier et de spécifier la continuité stable (homotypique) spécifique au trouble, ainsi que la continuité hétérotypique, transdiagnostique (224). Une autre limite du cadre CHARMS à ce stade est l'accent mis sur 4 groupes à risque spécifiques. Sur la base des résultats de cette étude pilote de cohorte, l'extension du cadre CHARMS pour englober également d'autres syndromes, tels que les troubles obsessionnels compulsifs et les troubles du comportement alimentaire, sera étudiée. Une dernière critique à laquelle le cadre CHARMS est confronté est sa dépendance aux données d'entretiens cliniques uniquement, à ce stade. L'incorporation d'autres modalités (neurocognitives, biophysiques) sera une prochaine étape importante, car il existe une demande claire d'identification de marqueurs de maladie qui correspondent directement à la physiopathologie. Le *staging* clinique permet d'identifier et d'évaluer la physiopathologie et les marqueurs biologiques à chaque stade de la maladie. Si l'association entre un marqueur biologique et les symptômes par rapport aux stades dans l'approche CHARMS est étudiée, les marqueurs transdiagnostiques ainsi que les marqueurs spécifiques à un syndrome pourraient

être identifiés et différenciés. Les futures extensions de l'étude comprendront l'incorporation d'une batterie de tests neurocognitifs, de biomarqueurs sanguins et d'un phénotypage numérique, ainsi que des évaluations plus fréquentes des participants (224).

Cette étude est la première à présenter des critères cliniques d'identification d'une population à risque « élargi ». Ils pourraient faciliter l'accès des jeunes à des structures de soins et à des traitements précoces. Ils pourraient introduire une nouvelle approche transdiagnostique pour la compréhension des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'émergence des troubles psychiatriques. Ils pourraient également engendrer une nouvelle génération d'essais cliniques d'interventions préventives (par exemple, des interventions psychosociales, l'acétylcystéine, les agents neuroprotecteurs tels que les oméga-3) adaptées aux symptômes présentés et qui peuvent être efficaces pour retarder ou prévenir divers troubles psychiatriques émergeant habituellement chez le jeune adulte (200). On s'attend à ce que cette approche plus large améliore la capacité à évaluer l'apparition de troubles psychiatriques, renforce le modèle de *staging* clinique et élargisse les possibilités de prévention. Elle est également en synergie avec la réforme des services d'IP et de santé mentale pour les jeunes (voir plus bas) (213).

3.3.3. Modèle de *staging* clinique transdiagnostique

Une nouvelle approche diagnostique apparaît nécessaire pour améliorer les pratiques en psychiatrie, en particulier pour orienter de manière appropriée les approches de prévention et de dépistage et les interventions thérapeutiques. Pour remédier aux limites des catégories diagnostiques actuelles, des approches dimensionnelles ont été proposées, notamment le *staging* clinique (143). Les modèles dimensionnels de troubles psychiatriques conceptualisent la psychopathologie sur un continuum de sévérité, allant d'une expression légère à une extrémité du spectre, à une maladie à part entière, chronique et résistante au traitement à l'autre extrémité (224). L'approche dimensionnelle du *staging* conserve une structure catégorielle qui peut guider les décisions thérapeutiques de la manière la plus adaptée possible (143). Elle fournit un cadre transdiagnostique pour évaluer l'apparition de troubles psychiques et leur progression vers des pathologies psychiatriques constituées et permet également l'étude de trajectoires plus spécifiques (200) (Figure 4).

Le modèle de *staging* est guidé par l'idée qu'une série de facteurs de risque, y compris des marqueurs biologiques, sous-tendent l'apparition, la persistance et la progression des troubles psychiatriques. Ces facteurs de risque, particulièrement ceux qui sont modifiables, peuvent alors devenir des cibles de prévention primaire pour prévenir ou retarder l'apparition et la progression des troubles psychiatriques (150). Dans des échantillons transdiagnostiques, un certain nombre de variables cliniques, associées à la progression de syndromes atténués (stade 1b) à un premier épisode (stade 2), ont été identifiées. Elles comprennent notamment le fait de ne pas être en situation d'éducation, d'emploi ou de formation, d'avoir des symptômes négatifs importants initialement et d'être de sexe féminin (225). D'autres facteurs, incluant le jeune âge, une plus grande détresse psychologique, un fonctionnement social réduit à l'entrée dans les soins et une plus grande altération neuropsychologique, pourraient prédire une progression

vers n'importe quel stade plus avancé (144). La compréhension du taux et des facteurs associés à la transition facilite la planification d'interventions cliniques propres à chaque étape et d'essais cliniques de prévention secondaire (159).

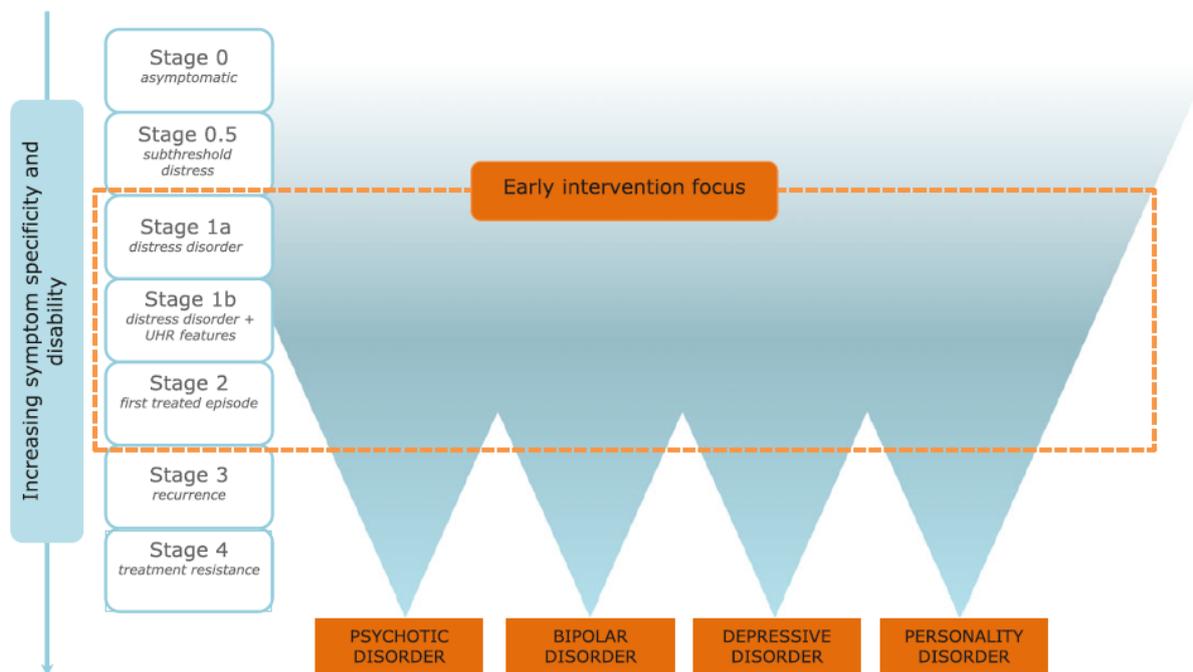


Figure 4 - Illustration d'un modèle de *staging* transdiagnostique, Hartmann et al. (200)

L'utilité d'un modèle de *staging* clinique transdiagnostique par rapport à des modèles distincts par pathologie fait l'objet d'un débat (107). Un modèle de *staging* transdiagnostique préconise une approche globale en grande partie parce qu'elle est plus adaptée pour l'orientation des soins à apporter aux jeunes au début de l'évolution de leurs troubles, qui est typiquement un mélange indifférencié de symptômes s'opposant aux catégories diagnostiques (143). À mesure que la maladie progresse dans le temps, les symptômes ont tendance à progresser de manière plus spécifique vers une catégorie diagnostique (bien qu'ils se présentent souvent de manière comorbide). Certains auteurs comme Duffy et al. ont fait valoir que tous les troubles psychotiques ou de l'humeur ne se prêtent pas à une approche « élargie » de *staging*, étant donné leur progression hétérogène, et préfèrent favoriser des modèles de *staging* individuel par pathologie (226). Cependant, un modèle présentant une seule pathologie ne sera probablement pas en mesure d'appréhender la symptomatologie émergente qui chevauche les limites catégorielles ou qui ne répond pas aux critères d'un trouble constitué. En outre, l'inclusion de phénotypes précoces plus larges est plus susceptible de démêler la physiopathologie complexe (c'est-à-dire les voies communes et uniques) des principaux troubles psychiatriques, augmentant ainsi la capacité à prévenir une série de pathologies (150).

Il a été suggéré qu'un modèle de *staging* transdiagnostique pourrait être plus adéquat pour l'étude des phases précoces à risque, tandis que les modèles spécifiques aux troubles sont plus utiles une fois que le trouble est plus avancé (158). Il est nécessaire de garder à l'esprit que les

troubles psychiatriques sont dynamiques et que les symptômes cliniques peuvent évoluer dans le temps, ce qui amène parfois à un changement de diagnostic (146). Actuellement, la littérature soutient de plus en plus un modèle de *staging* large et universel pendant les stades précoces des troubles psychiatriques graves, qui sont ensuite suivis par des macrophénotypes plus spécifiques à mesure que les troubles progressent et que les symptômes deviennent plus persistants et plus graves (107,143,148,149). Enfin, la fréquence de la comorbidité dans les stades avancés de tous les troubles favorise également une position transdiagnostique (144). Ce changement de perspective pour l'étude des troubles psychiatriques émergents crée un cadre pour de nouvelles approches visant à inclure de larges facteurs de risque et mécanismes pathogènes, qui ont traditionnellement été étudiés de manière spécifique à chaque trouble (198).

Le modèle de *staging* transdiagnostique délimite différentes phases d'un continuum allant de l'asymptomatique, mais à risque, en passant par diverses phases précoces mais pas nécessairement progressives d'apparition des symptômes et de recours aux soins, jusqu'à des syndromes persistants et récurrents. Le *staging* clinique en santé mentale n'est pas limité aux personnes présentant des troubles précoces (bien que ce soit là que se concentre la valeur préventive maximale). Une autre hypothèse clé des modèles de *staging* clinique est qu'une fois qu'une personne a atteint un certain stade de la maladie (dans le modèle présenté ci-dessous, le stade 2), il n'y a pas de retour en arrière (144). Il est important de noter que le stade d'un individu diffère de son état clinique actuel. Les mesures de l'état clinique telles que les symptômes et le fonctionnement connaissent souvent une rémission partielle ou même totale, ce qui rend l'état clinique réversible. Cependant, l'obtention d'un état amélioré (par exemple, le rétablissement fonctionnel) à un stade donné ne garantit pas que le ou les processus pathologiques sous-jacents aient été inversés. C'est pourquoi le concept de *staging* dans les troubles psychiques est unidirectionnel (193).

À tous les stades, la rémission, le rétablissement fonctionnel, l'amélioration de la qualité de vie et la prévention des récives restent des objectifs clés. Toutefois, il est très probable que des stratégies différentes seront nécessaires à chaque étape importante, pour atteindre ces objectifs (144).

Les stades du modèle transdiagnostique sont (144) :

- Stade 0 : Asymptomatique, incluant les populations à risque.

Les personnes asymptomatiques qui ne sont pas en demande de soins mais qui font partie d'un groupe à risque clairement défini peuvent être classées au premier stade du modèle (par exemple, les apparentés adolescents au premier degré de personnes souffrant de troubles bipolaires ou de schizophrénie, les enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux, d'insuffisance pondérale à la naissance ou de prématurité, les enfants exposés à un traumatisme, les adolescents toxicomanes). Ce stade permet de recruter pour les études des cohortes de populations jeunes considérées à risque de troubles psychotiques ou de troubles de l'humeur graves (149). Ce stade n'est pas utilisé dans les études de cohortes cliniques, car

par définition, les personnes qui se présentent (ou seraient éligibles) pour des soins de santé, indépendamment de la présence d'autres facteurs de risque, sont déjà au moins au stade 1a. Les interventions destinées aux personnes faisant partie de ces études de cohortes à risque visent à modifier les facteurs de risque (par exemple, l'arrêt de la consommation de drogues) ou à recourir activement à d'autres stratégies (par exemple, la stabilisation du cycle veille-sommeil, les compétences cognitivo-comportementales) destinées à prévenir l'apparition de troubles anxieux, de troubles de l'humeur, de troubles psychotiques ou d'autres troubles psychiatriques.

- Stade 1 : Syndromes non spécifiques à degrés variables d'altération.

Le stade 1 comprend les stades prodromiques précoces de la maladie associés à la demande de soins. Au cours de cette phase, les caractéristiques cliniques associent des symptômes d'anxiété et de dépression, avec la présence épisodique d'expériences de type hypomaniaques ou psychotiques d'intensité et de fréquence infraliminaires ou d'autres « signes avant-coureurs » de syndromes plus spécifiques. À ce stade du développement de la maladie, l'évolution vers un trouble constitué n'est pas inévitable.

Pour les troubles du stade 1, les options thérapeutiques mettent donc l'accent sur la nécessité de soulager les symptômes entraînant une détresse, de réduire le risque de passages à l'acte autoagressifs ou de comportements suicidaires et de prévenir le développement ultérieur d'une comorbidité (à la fois abus de substances ou maladie somatique) ou la progression vers le stade 2.

À des fins cliniques, le stade 1 est divisé en deux sections. Cette distinction se fonde sur la probabilité que le premier stade (1a), avec un impact moindre sur le fonctionnement et la qualité de vie, bénéficie d'interventions psychosociales non spécifiques, tandis que le stade suivant (1b), qui est plus fréquemment associé à une incapacité fonctionnelle et à des symptômes plus graves, à une comorbidité ou à d'autres signes et symptômes d'alerte, nécessite des thérapeutiques non médicamenteuses et médicamenteuses plus spécifiques et prolongées.

- Stade 1a : Syndromes anxieux et dépressifs non spécifiques.

Le stade 1a regroupe des personnes, généralement des adolescents ou des jeunes adultes, en demande de soins, qui présentent des symptômes non spécifiques, d'intensité légère à modérée (par exemple, un mélange d'anxiété et de dépression), sans impact significatif ou persistant sur les performances sociales, éducatives ou professionnelles et sans comorbidités majeures. Des déficits neuropsychologiques peuvent être présents, généralement en conséquence de troubles neurodéveloppementaux ou des apprentissages, ou s'ils sont dus au trouble actuel, ils ne sont généralement que d'une intensité légère.

➤ **Stade 1b : Syndromes psychiatriques et comorbides atténués (ultra-haut risque).**

Les symptômes au stade 1b présentent une sévérité et une spécificité augmentées. Les individus peuvent présenter des comorbidités et une altération fonctionnelle significativement plus importantes que celles du stade 1a. Au stade 1b, la plupart des jeunes présentent des syndromes psychotiques ou thymiques atténués. D'autres caractéristiques cliniques telles que des troubles du comportement alimentaire, des troubles de l'image corporelle, l'abus de substances et les caractéristiques borderline peuvent être présentes comme « signes d'alerte » de transition vers un trouble psychiatrique franc. Les syndromes atténués du stade 1b sont généralement associés à un déficit fonctionnel modéré à sévère, à des comorbidités qui se surajoutent et à des déficits neuropsychologiques intermédiaires plutôt épisodiques. Les changements cognitifs sont modérés et concernent l'attention, l'apprentissage, la mémoire et les fonctions exécutives (149).

La distinction entre les stades 1 et 2 n'est pas équivalente aux seuils utilisés par d'autres systèmes de classification internationaux (149). Les individus au stade 1b peuvent répondre aux critères de certains diagnostics du DSM ou de la CIM. En effet, la plupart des troubles de stade 1b correspondent aux critères pour l'anxiété ou les troubles dépressifs caractérisés (159). Toutefois, dans ce système de *staging* transdiagnostique, le stade 1b ne présente pas encore les caractéristiques permettant de prendre des décisions clés en matière de traitement, telles que le début de la prise de psychotropes (149).

- **Stade 2 : Syndromes psychiatriques ou comorbides spécifiques, premier épisode d'un trouble psychiatrique.**

Les symptômes sont sévères et spécifiques, les comorbidités sont courantes et l'altération fonctionnelle est majeure. Ce stade implique la mise en route d'un traitement médicamenteux spécifique et adapté. Il est possible que la transition vers le stade 2 signifie que l'individu ait franchi un seuil neurobiologique clé et qu'il soit, par conséquent, à très haut risque de persistance ou de récurrence du trouble, bien que la persistance ne soit en aucun cas inévitable (149). Les individus au stade 2 présentent des symptômes durables mais non irréversibles, d'intensité modérée à sévère de troubles psychotiques, maniaques ou dépressifs, borderline ou alimentaires... Du fait des comorbidités, les présentations cliniques ne correspondent pas nécessairement aux critères diagnostiques classiques. À ce stade de la trajectoire de la maladie, les individus présentent généralement une atteinte neuropsychologique importante, avec des troubles cognitifs significatifs concernant principalement les capacités d'apprentissage, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives.

Le schéma de réponse au traitement ne joue pas de rôle dans la détermination du stade clinique. En d'autres termes, la non-réponse à des interventions psychosociales particulières n'est pas en soi une raison pour reclasser une personne du stade 1b au stade 2. Les personnes peuvent rester au stade 1b pendant de longues périodes, la question clé étant de savoir si un changement de traitement est nécessaire.

- Stade 3 : Syndromes psychiatriques récurrents ou persistants.

Le stade 3 est généralement associé à un handicap fonctionnel important. Il correspond aux personnes qui ont été classées dans le stade 2 et qui en ont ensuite fait l'expérience : (1) d'une rémission incomplète ou une persistance de troubles légers 12 mois après le premier contact avec le service de soins ; (2) d'une récurrence de troubles discrets après une période de rémission complète d'au moins 3 mois ; ou (3) des rechutes multiples. Les personnes au stade 3 présentent généralement un plafonnement ou une nouvelle détérioration des résultats fonctionnels et des fonctions neuropsychologiques (préexistantes, concomitantes ou en voie d'aggravation). Les déficits cognitifs sont modérés à sévères et concernent l'attention, l'apprentissage, la mémoire, la vitesse de traitement, les fonctions exécutives et la cognition sociale.

- Stade 4 : Maladie chronique.

Les personnes atteintes d'une maladie chronique invalidante et permanente sont classées à ce stade final du modèle. Par définition, les personnes doivent avoir franchi le stade 2, avoir été prises en charge par les services compétents pendant au moins 2 ans et avoir une maladie persistante sans période de rémission complète (d'une durée d'au moins 3 mois). Il est possible de passer directement du stade 2 au stade 4. En général, les personnes au stade 4 souffrent d'un déclin marqué du fonctionnement et d'une grave détérioration neuropsychologique (préexistante, concomitante ou qui s'aggrave).

Alors que les soins en santé mentale évoluent vers une médecine à la fois préventive et plus précise et personnalisée, les différents stades décrits dans ce modèle fournissent un cadre pour évaluer les interventions qui permettent à la fois de prévenir l'apparition de la maladie psychique et d'en modifier l'évolution (227). Grâce à une meilleure caractérisation des marqueurs biologiques et des mécanismes physiopathologiques liés au stade et au syndrome, l'objectif d'une médecine personnalisée serait réalisable. Il est important de noter que l'identification de marqueurs biologiques objectifs, liés à la fois au stade et à la trajectoire de la maladie, permettrait de valider les catégories diagnostiques en psychiatrie (144). Pour faciliter la compréhension de la physiopathologie et le développement de thérapies ciblées et personnalisées, il faut poursuivre la recherche sur les marqueurs biologiques, en particulier en étudiant : (1) la relation entre les marqueurs (par exemple les interactions gène-environnement) ; (2) leur influence sur la progression et la transition des maladies psychiques d'un stade à l'autre ; et (3) s'il est possible de discerner des marqueurs de la spécificité du syndrome, de la maladie et de la vulnérabilité (155). Ces résultats fourniront des données importantes pour la mise au point d'outils d'évaluation de l'apparition, de la progression, de la persistance, de la réapparition et du rétablissement des maladies psychiatriques, renforçant ainsi un modèle de *staging* basé uniquement sur des phénotypes cliniques (144).

Le modèle de *staging* fournit un cadre heuristique utile pour guider et soutenir l'IP et la recherche, tant au niveau de la pratique clinique individuelle qu'au niveau plus large du développement de centres et d'outils d'IP pour les jeunes. Il propose essentiellement de

mettre en œuvre des traitements efficaces, sûrs et opportuns, adaptés à chaque stade de la maladie, afin d'empêcher et de retarder son apparition et sa progression. Bien que le *staging* clinique présente des avantages potentiels, l'utilité et les apports de ce modèle doivent être déterminés par des recherches plus approfondies sur les facteurs de risque et de protection et sur les résultats des traitements à différents stades (144).

3.3.4. Nouveaux modèles transdiagnostiques de conceptualisation de la psychopathologie

3.3.4.1. *Nouvelles approches de classification des pathologies psychiatriques*

Pour améliorer l'utilité et la validité du diagnostic psychiatrique, ainsi que pour orienter de manière appropriée les approches d'identification, de prévention et d'intervention précoce, plusieurs approches diagnostiques, dont le *staging*, ont été proposées. Deux approches dimensionnelles ont été soumises, pour remédier aux limites des catégories diagnostiques distinctes, notamment le projet *Research Domain Criteria* (RDoC) et le projet de taxonomie hiérarchique de la psychopathologie, *Hierarchical Taxonomy of Psychopathology* (HiTOP) (150). Une structure dimensionnelle semble correspondre plus fidèlement aux processus biopsychosociaux sous-jacents et aux facteurs de vulnérabilité génétiques et environnementaux (218).

- RDoC :

Des chercheurs se sont demandés s'il est possible de mettre en place un cadre de recherche à long terme qui puisse permettre une classification fondée sur les découvertes en génomique et en neurosciences, ainsi que sur l'observation clinique, dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques (197). Selon eux, le temps est venu d'intégrer aux classifications cliniques des données sur la physiopathologie de manière à pouvoir, à terme, identifier de nouvelles cibles pour le développement de traitements, détecter des sous-groupes pour la sélection thérapeutique et assurer une meilleure adéquation entre les résultats de la recherche et la prise de décision clinique (197). L'initiative RDoC, proposée en 2010 par Insel et al., tente de transcender les catégories diagnostiques définies par le DSM en adoptant une approche transdiagnostique (140) et en basant la nosologie psychiatrique sur les neurosciences et les sciences du comportement. Elle propose donc d'inverser le processus actuel qui repose sur la définition des troubles basée sur les symptômes cliniques pour ensuite étudier leurs mécanismes physiopathologiques (228). Il s'agit d'un cadre de recherche qui n'est pas destiné à des fins cliniques pour le moment (208), car en l'état actuel des connaissances, l'ajout de paramètres moléculaires et neurobiologiques aux futurs systèmes de diagnostic semble plus approprié pour la recherche que pour une utilisation clinique immédiate (197,229). De plus, il n'intègre pas l'aspect temporel ou dynamique de la symptomatologie et ne facilite pas les objectifs d'identification précoce (224).

Le cadre du RDoC repose sur 3 hypothèses. Premièrement, les troubles psychiatriques peuvent être considérés comme des troubles cérébraux. Contrairement aux troubles neurologiques avec des lésions identifiables, les troubles psychiques peuvent être traités

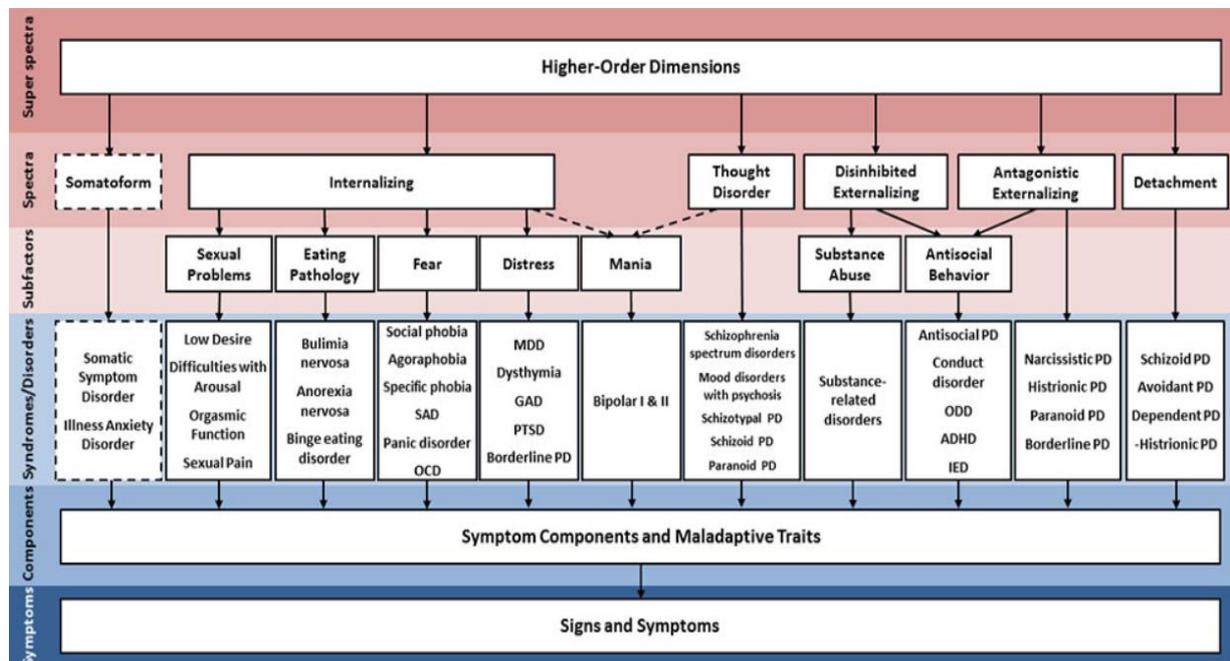
comme des troubles des circuits cérébraux (197) ; deuxièmement, les outils des neurosciences, comprenant l'électrophysiologie, la neuroimagerie fonctionnelle et les nouvelles méthodes de quantification des connexions in vivo, peuvent identifier les dysfonctionnements des circuits neuronaux ; troisièmement, les données de la génétique et des neurosciences peuvent être utilisées pour identifier les signatures biologiques qui accompagnent les symptômes et signes cliniques. Ainsi, le cadre RDoC peut être décrit comme une forme matricielle, avec des lignes qui définissent les grands domaines de fonctions (systèmes de valence négative, systèmes de valence positive, systèmes cognitifs, systèmes des processus sociaux et systèmes d'activation et de régulation) et des colonnes qui définissent les différents niveaux d'analyse (gènes, molécules, cellules, circuits, physiologie, comportement, descriptions subjectives/vécu personnel) (Annexe 8). Le domaine des systèmes de valence négative fait référence aux réactions à des situations défavorables telles que la peur, l'anxiété ou la perte. Les systèmes de valence positive font référence aux réponses à des situations positives telles que la recherche de récompense. Les systèmes d'activation/modulation font référence à la régulation homéostatique des systèmes de sommeil, l'équilibre énergétique, etc. À terme, l'approche RDoC devrait influencer la pratique clinique. Par exemple, un polymorphisme du BDNF peut être utilisé pour identifier les patients souffrant de troubles anxieux qui ne répondront pas à la TCC, une variabilité du nombre de copies d'un gène peut être utilisée pour définir une forme de psychose avec des taux de rémission élevés ou encore, l'imagerie cérébrale peut révéler un sous-type de trouble bipolaire qui répondrait systématiquement au lithium. L'objectif est de fournir un schéma de classification qui améliorera les perspectives thérapeutiques. Sous l'influence du cadre du RDoC, qui souligne la nécessité de considérer la psychopathologie sur un continuum dans une approche dimensionnelle, un changement de paradigme a été proposé, selon lequel les troubles psychiatriques ne diffèrent de la normalité que quantitativement, plutôt que qualitativement (230).

Les chercheurs espèrent que, sur la base de l'expérience acquise dans le domaine du cancer ou des maladies cardiaques, l'identification des syndromes fondée sur la physiopathologie, c'est-à-dire reflétant les récents progrès de la génétique, d'autres domaines des neurosciences et des sciences du comportement, permettra à terme d'améliorer les résultats et d'aller vers une médecine de précision pour la psychiatrie (197,229).

- HiTOP :

Le HiTOP (Figure 5), proposé en 2017, fournit un système d'organisation de la symptomatologie offrant une approche dimensionnelle hiérarchique de la classification psychiatrique (156,208,231). Cette approche permet de réduire l'hétérogénéité des troubles en regroupant les symptômes apparentés. Elle fait de la comorbidité une caractéristique explicite et prévisible du modèle et permet aux praticiens d'étudier et de traiter les caractéristiques communes à plusieurs troubles. Les dimensions de HiTOP peuvent contribuer à expliquer pourquoi des troubles de différentes classes répondent aux mêmes traitements. Enfin, il décrit les phénomènes psychiatriques de manière dimensionnelle, en résolvant les problèmes de limites et d'instabilité diagnostiques. Pour ses concepteurs, il constitue un moyen efficace de

résumer et de transmettre des informations sur les facteurs de risque, l'étiologie, la physiopathologie, la phénoménologie, l'évolution de la maladie et la réponse au traitement (232).



ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; BPD = bipolar disorder; GAD = generalized anxiety disorder; IED = intermittent explosive disorder; MDD = major depressive disorder; OCD = obsessive-compulsive disorder; ODD = oppositional defiant disorder; SAD = separation anxiety disorder; PD = personality disorder; PTSD = posttraumatic stress disorder.

Figure 5 - La classification HiTOP, Kotov et al. (232)

Le HiTOP s'organise donc de façon hiérarchique, allant du plus général (les spectres) jusqu'aux traits et aux symptômes. Six spectres ont été inclus dans le modèle : l'internalisation, les troubles de la pensée, l'externalisation désinhibée, l'externalisation antagoniste, le détachement et la dimension somatoforme. Des niveaux plus élevés, au-delà des spectres, sont reconnus dans le HiTOP, jusqu'à un facteur psychopathologique général (*p factor*) qui représente des caractéristiques communes à tous les troubles psychiatriques. Cette dimension unique de la psychopathologie est censée être capable de refléter la vulnérabilité d'une personne aux troubles psychiatriques, la comorbidité entre les troubles, la persistance des troubles dans le temps et la sévérité des symptômes (156,231,232). Des analyses factorielles plus ciblées ont permis d'identifier des dimensions plus étroites dans les spectres : les sous-facteurs (petits groupes de syndromes fortement liés) (218). À titre d'exemple, des sous-facteurs ont été fréquemment retrouvés dans le spectre d'internalisation : un groupe de détresse, un groupe de peur, un groupe de pathologie alimentaire. Les preuves que la manie et les troubles bipolaires en général sont liés au spectre d'internalisation s'accumulent mais la manie a également été liée au spectre des troubles de la pensée. À l'heure actuelle, il n'est pas clair si le sous-facteur de la manie est spécifique de l'un des deux spectres ou mélange les caractéristiques des deux (232).

Le HiTOP a été conçu pour être immédiatement utile dans la recherche et la pratique clinique (231). Certains auteurs remettent en question son utilité clinique (150,156,208), en appuyant sa capacité limitée à guider la prise de décision en matière de soins, qui est intrinsèquement binaire ou catégorielle (140,150,156). Cette approche quantitative de la nosologie, afin d'émerger réellement à l'avenir comme une alternative pratique au diagnostic basé sur la CIM/DSM, devra s'avérer : (1) raisonnablement applicable dans la pratique clinique ordinaire (également dans divers environnements cliniques et entre les mains de différentes catégories de professionnels), et (2) réellement plus utile sur le plan clinique que les pratiques diagnostiques actuelles, c'est-à-dire plus efficaces pour guider le choix du traitement et la prévision du pronostic. Ces preuves ne sont pas disponibles pour le moment (233).

Notons que le *p factor* et l'approche des CHARMS ont la même idée essentielle d'une vulnérabilité sous-jacente à la psychopathologie qui n'est pas différenciée selon les troubles. Cependant, le *p factor* décrit une structure transdiagnostique, c'est-à-dire un facteur qui est présent dans tous les troubles, alors que le concept transdiagnostique dans les CHARMS ne fait pas nécessairement référence à un facteur commun partagé, mais plutôt à la non différenciation ou à la non séparation en catégories diagnostiques selon la présentation clinique (224).

3.3.4.2. Approches de « prédiction dynamique »

La capacité des modèles prédictifs à identifier le risque d'évolution d'un état « à risque » vers un trouble franc, tant au niveau individuel que collectif, peut bénéficier de l'intégration de variables dynamiques, dépendantes du temps, plutôt que de s'appuyer sur des données statiques (234). Il apparaît utile d'aborder la symptomatologie émergente comme un système complexe et évolutif impliquant une combinaison de facteurs intra-individuels et contextuels interagissant dans le temps (140,204). Des approches de « prédiction dynamique », basées sur des méthodes pluridisciplinaires, qui sont cohérentes avec l'émergence fluctuante et transdiagnostique de la symptomatologie psychiatrique, ainsi que la nature hétérogène des premiers stades, ont donc été proposées. Ces approches (théorie des réseaux, théorie des systèmes dynamiques et modélisation conjointe) offrent des méthodes prometteuses pour améliorer la prévision de l'apparition des troubles psychiques, étant donné leur aptitude à saisir la variabilité des symptômes psychiatriques dans le temps et les influences qu'ils exercent les uns sur les autres (140,150,234).

- Théorie des réseaux (*Network theory*) :

La théorie des réseaux tente d'aller au-delà des approches basées sur l'identification d'une cause commune sous-jacente aux symptômes des troubles psychiques. Elle adopte plutôt une perspective plus dynamique, en conceptualisant la maladie psychiatrique comme un système complexe (235) et en formulant que les symptômes psychiatriques sont le résultat d'interactions causales entre eux, qui peuvent être représentées sous forme d'un réseau. Les liens de causalité entre les symptômes sont médiés par des mécanismes psychologiques, sociaux, biologiques et homéostatiques. De ce point de vue, les symptômes ne découlent pas

d'une cause latente commune ou d'un trouble psychiatrique, mais plutôt de l'influence dynamique et réciproque des symptômes les uns sur les autres. Un symptôme peut déclencher activement d'autres symptômes, par exemple, les hallucinations auditives peuvent entraîner un sentiment de persécution, qui peut à son tour exacerber les hallucinations auditives, plutôt que les deux symptômes soient l'expression passive d'un trouble sous-jacent, comme la schizophrénie et ne soient pas reliés (140,198,234). Les facteurs extérieurs (E) au réseau forment le champ extérieur et peuvent influencer ou activer les symptômes. Les symptômes (S), représentés par des « nœuds », n'ont pas un rôle équivalent au sein du réseau, ils n'ont pas le même degré et les mêmes capacités d'activation ; certains symptômes ayant un fort risque d'activer d'autres réseaux et donc d'entraîner des comorbidités (235). Si les symptômes s'engagent dans des schémas de renforcement mutuel et de boucles de rétroaction, le système dans son ensemble peut être piégé ou enfermé dans un état d'activation prolongé des symptômes, même après la disparition du facteur extérieur. Le réseau activé et auto-entretenu correspond à un point à partir duquel un trouble psychiatrique peut être diagnostiqué (234,236) (Figure 6).

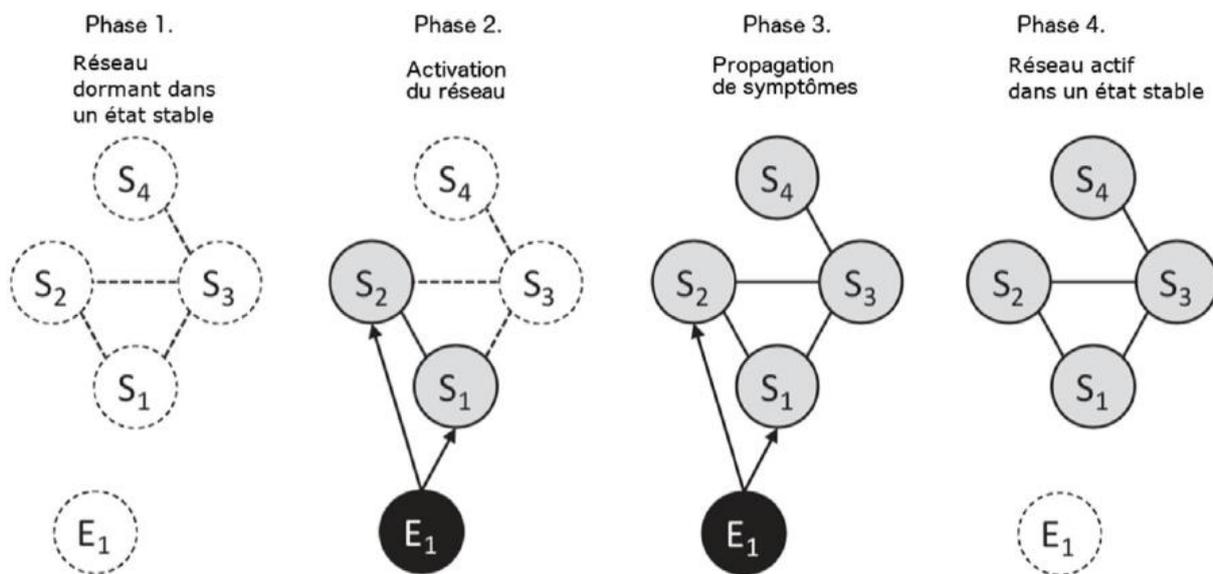


Figure 6 - Phases de l'apparition d'un trouble psychiatrique selon la théorie des réseaux, Borsboom (236)

Dans le contexte de la « pluripotence » de la symptomatologie précoce, il a été proposé que la manière dont les symptômes en réseaux s'influencent mutuellement au cours des premiers stades peut être moins stable qu'aux stades ultérieurs où ils deviennent plus forts et plus spécifiques (107,140,198). Au cours de l'évolution de la maladie psychique, les interactions entre les symptômes dans les réseaux peuvent passer d'un état moins actif à un état fortement connecté et ancré (236). Cela a des implications pour la prévention et le traitement, car le fait de cibler les premiers symptômes qui sont au cœur des réseaux peut éviter la progression vers un épisode complet. Le fait de cibler des symptômes spécifiques dans le traitement peut influencer la dynamique de tous les autres symptômes, car le modèle de réseaux suppose une influence directe entre les « nœuds » individuels (150,235). Cette approche a montré son potentiel, les premières preuves indiquant que les réseaux de symptômes de personnes en bonne santé (Phase 1) montrent des signaux d'alerte précoces avant de passer à un état

désordonné. Les patients dont les réseaux de symptômes présentent ces signaux d'alerte précoces peuvent être identifiés et bénéficier d'un traitement préventif ciblé. Cela a des implications dans toutes les catégories de diagnostic, les preuves émergentes indiquant que la théorie des réseaux est apte à modéliser la psychopathologie de manière transdiagnostique. En outre, son intégration au *staging* clinique peut affiner l'émergence et la progression des symptômes, ce qui augmente les possibilités d'interventions personnalisées (150). Mais avant d'optimiser les interventions thérapeutiques existantes voire d'en développer de nouvelles, une meilleure compréhension des mécanismes modulant les seuils de symptomatologie et les paramètres de connectivité dans le réseau sont nécessaires (236).

- Théorie des systèmes dynamiques (*Dynamical systems theory*) :

Issue des mathématiques et de la physique, la théorie des systèmes dynamiques cherche à décrire le comportement de systèmes dynamiques complexes tels que le climat, les écosystèmes et les marchés financiers. De plus en plus, la santé mentale est conceptualisée comme un tel système, composé de nombreux éléments qui interagissent les uns avec les autres au fil du temps. L'architecture d'un tel système reflète la façon dont il évoluera au fil du temps (198,234). Dans le cadre de cette approche, les troubles psychiatriques sont conceptualisés comme un système dans lequel des changements ou des transitions peuvent se produire, en fonction de l'interaction entre la structure du système et les perturbations (facteurs de stress) de ce système dans le temps. Dans les systèmes où les éléments constitutifs sont hétérogènes et peu liés, les changements peuvent se produire progressivement (Figure 7A). Cependant, dans les systèmes où les éléments sont fortement interconnectés, le changement peut initialement être combattu jusqu'à ce qu'un point de basculement ou un seuil critique de changement soit atteint (par exemple, un facteur de stress majeur de la vie), ce qui entraîne un changement brutal (par exemple, l'apparition d'un trouble psychiatrique) (Figure 7B). Dans certains cas, des signes d'alerte précoces peuvent laisser présager ce point de basculement (Figure 7C) tels que le phénomène de « ralentissement critique ». Il s'agit d'un système qui met de plus en plus de temps à se rétablir ou à revenir à un état d'équilibre en réponse à des facteurs de stress lorsqu'il est proche d'un point de basculement (140,198,234). On assiste à l'émergence de preuves que la théorie des systèmes dynamiques est applicable aux troubles psychiatriques. Par exemple, le phénomène de ralentissement critique comme signe avant-coureur de l'apparition ou de la rechute d'une maladie a été observé dans les troubles de l'humeur. Cela suggère que cette approche pourrait être utilisée pour anticiper les changements cliniquement pertinents des états psychiques, afin de guider la mise en œuvre d'interventions préventives (150).

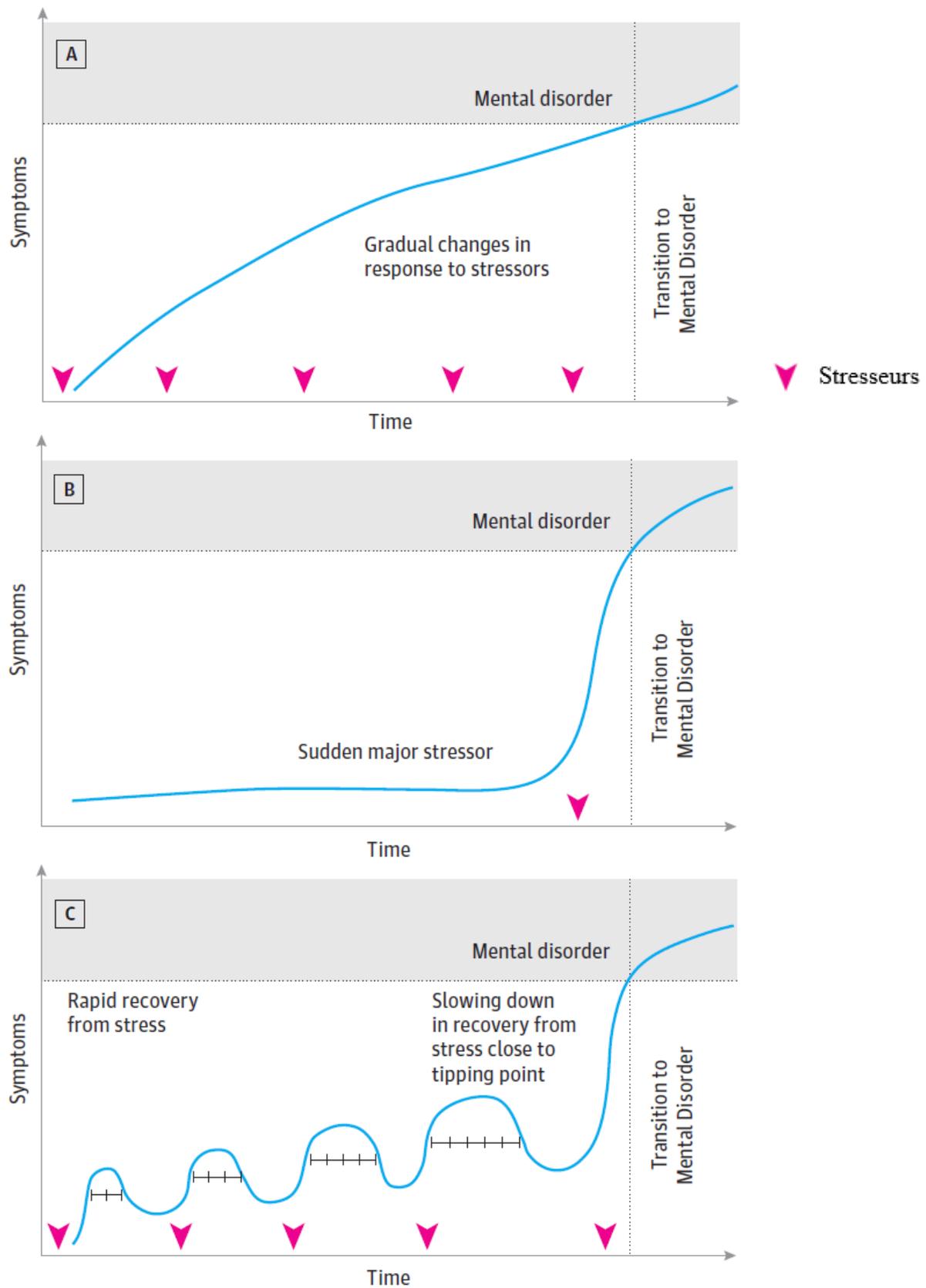


Figure 7 - Modélisation de l'apparition de troubles psychiatriques par une approche de systèmes dynamiques, Nelson et al. (234)

- Modélisation conjointe (*Joint modelling*) :

Une autre approche de prédiction prometteuse est la modélisation conjointe, une technique statistique qui examine l'association dynamique entre des variables évaluées de manière répétée dans le temps, et des résultats dépendants du temps (par exemple un décès, une transition vers la psychose). Cette approche s'est avérée utile dans d'autres domaines de la médecine, par exemple, l'évolution de marqueurs rénaux permet de prédire de manière dynamique les résultats cliniques chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, ou encore, les valeurs longitudinales d'un antigène cancéreux peuvent prédire de manière fiable la survie globale des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Il est donc possible de construire des modèles de prédiction dynamique individualisés comme outils fondés sur des preuves et utilisables dans la pratique médicale. Cette approche peut être utilisée pour identifier les trajectoires des symptômes (par exemple, la persistance de symptômes négatifs, l'intensification de la symptomatologie générale) qui permettent de prédire le pronostic en tenant compte du temps nécessaire au suivi (140,198). Le groupe ayant développé les CHARMS a étudié les performances de la modélisation conjointe et de la prédiction dynamique dans le contexte de la transition vers la psychose chez les personnes UHR. Ils ont montré que, par rapport aux modèles de prévision traditionnels qui reposent exclusivement sur des données de base, la modélisation conjointe permet de générer un calculateur de risque qui peut être mis à jour au fil du temps, sur la base d'évaluations répétées (à l'aide d'informations cliniques ou autres) (140,237) et offre une approche supérieure pour prédire la psychose chez les personnes UHR (150). Par conséquent, l'approche de modélisation conjointe sera également explorée dans le contexte de la prédiction dynamique dans la cohorte CHARMS (224).

En mettant l'accent sur les voies évolutives et potentiellement fluctuantes des troubles, les modèles précédents offrent des pistes encourageantes pour renforcer la prédiction de l'apparition des troubles psychiatriques, en particulier dans une perspective transdiagnostique, tout en restant applicables à une approche unique à un trouble (140,234). Une méthode clé des modèles décrits ici est la mesure répétée de variables, longitudinalement, qui peut aider à identifier les périodes critiques précédant les transitions de l'état mental (198). Ainsi, ces modèles peuvent potentiellement combler les lacunes des approches statiques traditionnelles et permettre d'adapter et de personnaliser les interventions préventives en fonction des profils cliniques individuels. Au niveau de la prédiction, ces modèles peuvent servir de base à l'élaboration d'un calculateur de risque dynamique, qui peut être mis à jour en permanence sur la base de données répétées dans le temps avant l'événement, contrairement à la méthode actuelle qui fournit une seule estimation du risque basée sur des mesures de référence (150,198,234). Ces modèles peuvent également contribuer à affiner la prise de décision en matière de traitement (140,198). Cependant, la richesse théorique de ces modèles dynamiques doit être mise en balance avec leur applicabilité clinique (234).

3.4. Nouvelles approches de santé mentale pour les jeunes

3.4.1. Enjeux et modèles de soins de santé mentale pour les jeunes

Les troubles psychiatriques représentent une préoccupation mondiale et un défi majeurs en matière de santé publique, en raison de leur nature potentiellement grave, persistante et récurrente, qui peut entraîner un handicap et un préjudice substantiels pour les personnes atteintes. Ces répercussions, notamment la perte de productivité au niveau individuel et sociétal, sont souvent durables. Cela s'explique en grande partie par l'apparition d'environ trois quarts des troubles psychiatriques entre le début de l'adolescence et le début de l'âge adulte, une période qui conditionne la réussite à l'âge adulte dans plusieurs domaines de la vie, notamment la vie sociale et professionnelle (150). La mauvaise santé mentale est aujourd'hui le problème de santé le plus important auquel sont confrontés les jeunes, tant dans les pays développés que dans les pays en développement, et constitue la principale cause d'invalidité chez les personnes âgées de 10 à 24 ans (238,239). Cette étape critique de la vie d'un point de vue développemental représente également une opportunité clé pour prédire et éventuellement modifier la trajectoire potentiellement délétère des troubles psychiques. Pour alléger la détresse engendrée par les troubles psychiatriques et leurs conséquences négatives, l'accent doit être mis sur la prévention, la détection et l'intervention précoce dans les tranches d'âge où apparaissent les troubles (150,238–242). En dépit de leur besoin manifeste et de leur capacité incontestable à en tirer profit, les jeunes ont les taux les plus bas d'accès aux soins de santé mentale, en grande partie à cause d'une méconnaissance de la santé mentale et de l'incapacité à reconnaître quand demander de l'aide, d'une demande de soins insuffisante par manque de connaissance des structures existantes, d'une crainte de la stigmatisation, ainsi que des faiblesses structurelles des systèmes de soins existants (faible accès à des services adaptés, délai conséquent avant de recevoir des soins appropriés) (238).

Les modèles traditionnels d'évaluation du risque de développer une pathologie psychiatrique et de soins ont été construits sur la conceptualisation des troubles psychiatriques en tant que catégories diagnostiques distinctes, qui suivent une trajectoire prévisible et fixe, allant de symptômes subsyndromiques à un premier épisode de maladie avérée (150). Nous l'avons vu, les symptômes subsyndromiques, même s'ils n'atteignent pas le seuil d'intensité d'une catégorie diagnostique, requièrent un réel besoin de soins (144,150). Cependant, les structures traditionnelles des services de santé mentale peuvent contribuer à exclure les jeunes, les empêchant souvent d'accéder aux soins, en grande partie à cause de l'adoption de conditions d'accès à des soins spécialisés dépendant de la satisfaction de critères spécifiques de diagnostic ou de sévérité (242). Elles peuvent être inadéquates pour les personnes présentant des symptômes précoces, qui sont généralement légers, indifférenciés et fréquemment changeants (150,243). Un facteur clé qui perpétue cet état de fait est que les systèmes de diagnostic psychiatrique actuels, comme évoqué précédemment, ne parviennent pas à saisir la fluidité des ensembles de symptômes exprimés initialement chez les jeunes et leur potentiel à évoluer vers différents troubles. En n'appuyant pas les différences entre les caractéristiques cliniques des stades précoces et tardifs, ils offrent une contribution limitée aux mesures d'intervention précoce, de prévention et d'évaluation du risque (150). De plus, l'âge de 18 ans

est le seuil de transition choisi entre les services pédopsychiatriques et les services adultes. Ce seuil répond à des critères légaux mais il ne répond pas aux critères d'apparition et d'évolution des troubles, et ne facilite pas l'accès et la continuité des soins pour les jeunes (238,240,244). Le large développement des services d'IP pour les troubles psychotiques dans le monde a permis d'améliorer les soins proposés aux jeunes à risque de développer un trouble psychotique, et de faciliter leur continuité en proposant un accès aux soins de l'âge de 12 ans jusqu'à 25 ans (240). Cependant, les jeunes en détresse non à risque de troubles psychotiques ou les jeunes à risque de développer un trouble psychotique émergent d'un état non psychotique, en sont exclus (150). Globalement, il semblerait que le système de soins en santé mentale est le plus faible là où il devrait être le plus fort (238,242,245).

Le paradigme des UHR dans les troubles psychotiques a permis de grandes avancées dans la compréhension des troubles psychotiques, dans les soins apportés avec les services d'IP spécialisés et dans la recherche sur les troubles psychiques. Cependant, nous l'avons vu, des critiques ont émergé ces dernières années (214), faisant naître le besoin de modifier les critères et les approches de prédiction du risque en amenant une vision transdiagnostique (198,206,213). La connaissance de ces écueils soulève des possibilités de réforme de la prévention et de l'intervention précoce, notamment en termes de mise en œuvre de services transdiagnostiques à vocation préventive et à large portée (150), pour mieux s'adapter aux jeunes et à leurs besoins (238). Les services d'IP pour les troubles psychotiques peuvent représenter une base de départ pour affiner la prochaine génération de services intégrés de santé mentale adaptés aux jeunes. Les services peuvent également être créés de novo, selon des considérations financières, administratives ou géographiques. Dans tous les cas, des options innovantes en matière de soins de santé mentale sont nécessaires, dans un monde de plus en plus modernisé et numérisé, afin de promouvoir et de maintenir l'engagement des jeunes dans les soins et de mieux se connecter avec eux (240).

3.4.2. Vers des services de soins adaptés à l'approche transdiagnostique, l'exemple des *headspace*

En 2006, en Australie, des services adaptés aux jeunes et sans stigmatisation ont été créés. Dans ces *headspace*, l'accent est mis sur la prévention et l'intervention précoce qui englobent le large éventail de symptômes psychiatriques émergents qui peuvent évoluer en une série de syndromes différents (troubles de l'humeur, troubles de personnalité, troubles du comportement alimentaire...). Les *headspace*, qui sont un modèle de soins primaires améliorés pour la santé mentale des jeunes, constituent une voie d'accès « douce » aux soins de santé mentale (150,238,239,241,243). Ils ciblent une gamme de troubles psychiatriques subsyndromiques ou avérés chez les jeunes de 12 à 25 ans, avec des soins multidisciplinaires, proposés dans un seul lieu, dans 4 domaines principaux : la santé mentale, la santé physique, le soutien professionnel et éducatif, et les services d'addictologie (199,238,241,243). La combinaison de ces services a aussi pour objectif de diminuer la stigmatisation associée aux services de santé mentale (238,241,243). Ce large « portail » d'entrée dans les soins pour les jeunes est soutenu par des services spécialisés, pour ceux qui ont des présentations cliniques plus sévères ou complexes (238,241). Les services fournis dans les *headspace* sont intégrés et

soutenus par la participation des jeunes, ce qui garantit une approche holistique des soins, qui sont délivrés par une équipe pluridisciplinaire de professionnels cliniques et non cliniques. Cette approche crée un service très accessible et engageant pour les jeunes qui se traduit par des résultats améliorés en matière de santé mentale (241,246).

Un double défi pour tout service d'IP en santé mentale est de développer la capacité de répondre à un très grand nombre de jeunes présentant des troubles subsyndromiques tout en décidant des interventions à mettre en œuvre en l'absence relative de preuves d'approches efficaces pour ce groupe (247). Un élément central du modèle *headspace* est de s'assurer que la délivrance de traitements fondés sur des preuves est préventive ou au moins préemptive et correspond au besoin de soins du patient, plutôt qu'à des seuils de diagnostic arbitraires (dans une approche préventive et proactive). La meilleure façon d'y parvenir est d'adopter une approche de soins par étapes, guidée par des considérations bénéfice/risque et une prise de décision partagée ; l'objectif principal étant d'améliorer les résultats fonctionnels (238,239,242,243). Dans le cadre de cette approche, les soins doivent être ciblés sur les personnes les plus exposées aux troubles psychiatriques (c'est-à-dire les jeunes en demande de soins) et doivent être adaptés au développement biopsychosocial des jeunes, ainsi qu'aux premiers stades de la maladie, où les symptômes non spécifiques sont courants, ce qui permet de prévenir la progression de la maladie et l'apparition d'un trouble avéré (150,238,239,243).

Une telle approche thérapeutique graduelle est représentée par un modèle de *staging* clinique transdiagnostique, qui reconnaît la nécessité de soins bien avant l'émergence d'un diagnostic distinct, est sensible aux considérations bénéfice/risque, et facilite la sélection des interventions, avec une approche préventive (145,238,247). Le *staging* clinique transdiagnostique fournit un cadre pertinent pour la mise en œuvre d'une IP transdiagnostique car il reconnaît le large éventail de symptômes cliniques précoces (150). Certains auteurs comme Cross, Hickie ou Kazdin recommandent que les interventions non médicamenteuses précoces soient transdiagnostiques (219,248) pour mieux prendre en compte l'hétérogénéité et la comorbidité et pour répondre aux besoins d'un large éventail de troubles à un stade précoce. Les thérapeutiques non médicamenteuses plus spécifiques sont réservées aux personnes souffrant de maladies plus clairement établies (242,244,247). En effet, les interventions psychosociales chez les sujets jeunes se concentrent sur des besoins personnels et sociaux qui s'affranchissent des limites diagnostiques (140,145). Les interventions transdiagnostiques ne ciblent pas des troubles spécifiques mais des domaines de dysfonctionnement plus larges (par exemple, l'adaptation, la gestion du stress et les cognitions inadaptées) (219). La prise en charge graduelle, guidée par un modèle de *staging* clinique transdiagnostique, a été proposée comme un modèle plus adapté en raison de son efficacité, de l'allocation appropriée des ressources et de son orientation préventive. Ce modèle est nécessaire pour garantir qu'une intensité de soins adéquate est fournie aux personnes qui en ont besoin, au moment où elles en ont besoin (247,248). En d'autres termes, le traitement fourni est proportionnel au besoin clinique présenté, ainsi qu'au risque de progression vers des stades ultérieurs associés à une plus grande sévérité et à une plus grande altération fonctionnelle. L'objectif ultime du *staging*, comme nous l'avons vu, est d'évoluer vers un cadre clinicopathologique fondé sur des preuves, dans lequel chaque stade serait associé à un phénotypage psychologique,

neurobiologique et clinique complet. Ce cadre servirait de base à la sélection d'interventions hautement personnalisées et spécifiques à chaque stade, à la prévention secondaire et à la prédiction de la trajectoire de la maladie (143,149).

Le modèle de *staging* a été appliqué au sein de divers *headspace* (149,249), avec notamment une évaluation initiale complète, la planification du traitement à l'aide d'une prise de décision partagée, des interventions adaptées au stade (plus de détails ci-dessous), une évaluation de routine des résultats et l'intégration avec des services de santé mentale spécialisés (247). Des travaux préliminaires indiquent qu'entre 64 et 87.5 % des jeunes qui fréquentent les *headspace* présentent des symptômes subsyndromiques (stade 1a ou 1b) (149,249), ce qui offre des opportunités au niveau clinique pour retarder ou prévenir un trouble syndromique, et au niveau de la recherche pour identifier les marqueurs du début et de la progression de la maladie. Parmi le groupe présentant des symptômes subsyndromiques de stade 1b, 17 à 19 % évoluent vers un trouble psychiatrique majeur (stade 2) (149,225), cette transition étant plus susceptible de se produire dans les 12 mois suivant le premier contact avec le service (149). Cela a des implications pour l'IP, où un programme de 12 mois peut être plus approprié et efficace pour les personnes au stade 1b. En ce qui concerne les résultats thérapeutiques, les jeunes qui entrent en soins à des stades plus précoces (stade 1a) présentent des résultats symptomatiques et fonctionnels plus favorables à la suite d'un traitement peu sévère et moins intensif, par rapport à ceux qui présentent des syndromes psychiatriques atténués ou au stade du premier épisode (stade 1b ou plus) (250). Cela est conforme à l'hypothèse sous-jacente du modèle de *staging* selon laquelle la mise en œuvre d'interventions efficaces fondées sur des données probantes au bon moment (c'est-à-dire au début de l'évolution de la maladie) peut entraîner une amélioration des résultats (143).

À l'admission d'un jeune dans un *headspace*, celui-ci bénéficie d'une évaluation. Elle doit être complète au départ pour s'assurer non seulement que le jeune est engagé dans le service mais aussi qu'une quantité appropriée d'informations est collectée pour attribuer le jeune au bon stade. Elle sert également de point de comparaison pour mesurer les progrès thérapeutiques. Pour minimiser les perturbations de la relation thérapeutique et maximiser l'engagement dans le service, le clinicien qui effectue l'évaluation devient le clinicien qui coordonne les besoins de soins continus. À la fin de l'évaluation, le jeune et ses parents reçoivent des conseils généraux sur la santé mentale, une psychoéducation/psychoinformation sur les difficultés présentées et sur la manière de les gérer dans l'intervalle, ainsi qu'un plan de traitement conçu en collaboration. À ce stade, le clinicien doit déterminer si le jeune est susceptible d'être au stade 1a ou plus. Si le jeune est considéré comme étant à un stade plus élevé que le stade 1a (un profil de symptômes complexes ou un handicap fonctionnel significatif ou les deux) ou si le clinicien n'est pas sûr du stade, alors le jeune subira une évaluation plus complète avant d'être classé. Elle comprend une évaluation clinique (par un psychiatre, intégrant certaines mesures psychométriques), une évaluation somatique (incluant un dépistage métabolique) et, si possible, une évaluation neuropsychologique (incluant l'attention, la mémoire, la flexibilité mentale et la vitesse de traitement). À la fin du processus d'évaluation, toutes les informations sont résumées et présentées à une équipe pluridisciplinaire formée au modèle de *staging* afin d'obtenir un consensus sur le stade

proposé en fonction des critères de *staging*. Lorsqu'un consensus est atteint, un résumé des interventions recommandées pour ce stade est fourni au jeune, dont l'engagement et la progression du traitement sont suivis par le coordinateur des soins (247). Tous les jeunes (quel que soit le stade) bénéficient d'une gamme de soutiens et d'interventions standardisés, qui peuvent inclure la psychoéducation, la gestion des passages à l'acte autoagressifs et du risque de suicide, le soutien familial, la réduction de l'abus de substances, des entretiens motivationnels et la minimisation des dommages liés aux consommations, l'aide à la résolution de problèmes (238) et un soutien éducatif ou professionnel. Au stade 1a, une TCC en ligne est proposée, avec le soutien du coordinateur de soins, avant d'entreprendre une psychothérapie avec un thérapeute, en particulier s'ils n'ont jamais reçu de TCC auparavant. Pour les jeunes qui acceptent de suivre une TCC en ligne, le coordinateur de soins organise un suivi approprié pour évaluer leurs progrès. Pour ceux qui refusent, ou si elle n'est pas indiquée pour d'autres raisons, ils sont orientés directement vers un thérapeute. À l'issue de cette brève intervention (généralement jusqu'à 10 séances de thérapie), les patients sont soumis à une évaluation standardisée de l'amélioration symptomatique et fonctionnelle. Les jeunes identifiés au stade 1b (ou plus) se voient proposer une série d'interventions adaptées à leur stade et sont encouragés à rester en contact avec les services pendant au moins un an. Des interventions et des soutiens sociaux supplémentaires sont souvent nécessaires en fonction des facteurs de risque et de protection propres à chaque patient (247), comme la remédiation cognitive, l'entraînement aux habiletés sociales, ou des interventions neuroprotectrices (acides gras oméga-3, lithium à faible dose par exemple) (144,195). Pour les patients au stade 2 ou supérieur, les interventions sont souvent dispensées directement ou en partenariat avec des services de santé mentale spécialisés de niveau secondaire ou tertiaire sur le long terme (2 à 5 ans sont recommandés) (118,143,247). Après le début des soins, des évaluations régulières sont instaurées permettant d'adapter les interventions en fonction de l'évolution du patient selon le stade clinique (247). Les services *headspace* gèrent également un service de soutien en ligne à l'échelle nationale (*eheadspace*), où les jeunes peuvent discuter avec un professionnel de la santé mentale en ligne ou par téléphone, accéder à une évaluation et à une prise en charge thérapeutique, ainsi que le soutien scolaire *headspace*, un programme pour les écoles touchées par le suicide d'un élève (238,242). L'évaluation des services *headspace* a montré qu'ils améliorent l'accès aux soins, les résultats symptomatiques et fonctionnels et la satisfaction des utilisateurs des services. Cependant, ils ne sont pas encore suffisamment adaptés pour les jeunes avec des présentations cliniques plus complexes ou plus sévères, qui nécessitent des soins plus spécialisés ou plus intensifs (238–240,243). Une évaluation indépendante des *headspace* a montré les effets positifs du service en termes de réduction des idées suicidaires, des passages à l'acte autoagressifs et du nombre de jours d'absence à l'école ou au travail (244).

Les données disponibles à ce jour plaident en faveur d'un paradigme d'IP transdiagnostique en matière de santé mentale chez les jeunes afin de prévenir ou de retarder l'apparition des troubles (239). En effet, l'IP transdiagnostique a le potentiel d'améliorer considérablement la santé mentale, le bien-être, la productivité et l'épanouissement des jeunes et des sociétés au sens large (238). Avec l'évolution vers une psychiatrie transdiagnostique, les services intégrés de santé mentale pour les jeunes ont le potentiel de faciliter l'IP transdiagnostique puisque la

plupart des patients qui accèdent aux soins sont encore dans les premiers stades du trouble (244). Lorsqu'elle est mise en œuvre, l'IP s'avère très accessible et acceptable pour les jeunes et donne des résultats positifs et rentables. L'IP pour les troubles non psychotiques prend de l'ampleur mais nécessite une étude plus approfondie. En plus de déterminer l'intensité et la durée les plus efficaces des interventions pour réduire la symptomatologie, il est nécessaire d'élargir l'éventail des interventions qui permettent d'améliorer les résultats fonctionnels (244).

Alors que le modèle des centres *headspace* représente un exemple clé d'innovation et de meilleures pratiques en matière de soins de santé mentale pour les jeunes, la réforme des services de santé mentale pour les jeunes a gagné du terrain à l'échelle internationale, notamment en Irlande, au Canada, au Royaume-Uni, au Danemark, en Asie et aux États-Unis (238,241). En termes de généralisabilité, le cadre et les principes sous-jacents appliqués à l'échelle internationale sont similaires, cependant, la façon dont les principes sont opérationnalisés varient inévitablement entre les pays (241,251). Quel que soit l'endroit, les services développés s'efforcent de présenter les éléments indiquant une meilleure pratique : le fait d'être très accessible (abordable, pratique, opportun, non stigmatisant, flexible, inclusif et sensibilisant), acceptable (adapté aux jeunes, confidentiel, respectueux, engageant, réactif, compétent et collaboratif), approprié (axé sur l'IP, compréhensible, adapté au développement, adapté aux premiers stades de la maladie, adapté à la complexité de la présentation, fondé sur des preuves et de qualité assurée) et durable (ancré dans la communauté, intégré dans un réseau national, géré efficacement, défenseur du bien-être des jeunes). Ces éléments représentent un cadre à utiliser pour orienter le développement futur des soins, les indicateurs de performance et les normes de soins (246,251).

3.4.3. Interventions transdiagnostiques chez les jeunes à risque de troubles psychiatriques graves

Le concept d'interventions thérapeutiques transdiagnostiques n'est pas un concept récent mais ce n'est que récemment que certains outils thérapeutiques ont été reconnus comme transdiagnostiques. Dans la littérature, on retrouve 3 types d'approches thérapeutiques transdiagnostiques : les principes thérapeutiques appliqués universellement, le choix de modules thérapeutiques et les interventions ciblant les mécanismes partagés. Chacune de ces approches permet d'aborder la psychopathologie au-delà des frontières diagnostiques. Dans la première catégorie, une stratégie thérapeutique (psychodynamique, cognitivo-comportementale, etc.) est universellement appliquée à un large éventail de symptômes, sans adapter le protocole thérapeutique à un diagnostic spécifique. Il existe des preuves solides suggérant que la TCC est efficace pour réduire les symptômes de plusieurs diagnostics. Les interventions basées sur la méditation pleine conscience ont également démontré leur efficacité dans le traitement de plusieurs catégories de symptômes. Dans la deuxième approche, le clinicien choisit, parmi plusieurs stratégies thérapeutiques fondées sur des preuves, des modules afin de créer un traitement adapté aux difficultés présentées par n'importe quel patient, quel que soit son diagnostic. Cela permet de concevoir un traitement unique pour chaque patient. Cette approche est transdiagnostique dans le sens où la

constellation de symptômes présentés par un patient peut être traitée en assemblant les composantes ou modules de traitement pertinents, sans tenir compte du diagnostic. Enfin, il existe les interventions qui ciblent explicitement les mécanismes sous-jacents communs impliqués dans le développement et le maintien de certaines classes de troubles. Cela nécessite l'identification des processus et des caractéristiques fondamentaux impliqués dans tous les troubles. Malheureusement, les mécanismes fondamentaux restent inconnus pour de nombreuses pathologies, ce qui limite la possibilité d'utiliser largement l'approche par mécanismes partagés à l'heure actuelle. Cette troisième approche rejoint la définition des processus « mécaniquement transdiagnostiques » évoquée plus haut. Les traitements transdiagnostiques ciblant les processus sous-jacents communs, plutôt que les différents symptômes, sont plus efficaces pour traiter la « racine » des pathologies et réduire les troubles comorbides (222).

Nous avons trouvé, dans la littérature, une étude de Weintraub et al. qui applique un protocole thérapeutique transdiagnostique à une population de jeunes âgés de 13 à 17 ans, à haut risque de troubles psychiatriques graves (252). Il s'agit d'une étude pilote ouverte, dont les résultats préliminaires ont été publiés en 2020, qui cherche à évaluer l'intérêt de proposer un protocole de TCC transdiagnostique à des jeunes à risque de schizophrénie ou de trouble bipolaire, en termes de faisabilité, d'acceptabilité et d'efficacité. Les 10 participants sont considérés à haut risque de schizophrénie ou de trouble bipolaire car ils souffrent de symptômes psychotiques ou thymiques subsyndromiques, évalués par des échelles validées. Nous l'avons vu, les états à haut risque sont un groupe hétérogène sur le plan de la symptomatologie (mélange de symptômes psychotiques, anxieux, thymiques) et du devenir qui est incertain. Il n'apparaît donc pas adapté de leur proposer un traitement spécifique à une maladie qu'ils ne développeront peut-être pas (252).

Le fait que la majorité des jeunes à risque de troubles psychiatriques présente des troubles émotionnels (anxieux et dépressifs) semble fondamental pour expliquer les processus sous-jacents et les orientations thérapeutiques (206). Les comorbidités psychiatriques reflètent des processus psychologiques qui se chevauchent, notamment un dysfonctionnement émotionnel, cognitif et comportemental. Les expériences accrues d'émotions négatives, la réactivité émotionnelle et la dysrégulation émotionnelle sont communes aux troubles émotionnels et aux troubles psychiatriques graves. De plus, des schémas cognitifs négatifs et des styles de pensée inadaptés sous-tendent toutes ces pathologies. Les dysfonctionnements comportementaux tels que les comportements d'évitement, les difficultés d'interaction sociale et l'isolement sont également des caractéristiques communes à ces troubles. Ces dysfonctionnements sous-jacents communs peuvent contribuer à expliquer pourquoi la TCC est efficace dans le traitement de ces troubles. Les voies émotionnelles qui sous-tendent les troubles psychiatriques graves suggèrent l'importance de considérer les troubles et processus émotionnels comme fondamentaux pour comprendre et traiter les troubles psychiatriques graves (252).

Le protocole transdiagnostique utilisé dans l'étude est l'UP-A. Il s'agit d'un protocole déjà développé pour le traitement des troubles émotionnels (*Unified Protocol for the Treatment of*

Emotional Disorder, UP) (253) et adapté pour les adolescents (254). Plutôt que de se concentrer uniquement sur un groupe de troubles du DSM (par exemple, les troubles anxieux, les troubles du comportement alimentaire, etc.), l'UP a été développé en réponse directe aux taux élevés de co-occurrence parmi la catégorie plus large des troubles émotionnels (troubles anxieux, dépressifs et connexes) afin de traiter les mécanismes sous-jacents communs qui expliquent cette comorbidité (chevauchement des processus émotionnels, cognitifs et comportementaux au sein des troubles émotionnels). Plus précisément, le neurotiscisme, tendance à éprouver des émotions négatives intenses, a été impliqué comme une vulnérabilité importante dans le développement des troubles émotionnels. Par conséquent, l'objectif de l'UP est d'atténuer la détresse en réponse aux émotions fortes afin de diminuer les stratégies comportementales d'évitement, les stratégies émotionnelles et les styles cognitifs inadaptés qui maintiennent les expériences émotionnelles négatives. L'UP repose sur une approche cognitivo-comportementale (par exemple, la restructuration cognitive, la prévention de l'évitement des émotions, l'exposition) et est axé sur le traitement des déficits psychopathologiques fondamentaux dans la façon dont les patients vivent et répondent aux émotions négatives (222).

Les données recueillies dans le cadre de cette étude pilote seront utilisées pour déterminer si des participants peuvent être inscrits et engagés dans le protocole thérapeutique (faisabilité), si le traitement aborde les domaines les plus pertinents pour les premiers stades de troubles psychiatriques graves, s'il est dispensé de manière satisfaisante et avec une contrainte minimale (acceptabilité), et si le traitement augmente la régulation des émotions, améliore les symptômes, réduit la détresse et améliore le fonctionnement (efficacité). L'efficacité sera évaluée dans le cadre d'un essai clinique randomisé à plus grande échelle (252).

Les résultats préliminaires suggèrent une faisabilité, une acceptabilité ainsi qu'une efficacité initiale. En effet, les participants ont rapporté des niveaux élevés de satisfaction et de pertinence, ainsi que des améliorations initiales des symptômes psychiatriques, de la qualité de vie et de la régulation des émotions. Un traitement unifié cognitivo-comportemental, pour les présentations cliniques précoces de la maladie psychique grave, présente d'importants avantages cliniques et de santé publique, notamment l'optimisation du traitement et l'acquisition pour les praticiens de compétences générales applicables à un large éventail de pathologies. Un traitement unifié efficace pour les patients à risque de troubles psychiatriques graves peut optimiser le traitement psychosocial de telle sorte qu'il pourrait servir de traitement de première ligne pour les personnes avec des présentations cliniques variées et non spécifiques. Il reste cependant des réponses à apporter concernant le type de population le plus apte à bénéficier de ce traitement, par exemple, quels sont les seuils de sévérité qui rendraient un adolescent plus apte à tirer bénéfice d'un autre traitement ? Et existe-t-il des troubles psychiatriques et des comorbidités que ce traitement n'est pas en mesure de traiter (252) ?

THESE SOUTENUE PAR Mme ROGER Charlène

CONCLUSIONS

La détection et l'intervention précoces dans les troubles bipolaires ont bénéficié d'une attention croissante sur les 15 dernières années, car ces stratégies ont le potentiel de prévenir ou de retarder l'apparition d'un trouble bipolaire et d'en atténuer la sévérité. Les troubles bipolaires débutants constituent donc un domaine d'intérêt relativement récent qui a bénéficié des avancées préalablement réalisées dans le domaine des troubles psychotiques.

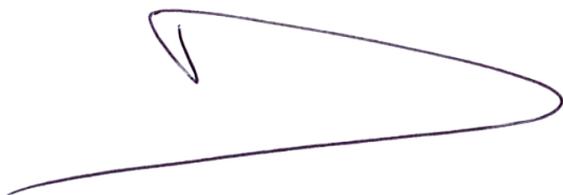
Des efforts conséquents ont été entrepris pour mieux comprendre les stades précoces des troubles bipolaires, dans le but d'identifier des groupes à haut risque de développer le trouble. En effet, l'intervention précoce repose sur la capacité à identifier les sujets à risque de développer la maladie. Cependant, le développement des stratégies de détection précoce est freiné par les systèmes actuels de diagnostic psychiatrique qui sont moins adaptés aux approches précoces et préventives. Ils ne permettent pas de prendre en compte la symptomatologie particulière des stades précoces qui est hétérogène, indifférenciée, fluctuante et dont la trajectoire évolutive n'est pas fixée. Ce potentiel à évoluer vers différentes pathologies constituées a poussé les chercheurs à développer de nouvelles approches diagnostiques et d'évaluation du risque. Celles-ci se basent sur une vision transdiagnostique, avec notamment le développement de nouveaux critères « élargis » d'identification des individus à risque, inspirés des critères de « ultra-haut risque » de transition psychotique. Ces critères, nommés « *Clinical High At-Risk Mental State* », ont pour objectif d'identifier les individus en demande de soins de 12 à 25 ans, à risque de développer diverses pathologies psychiatriques. Le développement d'un modèle de *staging* clinique transdiagnostique, quant à lui, fournit un cadre pertinent pour la mise en œuvre d'une intervention précoce transdiagnostique à visée préventive auprès des jeunes.

La plupart des troubles psychiatriques apparaissant entre l'adolescence et le début de l'âge adulte, période de changements biologiques, psychologiques et sociaux marqués, tout doit être mis en œuvre afin de minimiser les perturbations de la trajectoire développementale de ces jeunes sujets. Un retard ou un défaut d'accès à des soins adaptés pendant cette période participe à l'aggravation de la morbidité associée aux troubles psychiatriques. Devant les premiers stades caractérisés par des symptômes aspécifiques dont l'évolution n'est pas définie, il apparaît indispensable de proposer des soins personnalisés, adaptés aux besoins de chaque patient, à leur trajectoire développementale et aux symptômes présentés, en s'affranchissant des limites diagnostiques. Cette prise en charge personnalisée nécessite de renforcer les soins de santé mentale chez les jeunes à risque de troubles psychiatriques et

d'augmenter l'accès à des soins d'intervention précoce pour ces patients. Cela peut être réalisé en enrichissant les services actuels d'intervention précoce pour les troubles psychotiques avec les approches transdiagnostiques ou en développant de nouveaux services, comme cela a été fait en Australie avec les *headspace*.

Le Président du jury,

Pr. 



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 18 Mai 2021

Le Doyen



Pr. M. MAYNADIE

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [consulté le 22 avr 2021]. Disponible sur: <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2011;68(3):241-51.
3. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 26 avr 2018;8(9):251-69.
4. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 25 oct 2019;29:e63.
5. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ, Tecic T, Conus P, Nelson B, et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des*. 2012;18(4):358-75.
6. Conus P, Macneil C, McGorry PD. Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention. *Bipolar Disord*. août 2014;16(5):548-56.
7. Yung AR, Nelson B. The ultra-high risk concept-a review. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. janv 2013;58(1):5-12.
8. Scott J. [Beyond psychosis: the challenge of early intervention in bipolar disorders]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. mars 2012;5(1):1-4.
9. Mcnamara R, Strawn J. Nonheritable Risk Factors for Bipolar Disorder. In: Strakowski SM, DelBello MP, Alder CM, éditeurs. *Bipolar Disorder in Youth: Presentation, Treatment and Neurobiology 2014*. p. 109-30.
10. McNamara RK, Nandagopal JJ, Strakowski SM, DelBello MP. Preventative strategies for early-onset bipolar disorder: towards a clinical staging model. *CNS Drugs*. déc 2010;24(12):983-96.
11. Conus P, Ward J, Hallam KT, Lucas N, Macneil C, McGorry PD, et al. The proximal prodrome to first episode mania--a new target for early intervention. *Bipolar Disord*. juill 2008;10(5):555-65.
12. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry*. 2014;5:48.

13. Fries GR, Walss-Bass C. Chapter 4 - Gene-environment interactions in high-risk populations. In: Soares JC, Walss-Bass C, Brambilla P, éditeurs. *Bipolar Disorder Vulnerability* [Internet]. Academic Press; 2018 [consulté le 15 mars 2021]. p. 49-68. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012812347800004X>
14. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*. 11 mai 2013;381(9878):1654-62.
15. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord*. sept 2012;140(1):82-91.
16. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet Lond Engl*. 5 déc 2020;396(10265):1841-56.
17. Mahon K, Burdick K, Malhotra A. Heritability of Bipolar Disorder. In: Strakowski SM, DelBello MP, Alder CM, éditeurs. *Bipolar Disorder in Youth: Presentation, Treatment and Neurobiology 2014*. p. 94-108.
18. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust N Z J Psychiatry*. avr 2013;47(4):321-32.
19. Sagar R, Pattanayak RD. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian J Med Res*. janv 2017;145(1):7-16.
20. Scola G, Andreazza AC. Current state of biomarkers in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. déc 2014;16(12):514.
21. McIntyre RS, Cha DS, Jerrell JM, Swardfager W, Kim RD, Costa LG, et al. Advancing biomarker research: utilizing « Big Data » approaches for the characterization and prevention of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. août 2014;16(5):531-47.
22. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet*. 12 févr 2014;7:33-42.
23. Bauer M, Andreassen OA, Geddes JR, Vedel Kessing L, Lewitzka U, Schulze TG, et al. Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives. *Lancet Psychiatry*. nov 2018;5(11):930-9.
24. Barichello T, Badawy M, Pitcher MR, Saigal P, Generoso JS, Goularte JA, et al. Exposure to Perinatal Infections and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Mol Med*. 2016;16(2):106-18.

25. Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 15 mars 2016;193:165-74.
26. Faedda GL, Baldessarini RJ, Marangoni C, Bechdolf A, Berk M, Birmaher B, et al. An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* déc 2019;21(8):720-40.
27. Scott J, McNeill Y, Cavanagh J, Cannon M, Murray R. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: Systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juill 2006;189:3-11.
28. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* mars 2017;19(2):84-96.
29. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* août 2003;5(4):231-42.
30. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008;10(8):867-76.
31. Marwaha S, Winsper C, Bebbington P, Smith D. Cannabis Use and Hypomania in Young People: A Prospective Analysis. *Schizophr Bull.* 28 nov 2017;44.
32. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* oct 2010;126(1-2):1-13.
33. Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, et al. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* juin 2007;9(4):324-38.
34. Malhi GS, Bargh DM, Coulston CM, Das P, Berk M. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: implications for prevention and early intervention. *Bipolar Disord.* août 2014;16(5):455-70.
35. Martin DJ, Smith DJ. Is there a clinical prodrome of bipolar disorder? A review of the evidence. *Expert Rev Neurother.* janv 2013;13(1):89-98.
36. Leopold K, Ritter P, Correll CU, Marx C, Özgürdal S, Juckel G, et al. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord.* févr 2012;136(3):1000-10.

37. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med.* août 2011;41(8):1567-77.
38. Hunt J, Schwarz CM, Nye P, Frazier E. Is There a Bipolar Prodrome Among Children and Adolescents? *Curr Psychiatry Rep.* avr 2016;18(4):35.
39. Taylor M, Bressan RA, Pan PM, Brietzke E. Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions. *Braz J Psychiatry.* oct 2011;33:s197-212.
40. Kupka RW, Hillegers MHJ, Scott J. Staging systems in bipolar disorder [Internet]. *Neuroprogression and Staging in Bipolar Disorder.* Oxford University Press; [consulté le 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198709992.001.0001/med-9780198709992-chapter-2>
41. Geoffroy PA, Scott J. Prodrome or risk syndrome: what's in a name? *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 10 avr 2017 [consulté le 19 déc 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385319/>
42. Hafeman DM, Birmaher B. Chapter 1 - The bipolar prodrome. In: Soares JC, Walss-Bass C, Brambilla P, éditeurs. *Bipolar Disorder Vulnerability* [Internet]. Academic Press; 2018 [consulté le 6 avr 2021]. p. 1-26. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128123478000014>
43. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord.* août 2014;16(5):478-92.
44. Hauser M, Pfennig A, Özgürdal S, Heinz A, Bauer M, Juckel G. Early recognition of bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 1 mars 2007;22(2):92-8.
45. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 1 mai 2018;175(5):411-26.
46. Hafeman DM, Merranko J, Axelson D, Goldstein BI, Goldstein T, Monk K, et al. Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *Am J Psychiatry.* 01 2016;173(7):695-704.
47. Scott J, Marwaha S, Ratheesh A, Macmillan I, Yung AR, Morriss R, et al. Bipolar At-Risk Criteria: An Examination of Which Clinical Features Have Optimal Utility for Identifying Youth at Risk of Early Transition From Depression to Bipolar Disorders. *Schizophr Bull.* 1 juill 2017;43(4):737-44.
48. Sanches M, Soares JC. Prevention of Bipolar Disorder: Are We Almost There? *Curr Behav Neurosci Rep.* 1 juin 2020;7(2):62-7.

49. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, Monk K, Yu H, Hickey MB, et al. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. juill 2015;172(7):638-46.
50. Miklowitz DJ, Chang KD. Prevention of bipolar disorder in at-risk children: theoretical assumptions and empirical foundations. *Dev Psychopathol*. 2008;20(3):881-97.
51. Perich T, Lau P, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Frankland A, Wright A, et al. What clinical features precede the onset of bipolar disorder? *J Psychiatr Res*. mars 2015;62:71-7.
52. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2014;204(2):122-8.
53. Mesman E, Nolen W, Reichart C, Wals M, Hillegers M. The Dutch Bipolar Offspring Study: 12-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry*. 22 févr 2013;170.
54. Conus P, Ward J, Lucas N, Cotton S, Yung AR, Berk M, et al. Characterisation of the prodrome to a first episode of psychotic mania: results of a retrospective study. *J Affect Disord*. août 2010;124(3):341-5.
55. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 nov 2003;123C(1):26-35.
56. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. janv 2011;168(1):40-8.
57. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. févr 2010;121(1-2):127-35.
58. Duffy A, (Doucette) Goodday S, Keown-Stoneman C, Grof P. The Emergent Course of Bipolar Disorder: Observations Over Two Decades From the Canadian High-Risk Offspring Cohort. *Am J Psychiatry*. 11 déc 2018;176:appi.ajp.2018.1.
59. Hafeman DM, Merranko J, Goldstein TR, Axelson D, Goldstein BI, Monk K, et al. Assessment of a Person-Level Risk Calculator to Predict New-Onset Bipolar Spectrum Disorder in Youth at Familial Risk. *JAMA Psychiatry*. 1 août 2017;74(8):841-7.
60. Fusar-Poli P. Predicting Psychosis: Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mars 2012;69(3):220.
61. Marangoni C, Faedda GL, Baldessarini RJ. Clinical and Environmental Risk Factors for Bipolar Disorder: Review of Prospective Studies. *Harv Rev Psychiatry*. févr 2018;26(1):1-7.

62. Homish GG, Marshall D, Dubovsky SL, Leonard K. Predictors of later bipolar disorder in patients with subthreshold symptoms. *J Affect Disord.* 10 janv 2013;144(1-2):129-33.
63. Papachristou E, Oldehinkel AJ, Ormel J, Raven D, Hartman CA, Frangou S, et al. The predictive value of childhood subthreshold manic symptoms for adolescent and adult psychiatric outcomes. *J Affect Disord.* 1 avr 2017;212:86-92.
64. Tijssen MJA, van Os J, Wittchen H-U, Lieb R, Beesdo K, Mengelers R, et al. Prediction of transition from common adolescent bipolar experiences to bipolar disorder: 10-year study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2010;196(2):102-8.
65. Nadkarni RB, Fristad MA. Clinical course of children with a depressive spectrum disorder and transient manic symptoms. *Bipolar Disord.* août 2010;12(5):494-503.
66. Brietzke E, Rosa AR, Pedrini M, Noto MN, Kapczinski F, Scott J, et al. Challenges and developments in research of the early stages of bipolar disorder. *Braz J Psychiatry.* déc 2016;38(4):329-37.
67. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry.* juill 2009;166(7):795-804.
68. Axelson DA, Birmaher B, Strober MA, Goldstein BI, Ha W, Gill MK, et al. Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 2011;50(10):1001-1016.e3.
69. Birmaher B, Merranko JA, Goldstein TR, Gill MK, Goldstein BI, Hower H, et al. A Risk Calculator to Predict the Individual Risk of Conversion From Subthreshold Bipolar Symptoms to Bipolar Disorder I or II in Youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;57(10):755-763.e4.
70. Van Meter AR, Burke C, Youngstrom EA, Faedda GL, Correll CU. The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(7):543-55.
71. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;(418):15-9.
72. Faedda GL, Marangoni C, Serra G, Salvatore P, Sani G, Vázquez GH, et al. Precursors of bipolar disorders: a systematic literature review of prospective studies. *J Clin Psychiatry.* mai 2015;76(5):614-24.

73. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Alvarez-Jimenez M, Voutier C, Bechdolf A, et al. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2017;135(4):273-84.
74. Hauser M, Correll CU. The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* janv 2013;58(1):22-31.
75. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* févr 2008;10(1 Pt 2):144-52.
76. Elanjithara T, Frangou S, McGuire P. Treatment of the early stages of bipolar disorder. *Adv Psychiatr Treat.* 30 juin 2011;17:283-91.
77. Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreazza AC, et al. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *J Affect Disord.* avr 2009;114(1-3):1-13.
78. Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 1995;34(6):754-63.
79. Noto MN, de Souza Noto C, de Jesus DR, Zugman A, Mansur RB, Berberian AA, et al. Recognition of bipolar disorder type I before the first manic episode: challenges and developments. *Expert Rev Neurother.* juill 2013;13(7):795-806; quiz 807.
80. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry.* nov 2000;157(11):1873-5.
81. Nassir Ghaemi S, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord.* févr 2005;84(2-3):273-7.
82. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* oct 2005;88(2):217-33.
83. Carvalho AF, Takwoingi Y, Sales PMG, Soczynska JK, Köhler CA, Freitas TH, et al. Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies. *J Affect Disord.* 1 févr 2015;172:337-46.
84. Faedda GL, Serra G, Marangoni C, Salvatore P, Sani G, Vázquez GH, et al. Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies. *J Affect Disord.* oct 2014;168:314-21.

85. Kim EY, Miklowitz DJ. Childhood mania, attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder: a critical review of diagnostic dilemmas. *Bipolar Disord.* 2002;4(4):215-25.
86. Da Fonseca D, Adida M, Belzeaux R, Azorin J-M. Trouble déficitaire de l'attention et/ou trouble bipolaire ? *L'Encéphale.* 1 déc 2014;40:S23-6.
87. Albert U, Tomassi S, Maina G, Tosato S. Prevalence of non-psychotic disorders in ultra-high risk individuals and transition to psychosis: A systematic review. *Psychiatry Res.* déc 2018;270:1-12.
88. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (« prodromal ») group. *Schizophr Res.* 1 mars 2003;60(1):21-32.
89. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, Lin A, Spiliotacopoulos D, Bruxner A, et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk (« prodromal ») for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry.* août 2013;70(8):793-802.
90. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry.* janv 2013;70(1):107-20.
91. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, De Micheli A, Ramella-Cravaro V, et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* mai 2017;42:49-54.
92. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull.* janv 2017;43(1):44-7.
93. Ratheesh A, Cotton SM, Davey CG, Lin A, Wood S, Yuen HP, et al. Pre-onset risk characteristics for mania among young people at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 1 févr 2018;192:345-50.
94. Webb JR, Addington J, Perkins DO, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. Specificity of Incident Diagnostic Outcomes in Patients at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull.* sept 2015;41(5):1066-75.
95. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry.* 1 mars 2015;172(3):249-58.
96. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR, et al. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull.* juill 2013;39(4):923-32.

97. Correll CU, Smith CW, Auther AM, McLaughlin D, Shah M, Foley C, et al. Predictors of remission, schizophrenia, and bipolar disorder in adolescents with brief psychotic disorder or psychotic disorder not otherwise specified considered at very high risk for schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. oct 2008;18(5):475-90.
98. Buoli M, Esposito CM, Caldiroli A. Commentary on “Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders”. *Eur Psychiatry*. oct 2018;54:98-9.
99. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, et al. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull*. mai 2007;33(3):703-14.
100. Zeschel E, Correll CU, Haussleiter IS, Krüger-Özgürdal S, Leopold K, Pfennig A, et al. The bipolar disorder prodrome revisited: Is there a symptomatic pattern? *J Affect Disord*. nov 2013;151(2):551-60.
101. Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res*. oct 2010;123(1):59-63.
102. Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Comparing the prodrome of schizophrenia-spectrum psychoses and affective disorders with and without psychotic features. *Schizophr Res*. juill 2012;138(2-3):218-22.
103. Kafali HY, Bildik T, Bora E, Yuncu Z, Erermis HS. Distinguishing prodromal stage of bipolar disorder and early onset schizophrenia spectrum disorders during adolescence. *Psychiatry Res*. mai 2019;275:315-25.
104. Correll CU, Olvet DM, Auther AM, Hauser M, Kishimoto T, Carrión RE, et al. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Pro prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disord*. août 2014;16(5):505-22.
105. Pfennig A, Leopold K, Martini J, Boehme A, Lambert M, Stamm T, et al. Improving early recognition and intervention in people at increased risk for the development of bipolar disorder: study protocol of a prospective-longitudinal, naturalistic cohort study (Early-BipoLife). *Int J Bipolar Disord*. 1 juill 2020;8(1):22.
106. Conroy S, Francis M, Hulvershorn LA. Identifying and treating the prodromal phases of bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. mars 2018;5(1):113-28.
107. Hartmann JA, Nelson B, Ratheesh A, Treen D, McGorry PD. At-risk studies and clinical antecedents of psychosis, bipolar disorder and depression: a scoping review in the context of clinical staging. *Psychol Med*. janv 2019;49(2):177-89.

108. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord.* déc 2010;127(1-3):316-20.
109. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2006;63(2):175-83.
110. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, Nelson B, Chanen AM, Betts J, et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord.* août 2014;16(5):493-504.
111. Ratheesh A, Cotton SM, Betts JK, Chanen A, Nelson B, Davey CG, et al. Prospective progression from high-prevalence disorders to bipolar disorder: Exploring characteristics of pre-illness stages. *J Affect Disord.* 1 sept 2015;183:45-8.
112. Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M, Cappucciati M, Ramella-Cravaro V, Rutigliano G, et al. Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). *Psychiatry Res.* juin 2018;264:302-9.
113. Van Meter A, Guinart D, Bashir A, Sareen A, Cornblatt BA, Auther A, et al. Bipolar Prodrome Symptom Scale - Abbreviated Screen for Patients: Description and validation. *J Affect Disord.* 15 avr 2019;249:357-65.
114. Ritter PS, BERPohl F, Gruber O, Hautzinger M, Jansen A, Juckel G, et al. Aims and structure of the German Research Consortium BipoLife for the study of bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord.* déc 2016;4(1):26.
115. Soneson E, Perez J, Jones PB. Chapter 2 - Principles of risk, screening, and prevention in psychiatry. In: Thompson AD, Broome MR, éditeurs. *Risk Factors for Psychosis [Internet]. Academic Press; 2020 [consulté le 20 févr 2021].* p. 11-43. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128132012000028>
116. Gordon RS. An operational classification of disease prevention. *Public Health Rep Wash DC* 1974. avr 1983;98(2):107-9.
117. Arango C, Díaz-Caneja CM, McGorry PD, Rapoport J, Sommer IE, Vorstman JA, et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry.* 1 juill 2018;5(7):591-604.
118. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* août 2010;55(8):486-97.
119. Conus P, McGorry PD. First-episode mania: a neglected priority for early intervention. *Aust N Z J Psychiatry.* avr 2002;36(2):158-72.

120. Berk M, Hallam K, Lucas N, Hasty M, McNeil CA, Conus P, et al. Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls. *Med J Aust.* 01 2007;187(S7):S11-14.
121. Malhi GS, Morris G, Hamilton A, Outhred T, Mannie Z. Is « early intervention » in bipolar disorder what it claims to be? *Bipolar Disord.* 2017;19(8):627-36.
122. Berk M, Hallam K, Malhi GS, Henry L, Hasty M, Macneil C, et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J Ment Health Abingdon Engl.* avr 2010;19(2):113-26.
123. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* juill 2009;9(7):957-66.
124. Salvadore G, Drevets WC, Henter ID, Zarate CA, Manji HK. Early intervention in bipolar disorder, part I: clinical and imaging findings. *Early Interv Psychiatry.* août 2008;2(3):122-35.
125. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res.* févr 2011;19(2):279-85.
126. Macneil CA, Hasty MK, Berk M, Henry L, Evans M, Redlich C, et al. Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention. *Early Interv Psychiatry.* mai 2011;5(2):100-7.
127. Benarous X, Consoli A, Milhiet V, Cohen D. Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* mars 2016;25(3):217-33.
128. Duffy A. Interventions for Youth at Risk of Bipolar Disorder. *Curr Treat Options Psychiatry.* 1 mars 2014;1(1):37-47.
129. McAulay C, Mond J, Touyz S. Early intervention for bipolar disorder in adolescents: A psychosocial perspective. *Early Interv Psychiatry.* 2018;12(3):286-91.
130. Berk M, Conus P, Kapczinski F, Andreazza AC, Yücel M, Wood SJ, et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust.* 16 août 2010;193(S4):S36-40.
131. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* avr 2006;8(2):103-16.
132. Salvadore G, Drevets WC, Henter ID, Zarate CA, Manji HK. Early intervention in bipolar disorder, part II: therapeutics. *Early Interv Psychiatry.* août 2008;2(3):136-46.

133. Macneil CA, Hallam K, Conus P, Henry L, Kader L, Berk M. Are we missing opportunities for early intervention in bipolar disorder? *Expert Rev Neurother.* janv 2012;12(1):5-7.
134. Berk M, Berk L, Dodd S, Cotton S, Macneil C, Daglas R, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord.* août 2014;16(5):471-7.
135. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. mars 2013;35(1):70-4.
136. Kozicky J-M, Torres IJ, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* juin 2014;75(6):e587-593.
137. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord.* févr 2011;13(1):87-98.
138. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(6):858-73.
139. Ratheesh A, Cotton SM, Davey CG, Adams S, Bechdolf A, Macneil C, et al. Ethical considerations in preventive interventions for bipolar disorder. *Early Interv Psychiatry.* avr 2017;11(2):104-12.
140. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the « at risk mental state » concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* juin 2018;17(2):133-42.
141. McGorry PD. Risk syndromes, clinical staging and DSM V: new diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophr Res.* juill 2010;120(1-3):49-53.
142. Lee TY, Kim M, Kwon JS. Early Identification of Psychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1192:341-52.
143. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry.* août 2006;40(8):616-22.
144. Mei C, McGorry PD, Hickie IB. Clinical Staging and Its Potential to Enhance Mental Health Care. In: Hickie IB, McGorry PD, éditeurs. *Clinical Staging in Psychiatry: Making Diagnosis Work for Research and Treatment* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2019 [consulté le 6 févr 2021]. p. 12-33. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/>

core/books/clinical-staging-in-psychiatry/clinical-staging-and-its-potential-to-enhance-mental-health-care/8356B43B0135ECB995371EBEF3B45142

145. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Med J Aust.* 1 oct 2007;187(S7):S40-42.

146. Salagre E, Dodd S, Aedo A, Rosa A, Amoretti S, Pinzon J, et al. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front Psychiatry* [Internet]. 29 nov 2018 [consulté le 6 févr 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282906/>

147. Scott J, Henry C. Clinical staging models: From general medicine to mental disorders. *BJPsych Adv.* 1 sept 2017;23:292-9.

148. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry.* juin 2007;164(6):859-60.

149. Hickie IB, Scott EM, Hermens DF, Naismith SL, Guastella AJ, Kaur M, et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry.* févr 2013;7(1):31-43.

150. Mei C, Nelson B, Hartmann J, Spooner R, McGorry PD. Chapter 4 - Transdiagnostic early intervention, prevention, and prediction in psychiatry. In: Baune BT, éditeur. *Personalized Psychiatry* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2020 [consulté le 6 févr 2021]. p. 27-37. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128131763000043>

151. Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2014;130(5):354-63.

152. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord.* juin 2007;100(1-3):279-81.

153. Frank E, Nimgaonkar VL, Phillips ML, Kupfer DJ. All the world's a (clinical) stage: rethinking bipolar disorder from a longitudinal perspective. *Mol Psychiatry.* févr 2015;20(1):23-31.

154. Scott J, Henry C. Le modèle du staging (ou des stades évolutifs) appliqué aux troubles bipolaires. *L'Encéphale.* 1 déc 2018;44(6, Supplement):S30-3.

155. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oct 2014;13(3):211-23.
156. McGorry P. Diagnosis without Borders: A Pluripotential Approach to Preventive Intervention in Emerging Mental Disorders. In: Hickie IB, McGorry PD, éditeurs. *Clinical Staging in Psychiatry: Making Diagnosis Work for Research and Treatment* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 1-11.
157. McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet Lond Engl*. 26 janv 2013;381(9863):343-5.
158. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oct 2017;16(3):236-44.
159. Iorfino F, Scott EM, Carpenter JS, Cross SP, Hermens DF, Killedar M, et al. Clinical Stage Transitions in Persons Aged 12 to 25 Years Presenting to Early Intervention Mental Health Services With Anxiety, Mood, and Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry*. 1 nov 2019;76(11):1167-75.
160. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. nov 2007;9(7):671-8.
161. Scott J, Meyer TD. Prospects for early intervention in bipolar disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1(2):111-3.
162. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. janv 2012;73(1):81-6.
163. Schneck CD, Chang KD, Singh MK, DelBello MP, Miklowitz DJ. A Pharmacologic Algorithm for Youth Who Are at High Risk for Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. nov 2017;27(9):796-805.
164. Rios AC, Noto MN, Rizzo LB, Mansur R, Martins FE, Grassi-Oliveira R, et al. Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. déc 2015;37(4):343-9.
165. Pfennig A, Correll CU, Marx C, Rottmann-Wolf M, Meyer TD, Bauer M, et al. Psychotherapeutic interventions in individuals at risk of developing bipolar disorder: a systematic review. *Early Interv Psychiatry*. févr 2014;8(1):3-11.
166. Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord*. mars 2014;156:46-55.

167. Miziou S, Tsitsipa E, Moysidou S, Karavelas V, Dimelis D, Polyzoidou V, et al. Psychosocial treatment and interventions for bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 7 juill 2015;14(1):19.
168. Vieta E. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry*. juin 2015;2(6):483-5.
169. Perich T, Mitchell PB. Psychological interventions for young people at risk for bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 1 juin 2019;252:84-91.
170. Uher R, Pavlova B. Chapter 12 - Psychological interventions in offspring of parents with bipolar disorder. In: Soares JC, Walss-Bass C, Brambilla P, éditeurs. *Bipolar Disorder Vulnerability* [Internet]. Academic Press; 2018 [consulté le 24 févr 2021]. p. 247-64. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128123478000129>
171. Richardson T. Psychosocial Interventions for Bipolar Disorder: A Review of Recent Research. *J Med Sci*. 1 juin 2010;10.
172. Torrent C, Bonnin C del M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. août 2013;170(8):852-9.
173. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry*. oct 2016;15(3):288-9.
174. Geller B, Cooper TB, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J, et al. Lithium for prepubertal depressed children with family history predictors of future bipolarity: a double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. nov 1998;51(2):165-75.
175. Chang KD, Dienes K, Blasey C, Adleman N, Ketter T, Steiner H. Divalproex monotherapy in the treatment of bipolar offspring with mood and behavioral disorders and at least mild affective symptoms. *J Clin Psychiatry*. août 2003;64(8):936-42.
176. Findling RL, Frazier TW, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Gracious BL, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. mai 2007;68(5):781-8.
177. Findling RL, Lingler J, Rowles BM, McNamara NK, Calabrese JR. A pilot pharmacotherapy trial for depressed youths at high genetic risk for bipolarity. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. déc 2008;18(6):615-21.
178. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE, Strakowski SM. A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. mai 2007;68(5):789-95.

179. Findling RL, Youngstrom EA, Rowles BM, Deyling E, Lingler J, Stansbrey RJ, et al. A Double-Blind and Placebo-Controlled Trial of Aripiprazole in Symptomatic Youths at Genetic High Risk for Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2017;27(10):864-74.
180. Fristad MA, Young AS, Vesco AT, Nader ES, Healy KZ, Gardner W, et al. A Randomized Controlled Trial of Individual Family Psychoeducational Psychotherapy and Omega-3 Fatty Acids in Youth with Subsyndromal Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2015;25(10):764-74.
181. Miklowitz DJ, Chang KD, Taylor DO, George EL, Singh MK, Schneck CD, et al. Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder: a one-year treatment development trial. *Bipolar Disord.* févr 2011;13(1):67-75.
182. Miklowitz DJ, Schneck CD, Singh MK, Taylor DO, George EL, Cosgrove VE, 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.* févr 2013;52(2):121-31.
183. Miklowitz DJ, Schneck CD, Walshaw PD, Singh MK, Sullivan AE, Suddath RL, et al. Effects of Family-Focused Therapy vs Enhanced Usual Care for Symptomatic Youths at High Risk for Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 1 mai 2020;77(5):455-63.
184. Leopold K, Bauer M, Bechdorf A, Correll CU, Holtmann M, Juckel G, et al. Efficacy of cognitive-behavioral group therapy in patients at risk for serious mental illness presenting with subthreshold bipolar symptoms: Results from a prespecified interim analysis of a multicenter, randomized, controlled study. *Bipolar Disord.* août 2020;22(5):517-29.
185. Goldstein TR, Fersch-Podrat R, Axelson DA, Gilbert A, Hlastala SA, Birmaher B, et al. Early intervention for adolescents at high risk for the development of bipolar disorder: pilot study of Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT). *Psychotherapy.* mars 2014;51(1):180-9.
186. Goldstein TR, Merranko J, Krantz M, Garcia M, Franzen P, Levenson J, et al. Early intervention for adolescents at-risk for bipolar disorder: A pilot randomized trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT). *J Affect Disord.* 1 août 2018;235:348-56.
187. Cotton S, Luberto CM, Sears RW, Strawn JR, Stahl L, Wasson RS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for youth with anxiety disorders at risk for bipolar disorder: a pilot trial. *Early Interv Psychiatry.* oct 2016;10(5):426-34.
188. Cotton S, Kraemer KM, Sears RW, Strawn JR, Wasson RS, McCune N, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for children and adolescents with anxiety disorders at-risk for bipolar disorder: A psychoeducation waitlist controlled pilot trial. *Early Interv Psychiatry.* avr 2020;14(2):211-9.

189. Saraf G, Moazen-Zadeh E, Pinto JV, Ziafat K, Torres IJ, Kesavan M, et al. Early intervention for people at high risk of developing bipolar disorder: a systematic review of clinical trials. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 25 août 2020 [consulté le 7 déc 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30188-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30188-7/abstract)
190. Lambert M, Niehaus V, Correll C. Pharmacotherapy in Children and Adolescents at Clinical-High Risk for Psychosis and Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry*. nov 2016;49(6):229-44.
191. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov 2009;195(5):457-8.
192. Vallarino M, Henry C, Etain B, Gehue LJ, Macneil C, Scott EM, et al. An evidence map of psychosocial interventions for the earliest stages of bipolar disorder. *Lancet Psychiatry*. juin 2015;2(6):548-63.
193. Shah JL, Scott J, McGorry PD, Cross SPM, Keshavan MS, Nelson B, et al. Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2020;19(2):233-42.
194. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*. janv 2003;160(1):4-12.
195. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 2013;202(4):243-5.
196. McGorry P, Nelson B. Why We Need a Transdiagnostic Staging Approach to Emerging Psychopathology, Early Diagnosis, and Treatment. *JAMA Psychiatry*. mars 2016;73(3):191-2.
197. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. juill 2010;167(7):748-51.
198. Spooner R, Hartmann JA, McGorry PD, Nelson B. Chapter 21 - New paradigms to study psychosis risk: clinical staging, pluripotency, and dynamic prediction. In: Thompson AD, Broome MR, éditeurs. *Risk Factors for Psychosis* [Internet]. Academic Press; 2020 [consulté le 6 févr 2021]. p. 399-416. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128132012000211>
199. Rickwood DJ, Telford NR, Parker AG, Tanti CJ, McGorry PD. headspace — Australia's innovation in youth mental health: who are the clients and why are they presenting? *Med J Aust*. 3 févr 2014;200(2):108-11.

200. Hartmann JA, Nelson B, Spooner R, Paul Amminger G, Chanen A, Davey CG, et al. Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): Methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(3):379-86.
201. Woods SW, Powers AR, Taylor JH, Davidson CA, Johannesen JK, Addington J, et al. Lack of Diagnostic Pluripotentiality in Patients at Clinical High Risk for Psychosis: Specificity of Comorbidity Persistence and Search for Pluripotential Subgroups. *Schizophr Bull*. 15 févr 2018;44(2):254-63.
202. McGorry PD. Beyond psychosis risk: early clinical phenotypes in mental disorder and the subthreshold pathway to safe, timely and effective care. *Psychopathology*. 2014;47(5):285-6.
203. Lee TY, Lee J, Kim M, Choe E, Kwon JS. Can We Predict Psychosis Outside the Clinical High-Risk State? A Systematic Review of Non-Psychotic Risk Syndromes for Mental Disorders. *Schizophr Bull*. 15 févr 2018;44(2):276-85.
204. van Os J. The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry*. juill 2013;170(7):695-8.
205. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull*. janv 2014;40(1):120-31.
206. Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P, van Os J. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med*. janv 2014;44(1):17-24.
207. Lim J, Rekhi G, Rapisarda A, Lam M, Kraus M, Keefe RSE, et al. Impact of psychiatric comorbidity in individuals at Ultra High Risk of psychosis - Findings from the Longitudinal Youth at Risk Study (LYRIKS). *Schizophr Res*. mai 2015;164(1-3):8-14.
208. McGorry PD, Nelson B, Wood SJ, Shah JL, Malla A, Yung A. Transcending false dichotomies and diagnostic silos to reduce disease burden in mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. sept 2020;55(9):1095-103.
209. Rapado-Castro M, McGorry PD, Yung A, Calvo A, Nelson B. Sources of clinical distress in young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res*. juin 2015;165(1):15-21.
210. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M, Frascarelli M, Jones C, Rocchetti M, et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res*. 30 août 2015;228(3):808-15.

211. Beck K, Andreou C, Studerus E, Heitz U, Ittig S, Leanza L, et al. Clinical and functional long-term outcome of patients at clinical high risk (CHR) for psychosis without transition to psychosis: A systematic review. *Schizophr Res.* août 2019;210:39-47.
212. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P, Frascarelli M, Cappucciati M, Sear V, et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord.* oct 2016;203:101-10.
213. McGorry P, Mei C. Ultra-high-risk paradigm: Lessons learnt and new directions. *Evid Based Ment Health.* 24 oct 2018;21:ebmental-2018.
214. van Os J, Guloksuz S. A critique of the « ultra-high risk » and « transition » paradigm. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* juin 2017;16(2):200-6.
215. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* juin 2016;15(2):118-24.
216. Shah JL, Crawford A, Mustafa SS, Iyer SN, Joober R, Malla AK. Is the Clinical High-Risk State a Valid Concept? Retrospective Examination in a First-Episode Psychosis Sample. *Psychiatr Serv Wash DC.* 1 oct 2017;68(10):1046-52.
217. Ajnakina O, David AS, Murray RM. « At risk mental state » clinics for psychosis - an idea whose time has come - and gone! *Psychol Med.* 26 déc 2018;1-6.
218. Dalglish T, Black M, Johnston D, Bevan A. Transdiagnostic approaches to mental health problems: Current status and future directions. *J Consult Clin Psychol.* mars 2020;88(3):179-95.
219. Kazdin AE. Evidence-based psychotherapies II: changes in models of treatment and treatment delivery. *South Afr J Psychol.* 1 mars 2015;45(1):3-21.
220. Meidlinger PC, Hope DA. The new transdiagnostic cognitive behavioral treatments: Commentary for clinicians and clinical researchers. *J Anxiety Disord.* mars 2017;46:101-9.
221. Harvey AG, Murray G, Chandler RA, Soehner A. Sleep disturbance as transdiagnostic: consideration of neurobiological mechanisms. *Clin Psychol Rev.* mars 2011;31(2):225-35.
222. Sauer-Zavala S, Gutner CA, Farchione TJ, Boettcher HT, Bullis JR, Barlow DH. Current Definitions of « Transdiagnostic » in Treatment Development: A Search for Consensus. *Behav Ther.* janv 2017;48(1):128-38.

223. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2011;377(9783):2093-102.
224. Hartmann JA, McGorry PD, Destree L, Amminger GP, Chanen AM, Davey CG, et al. Pluripotential Risk and Clinical Staging: Theoretical Considerations and Preliminary Data From a Transdiagnostic Risk Identification Approach. *Front Psychiatry*. 2020;11:553578.
225. Cross SPM, Scott J, Hickie IB. Predicting early transition from sub-syndromal presentations to major mental disorders. *BJPsych Open*. 13 sept 2017;3(5):223-7.
226. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the Trajectories of Bipolar Disorder and Schizophrenia Follow a Universal Staging Model? *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. févr 2017;62(2):115-22.
227. Hickie IB, Scott J, McGorry PD. Clinical staging for mental disorders: a new development in diagnostic practice in mental health. *Med J Aust*. 20 mai 2013;198(9):461-2.
228. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 14 mai 2013;11:126.
229. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. avr 2014;171(4):395-7.
230. Kim Y-K, Park S-C. Classification of Psychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1192:17-25.
231. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. févr 2018;17(1):24-5.
232. Kotov R, Krueger RF, Watson D, Achenbach TM, Althoff RR, Bagby RM, et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol*. mai 2017;126(4):454-77.
233. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry*. juin 2018;17(2):121-2.
234. Nelson B, McGorry PD, Wichers M, Wigman JTW, Hartmann JA. Moving From Static to Dynamic Models of the Onset of Mental Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2017;74(5):528-34.
235. Wigman J, De Vos S. Time for a Change: A More Dynamic Perspective on Psychopathology. In: Hickie IB, McGorry PD, éditeurs. *Clinical Staging in Psychiatry*:

Making Diagnosis Work for Research and Treatment [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 34-66.

236. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. févr 2017;16(1):5-13.

237. Yuen HP, Mackinnon A, Hartmann J, Amminger P, Markulev C, Lavoie S, et al. S136. A NOVEL APPROACH FOR DEVELOPING PREDICTION MODEL OF TRANSITION TO PSYCHOSIS: DYNAMIC PREDICTION USING JOINT MODELLING. *Schizophr Bull*. avr 2018;44(Suppl 1):S378-9.

238. McGorry PD, Goldstone SD, Parker AG, Rickwood DJ, Hickie IB. Cultures for mental health care of young people: an Australian blueprint for reform. *Lancet Psychiatry*. déc 2014;1(7):559-68.

239. McGorry P, Trethowan J, Rickwood D. Creating headspace for integrated youth mental health care. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2019;18(2):140-1.

240. Fusar-Poli P. Integrated Mental Health Services for the Developmental Period (0 to 25 Years): A Critical Review of the Evidence. *Front Psychiatry* [Internet]. 7 juin 2019 [consulté le 22 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567858/>

241. Rickwood D, Paraskakis M, Quin D, Hobbs N, Ryall V, Trethowan J, et al. Australia's innovation in youth mental health care: The headspace centre model. *Early Interv Psychiatry*. févr 2019;13(1):159-66.

242. McGorry PD, Hickie IB, Cross S. Transforming Cultures to Enable Stage-Related Care of Mental Ill-Health: A Youth Mental Health Challenge. In: Hickie IB, McGorry PD, éditeurs. *Clinical Staging in Psychiatry: Making Diagnosis Work for Research and Treatment* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2019 [consulté le 29 mars 2021]. p. 261-77. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/clinical-staging-in-psychiatry/transforming-cultures-to-enable-stagerelated-care-of-mental-illhealth/55B4FE48E4E23933DC55A465FC220042>

243. McGorry P, Bates T, Birchwood M. Designing youth mental health services for the 21st century: examples from Australia, Ireland and the UK. *Br J Psychiatry Suppl*. janv 2013;54:s30-35.

244. McGorry PD, Mei C. Early intervention in youth mental health: progress and future directions. *Evid Based Ment Health*. 1 nov 2018;21(4):182-4.

245. Purcell R, Goldstone S, Moran J, Albiston D, Edwards J, Pennell K, et al. Toward a Twenty-First Century Approach to Youth Mental Health Care. *Int J Ment Health*. 1 juill 2011;40(2):72-87.
246. Hetrick SE, Bailey AP, Smith KE, Malla A, Mathias S, Singh SP, et al. Integrated (one-stop shop) youth health care: best available evidence and future directions. *Med J Aust*. 20 nov 2017;207(10):S5-18.
247. Cross SPM, Hermens DF, Scott EM, Ottavio A, McGorry PD, Hickie IB. A clinical staging model for early intervention youth mental health services. *Psychiatr Serv Wash DC*. juill 2014;65(7):939-43.
248. Cross SP, Hickie I. Transdiagnostic stepped care in mental health. *Public Health Res Pract*. 27 avr 2017;27(2).
249. Purcell R, Jorm AF, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Amminger GP, et al. Demographic and clinical characteristics of young people seeking help at youth mental health services: baseline findings of the Transitions Study. *Early Interv Psychiatry*. déc 2015;9(6):487-97.
250. Cross SPM, Hermens DF, Hickie IB. Treatment patterns and short-term outcomes in an early intervention youth mental health service. *Early Interv Psychiatry*. févr 2016;10(1):88-97.
251. Colizzi M, Lasalvia A, Ruggeri M. Prevention and early intervention in youth mental health: is it time for a multidisciplinary and trans-diagnostic model for care? *Int J Ment Health Syst*. 2020;14:23.
252. Weintraub MJ, Zinberg J, Bearden CE, Miklowitz DJ. Applying a Transdiagnostic Cognitive-Behavioral Treatment to Adolescents at High Risk for Serious Mental Illness: Rationale and Preliminary Findings. *Cogn Behav Pract*. 1 mai 2020;27(2):202-14.
253. Barlow DH, Allen LB, Choate ML. Toward a Unified Treatment for Emotional Disorders. *Behav Ther*. 2004;35(2):205-30.
254. Ehrenreich-May J, Kennedy S, sherman jamie, Bilek E, Buzzella B, Bennett S, et al. Unified Protocols for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders in Children and Adolescents. 2018.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I selon le DSM-5 (1)

Trouble bipolaire de type I

Critères diagnostiques

Pour un diagnostic de trouble bipolaire de type I, les critères suivants d'un épisode maniaque doivent être réunis. L'épisode maniaque peut précéder ou succéder à des épisodes hypomaniaques ou dépressifs caractérisés.

Épisode maniaque

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
 1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
 2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex. le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
 3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.
 4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
 5. Distractibilité (c.-à-d. que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.
 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice (c.-à-d. activité sans objectif, non orientée vers un but).
 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales, ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.
- D. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou à une autre affection médicale.

N.B. : Un épisode maniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (p. ex. médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être considéré comme un épisode maniaque et conduire, par conséquent, à un diagnostic de trouble bipolaire I.

N.B. : Les critères A à D définissent un épisode maniaque. Au moins un épisode maniaque au cours de la vie est nécessaire pour un diagnostic de trouble bipolaire I.

Trouble bipolaire de type I

1. A répondu aux critères d'au moins un épisode maniaque (critères A-D d'un « Épisode maniaque », cf. *supra*).
2. La survenue de l'épisode ou des épisodes maniaques ou dépressifs n'est pas mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique spécifié ou non spécifié.

Annexe 2 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type II selon le DSM-5 (1)

Trouble bipolaire de type II

Critères diagnostiques

296.89 (F31.81)

Pour un diagnostic de trouble bipolaire II, il est nécessaire de remplir les critères suivants d'un épisode hypomaniaque actuel ou passé et les critères suivants d'un épisode dépressif caractérisé actuel ou passé :

Épisode hypomaniaque

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité ou du niveau d'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins 4 jours consécutifs.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
 - 1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
 - 2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex. le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
 - 3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.
 - 4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
 - 5. Distractibilité (c.-à-d. que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.
 - 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
 - 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles imprudentes).
- C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement sont manifestes pour les autres.
- E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque.
- F. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement).

N.B. : Un épisode hypomaniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (p. ex. médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être diagnostiqué comme un épisode hypomaniaque. Toutefois, la prudence s'impose car un ou deux symptômes (en particulier une augmentation de l'irritabilité, de la nervosité, ou de l'agitation après la prise d'un antidépresseur) ne sont pas suffisants pour un diagnostic d'épisode hypomaniaque, et ne sont pas obligatoirement indicatifs d'une diathèse bipolaire.

Épisode dépressif caractérisé

A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale.

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide ou sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure). (**N.B.** : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.)
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
 3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel excédant 5 % en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (**N.B.** : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue.)
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une autre affection médicale.

N.B. : Les critères A à C définissent un épisode dépressif caractérisé.

N.B. : Les réponses à une perte significative (p. ex. deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, un manque d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte¹.

Trouble bipolaire de type II

- A. Les critères sont remplis pour au moins un épisode hypomaniaque (critères A-F d'« épisode hypomaniaque » *supra*) et au moins pour un épisode dépressif caractérisé (critères A-C d'« épisode dépressif caractérisé » *supra*).
- B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
- C. L'apparition de(s) l'épisode(s) hypomaniaque(s) et de(s) l'épisode(s) dépressif(s) n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques.
- D. Les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causés par l'alternance fréquente entre des périodes de dépression et d'hypomanie entraînent une souffrance importante ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Annexe 3 : Critères diagnostiques du trouble cyclothymique selon le DSM-5 (1)

Trouble cyclothymique

Critères diagnostiques

301.13 (F34.0)

- A. Existence pendant au moins 2 ans (au moins 1 an chez les enfants et les adolescents) de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode hypomaniaque et de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif caractérisé.
- B. Durant la période de 2 ans décrite ci-dessus (1 an chez les enfants et les adolescents), les périodes hypomaniaques et dépressives ont été présentes pendant au moins la moitié du temps et la personne n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans les symptômes.
- C. Les critères pour un épisode dépressif caractérisé, maniaque ou hypomaniaque n'ont jamais été réunis.
- D. Les symptômes du critère A ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique.
- E. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament) ou à une autre affection médicale (p. ex. hyperthyroïdie).
- F. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Annexe 4 : Critères diagnostiques de l'« autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié » selon le DSM-5 (1)

Autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié

296.89 (F31.89)

Cette catégorie correspond à des tableaux cliniques dans lesquels des symptômes caractéristiques d'un trouble bipolaire ou apparenté sont à l'origine d'une détresse cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants mais sans répondre entièrement aux critères d'un trouble appartenant à la classe diagnostique des troubles bipolaires et apparentés. La catégorie d'autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié est utilisée dans des situations où le clinicien décide de communiquer la raison particulière pour laquelle les critères d'un trouble bipolaire ou apparenté ne sont pas réunis. Cela est fait en notant « autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié » suivi de la raison spécifique (p. ex. « cyclothymie de courte durée »).

Exemples de tableaux cliniques qui peuvent être spécifiés en utilisant la désignation « autre spécifié » :

1. **Épisodes hypomaniaques de courte durée (2-3 jours) et épisodes dépressifs caractérisés** : Antécédents sur la vie entière d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs caractérisés chez des personnes n'ayant jamais présenté un tableau clinique répondant entièrement aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque mais qui ont vécu au moins deux épisodes hypomaniaques de courte durée réunissant les critères symptomatiques d'un épisode hypomaniaque mais pendant 2-3 jours seulement. Il n'y a pas de chevauchement temporel entre les épisodes de symptômes hypomaniaques et les épisodes dépressifs caractérisés, de sorte que la perturbation ne répond pas aux critères d'un épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques mixtes.
2. **Épisodes hypomaniaques avec insuffisamment de symptômes et épisodes dépressifs caractérisés** : Antécédents sur la vie entière d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs caractérisés chez des personnes n'ayant jamais présenté un tableau clinique répondant entièrement aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque mais ayant vécu un ou plusieurs épisodes hypomaniaques ne répondant pas entièrement aux critères symptomatiques d'un épisode hypomaniaque (c.-à-d. au moins 4 jours consécutifs avec une humeur élevée et un ou deux des autres symptômes d'un épisode hypomaniaque, ou une humeur irritable et deux ou trois autres symptômes d'un épisode hypomaniaque). Il n'y a pas de chevauchement temporel entre les symptômes hypomaniaques et les épisodes dépressifs caractérisés, de sorte que la perturbation ne répond pas aux critères d'un épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques mixtes.
3. **Épisode hypomaniaque sans antécédent d'épisode dépressif caractérisé** : Un ou plusieurs épisodes hypomaniaques chez un sujet dont le tableau clinique n'a jamais répondu entièrement aux critères symptomatiques d'un épisode dépressif caractérisé ou d'un épisode maniaque. Chez un sujet ayant un diagnostic établi de trouble dépressif persistant (dysthymie), les deux diagnostics peuvent être portés simultanément durant la période où le patient répond aux critères d'un épisode hypomaniaque.
4. **Cyclothymie de courte durée (moins de 24 mois)** : Épisodes multiples de symptômes hypomaniaques ne répondant pas aux critères d'un épisode hypomaniaque et épisodes multiples de symptômes dépressifs ne répondant pas aux critères d'un épisode dépressif caractérisé persistant pendant une période inférieure à 24 mois (moins de 12 mois pour un enfant ou un adolescent) chez une personne dont le tableau clinique n'a jamais répondu entièrement aux critères symptomatiques d'un épisode dépressif caractérisé, maniaque ou hypomaniaque et qui ne répond aux critères d'aucun trouble psychotique. Durant l'évolution du trouble, les symptômes hypomaniaques ou dépressifs sont présents pendant plus de la moitié du temps, la personne n'a jamais été asymptomatique pendant une période supérieure à 2 mois consécutifs et les symptômes sont à l'origine d'une détresse cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement.

Annexe 5 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire ou apparenté non spécifié selon le DSM-5 (1)

Trouble bipolaire ou apparenté non spécifié

296.80 (F31.9)

Cette catégorie correspond à des tableaux cliniques dans lesquels des symptômes caractéristiques d'un trouble bipolaire ou apparenté sont à l'origine d'une détresse cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants mais sans répondre entièrement aux critères d'un trouble appartenant à la classe diagnostique des troubles bipolaires et apparentés. La catégorie des troubles bipolaires et apparentés non spécifiés est utilisée dans des situations où le clinicien décide de *ne pas* communiquer la raison particulière pour laquelle les critères d'un trouble bipolaire ou apparenté ne sont pas réunis, et inclut des situations où l'on n'a pas assez d'informations pour poser un diagnostic plus spécifique (p. ex. en service d'urgence).

Annexe 6 : Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale–Prospective (BPSS-P), Correll et al. (104)

Mania Symptom Index

0 Absent	1 Questionably present	2 Mild	3 Moderate	4 Moderately severe	5 Severe	6 Extreme
-------------	------------------------------	-----------	---------------	---------------------------	-------------	--------------

I. Mania Symptom Index

	0	1	2	3	4	5	6	<u>Onset</u>	<u>Worsening*</u>
M1. Mood elevation (p. 11)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M2. Irritability (p. 12)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M3. Inflated self-esteem/grandiosity (p. 13)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M4. Decreased need for sleep (p. 14)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M5. Overtalkativeness (p. 15)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M6. Racing thoughts/flight of ideas (p. 16)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M7. Distractibility (p. 17)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M8. Increased energy/goal-directed activity (p. 18)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M9. Increased psychomotor activity (p. 19)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____
M10. Reckless or dangerous behavior (p. 20)	0	1	2	3	4	5	6	_____	_____

Depression Symptom Index and General Symptom Index

0 Absent	1 Questionably present	2 Mild	3 Moderate	4 Moderately severe	5 Severe	6 Extreme
-------------	------------------------------	-----------	---------------	---------------------------	-------------	--------------

II. Depression Symptom Index

	0	1	2	3	4	5	6	<u>Onset</u>
D1. Depressed mood (p. 21)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D2. Anhedonia (p. 22)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D3. Decreased appetite (p. 23)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D4. Increased appetite (p. 24)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D5. Insomnia (p. 25)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D6. Hypersomnia (p. 26)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D7. Decreased psychomotor activity (p. 27)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D8. Decreased energy (p. 28)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D9. Worthlessness/guilt (p. 29)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D10. Decreased concentration (p. 30)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D11. Indecision (p. 31)	0	1	2	3	4	5	6	_____
D12. Suicidality (p. 32)	0	1	2	3	4	5	6	_____

III. General Symptom Index

	0	1	2	3	4	5	6	<u>Onset</u>
G1. Mood lability (p. 33)	0	1	2	3	4	5	6	_____
G2. Oppositionality (p. 34)	0	1	2	3	4	5	6	_____
G3. Anger/aggressiveness (p. 35)	0	1	2	3	4	5	6	_____
G4. Anxiety (p. 36)	0	1	2	3	4	5	6	_____
G5. Self-injurious behavior (p. 37)	0	1	2	3	4	5	6	_____
G6. Obsessions and compulsions (p. 38)	0	1	2	3	4	5	6	_____
G7. Positive psychotic symptoms (p. 39)**	0	1	2	3	4	5	6	_____
G8. Negative psychotic symptoms (p. 40)**	0	1	2	3	4	5	6	_____
G9. Disorganized psychotic symptoms (p. 41)**	0	1	2	3	4	5	6	_____

*Worsening: Record most recent date when a symptom currently rated 3–5 experienced an increase in intensity by at least one rating point.

**Optional items: rate only if not also using the SIPS/SOPS or CAARMS for a more detailed assessment of prodromal psychotic symptoms.

CAARMS = Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; SIPS = Structured Interview for Prodromal Syndromes; SOPS = Scale of Prodromal Symptoms.

Annexe 7 : Bipolar Prodrome Symptom Scale-Abbreviated Screen for Patients (BPSS-AS-P), Van Meter et al. (113)

Pt. #. _____ Date _____ Office ID # _____

The following screen contains statements that might or might not relate to your personal experiences. We are asking you about the presence and impact of these experiences, as well as about how often they occur. Please focus on the last year.

Within the past year:	<u>Severity</u> : How much has the experience had a <u>positive or negative</u> impact on your functioning?						<u>Frequency</u> : How often has the experience occurred in the past year?					
Please read each statement carefully and circle the answer that BEST describes your experiences IN THE PAST YEAR. Please complete each part of this questionnaire.	Not at all	Yes, no impact	Yes, little impact	Yes, some impact	Yes, a lot impact	Yes, severe impact	Not at all	A few times/year	About once /month	About once /week	About 50% of the time	Almost all the time
1. I have felt <u>unusually</u> upbeat, super-happy, or like on top of the world; or got really silly or goofy.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
2. I have felt particularly cranky, grouchy, or irritable, or got easily annoyed, or blew up at people.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
3. I have felt better than others, or particularly gifted or talented, or made very ambitious plans	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
4. I have had times when I needed much less sleep than usual <u>and</u> was still <u>fully rested and energetic</u> , (i.e. I did <u>not</u> need to take a nap or go to bed early on the following day)?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
5. I have been particularly talkative, spoke very rapidly or very loudly, or was difficult to interrupt.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
6. I felt that my ideas come and go unusually easy and fast, that I am changing topics quickly, or that my mind is racing.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
7. I felt <u>unusually</u> easily distracted by things around me, or needed more time than I usually do to complete tasks due to distractibility.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
8. I felt <u>unusually</u> energetic or motivated, got things done more easily or faster, or got involved in more activities than usual.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
9. I felt <u>unusually</u> restless or fidgety, could not sit still, or had to pace.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
10. I either felt the urge to do things that could potentially be dangerous, or was involved in or actively sought out risky activities.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
11. I felt that my mood changed a great deal from one moment or one day to the other (happy, sad or irritable), or that my mood goes up and down for no apparent reason.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5

Annexe 8 : Research Domain Criteria (RDoC), Insel et al. (197)

	<i>Unit of Analysis</i>							
	Gene	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report	Paradigms
Domain (Construct)								
Negative Valence Systems								
Acute threat								
Potential threat								
Sustained threat								
Loss								
Frustrative nonreward								
Positive Valence Systems								
Approach motivation								
Initial responsiveness to reward								
Sustained responsiveness to reward								
Reward learning								
Habit								
Cognitive Systems								
Attention								
Perception								
Declarative memory								
Language behavior								
Cognitive control								
Working memory								
Systems for Social Processes								
Affiliation and attachment								
Social communication								
Perception and understanding of self								
Perception and understanding of others								
Arousal and Regulatory Systems								
Arousal								
Circadian rhythms								
Sleep and wakefulness								

TITRE DE LA THESE : IDENTIFICATION DES SUJETS A RISQUE ET INTERVENTION PRECOCE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

AUTEUR : CHARLENE ROGER

RESUME :

La recherche sur les stades précoces du trouble bipolaire a bénéficié des travaux réalisés dans le domaine des troubles psychotiques. En effet, le développement des critères de « ultra-haut risque » pour la psychose, il y a plus de 20 ans, a créé un nouveau paradigme de détection et d'intervention précoces en psychiatrie.

L'apparition progressive du trouble bipolaire justifie l'importance de la détection et de l'intervention précoces chez les sujets à haut risque de développer ce trouble. Des preuves de plus en plus nombreuses soutiennent l'existence d'une phase prodromique précédant l'apparition d'un trouble bipolaire constitué, permettant une détection précoce et l'instauration de mesures, principalement non médicamenteuses, visant à prévenir la progression du trouble ou à en atténuer la sévérité.

Dans le domaine des troubles psychotiques ou des troubles bipolaires, les recherches ont souligné la nature aspécifique et comorbide de la symptomatologie émergente, ainsi que la capacité des stades précoces à évoluer vers des troubles psychiatriques différents. Ces résultats suggèrent l'adoption d'une vision plus large, transdiagnostique, dans les stratégies de détection et d'intervention précoces.

Les trois quarts des pathologies psychiatriques apparaissent entre l'adolescence et le début de l'âge adulte, période critique de développement et de vulnérabilité, ce qui souligne l'importance des soins d'intervention précoce pour diminuer l'impact individuel et sociétal des troubles psychiques. Les nouvelles approches transdiagnostiques sont développées avec l'objectif d'améliorer les soins pour les jeunes à risque de développer un trouble psychiatrique.

MOTS-CLES : TROUBLE BIPOLAIRE – SYMPTOMES PRODROMIQUES – DIAGNOSTIC PRECOCE – INTERVENTION PRECOCE – APPRECIATION DES RISQUES – PRISE EN CHARGE PERSONNALISEE DU PATIENT