

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4330

Caractéristiques socio- démographiques et cliniques du trouble bipolaire avec épisode(s) mixte(s) selon les définitions du DSM-5

(Socio-demographic and clinical characteristics of bipolar disorder with mixed episode(s) according to DSM-5 definitions)

Etudiant

Grégory Vicario

Tuteur

Prof. Martin Preisig
Dpt de Psychiatrie, CHUV

Co-tuteur

Dr. Caroline Vandeleur
Dpt de Psychiatrie, CHUV

Expert

Prof. Philippe Conus
Dpt de Psychiatrie, CHUV

Résumé

La mixité des symptômes maniaques et dépressifs lors d'épisodes à caractère principalement maniaque ou dépressif est postulée comme étant un facteur de gravité et de chronicité des troubles bipolaires (TB). Cependant, la littérature sur le rôle de la mixité des TB est encore contradictoire. Il est important de savoir si le TB mixte se différencie du TB non-mixte pour éventuellement constituer un sous-type à part, afin de mieux déterminer ses causes, conséquences et traitements adéquats à l'avenir. Le but de ce travail est de 1) déterminer la fréquence et la forme des symptômes mixtes durant les épisodes maniaques ou dépressifs au cours d'un TB, 2) observer l'association éventuelle de facteurs démographiques avec l'apparition de symptômes mixtes durant le TB, 3) déterminer l'association entre l'apparition de symptômes mixtes durant le TB et l'apparition de troubles psychiatriques comorbides et 4) déterminer l'évolution et les caractéristiques cliniques dans les épisodes mixtes et purs.

Méthode : Un échantillon de 227 patients bipolaires (BP) de type I ou II diagnostiqués selon le DSM-5 provenant d'une grande étude familiale a été étudié. Tous les participants ont reçu un diagnostic final « de la meilleure estimation » à partir d'entretiens directs, d'anamnèses familiales et de dossiers médicaux. La mixité des symptômes a été déterminée à partir de listes de symptômes maniaques et dépressifs cotés simultanément lors de l'entretien direct avec la DIGS (Diagnostic Interview of Genetic Studies) qui a été réalisée par un(e) psychologue expérimenté(e).

Résultats: Les épisodes mixtes sont survenus chez 35.2% des BP, dont 24.2% au cours d'une dépression, et 11.1 % au cours d'un épisode maniaque. Au niveau démographique, les BP mixtes avaient un niveau socio-économique plus bas que les BP non mixtes. Concernant les comorbidités, les BP mixtes avaient plus d'anxiété de séparation, de troubles avec déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et de troubles du comportement durant l'enfance que les BP non mixtes. Dans l'évolution et les caractéristiques cliniques des épisodes, les BP mixtes avaient plus d'histoire de tentative(s) de suicide, d'épisodes dépressifs comme épisodes actuels, ont moins souvent reçus d'agents antimaniaques et ont eu les plus mauvais scores de fonctionnement enregistrés sur la vie. Dans l'expression des symptômes maniaques, les BP avec états mixtes présentaient plus de problèmes de concentration, mais moins de diminution du sommeil et moins d'idées de grandeur que les BP non mixtes.

Conclusion: Le trouble BP mixte et non-mixte se différencie sur plusieurs aspects dans ce travail. Ce travail permettra de rendre attentif les praticiens à l'importance de dépister et identifier les états mixtes chez des patients présentant un TB afin d'effectuer une prévention adéquate relative au risque suicidaire, plus fortement présent chez cette catégorie de patients. Au niveau du traitement, l'association des états mixtes avec des troubles apparaissant pendant l'enfance incitera les professionnels de la santé à mieux investiguer cette période de la vie. La baisse de concentration donne quelques pistes sur les éléments principaux à considérer dans le paysage clinique des troubles de l'humeur chez le patient BP mixte lors de son évaluation, ainsi que sur le traitement à offrir. Evaluer le risque de développer un TB mixte chez les membres du 1^{er} degré de la famille de patients BP mixte serait utile pour mieux comprendre l'origine de la mixité en tant que sous-type éventuel dans le TB.

Mots-clés : bipolar*, mania, hypomania, depress*, mixed features, DSM-5

1. Introduction

Dans le spectre des troubles de l'humeur, les troubles bipolaires (TB) sont connus pour leurs effets néfastes sur les rapports sociaux, économiques et favorisant des comorbidités comme les addictions(1). Ces troubles sont souvent mal diagnostiqués et le retard diagnostic associé à la récurrence des épisodes génère une chronicité des troubles qui se répercute sur la qualité de vie(2). Le trouble bipolaire est aujourd'hui considéré comme un trouble hétérogène, les sous-types I et II définis dans les catégorisations diagnostiques officielles en sont un exemple. Des études ont suggéré en plus que la mixité des symptômes maniaques et dépressifs lors d'épisodes à caractère principalement maniaque ou dépressif est un facteur de gravité et de chronicité des TB(1,2). Cependant, la littérature sur ce sujet est encore largement contradictoire et il est important de savoir si le TB mixte se différencie du TB non-mixte pour éventuellement constituer un sous-type à part des TB. La mise en évidence d'un éventuel sous-type permettrait de mieux comprendre l'hétérogénéité du TB et de mieux définir ses causes, conséquences et possibles traitements.

1.1. Définition du trouble bipolaire I, II et mixte

Selon le DSM-5, le TB I se caractérise par au moins un épisode maniaque (EM) survenu au cours de la vie, éventuellement précédé ou suivi par un épisode dépressif majeur (EDM) ou une hypomanie. La présence d'un EM seul suffit au diagnostic, même si un EDM est fréquent dans le TB I. Dans le TB II, un épisode hypomaniaque et un EDM présent ou passé doivent être rencontrés. La définition des EM, EH et EDM est présentée dans les tableaux annexes 1 à 3 (voir annexes). Les états mixtes se définissent comme des symptômes dépressifs et maniaques présents dans le même épisode (3). Il s'agit soit d'EM associés à des symptômes dépressifs, soit d'EDM associés à des symptômes maniaques(4). La définition des états mixtes dans le TB I, II selon le DSM-5 est décrite dans le tableau annexe 4 (voir annexes) (5).

1.2. Problèmes de classification entre DSM-IV-TR et DSM-5

Actuellement, un problème de consensus subsiste dans la définition de la mixité dans les TB malgré la nouvelle classification du DSM-5(3). Les nouveaux critères diagnostiques sont moins rigides que ceux du DSM-IV-TR, qui définissent la mixité comme l'ensemble des critères de l'EM et de l'EDM dans le même épisode, chaque jour pendant ≥ 1 semaine(5). Une prévalence augmentée de TB mixtes diagnostiqués avec les critères du DSM-5 versus DSM-IV-TR a été observée(6). Pourtant, la définition de la mixité du DSM-5 ne prend pas en compte l'anxiété(7,8), l'agitation psychomotrice, l'irritabilité et l'inattention(9), alors que plusieurs études ont montré une association forte entre ces symptômes et les états mixtes(10–14). L'absence d'uniformité dans l'évaluation clinique des états mixtes(15) a

donné lieu à l'élaboration de plusieurs échelles (Cavanagh et al. et Henry et al.)(16,17) et plusieurs entretiens diagnostiques prennent en compte les critères de mixité (Mini International Neuropsychiatric Interview, Structured Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders, Affective Disorders Evaluation) dont la DIGS, Diagnostic Interview for Genetic Studies, utilisée dans sa version française dans cette étude(18). L'évaluation sous forme d'entretien est de qualité supérieure aux échelles car celle-ci est réalisée par un psychiatre ou un psychologue assermenté qui apporte une appréciation clinique qui s'ajoute aux questions posées au patient.

1.3. Fréquence et forme des symptômes

La prévalence au cours de la vie des troubles BP I et II dans la population générale est de 1% et 0.8% respectivement selon notre étude lausannoise de 3719 personnes évalués à l'aide de la DIGS (19). Ces chiffres confirment ceux de la plupart des études dans la population générale. Une revue de littérature entre 2011 à 2015 de la base de données MEDLINE(20) indique que le taux d'épisodes avec caractéristiques mixtes dans les épisodes hypomaniaques/maniaques (EH, EM) varie entre 4.3%(21) et 58.6%(22), et le taux d'épisodes avec caractéristiques mixtes dans les épisodes dépressifs majeurs (EDM) varie entre 3.9%(6) et 34% chez les bipolaires I(24) selon le DSM-5. L'intervalle statistique important s'explique par l'analyse *post hoc* d'études dont le design n'a pas été prévu pour définir la fréquence de la mixité dans le TB(21), par le choix des instruments d'évaluation, de la variété des critères diagnostiques plus ou moins larges utilisés, et par les caractéristiques de l'échantillon. Young et al. dans une étude prospective clinique avec entretien et auto-questionnaire montre un taux des caractéristiques mixtes définies par le DSM-5 dans un EM de 34% chez des patients bipolaires I (14) ainsi qu'un taux de 20.4% dans une autre étude transversale de 982 patients incluant 255 BP I évalués à l'aide d'entretiens et d'échelles(24). Dans un EDM, ce taux s'élève à 34% chez les bipolaires I(24). Chez les bipolaires II, la mixité est rencontrée dans un EM/EH à un taux de 5.1% et dans un EDM de 33.8% chez des patients bipolaires II selon la même étude(24), alors que seulement 7.6% des EDM sont mixtes dans une étude de 217 bipolaires II(23). Cependant, ces résultats sont à relativiser car les critères diagnostiques de la mixité incluent des patients évalués à l'aide d'échelles, sans avoir l'appréciation clinique que l'on retrouve dans l'entretien diagnostique. Une autre étude clinique rétrospective des dossiers médicaux de 331 BP (type I et II selon le DSM-IV-TR) âgés de 15 à 75 ans montre un taux d'épisodes mixtes (selon le DSM-5) de 19.6%, dont 15.7% sont des EM mixtes, et 3.9% des EDM mixtes contre 6% de mixité au total selon la classification du DSM-IV-TR(6).

1.4. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques peuvent varier entre les sujets à épisodes mixtes versus ceux avec des épisodes de manie pure, mais pas toujours. A propos du sexe, du niveau d'éducation, de l'état civil et de la profession, une étude rétrospective de dossier médicaux et échelles de 169 BP I selon le DSM-IV et une autre de McIntyre et al. transversale de 255 BP I et 154 BP II à l'aide d'échelles (excepté pour la profession) n'observent pas de différences significatives entre les TB I(24,25) et TB II(26) mixtes versus purs. Pourtant dans la même étude, McIntyre et al. trouvent que les EDM mixtes sont plus prévalents chez des sujets au chômage ou chez des personnes à l'aide sociale que les EDM purs (51.9% vs 46.5%, $p < 0.002$), et le pourcentage de patients employés est moindre chez les EDM mixtes versus purs (33.8% vs 41.4%, $p < 0.002$)(24). Goldberg et al. à l'aide d'entretiens et d'échelles ont observé une prévalence augmentée d'EDM mixtes chez les hommes versus femmes au sein de patients avec TB I et II selon le DSM-IV(27), alors que Miller et al. dans une étude prospective de 681 BP I et 187 BP II selon le DSM-IV évalués avec une échelle et un entretien ont constaté au contraire une probabilité augmentée chez les femmes BP avec EDM de développer des épisodes mixtes selon le DSM-5 par rapport aux hommes (40.7% vs 34.4%)(28). Dans une étude clinique de 134 BP I selon le DSM-IV, le niveau professionnel et le niveau socio-économique évalué par entretien structuré est plus bas chez les patients avec EM mixtes versus EM purs($p < 0.001$ et $p = 0.04$ respectivement)(29).

D'après ce qui précède, on constate que peu de caractéristiques démographiques comme le chômage, l'aide sociale, et un niveau professionnel et socio-économique plus bas sont propres aux BP mixtes, et l'association entre le sexe et l'épisode mixte est sujet à des controverses. Cependant, la plupart des études sont cliniques, parfois avec un échantillon restreint, et peu d'études dans la population générale ont été réalisées.

1.5. Comorbidités

L'abus de substances est courant dans les TB mixtes selon Goldberg et al. (2009)(27) et plus prévalent dans les EDM mixtes et les EH/EM mixtes par rapport aux épisodes purs selon McIntyre chez 255 BP I et 154 BP II (p corrigée < 0.002)(24), même si une étude prospective de 120 BP I selon le DSM-III-R ne constate aucune différence significative ($p = 0.071$)(30), ni dans une autre étude rétrospective de 169 BP I selon le DSM-IV-TR avec mixité selon le DSM-5 évalué à l'aide d'échelles ($p = 0.39$)(25). Une prévalence augmentée de traitement antidépresseur 6 mois avant l'épisode actuel chez des BP mixtes avec uniquement antécédents d'épisodes mixtes a été observée par rapport à des BP purs ($p < 0.002$)(29). Par contraste, McIntyre et al. ne trouvent aucune différence significative de BMI (body mass index), diabète de type 2, maladies auto-immunes ou polymorbidités chez les états mixtes versus purs (p corrigée > 1.0)(24). Selon la même étude, il n'y a pas une

augmentation significative des comorbidités psychiatriques au cours de la vie chez les BP avec EH/EM mixtes versus purs ou versus les EDM mixtes (p corrigée > 0.1)(24), ni chez 114 BP I et II selon le DSM-IV avec EDM mixtes versus EDM purs (comorbidités de l'axe I : $p=0.43$, de l'axe II : $p=0.08$, abus ou dépendances aux substances psychoactives : $p=0.79$) évalués et suivis une année avec entretien et échelles(26). Reinares et al. ne trouvent pas une augmentation significative de troubles de la personnalité chez 169 BP I mixtes vs purs ($p=0.071$). Reinares et al. ont observé un suivi sans différences significatives du score de fonctionnement psychosocial (FAST) chez les patients avec EM mixtes versus purs ($p=0.085$), et également non significatif en termes de jours-arrêt de travail ($p=0.059$)(25). En résumé, les comorbidités sont plus fortement liées à l'épisode mixte que non mixte. Cependant, la nature de celles-ci n'est pas bien définie, la plupart des comorbidités étant controversées selon les études, certaines ne disposant pas d'évaluation standardisée des comorbidités, d'une autre classification que le DSM-5, de l'utilisation d'échelles ou d'une taille d'échantillon trop réduite. Il s'agit principalement d'abus de substances et de la prise d'antidépresseurs. Les autres comorbidités psychiatriques ou physiques ne sont pas plus représentées, mais la validité de ces résultats est limitée en raison de la taille des échantillons, de la mixité évaluée selon le DSM-IV-TR, et de l'utilisation d'échelles plutôt que d'interviews diagnostiques.

1.6. Evolution et caractéristiques cliniques

L'âge d'initiation des TB mixtes est plus précoce que les TB purs dans des études cliniques rétrospectives de dossiers médicaux, prospectives avec des entretiens structurés ou des échelles (4,17–20). Une étude transversale de population de 1380 bipolaires (BP) I ou II avec EDM selon le DSM-IV avec entretien structuré et échelles par Goldberg et al. a montré un début plus précoce des TB chez un patient ayant un EDM à caractéristiques mixtes par rapport à un EDM pur(27). Par opposition, une étude rétrospective clinique ne trouve pas de différence dans l'âge d'initiation entre des BP avec EM purs versus mixtes (selon le DSM-5) chez 169 BP I (DSM-IV), cependant les TB mixtes ont plus d'épisodes au début de la maladie versus les TB purs(25).

Selon l'étude rétrospective de Shim et al., le pourcentage de rémission inter épisodes chez 147 BP I suivi pendant 12 mois avec 57 EM pur, 67 EM partiellement mixte (PM =1-2 symptômes) et 23 EM mixte (Mx=3 symptômes ou plus) est plus bas dans le groupe EM mixtes (69%) que dans le groupe EM pur (87.7%), mais pas significatif ($p=0.1$)(31). En effet, une autre étude clinique de Reinares et al. a suivi pendant 6 mois 169 BP I selon le DSM-IV à l'aide d'échelles et montre une durée de rémission des symptômes égale entre les EM mixtes (selon le DSM-5) et les EM purs. Egalement à 1 mois de suivi, on n'observe pas de différence significative dans le score de rémission entre EM mixte et purs. On constate un

pourcentage plus élevé de patients avec EM purs ayant eu un EM comme premier épisode (56.9% vs 32.6%), alors que les patients avec EM mixte ont plutôt eu un EDM (65.2% vs 42.3%), un épisode mixte étant peu fréquent comme premier épisode (EM mixtes 2.2%, EM pur 0.8%)(25). Une étude de population par Kessing et al. chez 857 femmes et 763 hommes BP selon le CIM-10 indique que la prévalence des épisodes mixtes sur 10 épisodes bipolaires consécutifs augmente avec le nombre d'épisodes chez la femme (6.7% au 1^{er} épisode vs 18.2% au 10^{ème} épisode). Un risque augmenté de développer un futur épisode mixte lors d'un épisode mixte actuel versus un épisode pur a aussi été observé, indépendamment du sexe (74.5% vs 2.2%, OD=150) (32) Une étude longitudinale de Baldessarini et al. ayant suivi pendant 2 ans 247 patients BP I a aussi montré lors d'un premier épisode mixte versus premier EM pur un risque augmenté de développer un futur épisode mixte (12x plus élevé si premier épisode mixte, $p < 0.0001$), une plus grande morbidité psychiatrique (EM, EH, 6.5x plus d'EDM ($p < 0.0001$), épisode mixte, dysphorie, dysthymie (69% de plus, $p = 0.03$)) lors d'un premier épisode mixte versus pur (1.59x plus élevé, $p < 0.0001$) et donc une évolution clinique plus défavorable au cours du temps chez les patients mixtes versus non mixtes(33). La morbidité plus importante de l'axe I lors d'antécédents d'épisodes mixtes a été étayée par une autre étude clinique de Pacchiarotti et al. avec entretiens et échelles de 134 BP I avec histoire d'épisodes mixtes et non mixtes (MIX) vs mixtes seul (PMIX) vs purs ($p = 0.018$)(29); les BP I PMIX ont plus d'épisodes dépressifs majeurs vs pur ($p < 0.006$), les PMIX ont plus d'états mixtes vs les MIX ($p < 0.001$), mais pas de différence de nombre d'EM entre les MIX et les purs(29). De plus, on note chez les BP I mixtes un nombre total d'épisodes plus important ($p = 0.027$)(25), d'EH ($p = 0.01$)(29), de cycles rapides ($p = 0.035$)(25) que chez les BP I purs. Par contraste, le nombre d'EDM, d'EM et la longueur d'un épisode chez les BP I et II mixtes versus purs n'est pas plus élevé selon Mazza et al.(26). Dans la même étude, Mazza et al. n'ont pas observé de différences entre 114 BP I et II avec EDM mixtes versus purs concernant le score EGF (Evaluation Globale du Fonctionnement)($p = 0.8$)(26).

En résumé, l'évolution clinique des TB chez les sujets mixtes est plus défavorable et se caractérise par un début précoce, souvent un EDM comme premier épisode, une plus grande morbidité psychiatrique de l'Axe I si le premier épisode est mixte. Un plus grand nombre d'épisodes, de cycles rapides et l'exposition à une récurrence beaucoup plus importante survient si l'épisode actuel est mixte ou s'il y a une histoire d'épisodes mixtes. En revanche, la longueur des épisodes, le pourcentage et la durée de rémission inter épisodes ne varient pas par rapport à des sujets ayant des épisodes non-mixtes. Parmi ces études, certaines ont un échantillon trop restreint de patients, et le recours à des entretiens diagnostiques n'est pas la règle, la plupart se basant sur des échelles ce qui limite leur

validité. De plus, dans l'évaluation clinique des patients la définition de la mixité selon le DSM-5 est encore trop rare.

Une mauvaise réponse au traitement est observée et synthétisée dans une méta-analyse chez les BP I lors d'un EM mixtes versus purs avec le lithium(34–36), même si d'autres n'observent pas de différence pour le lithium comparé au valproate et à la carbamazépine chez 120 BP I selon le DSM-III-R(37). De ce fait, rétrospectivement parmi 331 BP I, II et NOS un plus grand nombre de traitements, d'hospitalisations est observé chez les BP mixtes versus purs selon Shim et al. (2015), ainsi qu'un plus long séjour à l'hôpital chez les BP mixtes (MIX versus purs (PMIX, $p=0.013$)) selon Pacchiarotti et al. (2011)(29). Les états mixtes sont plus difficiles à contrôler, et un plus haut risque de tentatives de suicide (ratio de 1.49x chez les BP mixtes I ou II complets ($4 \geq$ symptômes dépressifs) vs purs (1.08-2.04 CI 95%) selon le DSM –IV)(27), et chez 1035 BP I évalués avec échelle et mixité selon le DSM-5, 54% des BP mixtes font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie, contre 26% des BP purs, $p<0.05$ (14). Cependant, McIntyre et al. n'ont pas observé de différence significative dans le nombre d'épisodes maniaques ou hypomaniaques au cours de la vie, dans le nombre d'hospitalisations, ou de tentatives de suicides des troubles mixtes par rapport aux troubles purs (p ajustée >1.0)(24). Les résultats de McIntyre et al. peuvent être sujets à des limitations d'interprétation en raison de l'utilisation d'une définition post-hoc des états mixtes plutôt que la définition du DSM-5, pas de différences entre BP I et II dans les groupes comparés, ainsi que l'hétérogénéité démographique importante et la petite taille des échantillons.

En bref, au niveau du traitement, les patients ayant des épisodes mixtes sont plus difficilement contrôlables, plus résistants à certains traitements pharmacologiques conventionnels des TB comme le lithium. Même si la littérature n'est pas unanime et peu profuse sur le sujet, certaines études avancent un plus grand nombre de traitements et d'hospitalisations, un séjour à l'hôpital plus long, ainsi qu'un risque plus élevé de tentatives de suicide.

Au niveau de la symptomatologie, selon Cassidy et al. (1998), chez 273 BP purs versus 43 BP mixtes selon le DSM-III-R, les EM mixtes comparés aux EM purs enregistrent plus de variations de l'humeur et d'irritabilité selon des échelles ($p<0.02$)(38), comme dans les EDM mixtes selon Goldberg et al. à l'aide d'échelles et d'entretiens ($p<0.0001$)(27) alors que les idées de grandeur, la diminution du sommeil et une logorrhée sont moins présents dans les EM mixtes(38). Parmi les BP mixtes, les principaux symptômes maniaques rencontrés dans un EDM mixte sont la fuite des idées, l'agitation psychomotrice et l'inattention. L'agitation psychomotrice et la fuite des idées sont fortement corrélées avec une mixité de 4 symptômes maniaques ou plus dans un EDM (0.33x, $p<0.0001$)(27). Selon une étude

prospective clinique de 1035 BP I purs et mixtes selon le DSM-5 avec échelle, la présence de symptômes dans un EM ou EDM comme l'irritabilité, l'anxiété et l'agitation psychomotrice(14) semble être caractéristique des états mixtes ($p < 0.05$). Une étude comparant 11 patients avec manie mixte et 10 avec dépression mixte selon le DSM-5 montre qu'au sein des symptômes maniaques l'agitation psychomotrice seule est plus prévalent chez les EM mixtes que les dépressions mixtes ($p < 0.05$), ainsi que l'agitation psychomotrice ou l'augmentation d'activités dirigées vers un but ($p < 0.001$) et l'augmentation de l'énergie ou du nombre d'activités ($p < 0.001$), alors que pour les symptômes dépressifs la fatigue/perte d'énergie est plus présente chez les EDM mixtes ($p < 0.05$)(39). L'anxiété est rencontrée aussi bien lors d'EDM purs que mixtes(40).

Au niveau clinique, les résultats varient donc selon les études, la taille des échantillons souvent réduite et l'évaluation utilisée. Peu de symptômes sont spécifiques aux états mixtes par rapport aux épisodes non-mixtes. Ces derniers se caractérisent plutôt par des idées de grandeur, une diminution du sommeil et une logorrhée. Dans l'EM et l'EDM mixte, on rencontre surtout l'inattention, l'agitation psychomotrice, l'irritabilité et l'anxiété, même si la présence de l'anxiété est controversée. On voit surtout une fuite des idées et une agitation psychomotrice dans l'EDM mixte sévère.

1.7. Traitement du trouble bipolaire mixte

Le traitement de base des TB mixtes reste les antiépileptiques, le lithium et les neuroleptiques atypiques. Les antidépresseurs ne sont pas utilisés lors de dépressions mixtes pour éviter une exacerbation des symptômes de manie et une augmentation de la suicidalité(3). Certaines études ont montré l'efficacité de l'électroconvulsivothérapie pour traiter les BP mixtes, diminuant la sévérité des symptômes maniaques ou dépressifs(41–44). Les neuroleptiques atypiques sont en train d'apparaître comme le traitement de choix pour les états mixtes(15).

1.8. Limitations des études antérieures

Par manque d'études utilisant les critères DSM-5 pour les TB mixtes suite à la sortie du DSM-5 en 2013, les résultats épidémiologiques variables de la littérature obtenus dans la prévalence des TB mixtes, les contradictions observées dans les caractéristiques démographiques (sexe, âge, état civil, niveau socio-économique, profession, chômage), dans les comorbidités (psychiatriques, somatiques, EGF) ainsi que dans l'évolution clinique des TB mixtes (durée de rémission des épisodes, fréquence des épisodes au cours de la vie, nombre d'hospitalisations), cette étude propose d'investiguer ces différents éléments pour apporter une analyse supplémentaire des troubles BP mixtes. De plus, la plupart ont recours à des échelles qui ont une validité limitée car les symptômes sont rapportés par le patient lui-

même sous forme de questionnaire, et il manque dans l'évaluation une appréciation clinique externe objective du patient comme dans les entretiens. Malheureusement, peu d'études utilisent des entretiens diagnostiques, et certains aspects des TB mixtes comme les caractéristiques démographiques ont peu été étudiés jusqu'à présent.

1.9. Objectifs du travail

Cette étude a donc pour but de 1) déterminer la fréquence et la forme des symptômes mixtes durant les EM ou EDM au cours d'un TB, 2) observer l'association éventuelle de facteurs démographiques comme l'âge, le sexe, l'état civil et le niveau socio-économique avec l'apparition de symptômes mixtes durant le TB, 3) déterminer l'association entre l'apparition de symptômes mixtes durant le TB et l'apparition de troubles psychiatriques comorbides et 4) déterminer l'évolution et les caractéristiques cliniques en termes d'âge de début du trouble, de fréquence d'épisode, EGF, nombre d'hospitalisations, type de traitement, nombre de tentatives de suicide, et types de symptômes dans les épisodes mixtes.

2. Méthodologie

2.1. Echantillon

Les données de la présente étude proviennent d'une étude familiale de patients psychiatriques présentant des troubles de l'humeur (bipolaires ou unipolaires) ou des troubles liés à l'utilisation des substances psychoactives, recrutés entre 1996 et 2004 dans les départements de Psychiatrie du CHUV et des HUG(45). Les sujets sélectionnés pour cette étude sont des patients bipolaires de type I ou de type II diagnostiqués selon le DSM-5 (maniacodépressifs) présentant ou non des symptômes mixtes, ainsi que les membres de famille adultes de premier degré des patients. Parmi les 227 patients sélectionnés, 182 sont des patients bipolaires de type I et 45 sont de type II, les deux échantillons ayant été regroupés dans l'étude pour augmenter le nombre d'épisodes mixtes comparé aux épisodes purs. L'échantillon comprend 58.6% de femmes, avec une moyenne d'âge de 41.6 ans (D.S. = 10.6 ans), la plupart sont de nationalité suisse (80.2%), 41.0% sont mariés, la même proportion exerce une activité professionnelle (40.7%), et certains ont même des postes de travail à responsabilité (8.9%). A l'opposé, le 26.0% des sujets sont à l'Assurance Invalidité (AI).

2.2. Récolte des données et procédure diagnostique

Tous les participants ont été interviewés par des psychologues assermentés et ayant bénéficié d'une formation intensive de 2 mois, filmés et supervisés par des psychologues expérimentés dans l'utilisation d'un entretien diagnostique validé, la DIGS (Diagnostic

Interview for Genetic Studies)(46). La version française de la DIGS (Leboyer et al.)(47) a montré une bonne validité inter-juge du diagnostic (hauts coefficients kappas), ainsi qu'une validité test-retest satisfaisante pour l'évaluation des principaux troubles psychiatriques de l'Axe I comme les troubles de l'humeur(18) et les abus et dépendances(48). En plus des troubles psychiatriques de l'Axe I évalués avec la DIGS, les patients ont également répondu à des auto-questionnaires avec des questions sur leurs traits de personnalité, les événements de vie, et le fonctionnement marital et familial. Les patients et les membres de la famille des patients (ceux ayant 15 ans ou plus) participant à l'étude ont fourni des informations sur chaque membre de leur famille lors d'entretiens basés sur le Family History-Research Diagnostic Criteria (FH-RDC)(49). La version française de la FH-RDC a été validée par la preuve d'une concordance entre plusieurs diagnostics basés sur des entretiens DIGS des membres de la famille et l'histoire familiale rapportée indirectement par le sujet interviewé ou par d'autres membres de la famille (50)(51)(52)(53). Dans une procédure de diagnostic final, nous avons utilisé les informations provenant de la DIGS, des anamnèses familiales et des dossiers médicaux pour arriver à poser « un diagnostic de la meilleure estimation » (best-estimate procedure)(54).

2.3. Analyse des données

L'analyse des données s'est concentrée sur les caractéristiques démographiques et les comorbidités des sujets présentant des épisodes bipolaires mixtes ou non mixtes, ainsi que sur les caractéristiques cliniques, l'évolution et la symptomatologie maniaque des épisodes. Premièrement, la distribution des caractéristiques démographiques selon le sous-type d'épisode mixte ou non mixte a été effectuée selon des tests du chi carré ou ANOVA, et la comparaison à l'aide de modèles de régression logistique pour les variables catégorielles, et de modèles de régression multiples pour les variables continues, respectivement. Chacun des modèles a été ajusté pour l'âge et le sexe du patient, excepté pour les analyses incluant l'âge et le sexe comme variable dépendante. Le niveau socio-économique a été calculé selon l'échelle de Hollingshead(55).

Deuxièmement, des tests du chi carré et des modèles de régression logistique ont été utilisés pour calculer la distribution et comparer des comorbidités selon le sous-type d'épisode. Les modèles ont été ajustés pour le sexe et l'âge, excepté pour l'anorexie mentale et le jeu pathologique où le sexe n'a pas été ajouté par absence d'hommes et de femmes, respectivement.

Troisièmement, la distribution et la comparaison des caractéristiques cliniques et de l'évolution ont été calculées selon le sous-type d'épisode. Les comparaisons ont été réalisées par des tests du chi carré ou ANOVA. Ensuite des modèles de régression logistique ou multiple ont été calculés selon les variables, avec ajustement pour l'âge et le

sexe. Un modèle de régression robuste a été utilisé pour la comparaison de l'âge d'initiation des troubles bipolaires et un modèle de régression de Poisson pour la comparaison du nombre d'épisodes maniaques/épisodes dépressifs majeurs à cause de données non normalement distribuées.

Quatrièmement, la comparaison de la symptomatologie maniaque selon le sous-type d'épisode a également été calculée selon des tests du chi carré et ensuite par des modèles de régression logistique, ajustés pour l'âge et le sexe. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistical Analysis System for Windows, version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

3. Résultats

3.1. Fréquence et forme des symptômes mixtes durant les EM ou EDM

Des épisodes bipolaires mixtes apparaissent chez 35.2% de nos patients bipolaires, dont 24.2% au cours d'un épisode dépressif majeur, et 11.1 % au cours d'un épisode maniaque. Un total de 64.8% de sujets n'ont pas eu d'épisodes mixtes. Pour la suite des analyses, les épisodes mixtes maniaques et dépressifs ont été regroupés pour des questions de puissance statistique (trop peu de sujets dans chaque groupe pour faire des analyses séparées).

3.2. Caractéristiques démographiques des bipolaires avec versus sans caractéristiques mixtes

Le tableau 1 montre la répartition des variables démographiques selon le sous-type mixte ou non mixte de l'épisode bipolaire, les odd's ratios étant ajustés pour l'âge et le sexe. On ne constate pas de différences entre les patients ayant des épisodes mixtes ou non mixtes pour le sexe, l'état civil, le bas niveau d'éducation (scolarité obligatoire uniquement), les bas revenus (moins de 50'000 CHF par année), l'exercice d'une profession libérale ou le statut de cadre, ou le fait d'avoir une activité professionnelle. En revanche, la moyenne d'âge est légèrement plus basse chez les patients présentant des épisodes mixtes (39.2 ans) que chez ceux ayant des épisodes non mixtes (42.9 ans). Dans le groupe des patients bipolaires mixtes, on rencontre moins de patients de nationalité suisse (72.5%) par rapport au groupe non mixte (84.4%). Enfin, les patients bipolaires mixtes ont un niveau socio-économique plus bas selon l'échelle de Hollingshead par rapport aux non mixtes. Par contre la proportion de patients bipolaires mixtes inscrits à l'assurance invalidité est moindre en comparaison avec les patients non mixtes.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques des bipolaires avec versus sans caractéristiques mixtes

	BP avec caractéristiques mixtes ¹ (EDM ou EM/EH) (N=80)		BP sans caractéristiques mixtes (N=147)
Caractéristiques sociodémographiques	% ou moyenne ^b	OR ^a /β ^{a,b} (95% C.I.)	% ou <i>moyenne</i> ^b
Sexe, (femme) %	52.5	0.65 (0.37,1.14)	61.9
Âge, moyenne (D.S.)	<i>39.2 (10.0)</i>	-3.81* (-6.70,-0.91)	<i>42.9 (10.8)</i>
Marié(e), %	45.0	1.64 (0.91,2.96)	38.8
Nationalité suisse, %	72.5	0.48* (0.24,0.94)	84.4
SES, moyenne (D.S.) ^c	<i>3.0 (1.2)</i>	-0.35* (-0.66,-0.03)	<i>3.4 (1.1)</i>
Bas niveau d'éducation, % (scolarité obligatoire uniquement)	21.3	1.73 (0.84,3.59)	14.3
Bas Revenus, % (<50'000 CHF par année)	41.0	0.80 (0.45,1.44)	43.7
Cadre et professions libérales, %	7.5	0.86 (0.31, 2.37)	9.6
Activité professionnelle, %	43.8	1.18 (0.67,2.07)	39.0
Assurance Invalidité, %	15.0	0.42* (0.20,0.87)	32.0

BP = trouble bipolaire I ou II; EDM = épisode dépressif majeur; EM = épisode maniaque ; EH = Episode hypomaniaque ; SES = statut socio-économique; D.S = déviation standard; OR = odd's ratios; 95% C.I.: intervalle de confiance à 95%; CHF: Francs suisses.

¹ Selon le DSM-5 (3 symptômes mixtes ou plus);

^a ajusté pour l'âge et le sexe (excepté pour les analyses incluant le sexe et l'âge comme variable dépendante);

^b moyenne et distribution β *en italique*;

^c SES d'après l'échelle de Hollingshead.

***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05.

3.3. Comorbidités du trouble bipolaire avec versus sans caractéristiques mixtes

La distribution des comorbidités psychiatriques selon le sous-type d'épisode mixte ou non mixte est présentée dans le tableau 2. On ne rencontre pas de différences entre les deux groupes de patients pour la plupart des variables, excepté pour l'anxiété de séparation, qui semble plus représentée chez les bipolaires mixtes (25.7%) que les bipolaires non mixtes

(10.9%). Le TDAH (trouble avec déficit d'attention avec ou sans hyperactivité) est également plus présent chez les bipolaires mixtes (18.0%) par rapport aux bipolaires non mixtes (6.7%), tout comme les troubles du comportement durant l'enfance, rencontré chez 23.1% des bipolaires mixtes contre 8.8% des bipolaires non mixtes.

Tableau 2 : Comorbidités du trouble bipolaire avec versus sans caractéristiques mixtes

Comorbidités	BP avec caractéristiques mixtes ¹ (EDM ou EM/EH) (N=80)		BP sans caractéristiques mixtes (N=147)
	%	OR (95% C.I.) ^a	%
Agoraphobie, %	15.4	1.55 (0.68,3.57)	10.2
Phobie sociale, %	28.2	1.87 (0.96,3.66)	16.3
Anxiété généralisée, %	11.5	1.82 (0.70,4.72)	7.5
Trouble panique, %	8.8	2.69 (0.84,8.61)	4.1
Etat de stress post-traumatique, %	3.9	0.86 (0.20,3.82)	3.4
TOC, %	10.3	1.08 (0.42,2.77)	8.8
Anxiété de séparation, %	25.7	2.74** (1.30,5.78)	10.9
Trouble de la personnalité antisociale, %	11.6	2.77 (0.86,8.92)	3.4
Anorexie mentale ² , %	1.3	0.41 (0.05,3.78)	2.7
Boulimie, %	7.7	1.45 (0.48,4.38)	6.1
Abus d'alcool, %	38.0	1.39 (0.76,2.56)	29.3
Abus/dépendance de drogues illicites, %	32.9	1.64 (0.85,3.18)	19.1
Jeu pathologique ² , %	5.1	2.35 (0.50,11.00)	2.0
TDAH, %	18.0	2.47* (1.02,6.00)	6.7
Troubles du comportement durant l'enfance ³ , %	23.1	2.52* (1.13,5.64)	8.8

BP = trouble bipolaire I ou II; EDM = épisode dépressif majeur; EM = épisode maniaque ; EH = Episode hypomaniaque; OR = odd's ratios; 95% C.I. = intervalle de confiance à 95%; TOC = Trouble obsessionnel compulsif; TDAH = Trouble avec déficit d'attention avec ou sans hyperactivité;

¹selon le DSM-5 (3 symptômes mixtes ou plus); ^aajusté pour l'âge et le sexe;

²Non ajusté pour le sexe (absence d'hommes avec un diagnostic de "anorexie mentale", absence de femmes avec un diagnostic de "jeu pathologique")

³Troubles des conduites associés aux troubles oppositionnels avec provocation; ***p<0.001; **p<0.01;*p<0.05.

3.4. Evolution et caractéristiques cliniques du trouble bipolaire avec versus sans caractéristiques mixtes

Le tableau 3 met en évidence les caractéristiques cliniques et l'évolution des épisodes selon le sous-type mixte ou non mixte. Concernant l'évolution du trouble bipolaire, on ne trouve pas de différences significatives pour l'âge d'initiation (calculé à l'aide d'une régression robuste), le nombre d'épisodes maniaques ou dépressifs (calculé à l'aide d'une régression de Poisson), et le nombre de symptômes maniaques par épisode. Par contre, une histoire de tentative(s) de suicide semble significativement plus présente chez un bipolaire avec épisode mixte (61.6%) par rapport à un bipolaire avec épisode non mixte (38.1%). Concernant l'épisode actuel, on n'observe pas de différence de proportion entre les groupes pour un épisode maniaque comme épisode actuel, contrairement à l'épisode dépressif majeur comme épisode actuel, qui semble plus représenté chez les bipolaires mixtes (35.0%) que chez les bipolaires non mixtes (17.7%). L'Évaluation globale du fonctionnement (EGF) sur la vie et au moment de l'étude ne rencontre pas de différence entre les deux groupes, par contre, l'EGF avec le plus mauvais score sur la vie est plus bas chez les bipolaires avec épisodes mixtes que les bipolaires avec épisodes non mixtes.

Concernant le type de traitement reçu et le nombre d'hospitalisations, il n'y a pas de différence significative entre les groupes, sauf pour le traitement avec agents antimaniaques, qui est légèrement moins administré chez les patients bipolaires avec épisodes mixtes (63.2%) contre 78.3% des patients bipolaires avec épisodes non mixtes.

Tableau 3: Evolution et caractéristiques cliniques du trouble bipolaire avec versus sans caractéristiques mixtes

	BP avec caractéristiques mixtes ¹ (EDM ou EM/EH) (N=80)		BP sans caractéristiques mixtes (N=147)
Evolution et traitement du TB	%, <i>moyenne</i> ou <i>médiane</i>	OR ^a / $\beta^{a,b}$ (95%C.I.)	%, <i>moyenne</i> ou <i>médiane</i>
Âge d'initiation du BP, médiane	22.0	-2.09 ^c (-5.01, 0.84)	26.0
Nombre d'épisodes, (EM/EH) médiane	2.0	0.20 ^d (-0.12, 0.52)	2.0
Nombre d'épisodes, (EDM) médiane	2.0	0.25 ^d (-0.54, 0.05)	3.0
Episode actuel, (EM) %	21.3	1.57 (0.76, 3.23)	14.3

Episode actuel, (EDM) %	35.0	2.87** (1.45,5.53)	17.7
Nombre de symptômes maniaques ² , moyenne (D.S.)	5.1 (1.3)	-0.29 (-0.66,0.08)	5.3 (1.3)
Histoire de tentative(s) de suicide, %	61.6	3.00*** (1.68,5.53)	38.1
EGF vie, moyenne (D.S.)	58.3 (13.1)	-1.52 (-4.78,1.75)	60.2 (10.8)
EGF pire, moyenne (D.S.)	28.5 (10.8)	-2.84* (-5.52,-0.15)	31.0 (8.9)
EGF actuelle, moyenne (D.S.)	54.3 (15.9)	-3.93 (-8.07,0.21)	58.1 (14.0)
Traitement, (EM) %	71.8	1.31 (0.70,2.47)	68.6
Traitement, (EDM) %	93.8	1.36 (0.40,4.57)	93.9
Médicaments, (EM) %	62.2	1.04 (0.57,1.90)	63.5
Médicaments, (EDM) %	78.8	0.81 (0.36,1.869)	87.7
Antidépresseurs ³ , %	71.6	1.32 (0.67,2.58)	72.2
Sédatifs/hypnotiques/tranquillisants mineurs ⁴ , %	94.7	2.13 (0.68,6.75)	89.5
Antipsychotiques ⁵ , %	66.2	0.63 (0.34,1.17)	74.8
Agents antimaniaques ⁶ , %	63.2	0.48* (0.26,0.90)	78.3
Hospitalisations, %	88.8	0.84 (0.33,2.15)	91.8

BP = trouble bipolaire I ou II; EDM = épisode dépressif majeur; EM = épisode maniaque; EH = Episode hypomaniaque; OR = odd's ratios; 95% C.I. = intervalle de confiance à 95%; D.S = Déviation standard; EGF = score d'Evaluation Globale du Fonctionnement; EGF vie = Appréciation globale du score EGF sur toute la vie; EGF pire = Le plus bas score EGF coté; EGF actuelle = Le score EGF coté au moment de l'étude;

¹ selon le DSM-5 (3 symptômes mixtes ou plus);

² sans symptômes psychotiques;

³ Fluctine, Seropram, Deroxat, Zoloft, Floxyfral, Tofranil, Anafranil, Ludiomil, Tolvon, Novéril, Saroten, Aurorix;

⁴ Rohypnol, Lexotanil, Seresta, Temesta, Tranxilium, Valium, Halcion, Xanax, Dalmadorm, Dormicum, Stilnox, Buspar, Imovane;

⁵ Haldol, Nozinan, Entumine, Clopixol, Prazine, Melleril, Truxal, Neuleptil, Sedalande, Orap, Semap, Fluanxol, Risperdal, Piportil, Leponex;

⁶ Lithiofor, Quilonorm, Tegretol, Depakine;

^a ajusté pour l'âge et le sexe;

^b moyenne et distribution β en italique;

^c robust regression, β et 95%C.I.

^d poisson regression, β et 95%C.I.

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$.

La distribution des symptômes maniaques selon le sous-type mixte ou non mixte est présentée dans le tableau 4. On ne rencontre pas de différences significatives entre les groupes pour la plupart des symptômes. Cependant, les idées de grandeur, semblent moins présentes chez les bipolaires avec épisodes mixtes (47.4%) comparé au groupe non mixte (64.5%), ainsi que la diminution du sommeil, présent chez seulement 71.8% des bipolaires avec épisodes mixtes contre 86.2% des non mixtes. Pour finir, une diminution de la concentration semble significativement plus présente chez le groupe avec épisode mixte (84.6%) par rapport au groupe avec épisode non mixte (67.9%).

Tableau 4 : Symptômes maniaques du trouble bipolaire avec versus sans caractéristiques mixtes

Symptômes maniaques	BP avec caractéristiques mixtes ¹ (EDM ou EM/EH) (N=80)		BP sans caractéristiques mixtes (N=147)
	%	OR ^a (95% C.I.)	%
Humeur exaltée, %	88.6	0.43 (0.15,1.23)	94.9
Humeur irritable, %	68.4	1.51 (0.84,2.73)	58.4
Augmentation des activités, %	96.2	0.75 (0.16,3.52)	97.1
Logorrhée, %	83.5	0.60 (0.26,1.37)	89.9
Fuite des idées, %	78.5	0.81 (0.40,1.62)	81.0
Idées de grandeur, %	47.4	0.47* (0.27,0.84)	64.5
Diminution du sommeil, %	71.8	0.37** (0.18,0.76)	86.2
Diminution de la concentration, %	84.6	2.62** (1.27,5.42)	67.9
Augmentation des activités à hauts risques, %	60.8	1.13 (0.64,2.02)	57.7
Comportement provocateur, %	50.6	0.97 (0.55,1.72)	53.0
Excitation, %	45.5	1.09 (0.61,1.94)	45.0
Délires, %	29.9	0.84 (0.45,1.56)	32.1
Hallucinations, %	10.4	0.70 (0.28,1.73)	13.1

BP = trouble bipolaire I ou II; EDM = épisode dépressif majeur; EM = épisode maniaque; EH = Episode hypomaniaque; OR = odd's ratios; 95% C.I. = intervalle de confiance à 95%; D.S = Déviation standard;

¹ Selon le DSM-5 (3 symptômes mixtes ou plus);

^a ajusté pour l'âge et le sexe; ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05.

4. Discussion

Cette étude a mis en évidence la fréquence et la forme des symptômes mixtes durant les EM ou EDM au cours d'un TB, observé l'association éventuelle de facteurs démographiques avec l'apparition de symptômes mixtes durant les EM ou EDM, essayé de déterminer l'association entre l'apparition de symptômes mixtes durant les EM ou EDM et l'apparition de troubles psychiatriques comorbides, ainsi que l'évolution et les caractéristiques cliniques en termes de fréquence d'épisode, EGF, durée des épisodes, intervalle inter épisode, nombre d'hospitalisations, nombre de tentatives de suicide, et types de symptômes dans les épisodes mixtes.

4.1. Résultats principaux

Les épisodes mixtes sont présents chez 35.2% des bipolaires, dont 24.2% au cours d'un épisode dépressif majeur, et 11.1 % au cours d'un épisode maniaque. Au niveau démographique, les bipolaires avec caractéristiques mixtes sont moins représentés chez les patients de nationalité suisse, sont plus jeunes, ont tendance à être moins pris en charge par l'Assurance Invalidité (AI) et ont un niveau socio-économique plus bas que les bipolaires avec épisodes sans caractéristiques mixtes.

Concernant les comorbidités, les bipolaires mixtes ont plus d'anxiété de séparation, de trouble avec déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et de troubles du comportement durant l'enfance (troubles des conduites et troubles oppositionnels avec provocation) associés au trouble bipolaire que les bipolaires avec épisodes sans caractéristiques mixtes.

Dans l'évolution et les caractéristiques cliniques des épisodes, les bipolaires mixtes ont plus d'histoire de tentative(s) de suicide, d'EDM comme épisode actuel, reçoivent moins d'agents antimaniaques pour leur traitement (lithium, carbamazépine, valproate) et le plus mauvais score de l'EGF enregistré sur la vie est plus bas que chez les bipolaires avec épisodes sans caractéristiques mixtes.

Pour finir, dans l'expression des symptômes maniaques, les bipolaires avec états mixtes présentent cliniquement plus de diminution de la concentration, moins de diminution du sommeil et moins d'idées de grandeur que les bipolaires avec épisodes sans caractéristiques mixtes.

4.2. Comparaison des résultats

Les épisodes mixtes sont présents chez 35.2% des bipolaires de type I, dont 24.2% au cours d'un épisode dépressif majeur, et 11.1 % au cours d'un épisode maniaque. La prévalence chez les bipolaires s'inscrit dans celle de la littérature(32,56–58), même si d'autres études

obtiennent des résultats un peu différents(6,14,20,24) qui pourraient s'expliquer par une définition différente de la mixité, l'utilisation d'échelles comme outils d'évaluation des symptômes, ou une sélection différente des bipolaires avec une proportion déséquilibrée de bipolaires II par rapport aux bipolaires I lors de l'échantillonnage. La plupart des résultats démographiques de notre étude s'inscrivent dans la tendance observée dans la littérature(24–29). Le sexe, l'état civil, le bas niveau d'éducation, les bas revenus, l'activité en tant que cadre ou exerçant une profession libérale et l'activité professionnelle apparaissent comme non significatifs entre le groupe bipolaire mixte et le groupe avec épisodes sans caractéristiques mixtes. Cependant, le niveau professionnel, observé comme non significatif dans notre étude contraste avec un niveau professionnel plus bas associé aux patients ayant des épisodes mixtes observé dans la littérature(29). L'étude en question utilise des échelles pour l'évaluation clinique à l'admission, possède un échantillon plus réduit, et se base sur la définition du DSM-IV, plus restrictive que le DSM-5 et donc prenant en compte des patients plus sévèrement atteints sur le plan clinique. Comme il était attendu, le niveau socio-économique est plus bas chez les bipolaires mixtes par rapport aux bipolaires non mixtes, similaire à ce qui est observé dans la littérature(29). L'âge significativement plus bas chez les bipolaires mixtes au moment de l'étude par rapport aux bipolaires non mixtes peut être dû à de l'échantillonnage. Pour cette raison, nous avons ajusté tous les modèles pour les différences d'âge. A notre connaissance, l'observation de la nationalité suisse avec les troubles bipolaires mixtes ne possède pas d'étude de comparaison dans la littérature. Par contre, l'association négative entre la mixité et le recours à l'Assurance invalidité (AI) est à l'opposé de la tendance attendue(24). Cela pourrait s'expliquer par l'usage de définitions diagnostiques différentes de la mixité comme le DSM-5 car l'étude de comparaison dans la littérature définit la mixité à partir d'échelles diagnostiques incluant plus de symptômes mixtes que dans le DSM-5, et stratifie la sévérité dès 1 symptôme mixte. En tous les cas, nos sujets bipolaires avec épisodes mixtes sont plus jeunes et moins souvent suisses, ce qui suggère qu'ils ont peut-être moins recours à l'AI que les autres sujets bipolaires.

La présence de comorbidités chez les bipolaires mixtes dans notre étude confirme l'hypothèse suggérée par la littérature de l'association des comorbidités avec l'épisode mixte(24,27,29), même si de l'autre côté quelques études ne montre pas de comorbidités liées aux épisodes mixtes(25,26,30). Cependant, les comorbidités observées(24,27) et également contestées(25,30) en relation avec les épisodes mixtes dans la littérature comme l'abus de substances (alcool, drogues), ne sont pas significatives dans notre étude. En revanche, nous observons un lien entre certaines comorbidités psychiatriques (l'anxiété de séparation, le TDAH et les troubles du comportement durant l'enfance) et les troubles bipolaires mixtes, ce qui est intéressant car cela suggère que l'enfance des sujets avec épisodes mixtes a été plus troublée que chez les autres sujets bipolaires. Alternativement,

cela pourrait suggérer qu'il y a une vulnérabilité (génétique ou familiale) à développer à la fois ces troubles de l'enfance et la mixité lors du trouble bipolaire ultérieurement. Cependant, comme ces troubles de l'enfance ont été déterminés de façon rétrospective, il est possible que les bipolaires avec épisodes mixtes, et donc qui ont plus de symptômes dépressifs qui viennent ponctuer les EM, ont plus tendance à rapporter ou à se rappeler de ces troubles de l'enfance que les autres sujets bipolaires. Ces troubles n'ont pas été beaucoup étudiés auparavant dans ce contexte et doivent encore être examinés dans d'autres études à l'avenir, et notamment dans des études prospectives qui commencent dès le plus jeune âge. L'élément le plus significatif concernant l'évolution et les caractéristiques cliniques du trouble bipolaire en accord avec la littérature est une association beaucoup plus forte entre le trouble bipolaire mixte et une histoire de tentative de suicide par rapport aux bipolaires sans caractéristiques mixtes(14,27). Ceci est important car le clinicien doit être averti des dangers liés à la mixité lors du trouble bipolaire. Le pire score d'EGF sur la vie (Evaluation Globale du Fonctionnement) apparaît significativement plus bas pour les bipolaires mixtes dans notre étude. Ceci pourrait être expliqué par la ou les tentatives de suicide. Par contre, le score EGF actuel n'est pas significatif, et cela se confirme dans la littérature lors d'un suivi du score EGF pendant 12 mois(26). Un autre élément significatif de notre étude, l'EDM comme épisode actuel, étant plus prévalent chez les bipolaires mixtes au moment de l'étude, n'est pas confirmé dans la littérature. Une étude montre même le contraire, mais l'utilisation de la classification DSM-IV et l'évaluation des patients à l'aide d'échelles limitent la validité de ce dernier résultat(29). L'usage d'agents anti maniaques (lithium, valproate, carbamazépine) est moins répandue chez les bipolaires mixtes par rapport aux bipolaires non mixtes dans notre étude. Ceci concorde assez bien avec la notion de résistance au lithium observée dans certaines études chez les bipolaires mixtes par rapport aux bipolaires non mixtes(34–36), même si une autre étude n'observe pas de différences pour le lithium, le valproate et la carbamazépine(37). Mais il s'agit d'une étude utilisant la classification du DSM-III-R, ayant un petit échantillon rétrospectif, avec des modalités de traitement non randomisées et sans contrôle de l'administration des médicaments. Le reste des éléments évolutifs et cliniques du trouble bipolaire sont non significatifs dans notre étude et s'inscrivent, pour la plupart, dans un contexte sans présence d'une tendance nette. Il s'agit du nombre d'hospitalisations, du nombre d'EDM, du nombre d'EM, d'un EM comme épisode actuel, du nombre de symptômes maniaques, du pourcentage de patients traités, ou recevant des médicaments selon le type d'épisode (EM/EDM), ainsi que de la proportion de patients traités avec antidépresseurs, sédatifs/hypnotiques et antipsychotiques.

Néanmoins, quelques études soutiennent que les bipolaires mixtes ont une évolution clinique plus défavorable(29,33) et cela alimenterait l'hypothèse que les bipolaires mixtes ont un nombre d'hospitalisations plus élevé que les bipolaires non mixtes relevé par une étude(6),

ce qui n'a pas été vérifié dans la nôtre. Dans ce sens, certaines études de la littérature indiquent que le nombre total d'épisodes est plus élevé chez les bipolaires mixtes que chez les bipolaires non mixtes, de même que le nombre d'EH(25) et d'EDM(29). Cependant, la classification DSM-IV et DSM-5, la subdivision des groupes en sous-catégories diagnostiques et le recours à des échelles ou des interviews pour l'évaluation clinique pourrait expliquer les divergences de résultats entre études.

En revanche, l'âge d'initiation des troubles bipolaires, non significatif dans notre étude, semble être plus bas chez les bipolaires mixtes par rapport aux bipolaires avec épisodes non mixtes dans la littérature(6,19,24). Cela pourrait s'expliquer par la définition de la mixité utilisée (DSM-IV vs DSM-5), ou par un biais dû à l'analyse rétrospective des épisodes.

Si l'on analyse les symptômes maniaques présents lors des épisodes bipolaires afin de les comparer entre des bipolaires mixtes et des bipolaires non mixtes, on constate que peu d'articles dans la littérature montrent une comparaison détaillée des symptômes. Les résultats de notre étude observant des symptômes associés aux épisodes sans caractéristiques mixtes s'inscrivent dans la tendance suggérée par la littérature. En effet, les idées de grandeur et la diminution du sommeil sont moins caractéristiques des états mixtes par rapport aux épisodes sans caractéristiques mixtes, ce qui est vérifié par la littérature pour les EM(38). En revanche, les quelques symptômes liés aux épisodes mixtes dans la littérature(14,27,38) ne sont pas revenus significatifs, comme l'irritabilité. A noter que les études portant sur la symptomatologie des épisodes bipolaires différencient généralement l'EM de l'EDM(27,38), ce qui devra encore être fait pour démontrer si l'irritabilité est plus prévalent dans les EDM des épisodes mixtes par rapport aux EDM sans caractéristiques mixtes (14,27,38). Un autre symptôme, la diminution de la concentration, est revenu significativement plus prévalent chez les bipolaires mixtes par rapport aux bipolaires avec épisodes non mixtes dans notre étude. Ceci est intéressant car cela suggère que ce sont des symptômes dépressifs qui troublent la concentration plutôt que les symptômes maniaques. Dans la littérature, peu d'études détaillent ce symptôme, et la seule étude connue évoquant cette comparaison entre bipolaires mixtes et bipolaire avec épisodes sans caractéristiques mixtes ne trouve pas de résultat significatif(38). Les autres symptômes maniaques comme l'humeur exaltée, l'augmentation des activités à haut risque, un comportement provocateur, une excitation, des délires, des hallucinations sont non significatifs et n'ont pas de comparatif dans la littérature. En revanche, la logorrhée, associée plutôt aux EM sans caractéristiques mixtes dans la littérature(38), n'est pas apparue significative pour l'un ou l'autre groupe dans notre étude, ce qui également le cas de la fuite des idées, qui semble être un des symptômes caractéristiques d'un EDM mixte dans la littérature(27).

4.3. Points forts

Les points forts de notre étude sont premièrement le recours à un entretien diagnostique validé, la DIGS, qui permet une évaluation clinique de meilleure qualité par rapport à des échelles ou des auto-questionnaires. En effet, ces derniers ne permettent pas d'avoir une appréciation clinique du patient et objectiver par le dialogue les réponses de celui-ci. De plus, dans notre étude, la DIGS s'inscrit dans une procédure de « diagnostic de la meilleure estimation », qui consiste à rassembler les informations obtenues par un entretien avec un praticien (ici nous utilisons la DIGS), l'hétéro-anamnèse du patient racontée par ses proches, et par les informations contenues dans le dossier médical du patient. De cette manière, l'ensemble permet de poser un diagnostic psychiatrique de « la meilleure estimation » sur l'ensemble de la vie d'un patient. Cependant, il faut noter que les critères de mixité des troubles bipolaires ont été déterminés sur la base de la DIGS uniquement. En effet, pour caractériser la mixité il est difficile d'utiliser les critères d'autrui. Nous avons utilisé un algorithme selon le DSM-5 de façon électronique pour classer nos sujets en mixtes et non mixtes, ce qui permet de réduire considérablement le risque d'erreur de classification des sujets comme on peut les faire si on classe les sujets manuellement. Deuxièmement, la taille de notre échantillon comprenant 227 bipolaires est tout de même assez importante par rapport à d'autres études(25,26,29–31,39). Troisièmement, de nombreux critères de bonne validité comme les comorbidités, les caractéristiques démographiques, etc. ont été utilisés dans notre étude ce qui a permis de comparer les sujets avec épisodes mixtes au sujets non mixtes sur de nombreux plans. Enfin, l'utilisation de la classification DSM-5 pour définir les troubles de l'humeur a l'avantage d'être une classification qui est à jour et peut répondre à certaines controverses de définition lors de l'ancienne définition du DSM-IV.

4.4. Limitations

Notre étude contient également plusieurs limitations. Tout d'abord, notre échantillon est un échantillon clinique et pas un échantillon issu de la population générale. Par conséquent, il peut y avoir un biais de non représentativité de la population concernée, en raison de l'inclusion de patients polymorbides ou plus sévèrement atteints cliniquement et recevant des traitements plus lourds, ce qui empêche une transposition des résultats à la population générale. Deuxièmement, malgré un échantillon relativement important, le nombre de patients présentant des états mixtes est limité, ce qui a empêché de réaliser certaines analyses comme l'étude de groupes distincts de bipolaires de type I et de type II, ainsi qu'une sous-catégorisation des épisodes mixtes en EM et EDM. Troisièmement, lors de l'entretien avec le patient, il est difficile pour celui-ci de se souvenir précisément dans le temps des symptômes qu'il a présenté et de les décrire. La description et la succession des symptômes dans le temps étant essentiel pour objectiver un épisode mixte, le patient est

amené à comprendre et intégrer la notion peu évidente de mixité dans son vécu clinique et cela pourrait conduire à des imperfections chronologiques qui généreraient des faux positifs ou des faux négatifs si cette intégration était mal faite. Dans le futur, il serait intéressant de reprendre les mêmes variables avec un échantillon plus grand et les comparer entre l'épisode maniaque mixte et l'épisode dépressif mixte, et entre les bipolaires I et les bipolaires II pour préciser l'impact et le pronostic des épisodes mixtes chez ces sous-catégories de patients. D'autres symptômes comorbides comme l'anxiété et d'autres caractéristiques de l'évolution du trouble bipolaire mixte comme la longueur des épisodes et l'intervalle inter épisodes pourraient aussi être intégrés à cette analyse. Le TB mixte en tant que sous-type à part ne pourra seulement être bien confirmé avec un examen plus complet de ces caractéristiques lors d'épisodes à caractère principalement maniaque ou dépressif analysés de façon séparée.

5. Conclusion

En résumé, les épisodes mixtes étaient présents dans environ 35% des troubles bipolaires de notre échantillon et ont été beaucoup plus fortement liés à une histoire de tentative de suicide, présentant plus souvent des EDM actuels, ont eu plus souvent une anxiété de séparation associée, et une diminution de la concentration comme symptôme maniaque caractéristique, mais moins d'idées de grandeur ou de diminution du sommeil que chez les bipolaires avec épisodes sans caractéristiques mixtes. Les états mixtes ont aussi été associés à un niveau socio-économique plus bas, à un score EGF sur la vie plus bas, ayant plus souvent un TDAH ou un trouble du comportement durant l'enfance associé, mais par contre étaient moins souvent traités par le lithium, la valproate ou la carbamazépine que chez les bipolaires sans caractéristiques mixtes.

Ce travail suggère, au niveau de la prise en charge clinique des patients présentant un trouble bipolaire, de rendre attentif les praticiens à l'importance de dépister et identifier les états mixtes afin d'effectuer une prévention adéquate relative au risque suicidaire, qui a été plus fortement présent chez cette catégorie de patients. Au niveau du traitement, l'association des états mixtes avec des troubles apparaissant pendant l'enfance incitera les professionnels de la santé à mieux investiguer cette période de la vie auprès de ces patients. De la même manière, la baisse de concentration et le lien avec un état dépressif majeur actuel donne quelques pistes sur les éléments principaux à considérer dans le paysage clinique des troubles de l'humeur chez le patient bipolaire mixte lors de son évaluation, ainsi que sur le choix du traitement à offrir. Les particularités des épisodes mixtes citées plus haut dans ce travail parleraient pour un éventuel sous-type du trouble bipolaire et à ce titre, il serait intéressant d'approfondir cette notion en évaluant le risque de développer un TB mixte chez les membres du 1^{er} degré de la famille de patients avec un épisode mixte. Ainsi, nous

pourrons mieux comprendre l'origine et le mécanisme de la mixité dans le trouble bipolaire dans la définition d'un sous-type à part du trouble bipolaire en confrontant l'existence ou non d'une agrégation familiale avec nos résultats obtenus. Par ailleurs, il serait intéressant d'ouvrir des possibilités de détection plus précoces de ces troubles en identifiant des éventuels facteurs favorisants dans le parcours de vie de ces patients.

Références

1. Preisig M, Fassassi S, Vandeleur C. Agrégation familiale et mortalité élevée. CME-Fortbild. 2014;12(5):4–6.
2. Oyffe I, Shwizer R, Stolovy T. The association between diagnosis, treatment delay and outcome among patients with Bipolar disorders. *Psychiatr Q.* 2015 Mar;86(1):95–105.
3. Castle DJ. Bipolar mixed states: still mixed up? *Curr Opin Psychiatry.* 2014 Jan;27(1):38–42.
4. Berk M, Dodd S, Malhi GS. “Bipolar missed states”: the diagnosis and clinical salience of bipolar mixed states. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005 Apr;39(4):215–21.
5. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
6. Shim IH, Woo YS, Bahk W-M. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder “with mixed features” as defined by DSM-5. *J Affect Disord.* 2015 Mar 1;173:120–5.
7. Cassidy F. Anxiety as a symptom of mixed mania: implications for DSM-5. *Bipolar Disord.* 2010 Jun;12(4):437–9.
8. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord.* 2013 Aug;15(5):457–90.
9. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2013 Jul;203(1):3–5.
10. Malhi GS, Lampe L, Coulston CM, Tanious M, Bargh DM, Curran G, et al. Mixed state discrimination: a DSM problem that won't go away? *J Affect Disord.* 2014 Apr;158:8–10.
11. Köhler S, Stöver LA, Sterzer P. [Mixed Episodes in Bipolar Disorders--Changes in DSM-5 and Treatment Recommendations]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2015 Nov;83(11):606–15.
12. Malhi GS, Fritz K, Allwang C, Burston N, Cocks C, Devlin J, et al. Are manic symptoms that “dip” into depression the essence of mixed features? *J Affect Disord.* 2016 Mar 1;192:104–8.
13. Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk W-M, et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry.* 2013 Jan;170(1):31–42.
14. Young AH, Eberhard J. Evaluating depressive symptoms in mania: a naturalistic study of patients with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Apr 29;11:1137–43.
15. Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgione RN, Goracci A, Cuomo A, et al. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS Drugs.* 2015 Sep;29(9):725–40.

16. Cavanagh J, Schwannauer M, Power M, Goodwin GM. A novel scale for measuring mixed states in bipolar disorder. *Clin Psychol Psychother*. 2009 Dec;16(6):497–509.
17. Henry C, M'Bailara K, Lépine J-P, Lajnef M, Leboyer M. Defining bipolar mood states with quantitative measurement of inhibition/activation and emotional reactivity. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1–3):300–4.
18. Preisig M, Fenton BT, Matthey ML, Berney A, Ferrero F. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(4):174–9.
19. Fassassi S, Vandeleur C, Aubry J-M, Castelao E, Preisig M. Prevalence and correlates of DSM-5 bipolar and related disorders and hyperthymic personality in the community. *J Affect Disord*. 2014;167:198–205.
20. Verdolini N, Agius M, Ferranti L, Moretti P, Piselli M, Quartesan R. The State of the Art of the DSM-5 “with Mixed Features” Specifier. *Sci World J [Internet]*. 2015 [cited 2016 Oct 28];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562096/>
21. McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, Weiller E. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):378–83.
22. Hergueta T, Weiller E. Evaluating depressive symptoms in hypomanic and manic episodes using a structured diagnostic tool: validation of a new Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) module for the DSM-5 “With Mixed Features” specifier. *Int J Bipolar Disord [Internet]*. 2013 Oct 17 [cited 2017 May 6];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230688/>
23. Takeshima M, Oka T. DSM-5-defined “mixed features” and Benazzi’s mixed depression: which is practically useful to discriminate bipolar disorder from unipolar depression in patients with depression? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Feb;69(2):109–16.
24. McIntyre RS, Soczynska JK, Cha DS, Woldeyohannes HO, Dale RS, Alsuwaidan MT, et al. The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined “mixed feature specifier” in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *J Affect Disord*. 2015 Feb 1;172:259–64.
25. Reinares M, Bonnín C del M, Hidalgo-Mazzei D, Undurraga J, Mur M, Nieto E, et al. Making sense of DSM-5 mania with depressive features. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Jun;49(6):540–9.
26. Mazza M, Mandelli L, Zaninotto L, Nicola MD, Martinotti G, Harnic D, et al. Bipolar disorder: “pure” versus mixed depression over a 1-year follow-up. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Jun;16(2):113–20.
27. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb;166(2):173–81.
28. Miller S, Suppes T, Mintz J, Hellemann G, Frye MA, McElroy SL, et al. Mixed Depression in Bipolar Disorder: Prevalence Rate and Clinical Correlates During Naturalistic Follow-Up in the Stanley Bipolar Network. *Am J Psychiatry*. 2016 Oct 1;173(10):1015–23.
29. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Kotzalidis GD, Valentí M, Nivoli AMA, Sani G, et al. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J Affect Disord*. 2011 Sep;133(1–2):105–13.
30. González-Pinto A, Barbeito S, Alonso M, Alberich S, Haidar MK, Vieta E, et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria

- prospective naturalistic study in Spain. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):671–6.
31. Shim IH, Woo YS, Jun T-Y, Bahk W-M. Mixed-state bipolar I and II depression: time to remission and clinical characteristics. *J Affect Disord*. 2014 Jan;152–154:340–6.
 32. Kessing LV. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Mar;117(3):216–24.
 33. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa H-MK, Tohen M. Dissimilar Morbidity Following Initial Mania versus Mixed-States in Type-I Bipolar Disorder. *J Affect Disord*. 2010 Oct;126(1–2):299–302.
 34. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jan;54(1):37–42.
 35. Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(3):613–20.
 36. Krüger S, Trevor Young L, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord*. 2005 Jun;7(3):205–15.
 37. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Rapid titration of mood stabilizers predicts remission from mixed or pure mania in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 1998 Apr;59(4):151–8.
 38. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2–3):187–201.
 39. Malhi GS, Fritz K, Allwang C, Burston N, Cocks C, Harper M, et al. Agitation for recognition by DSM-5 mixed features specifier signals fatigue? *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Jun;49(6):499–501.
 40. Swann AC, Secunda SK, Katz MM, Croughan J, Bowden CL, Koslow SH, et al. Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. *J Affect Disord*. 1993 Jun;28(2):81–9.
 41. Devanand DP, Polanco P, Cruz R, Shah S, Paykina N, Singh K, et al. The efficacy of ECT in mixed affective states. *J ECT*. 2000 Mar;16(1):32–7.
 42. Gruber NP, Dilsaver SC, Shoaib AM, Swann AC. ECT in mixed affective states: a case series. *J ECT*. 2000 Jun;16(2):183–8.
 43. Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2008 Jan;23(1):53–6.
 44. Medda P, Perugi G, Zanella S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):82–6.
 45. Projets en cours du Centre d'épidémiologie psychiatrique et de psychopathologie (CEPP) [Internet]. [cited 2016 Dec 12]. Available from: http://www.chuv.ch/psychiatrie/dp_home/dp-recherche/dp-recherche-centres/dp-cepp/dp-cepp-projets.htm#mood
 46. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Nov;51(11):849–859–864.
 47. Leboyer M, Barbe B, Gorwood P, Teherani M, Allilaire JF, Preisig M, et al. Interview Diagnostique pour les Etudes Génétiques. 1995;
 48. Berney A, Preisig M, Matthey M-L, Ferrero F, Fenton BT. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of alcohol and drug diagnoses. *Drug Alcohol Depend*. 2002 Jan;65(2):149–58.

49. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1977 Oct;34(10):1229–35.
50. Rougemont-Buecking A, Rothen S, Jeanprêtre N, Lustenberger Y, Vandeleur CL, Ferrero F, et al. Inter-informant agreement on diagnoses and prevalence estimates of anxiety disorders: direct interview versus family history method. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;157(1–3):211–23.
51. Vandeleur C, Rothen S, Jeanprêtre N, Lustenberger Y, Gamma F, Ayer E, et al. Inter-informant agreement and prevalence estimates for substance use disorders: direct interview versus family history method. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1–3):9–19.
52. Vandeleur CL, Rothen S, Lustenberger Y, Glaus J, Castelao E, Preisig M. Inter-informant agreement and prevalence estimates for mood syndromes: Direct interview vs. family history method. *J Affect Disord*. 2015 Jan 15;171:120–7.
53. Rothen S, Vandeleur CL, Lustenberger Y, Jeanprêtre N, Ayer E, Gamma F, et al. Parent-child agreement and prevalence estimates of diagnoses in childhood: direct interview versus family history method. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2009 Jun;18(2):96–109.
54. Leckman JF, Sholomskas D, Thompson WD, Belanger A, Weissman MM. Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis: a methodological study. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Aug;39(8):879–83.
55. Hollingshead AB. Four factor Index of Social Status. Univ Press N Hav CT. 1975;
56. Dunner DL. Atypical antipsychotics: efficacy across bipolar disorder subpopulations. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 3:20–7.
57. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Sep;33(9):1062–6.
58. Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry*. 1987 Jan;144(1):96–8.