

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2475

**Manifestations cliniques et agrégation familiale du trouble bipolaire  
en fonction de la réponse au lithium**

*Clinical manifestations and familial agregation of bipolar disorder by response to lithium  
treatment.*

**Etudiante**

Corinne Landa Aguila

**Tuteur**

Prof. Martin Preisig  
Dpt. psychiatrie, CHUV

**Co-tutrice**

Dr. Caroline Vandeleur  
Dpt. psychiatrie, CHUV

**Expert**

Prof. Chin B. Eap  
Dpt. Psychiatrie, CHUV

Lausanne, novembre 2015

## **Abstract**

**Buts:** La réponse au lithium pourrait être un critère important pour déterminer les sous-types du trouble bipolaire. Les études portant sur les critères cliniques et l'agrégation familiale en fonction de la réponse au lithium sont rares. Nos objectifs sont les suivants: En fonction de la réponse ou non à un traitement au lithium, déterminer: 1) la forme des symptômes maniaques et dépressifs durant les épisodes du trouble; 2) l'âge d'apparition du trouble; 3) la présence de comorbidités psychiatriques; 4) l'agrégation familiale

**Méthodes:** Le travail porte sur un échantillon de 63 patients avec un trouble bipolaire, et leurs membres de famille de premier degré, recrutés dans les départements de psychiatrie du CHUV et des HUG. En utilisant une échelle déjà validée, le travail inclut la répartition des sujets en fonction de leur réponse au lithium pour ceux qui ont reçu ce traitement (selon l'information issue des entretiens diagnostiques ou des dossiers médicaux).

**Résultats:** Nous avons trouvé les résultats suivants: 1) Pas de différence dans le nombre d'épisodes maniaques entre le groupe de répondeurs et les non répondeurs au lithium, mais un comportement provocateur plus présent chez les non répondeurs lors de ces épisodes. 2) Pas de différence significative entre les 2 groupes de patients au niveau de l'âge du début du trouble. 3) Pas de différence significative dans la fréquence des troubles anxieux ni des troubles de l'enfance, même si ces derniers tendent à être plus fréquents chez les non répondeurs. Cependant, la dépendance et l'abus de cannabis ne sont présents que chez les non répondeurs de notre étude. 4) Pas de différence significative dans la prévalence du trouble bipolaire chez les membres de famille des patients en fonction de la réponse au lithium, mais une plus grande prévalence de dépendance et d'abus d'alcool chez les proches adultes des non répondeurs.

**Conclusion:** Les résultats de notre étude tendent, pour la plupart, vers ce que nous attendions, même si certains de nos résultats n'atteignent pas le niveau de significativité statistique. La recherche de la caractérisation des patients répondant ou non au lithium reste pertinente et des analyses sur un plus grand échantillon seraient d'une grande utilité dans le traitement du trouble bipolaire.

**Mots-clés:** Lithium, trouble bipolaire, manifestations cliniques, agrégation familiale.

## **Introduction**

Le trouble bipolaire se caractérise par une suite d'épisodes dépressifs et maniaques ou hypomaniaques dont la longueur et l'intervalle entre chacun est variable entre les individus et chez une même personne. Il s'agit d'une maladie chronique et fortement invalidante tant au niveau social et professionnel que familial, la qualité de vie de l'individu bipolaire en est donc diminuée. La sévérité des symptômes peut être très importante et augmenter le taux de mortalité comme le montre un taux de suicide 8 à 10 fois plus élevé et des comorbidités somatiques plus fréquentes chez les patients bipolaires que chez la population saine (1). La prévalence des BPI et BPII confondus s'élève à environ 2% (1). Les études concordent en ce qui concerne une valeur élevée de la prévalence de ce trouble, mais les chiffres exactes diffèrent dans la littérature car il y a souvent un délai diagnostique et également un délai important entre le début des symptômes et le début du traitement avec des stabilisateurs de l'humeur ou même des diagnostics erronés de troubles dépressifs au lieu de troubles bipolaires (2). Baldesserini et al. et Lish et al. ont rapporté qu'il y a en moyenne 8 ans avant que le diagnostic soit posé de façon précise. Goldberg and Ernst parlent d'un délai de  $9.8 \pm 9.4$  années entre le début de symptômes et la prise en charge avec un traitement contenant des stabilisateurs de l'humeur. (2)

Etant donné le nombre non négligeable de personnes souffrant de troubles bipolaires, de la morbidité et mortalité qui en découlent et les délais diagnostique et thérapeutique existants, il est essentiel de poser un diagnostic et déterminer une prise en charge les plus rapides et précis possible.

Le lithium est un stabilisateur de l'humeur qui s'avère très efficace et un médicament de premier choix tant dans la prise en charge aigüe que prophylactique (3). Le mécanisme du fonctionnement du lithium est complexe et n'est pas encore entièrement compris. Au niveau macroscopique, on observe une conservation voire une augmentation du volume de certaines structures cérébrales impliquées dans la régulation des émotions telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale. A l'origine de cet effet neuroprotecteur, on suspecte des mécanismes de réduction de stress oxydatif (courant lors

d'épisodes maniaques et dépressifs), l'augmentation de la production de protéines protectrices (dont BDNF) et la diminution de l'apoptose (par l'inhibition GSK-3). Au niveau neuronal, les voies de neurotransmission excitatrices (via la dopamine et le glutamate) seraient inhibées tandis que les voies inhibitrices (via GABA) seraient augmentées en présence de lithium. Diverses interactions avec les mécanismes de transmission intracellulaire en seraient la cause. (25) Certaines études suggèrent qu'une meilleure réponse au lithium serait associée à un allèle spécifique de la protéine BDNF. De même, plusieurs gènes associés à des neurotransmetteurs et à une transmission intracellulaire pathogéniques du trouble bipolaire seraient liés à la réponse de ce traitement (28).

En ce qui concerne la prise en charge des épisodes maniaques et hypomaniaques, de nombreuses études ont démontré son efficacité ce qui n'est pas le cas des épisodes dépressifs. Malgré cela, le lithium a montré de meilleurs résultats que le placebo et les antiépileptiques dans le traitement du trouble bipolaire, il reste donc le médicament de référence pour cette maladie. (26)

Cependant la toxicité de ce produit est non négligeable et la marge thérapeutique est étroite. Il peut causer une prise de poids et des effets indésirables dans différents systèmes dont le système digestif, endocrinien, cardiaque, nerveux et au niveau hématologique. Un bilan électrolytique, cardiaque, rénal et thyroïdien doivent être effectués lors de l'instauration du traitement puis annuellement. De plus, la lithémie doit être contrôlée régulièrement. (4)

La littérature donne quelques pistes sur les caractéristiques des patients répondeurs au lithium et ceux qui ne le sont pas, mais les études existantes ne suffisent pas complètement à étayer le sujet. Parmi ces caractéristiques, l'on trouve: la forme des symptômes durant les épisodes, l'âge d'apparition du trouble, la présence de comorbidités psychiatriques et l'agrégation familiale.

En ce qui concerne la forme des symptômes, les études semblent montrer que l'efficacité du lithium est plus grande lors de symptômes maniaques purs contrairement aux manies secondaires ou accompagnées

de symptômes psychotiques(6) et lorsqu'ils sont prépondérants par rapport aux épisodes dépressifs (7). Un nombre élevé d'hospitalisations est également un facteur lié à une mauvaise réponse au traitement (6, 7, 8, 9) tout comme les épisodes mixtes et les cycles rapides (8, 10).

Un indice de sévérité élevé (se traduisant par un nombre d'hospitalisations élevé et des symptômes psychotiques concomitants ou un mauvais score de fonctionnement global) est associé à une mauvaise réponse au lithium (6).

Une précédente réponse au traitement resterait le critère d'utilisation le plus utile lors de l'utilisation aiguë (6).

Concernant l'âge de l'apparition des symptômes, un âge précoce est en lien avec une mauvaise réponse au lithium (8, 10, 9, 13), un marqueur de sévérité de la maladie et un facteur de risque de comorbidités dont l'anxiété et les abus de substances (13, 14, 15). Une apparition précoce des symptômes serait également corrélée avec un plus grand délai diagnostique et donc une prise en charge plus tardive du patient (16) ce qui empirerait l'évolution de la maladie.

Du point de vue des comorbidités, l'abus de substance est la plus fréquente (suivi par l'anxiété) chez les patients bipolaires (20). Il augmente la sévérité (nombre et récurrences des épisodes, augmentation du nombre de cycles rapides...) et mortalité de la maladie (augmentation du risque suicidaire), diminue la réponse au traitement et obscurcit le pronostic (5,18).

La TDAH (trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité) est une comorbidité fréquente du trouble bipolaire (retrouvé chez 20% des patients), l'association des deux est liée à un début précoce du trouble bipolaire, un plus grand nombre d'épisodes, une moins bonne évolution de la maladie et une réponse au traitement diminuée (16, 17) tout comme les troubles anxieux (14, 16, 18, 19).

L'absence de comorbidités est donc associée à une bonne réponse au traitement (10, 17, 19). Il est donc nécessaire d'intervenir sur celles-ci, ce qui peut s'avérer difficile pharmacologiquement car, dans l'exemple des troubles anxieux, les antidépresseurs sont les médicaments de première intention et ils ont

montré, du moins en monothérapie, une tendance à induire des virages maniaques ou des cycles rapides chez les patients bipolaires. (19)

L'agrégation familiale est bien connue et a fait l'objet de nombreuses études (20). Le risque de développer un trouble bipolaire chez un parent de premier degré est 10 fois supérieur à celui de la population générale (18), le facteur prédictif de risque de trouble bipolaire le plus robuste est une anamnèse familiale positive (21) ce qui montre l'importance de la transmission familiale de ce trouble. Duffy et al. ont suivi des enfants de parents bipolaires pendant 15 ans et ont étudié l'apparition et le décours de la maladie. Ils ont comparé ces enfants à un groupe contrôle dont les parents ne présentaient pas la maladie. Ils ont ainsi souligné l'importance de l'anamnèse familiale qui est un pilier du dépistage du TBP chez les jeunes (23).

L'agrégation familiale serait un facteur de réponse positive au lithium (22, 8). Duffy et al. ont émis l'hypothèse selon laquelle les enfants auraient la même réponse que les parents, se basant sur la réponse au traitement de membres de la famille de premier degré (12). De plus, Duffy et Alda ont observé que les enfants des répondeurs au traitement manifestent des épisodes classiques de troubles de l'humeur et un bon fonctionnement prémorbide. Au contraire, les descendants des non répondeurs ont un fonctionnement prémorbide plus limité, présentent un TDAH et des troubles de l'apprentissage, manifestent des troubles de l'humeur avec une évolution chronique et ont un plus grand risque de symptômes psychotiques accompagnant les troubles de l'humeur (32). Le modèle de décours clinique de la maladie (tendant vers la rémission ou non) semblerait être hérité (12). Celles-ci sont des questions qui seraient d'une grande importance dans la prise en charge des enfants de bipolaires tant dans le traitement du trouble bipolaire lui-même que dans le dépistage de signes précurseurs et des facteurs de risque de troubles prémorbides.

Notre étude a pour but de caractériser les différents types de bipolaires et de les répartir en deux sous-groupes d'après s'ils sont répondeurs ou non au traitement au lithium. Cela permettrait de mettre en place une prise en charge médicamenteuse précise et efficace pour les patients répondeurs et éviterait aux non

répondeurs un traitement dont la toxicité représente un risque bien plus grand que l'avantage dont peut bénéficier le premier groupe.

Pour tenter de prédire la réponse au lithium, une comparaison sera faite entre les répondeurs et les non répondeurs au niveau des critères suivants:

- 1) la forme des symptômes maniaques et dépressifs durant les épisodes du trouble
- 2) l'âge d'apparition et le décours de la maladie
- 3) la présence de comorbidités psychiatriques
- 4) l'agrégation familiale (troubles bipolaires chez les membres de famille du premier degré du patient)

Les résultats que nous attendons chez les répondeurs au lithium sont les suivants:

- 1) Une proportion d'épisodes maniaques plus élevée au cours du trouble
- 2) Un âge d'apparition plus tardif du trouble et un trouble qui commence plus fréquemment avec un épisode maniaque
- 3) Un taux plus faible de comorbidités (l'abus/la dépendance à l'alcool, l'abus/la dépendance à la marijuana, les troubles anxieux, etc.)
- 4) Une agrégation familiale plus prononcée du trouble bipolaire.

## **Méthodologie**

### **Participants:**

Les données utilisées dans ce travail ont été acquises dans une étude familiale contrôlée de sujets avec des troubles de l'humeur, des troubles psychotiques et des dépendances aux substances psycho-actives. Ces sujets ont été recrutés dans des centres hospitaliers et ambulatoires psychiatriques de Genève et Lausanne.

Les sujets contrôles ont été recrutés dans les services d'orthopédie des mêmes établissements de Genève et Lausanne, les diagnostics somatiques n'ayant pas de corrélation avec les troubles psychiatriques étudiés.

Un échantillon de 63 sujets bipolaires qui avaient pris du lithium (42 sujets bipolaire-I, 6 sujets bipolaire-II et 15 sujets schizo-affectif de type bipolaire selon les critères du DSM-IV) de cette étude familiale a été sélectionné pour les analyses présentées dans ce travail. (29)

Pour la partie sur l'agrégation familiale les données sur 207 membres de famille des sujets bipolaires, dont au moins un membre de chaque famille a été directement interviewé, ont été utilisées. La moitié (49.8%) de ces données était issue d'interviews, et l'autre moitié (50.2%) d'anamnèses familiales que chaque participant (patient ou membre de famille interviewé) avait complétées sur les autres membres de sa famille. En ce qui concerne l'agrégation familiale des parents et des enfants mineurs (<18ans au baseline), des données sur 89 enfants issus de 48 familles ont été utilisées.

### **Procédures et instruments:**

L'outil diagnostique qui a été utilisé était la DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies) pour les sujets adultes. Cette dernière est une interview créée par le NIMH (National Institute of Mental Health) servant à évaluer les troubles de l'Axe I du DSM-IV. Elle présente les caractéristiques suivantes: la capacité de poser plusieurs diagnostics, une évaluation détaillée du cours de la maladie, de la

chronologie et de la durée des symptômes psychotiques et des troubles de l'humeur, une évaluation phénoménologique des symptômes, l'évaluation des comorbidités (abus de substances, troubles anxieux, troubles alimentaires, jeu pathologique et les troubles de l'enfance) et un score d'évaluation du fonctionnement global (EGF) du patient. (30) Elle permet également d'acquérir des informations concernant la situation démographique des interviewés, leurs antécédents tant psychiatriques que somatiques et la fiabilité estimée par l'intervieweur des données acquises lors de l'interview.

Des informations sur l'histoire familiale des participants ont également été recueillies systématiquement lorsque ceux-ci étaient âgés de 15 ans ou plus. Pour cela, le FH-RDC (Family History-Research Diagnostic Criteria) (Andreasen, 1977) a été utilisé, permettant ainsi d'obtenir des données sur les membres de la famille interviewés mais aussi sur les membres de famille non interviewés.

Des traductions françaises validées de la DIGS (haut coefficient kappa de fiabilité inter-opérateurs et des coefficients légèrement plus bas pour la fiabilité test-retest pour les diagnostics majeures de l'Axe-1, dont les troubles de l'humeur (Preisig et al., 1999) et l'abus de substance (Berney et al., 2002)), et le FH-RDC (validité établie en comparant des données d'interviews directes à celles de l'anamnèse familiale (Rougemont-Buecking et al., 2008; Vandeleur et al., 2008; 2015)) ont été utilisées dans cette étude.

Les interviews ont été effectuées par des psychologues de niveau master et des psychiatres ayant reçu une formation intensive de 2 mois.

Les diagnostics DSM-IV finaux ont été posés suivant « une procédure de la meilleure estimation » qui combinait l'information des interviews directes, des anamnèses familiales et des dossiers médicaux pour les patients qui avaient donné le consentement de les obtenir. Pour l'agrégation familiale, les diagnostics des membres de familles non interviewés ont été obtenus en combinant les différentes anamnèses familiales entre elles.

Pour les deux-tiers des sujets bipolaires, de l'information issue des entretiens de suivis (follow-up) qui ont eu lieu tous les 3 ans en moyenne était disponible. Pour 68.3% des sujets il y avait de l'information du

premier follow-up, pour 60.3% de l'information du deuxième follow-up, pour 54.0% de l'information du troisième follow-up, pour 49.2% de l'information du quatrième follow-up, pour 34.9% de l'information du cinquième follow-up, et pour 7.9% de l'information du sixième follow-up. Ces données permettaient de voir l'évolution de la maladie sur 18 ans pour ceux qui avaient un sixième follow-up, épisode par épisode.

Les sujets ont été évalués selon leur réponse au traitement au lithium. Celle-ci a été évaluée à l'aide de l'Alda Scale, développée par Martin Alda et son équipe.(Cf. annexe) Cette échelle contient des critères rétrospectifs de réponse au traitement sur du long terme des patients bipolaires. Elle contient 2 parties, la première (critère A) mesure l'étendue de la réponse thérapeutique (et donc la diminution de l'activité de la maladie) en fonction du pourcentage d'amélioration clinique (10 points lors de 100% de rémission, 0 lors d'aucun changement ou détérioration de l'état clinique). Pour ceci, il est nécessaire de comparer le nombre, la durée et la fréquence des épisodes vécus par le patient sous un traitement à dosage et durée adéquats et les épisodes vécus avant la mise en place de celui-ci. La deuxième partie (critère B) est subdivisée en 5 questions dont chacune peut avoir de 0 à 2 points. Celle-ci sert à déterminer s'il y a ou non une corrélation entre le traitement et l'amélioration clinique du patient et à en établir un lien causal. B1 mesure le nombre d'épisodes (4 épisodes ou plus; 2 ou 3 épisodes; ou 1 seul épisode), B2 la fréquence des ceux-ci pendant la période précédant la mise en place du traitement (fréquence moyenne ou élevée incluant les cycles rapides; fréquence basse, avec des rémissions spontanées de 3 ans ou plus en moyenne) , B3 la durée du traitement (2 ans ou plus; 1-2 ans; ou moins d'une année), B4 l'adhérence au traitement se basant sur les taux sanguins du médicament (score augmentant avec la diminution de l'adhérence) et finalement B5 décrit la co-médication de psychotropes pris pendant les périodes de stabilité (scores augmentant avec la dose, fréquence et durée de ceux-ci). Le score total s'obtient en soustrayant les points obtenus dans la partie B à ceux de la partie A. (31) Le cut-off pour les répondeurs versus les non-répondeurs est de 7 points sur l'échelle de la réponse au traitement (36).

Pour les analyses sur l'agrégation familiale avec les enfants mineurs, l'instrument utilisé était la K-SADS

(Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children), dans sa version française. Ceci est un instrument de haute fiabilité et validité pour le diagnostic d'enfants prépubères et adolescents et présente un haut coefficient kappa montrant une bonne fiabilité inter-opérateur. (29) De l'information indirecte a aussi été utilisée pour les enfants qui n'avaient pas été interviewés en utilisant le FH-RDC auquel les parents ont répondu. Finalement, le diagnostic chez les enfants a été un diagnostic cumulé sur toute la période de suivi des enfants.

#### Analyses statistiques:

Pour les données socio-démographiques, les fréquences pour les variables catégorielles (sexe, nationalité suisse, état civil, activité professionnelle, et obtention d'une rente AI) et les moyennes pour les variables continues (âge, statut socio-économique) ont été calculées. Les différences entre le group des sujets répondeurs au lithium et le group des sujets non répondeurs au lithium ont été calculées pour ces variables moyennant une régression logistique et une régression multiple linéaire pour les variables dépendantes catégorielles et continues, respectivement. Les caractéristiques de l'évolution de la maladie (âge du premier épisode maniaque, âge de début du trouble bipolaire, nombre d'épisodes et d'hospitalisations, la fréquence de l'épisode maniaque apparaissant en premier lieu, des tentatives de suicide, des consultations pour manie et pour dépression, et les scores EGF) en fonction de la réponse au lithium ont été traitées d'une façon similaire. Pour les caractéristiques de réponse au traitement du lithium proprement dite (Alda Scale), de la comorbidité psychiatrique et des patterns de fréquence des symptômes de manie, les différences entre les sujets répondeurs au lithium et les non répondeurs au lithium ont été calculées moyennant une régression logistique. Finalement, les différences de fréquence des troubles affectifs, psychotiques, anxieux et d'abus ou de dépendance aux substances psycho-actives entre les membres de famille des sujets répondeurs au lithium et ceux des sujets non répondeurs au lithium ont été calculées moyennant une régression logistique. Toutes les analyses ont été effectuées avec l'outil statistique SAS (Statistical Analysis Software for Windows), version 9.3 (SAS Institute, Inc. Cary, NC, USA).

## Résultats

**Tableau 1: Caractéristiques socio-démographiques en fonction de la réponse au lithium**

	Responders (n = 22)		Non responders (n = 41)	
	%, Mean	OR <sup>a</sup> / $\beta$ <sup>b</sup> (95% C.I)	%, Mean	OR <sup>a</sup> / $\beta$ <sup>b</sup> (95% C.I)
Female [%]	59.1	.9 (.3; 2.7)	61.0	ref
Age [mean (s.d.)]	43.2 (6.5)	1.4 (-2.4; 5.2)	41.8 (7.6)	ref
Swiss nationality [%]	86.4	.9 (.2; 4.1)	87.8	ref
Married [%]	63.6	2.1 (.7; 6.4)	43.9	ref
Socio-economic status (SES) <sup>c</sup> [mean (s.d.)]	3.7 (1.2)	.3 (-.3; .7)	3.4 (.8)	ref
Professional activity [%]	68.2	<b>3.4* (1.1; 10.6)</b>	41.5	ref
Disability pension [%]	22.7	.4 (.1; 1.5)	39.0	ref

**\*p < .05**

Key: <sup>a</sup> Odd's ratio and 95% Confidence Intervals, models adjusted for sex and age; <sup>b</sup>  $\beta$  estimates are in italics; <sup>c</sup> A value of 3 represents an SES of middle class on the Hollingshead scale; ref = reference group.

### Caractéristiques socio-démographiques

Ce premier tableau a pour but de comparer les répondeurs et non répondeurs au lithium selon des caractéristiques socio-démographiques telles que l'âge, le sexe, la nationalité, le statut socio-économique, l'état civil, le recours à l'assurance invalidité et la présence d'activité professionnelle. On peut constater qu'il y a 60% de femmes, que les sujets sont âgés de 42 ans environ en moyenne et que plus de 85% des sujets sont de nationalité suisse. On observe une proportion plus élevée de patients mariés chez les répondeurs, mais cette différence d'avec les non répondeurs n'est pas statistiquement significative. On n'observe une différence significative que pour l'activité professionnelle (68.2% chez les répondeurs contre 41.5% chez les non répondeurs, OR = 3.4 ; p < .05) qui est donc associée à une bonne réponse au traitement.

### Proportion d'épisodes maniaques:

En ce qui concerne notre première hypothèse, nous n'avons pas trouvé de proportion plus grande d'épisodes maniaques chez les répondeurs au lithium (37.6%) comparés aux non répondeurs (38%). En effet, le modèle mixte linéaire généralisé ajusté pour le sexe et l'âge des sujets n'a montré aucune différence entre les répondeurs et les non répondeurs (F selon le test des effets fixes = .0 p = 0.9855).

### La proportion des épisodes dépressifs:

Nous n'avons pas trouvé non plus de proportion plus grande d'épisodes dépressifs chez les répondeurs au lithium (52%) comparés aux non répondeurs (47%). En effet, le modèle mixte linéaire généralisé ajusté pour le sexe et l'âge des sujets n'a montré aucune différence entre les répondeurs et les non répondeurs (F selon le test des effets fixes = .4 p = 0.5175).

**Tableau 2: Corrélations entre traitement et réponse au lithium**

	<b>Responders</b>	<b>Non responders</b>	<b>Outcome variable Responders vs. non responders</b>	
(Independent variables)	%	%	OR <sup>a</sup> (95% C.I)	
Number of episodes before treatment				
4 or more episodes	54.6	48.8	1.9 (.3; 11.2)	
2-3 episodes	36.4	36.4	1.4 (.2; 9.3)	
1 episode only	9.1	14.6	ref	
Frequency of episodes before treatment				
average to high, rapid cycling	45.5	46.3	1.9 (.3; 11.3)	
low, 3+ years of remission	45.5	36.6	2.1 (.3; 13.0)	
1 episode only	9.1	17.1	ref	
Duration of treatment				
2+ years	95.5	73.2	8.4 <sup>+</sup> (1.0; 73.9)	
1-2 years	4.6	14.6	ref	
<1 year	0	12.2	ref	
Compliance to treatment				
excellent	20.0	17.5	1.3 (0.3; 6.6)	
good	60.0	45.0	1.7 (.5; 5.6)	
poor	20.0	37.5	ref	
Use of additional medication during period of stability				
prolonged systematic	72.7	85.4	.4 (.0; 3.7)	
low dose	18.2	9.8	.9 (.1; 10.4)	
none	9.1	4.9	ref	
Independent variable	<b>Responders</b>		<b>Non-responders</b>	
Use of additional medication over all episodes (outcome variables)				
Use of other antimaniacs	100.0	- <sup>b</sup>	100.0	-
Use of sedatives	90.9	1.7 (.3; 9.4)	85.4	ref
Use of antipsychotics	86.4	.7 (.1; 3.3)	90.2	ref
Use of antidepressants	81.0	.9 (.2; 4.1)	81.6	ref

**Key:** <sup>a</sup> Odd's ratio and 95% Confidence Intervals, models adjusted for sex and age; <sup>b</sup> Odd's ratios could not be calculated; + p = .0551; ref = reference group.

### Décours de la maladie et caractéristiques du traitement

En ce qui concerne le décours de la maladie, le premier tableau comparatif a été construit avec les critères de l'Alda Scale et décrit les répondeurs et les non-répondeurs au lithium. Le nombre et la fréquence des épisodes ne semblent pas différer chez ces sujets (Tableau 2). Le risque de faire plusieurs épisodes avant d'initier un traitement au lithium est 1.9 et 1.4 fois plus élevé chez les répondeurs, sans que ces différences ne soient statistiquement significatives. La fréquence des épisodes avant le premier traitement est aussi élevée, avec un risque doublé chez les répondeurs de faire des épisodes répétés plutôt que de faire un épisode unique. La durée du traitement a 8.4 fois plus de risque d'être de 2 ans ou plus comparée à une durée plus courte de traitement, chez les répondeurs et ce risque atteint presque le niveau de significativité (Tableau 2). La compliance au traitement a tendance à être excellente ou bonne. Bien que les répondeurs semblent moins utiliser de médicaments additionnels sur une période prolongée de stabilité, ces différences entre les répondeurs et les non répondeurs ne sont pas statistiquement significatives. Il est également important de noter que la plupart des patients qui ont participé à cette étude avaient une co-médication importante, le lithium en monothérapie étant rare parmi les participants. Il n'y a pas de patient qui ait reçu du lithium seul sur la durée de toute sa vie, tous ont eu recours à d'autres psychotropes à des moments différents si on prend tous les épisodes ensemble (Tableau 2).

**Tableau 3: Décours de la maladie en fonction du traitement au lithium**

	Responders		Non responders	
	%, Mean or Median	OR <sup>a</sup> / $\beta$ <sup>b</sup> (95% C.I)	%, Mean or Median	OR <sup>a</sup> / $\beta$ <sup>b</sup> (95% C.I)
Age of onset of first manic episode [mean (s.d.)]	34.4 (11.5)	<i>1.2 (-3.9; 6.3)</i>	32.6 (10.8)	ref
Age of onset of bipolar disorder [mean (s.d.)]	27.1 (11.0)	<i>.0 (-5.1; 5.2)</i>	26.4 (9.5)	ref
Number of episodes (all types) [median]	8.0	<i>-3.0 (-7.9; 1.9)</i>	11.0	ref
First episode is a manic episode [%]	27.3	1.2 (.4; 3.8)	24.4	ref
Suicide attempts [%]	36.4	<i>.7 (.2; 2.3)</i>	43.9	ref
Consultation for mania [%]	81.0	1.0 (.3; 4.0)	80.0	ref
Consultation for depression [%]	90.0	- <sup>c</sup>	100.0	-
Number of hospitalizations [mean (s.d)]	4.7 (4.9)	<i>-2.3 (-4.9; .3)</i>	7.1 (4.9)	ref
Lifetime GAF <sup>d</sup> [mean (s.d.)]	64.5 (12.0)	<i>4.5 (-.0; 0.9)</i>	59.3 (13.1)	ref
Worst GAF <sup>d</sup> [mean (s.d.)]	31.4 (9.7)	<i>3.0 (-2.9; 8.8)</i>	28.2 (11.2)	ref

**Key:** <sup>a</sup> Odd's ratio and 95% Confidence Intervals, models adjusted for sex and age; <sup>b</sup>  $\beta$  estimates are in italics; <sup>c</sup> Odd's ratios could not be calculated; <sup>d</sup> GAF = Global Assessment of Functioning score; ref = reference group.

Le tableau 3 compare les répondeurs aux non répondeurs au traitement de lithium en termes d'âge de début du trouble ou d'épisodes maniaques, de nombre d'épisodes, de la polarisation du premier épisode, du nombre de tentatives de suicide, de fréquence des consultations pour épisodes maniaques ou dépressifs, de nombre d'hospitalisations psychiatriques, et de fonctionnement global sur la vie ou encore au pire moment de l'existence du patient. L'âge de début du trouble bipolaire se situe à 27 et 26 ans chez les répondeurs et non répondeurs, respectivement et le premier épisode maniaque vers la trentaine pour les deux groupes. Le nombre moyen d'épisodes se situe à 8 et 11, et environ un quart des sujets commencent le trouble par un épisode maniaque. Plus d'un tiers des sujets font une ou plusieurs tentatives de suicide, et la grande majorité des sujets consultent un spécialiste. Le nombre d'hospitalisations se situe entre 4.7 et 7.1 en moyenne, et le niveau de fonctionnement est nettement

inférieur au pire moment de la maladie que sur la vie entière. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients pour ces caractéristiques de décours de la maladie, de traitement ou de fonctionnement global (Tableau 3).

**Tableau 4: Comorbidités psychiatriques en fonction de la réponse au lithium**

	Responders		Non responders	
	%	OR <sup>a</sup> (95% CI)	%	OR <sup>a</sup> (95% CI)
Generalized anxiety disorder	9.1	.6 (.1; 3.2)	14.6	ref
Agoraphobia	4.6	.4 (.0; 4.0)	9.8	ref
Panic disorders	4.6	.4 (.0; 3.3)	12.2	ref
Social phobia	9.1	.8 (.1; 4.8)	12.2	ref
Obsessive-compulsive disorder	4.6	.4 (.0; 4.1)	9.8	ref
Post-traumatic stress disorder	4.6	2.0 (.1; 34.1)	2.4	ref
Alcohol abuse / dependence	22.7	1.0 (.3; 3.5)	24.4	ref
Cannabis abuse / dependence	0	* <sub>b</sub>	19.5	ref
Drug <sup>c</sup> abuse / dependence	9.1	.3 (.1; 1.6)	24.4	ref
Drug and alcohol abuse	27.3	.7 (.2; 2.3)	36.6	ref
Attention-deficit hyperactivity disorder	13.6	2.1 (.4; 12.3)	7.3	ref
Childhood separation anxiety disorder	18.2	2.9 (.6; 14.8)	7.3	ref
Anti-social personality disorder	4.6	.5 (.1; 5.2)	9.8	ref
Anorexia nervosa	9.1	5.4 (.4; 70.6) <sup>e</sup>	2.4	ref
Bulimia nervosa	4.6	.3 (.0; 3.1)	12.2	ref
Pathological gambling	0	- <sup>b</sup>	4.9	ref
All comorbidities: mean value (s.d.)	2 (2.3)	-0.53 <sup>f</sup> (-1.74-0.68)	2.6 (2.3)	ref

**\*p < .05**

**Key:** <sup>a</sup> Odd's ratio and 95% Confidence Intervals, models adjusted for age and sex; <sup>b</sup> Odd's ratios could not be calculated; <sup>c</sup> Includes solvent, hallucinogen, stimulant, sedative or narcotic abuse / dependence; <sup>d</sup> including oppositional defiant and conduct disorders; <sup>e</sup> Only females were affected, model adjusted for age; <sup>f</sup> beta estimate (95% CI) adjusted for sex and age.

### Comorbidités psychiatriques

Par la suite, nous avons comparé les comorbidités psychiatriques présentes chez les 2 groupes étudiés (Tableau 4). Les troubles anxieux tels que l'anxiété généralisée, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble panique, le trouble obsessionnel-compulsif et le stress post-traumatique sont aussi prévalents chez les répondeurs que chez les non répondeurs. Les dépendances aux drogues tendent à être plus fréquentes chez les non répondeurs, et l'abus et la dépendance au cannabis ont atteint le niveau de significativité car l'utilisation de cette drogue est totalement absente chez les répondeurs. L'abus et la dépendance à l'alcool sont aussi fréquents chez les répondeurs que chez les non répondeurs. Les troubles de l'enfance tels que le trouble du comportement perturbateur, l'anxiété de séparation et le trouble d'hyperactivité et déficit de l'attention sont plus souvent retrouvés chez les répondeurs, mais pas de façon significative. Il en est de même pour l'anorexie, cependant la boulimie et les troubles de personnalité antisociale sont plus marqués chez les non répondeurs, sans que les différences entre les deux groupes de sujets soient statistiquement significatives.

### Patterns des symptômes durant les épisodes maniaques

Concernant la fréquence des symptômes lors d'épisodes maniaques les plus sévères ou récents, les caractéristiques suivantes ont été retrouvées de façon égale chez les répondeurs et les non répondeurs: l'euphorie, l'irritabilité, l'augmentation de l'activité, la logorrhée, la fuite des idées, les idées de grandeur, la réduction du besoin de sommeil, la distractibilité, l'engagement dans des activités ayant des conséquences nocives, les hallucinations et les délires (Tableau 5). Cependant le comportement provocateur se démarque des autres symptômes par sa haute prévalence chez les non répondeurs dont la différence d'avec les répondeurs est significative (74.4% contre 30% chez les répondeurs, OR = .2;  $p < .01$ ).

**Tableau 5: Pattern de symptômes durant la manie (épisode le plus sévère ou plus récent) en fonction de la réponse au traitement au lithium**

	Responders		Non responders	
	%	OR <sup>a</sup> (95% CI)	%	OR <sup>a</sup> (95% CI)
euphoria	95.2	1.1 (.1; 12.7)	95.0	ref
irritability	66.7	.8 (.2; 2.5)	72.5	ref
increased activity	100	- <sup>b</sup>	100	ref
talkativeness	95.2	4.4 (.5; 38.8)	82.5	ref
flight of ideas	85.7	.7 (.1; 3.4)	90.0	ref
grandiosity	76.2	1.6 (.5; 5.4)	67.5	ref
decreased need for sleep	90.5	.2 (.0; 3.0)	97.5	ref
distractibility	65.0	.8 (.2; 2.6)	71.8	ref
involvement in harmful activities	47.6	.5 (.2; 1.4)	65.0	ref
provocative behaviors	30.0	<b>.2** (.0; .5)</b>	74.4	ref
delusions	47.6	1.2 (.4; 3.6)	42.5	ref
hallucinations	9.5	.7 (.1; 4.2)	12.8	ref

**\*\*p < .01. Key:** <sup>a</sup> Odd's ratio and 95% Confidence Intervals, models adjusted for age and sex; <sup>b</sup> Odd's ratio could not be calculated.

**Tableau 6: Fréquence et risques de comorbidités chez les membres de famille adultes en fonction de la réponse au lithium des probands**

Probands	Responders (n = 15)		Non responders (n = 30)	
	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)
Female [%]	73.3	1.3 (.3; 5.5)	70.0	ref
Mean Age (s.d.)	45.3 (5.7)	4.3 (-.5; 9.1)	41.1 (8.2)	ref
Relatives	Relatives of responders (n = 85)		Relatives of non responders (n = 122)	
	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)
Female [%]	48.2	.8 (.5; 1.4)	54.1	ref
Mean Age (s.d.)	49.0 (19.5)	-1.3 (-6.5; 3.8)	50.3 (17.8)	ref
Any bipolar disorder	9.4	.9 (.3; 2.3)	10.7	ref
BPD-I	8.2	1.4 (.5; 4.2)	6.6	ref
BPD-II	1.2	.3 (.0; 2.0)	4.1	ref
Schizoaffective bipolar disorder	0	-	0	-
Schizophrenia	1.2	- <sup>c</sup>	.8	-
Unipolar schizoaffective disorder	0	-	0	-
Any MDD	25.9	1.0 (.5; 2.0)	25.4	ref
Recurrent MDD	8.2	.5 (.2; 1.1)	15.6	ref
Single episode MDD	17.7	2.1 (.8; 5.2)	9.8	ref
Anxiety disorders <sup>d</sup>	8.2	.5 (.2; 1.5)	14.8	ref
Alcohol abuse / dependence	5.9	<b>.2* (.1; .8)</b>	17.2	ref
Cannabis abuse / dependence	1.2	- <sup>c</sup>	3.3	-

\* $p < .05$

**Key:** <sup>a</sup> Odd's ratio and 95% Confidence Intervals, models adjusted for age and sex of relatives; <sup>b</sup>  $\beta$  estimates are in italics; <sup>c</sup> Odd's ratios could not be calculated due to a low number of subjects; <sup>d</sup> Includes generalized anxiety disorder, panic disorders, agoraphobia and / or social phobia; BPD-I = bipolar-I disorder, BPD-II = bipolar-II disorder, MDD = major depressive disorder

### Fréquence et risque de troubles psychiatriques chez les membres de famille:

Par la suite, nous nous sommes intéressés aux membres de famille de premier degré des sujets de l'étude (Tableau 6). Il a été possible de récolter des données directes ou indirectes sur 85 membres de famille de 15 réponders au lithium et sur 122 membres de famille de 30 non réponders. Ceux-ci étaient principalement de sexe féminin (73.3% et 70% respectivement) et âgés d'une quarantaine d'années, les deux groupes étant comparables en termes de sexe et d'âge. Des troubles tels que le trouble bipolaire I, bipolaire II ou schizo-affectif de type bipolaire, la schizophrénie, le trouble schizo-affectif de type unipolaire, le trouble dépressif majeur (épisodes uniques ou récurrents), les troubles anxieux et les dépendances et abus d'alcool et de cannabis ont été comparés chez les proches des réponders et non réponders au lithium. Il en ressort une plus forte prévalence d'abus et de dépendance à l'alcool chez les membres de famille des patients non réponders au traitement (17.2% contre 5.9%; OR = .2;  $p < .05$ ). Il faut noter que les troubles schizo-affectifs bipolaires ou unipolaires, la schizophrénie ou l'abus et la dépendance au cannabis étaient absents ou très rares chez les membres de famille des deux groupes de sujets (Tableau 6).

Cependant, des analyses complémentaires ont montré que l'association entre le trouble bipolaire des probands non réponders au traitement et les problèmes d'alcool chez les membres de famille adultes était attribuable à une forte prévalence de problèmes d'alcool chez les proches de probands non réponders avec des problèmes de cannabis (36% de problèmes d'alcool chez les membres de famille de probands non réponders avec un problème de cannabis versus 13% chez les membres de famille de probands non réponders sans problème de cannabis;  $p < 0.01$ ).

**Tableau 7: Fréquence et risques de comorbidités chez les enfants mineurs en fonction de la réponse au lithium des probands**

Probands	Responders (n = 19)		Non responders (n = 29)	
	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)
Female [%]	57.9	1.2 (.4; 4.1)	55.2	ref
Mean Age (s.d.)	42.6 (6.4)	2.2 (-1.4; 5.8)	40.4 (5.7)	ref
Relatives	Children of responders (n = 31)		Children of non responders (n = 58)	
	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)	%	OR <sup>a</sup> / $\beta^b$ (95% CI)
Female [%]	58.1	1.5 (.6; 3.6)	48.3	ref
Mean Age at baseline (s.d.)	11.5 (4.5)	1.2 (-0.8; 3.2)	10.3 (4.4)	ref
Any bipolar disorder	0	- <sup>c</sup>	1.7	-
BPD-I	0	-	0	-
BPD-II	0	- <sup>c</sup>	1.7	-
Schizoaffective BPD	0	-	0	-
Schizophrenia	0	-	0	-
Unipolar schizoaffective disorder	0	- <sup>c</sup>	1.7	-
Any MDD	16.1	1.1 (.3; 4.9)	12.1	ref
Recurrent MDD	3.2	- <sup>c</sup>	5.2	-
Single episode MDD	12.9	1.7 (.3; 9.9)	6.9	ref
Anxiety disorders <sup>d</sup>	16.1	1.3 (.3; 5.6)	12.1	ref
Separation anxiety	16.1	1.0 (.3; 3.5)	17.2	ref
ADHD	9.7	2.3 (.5; 10.3)	5.2	ref
Behavioral disorders <sup>e</sup>	6.5	- <sup>c</sup>	5.2	-
Alcohol abuse/dependence	3.2	- <sup>c</sup>	1.7	-
Cannabis abuse/dependence	3.2	- <sup>c</sup>	1.7	-

All results are n.s.

**Key:** <sup>a</sup> Odd's ratio and 95% Confidence Intervals, models adjusted for age and sex of children; <sup>b</sup>  $\beta$  estimates are in italics; <sup>c</sup> Odd's ratios could not be calculated due to a low number of affected subjects; <sup>d</sup> Includes generalized anxiety disorder, panic disorders, agoraphobia and / or social phobia; <sup>e</sup> Includes conduct and oppositional defiant disorders; BPD-I = bipolar-I disorder, BPD-II = bipolar-II disorder, MDD = major depressive disorder, ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder.

Nous nous sommes aussi intéressés aux enfants mineurs des sujets de l'étude. Il a été possible de récolter des données directes ou indirectes sur 31 enfants de 19 réponders au lithium et sur 58 enfants de 29 non réponders (Tableau 7). Les deux groupes de parents et d'enfants étaient comparables en termes de sexe et d'âge. Les mêmes troubles que chez les membres de famille adultes ont été comparés chez les enfants des réponders et non réponders au lithium, et nous avons aussi étudié des troubles spécifiques de l'enfance tels que l'anxiété de séparation, le trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité et les troubles de comportement. Il faut remarquer que la fréquence des troubles bipolaires et psychotiques était encore très basse étant donné le jeune âge des enfants. Il en ressort de ces analyses qu'il n'y avait aucune différence de fréquence de troubles de l'humeur, de psychose, de troubles anxieux, de comportement ou d'abus ou de dépendance à l'alcool ou au cannabis entre ces deux groupes d'enfants (Tableau 7).

## **Discussion**

Dans cette étude, nous avons suivi 63 patients bipolaires traités avec du lithium et les avons séparés en deux groupes selon leur réponse au traitement. Nous avons observé et comparé des caractéristiques socio-démographiques, le décours de la maladie, le pattern des symptômes maniaques lors des épisodes du trouble et la présence de comorbidité psychiatriques entre les deux groupes. Ces différentes analyses avaient pour but de mettre en évidence des traits communs aux répondeurs au lithium et ainsi pouvoir prédire la réponse au traitement pour les patients à venir. Nous avons également interrogé des membres de famille des patients et avons mis en évidence la présence de troubles psychiatriques chez les proches du premier degré de nos patients dans le but de caractériser ceux-ci au mieux tant dans leur maladie que dans leur milieu psycho-social et familial.

Certains critères sont clairement apparus plus fréquemment chez les répondeurs que chez les non répondeurs. D'abord, l'activité professionnelle était plus fréquente chez les répondeurs, ce qui reflète un meilleur fonctionnement dans la vie de l'individu même si le score EGF ne montre pas de différence significative, mais tend vers cette interprétation. Une autre caractéristique saillante des répondeurs au lithium est l'absence totale d'abus ou de dépendance au cannabis, contrairement aux non répondeurs, ce qui va dans le sens des résultats que nous attendions et de ce qui est décrit dans la littérature (5, 18, 20). On peut se demander si cette consommation perturbe les mécanismes d'action du traitement ou bien si elle est la conséquence de cette absence de réponse et la solution qu'ont trouvée les patients pour s'aider à gérer les symptômes de la maladie. Nos résultats montrent également une différence statistiquement significative dans le comportement provocateur lors d'épisodes maniaques qui est plus présent chez les non répondeurs que chez les répondeurs. Ce comportement peut également être une entrave à l'activité professionnelle, mais aussi plus largement dans la vie sociale et personnelle de l'individu. On peut imaginer que cet élément puisse diminuer la qualité de vie du patient.

Ceci dit, notre étude montre aussi beaucoup de résultats négatifs. En ce qui concerne notre première

hypothèse, nous n'avons pas trouvé de proportion plus grande d'épisodes maniaques chez les répondants au lithium comparés aux non répondants. Concernant le décours de la maladie, nous n'avons pas trouvé de différence significative non plus entre les répondants et les non répondants au niveau de l'âge du début du trouble, du nombre d'épisodes de la prévalence maniaque ou dépressive de ceux-ci ni du nombre d'hospitalisations. Au sujet des comorbidités autres que l'abus ou la dépendance au cannabis, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la fréquence des troubles anxieux ni des troubles de l'enfance, même si ces derniers tendent à être plus fréquents chez les non-répondants.

Nous nous sommes également intéressés aux membres de famille adultes et aux enfants mineurs des probands (patients) et avons observé différentes caractéristiques sans déceler de différence dans la fréquence des troubles de l'humeur, psychotiques, anxieux ou de l'enfance. Par contre, l'abus et la dépendance à l'alcool sont plus courants chez les proches adultes des non répondants. Comme un seul membre de famille souffrait à la fois de trouble bipolaire et de problèmes d'alcool (cette personne était le membre de famille d'un non répondant), ces résultats pourraient d'abord suggérer que le trouble bipolaire chez les non répondants au lithium et les problèmes d'alcool ont une étiologie commune. Cependant, des analyses complémentaires ont montré que cette association était attribuable à une forte prévalence des problèmes d'alcool chez les proches de probands non répondants avec des problèmes de cannabis. On peut ainsi constater que la consommation de substances psycho-actives est partagée entre les membres de famille et les non répondants au lithium. Des analyses complémentaires seraient nécessaires et importantes pour élucider les mécanismes sous-jacents à l'association entre les problèmes d'abus ou de dépendance aux substances psycho-actives et le trouble bipolaire qui ne répond pas au traitement de lithium. La question serait de mieux connaître les mécanismes qui sont à l'origine de ces associations, et qui pourraient être d'origine génétique, biologique ou familial et social dans le sens d'une transmission de comportements appris au sein de ces familles de non répondants au lithium.

En ce qui concerne notre dernière hypothèse, nous n'avons pas observé de différence significative dans la prévalence de troubles bipolaires chez les membres de famille des 2 groupes de patients de notre étude. On n'a donc pas de différence d'agrégation familiale selon la réponse au lithium, contrairement à ce que nous attendions. Cependant, des analyses précédentes dans la même étude ont montré une forte agrégation du trouble bipolaire, sans distinguer les sujets selon leur réponse au lithium, comparé à une population contrôle (Vandeleur et al., 2014). Dans un échantillon d'enfants plus grand de notre étude familiale, qui incluait tous les parents bipolaires ayant pris ou pas du lithium, nous avons aussi trouvé une forte agrégation du trouble bipolaire quand le parent avait un âge de début du trouble inférieur à 21 ans (Preisig et al., 2016). Par contre, dans l'échantillon d'enfants que nous décrivons ici, nous n'avons eu qu'un seul enfant atteint du trouble bipolaire pour le moment. Il est quand-même intéressant de noter que cet enfant était un enfant d'un parent non répondeur au lithium. Notre échantillon d'enfants est encore jeune, et il est probable que d'autres enfants développeront le trouble bipolaire plus tard étant donné la forte agrégation familiale du trouble bipolaire à l'âge adulte. Duffy et al. ont créé un modèle décrivant le développement du trouble dans une population de descendants de bipolaires et ont observé des symptômes supplémentaires spécifiques au groupe d'enfants dont les parents sont des non répondeurs au lithium (32). Pavuluri et al. parlent de dysfonctionnements dans certains circuits cérébraux liés aux fonctions cognitives, à l'humeur et à la socialisation expliquant les symptômes présents lors du trouble bipolaire pédiatrique et la nécessité de prescrire des psychostimulants en plus des stabilisateurs de l'humeur prescrits pour le trouble de l'humeur. Ils soutiennent également qu'il est avantageux d'instaurer un traitement au lithium dès l'enfance à cause de l'effet neuroprotecteur de ce médicament. Le modèle de Duffy et al. serait, tout d'abord, un grand atout au dépistage et à la prise en charge précoce de la maladie et pourrait réduire les délais diagnostique et thérapeutique décrits par Baldessarini et al., Lish et al. et Goldberg et Ernst. Ensuite, la différenciation entre les 2 sous-groupes d'enfants de bipolaires permettrait de prendre en charge les symptômes spécifiques, en fonction de la tendance de réponse au lithium de leurs parents, apparaissant en âge scolaire et qui nuisent au bon développement et à l'apprentissage des patients pendant l'enfance puis d'adapter le traitement lors de la possible apparition de symptômes psychotiques à

l'âge adulte qui sont plus courants chez les descendants de non réponders. Des travaux futurs pourraient davantage étudier ces aspects, chez les enfants en particulier quand ils seront devenus adultes.

D'autre part, il est nécessaire de souligner l'importance d'une meilleure compréhension du fonctionnement pharmacologique et des mécanismes de réponse au traitement liés au gènes (permettant l'expression de BDNF, de neurotransmetteurs et des messagers intracellulaires impliquées dans ce processus) qui pourrait nous permettre de mieux prédire quels individus auront une bonne réponse au lithium (en séquençant ces gènes par exemple) et donnerait des informations précieuses sur la prise en charge de leurs descendants tant dans l'efficacité que l'on peut attendre du traitement que dans le décours et le pronostic de la maladie. Ces idées pourraient aussi être mieux étudiées dans des recherches futures.

#### Qualités de l'étude:

Notre échantillon de bipolaires a été interviewé à plusieurs reprises dans une étude longitudinale se prolongeant sur presque 20 ans, parfois avec jusqu'à 5 entretiens de suivi (follow-up), ce qui place notre étude parmi les études longitudinales les plus longues réalisées jusqu'à aujourd'hui. Ainsi, nous avons pu utiliser de l'information de ces entretiens de suivi (follow-up) pour les deux-tiers des sujets, ce qui favorise l'évaluation de l'efficacité du traitement de lithium sur le long terme. Chaque épisode de trouble de l'humeur et du traitement associé a été codé séparément en utilisant l'information de la DIGS, des DIGS follow-up et des dossiers médicaux, ce qui constitue un niveau d'information précise et optimale rarement enregistré dans ce genre d'études.

#### Limitations de l'étude:

Il faut aussi noter plusieurs limitations à notre étude. Premièrement, chez un tiers des sujets nous n'avons que l'information provenant de l'entretien de base (baseline), ce qui engendre une possibilité accrue d'erreur d'évaluation de l'efficacité du lithium chez ces sujets. De plus, comme nos sujets avec des follow-ups avaient des niveaux d'information différents, il peut y avoir une meilleure sensibilité quant à

l'efficacité du traitement chez les sujets avec le plus d'information. Deuxièmement, certaines informations étaient rétrospectives, basées sur les souvenirs des patients, ce qui comporte le biais potentiel d'erreurs de rappel. Troisièmement, nous ne disposions pas de données biologiques qui permettraient de juger de la durée du traitement, du niveau de compliance du patient ou de l'efficacité du traitement de manière plus objective. En effet, pour avoir ces informations nous nous sommes principalement basés sur les dires des patients et parfois sur le dossier médical, qui comportaient souvent des lacunes. Quatrièmement, notre échantillon est restreint ce qui limite la probabilité de trouver des différences statistiquement significatives alors que le risque est plus élevé dans un des groupes comparé à l'autre (problème de puissance statistique). Le petit échantillon de l'analyse de l'agrégation familial notamment limite alors la généralisation de nos conclusions.

#### Conclusion:

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique fréquente dont la morbidité et mortalité sont importantes et qui diminue sensiblement la qualité de vie de l'individu. Le lithium est un stabilisateur de l'humeur de premier choix pour le traitement aigu ou prophylactique de ce trouble. Le fonctionnement exact de celui-ci est encore inconnu, mais l'effet neuroprotecteur (par le biais de l'expression de protéines neuroprotectrices, par exemple) et l'effet sur la signalisation intracellulaire de ce médicament ont été mis en évidence.

Le but de cette étude était de caractériser les répondeurs au traitement au lithium d'après des critères cliniques et familiaux pour pouvoir ainsi prédire la réponse au traitement de futurs patients, ceci dans le but de mettre en place un traitement efficace aussi rapidement que possible et d'éviter un délai thérapeutique et une toxicité non nécessaires à ceux pour lesquels il n'y aurait pas de bénéfice thérapeutique. La réponse au lithium s'est avérée importante également pour caractériser le décours de la maladie et l'apparition de symptômes supplémentaires dans diverses études comme celle de Duffy et al. Les résultats de notre étude n'ont pas montré de différence significative concernant le décours de la maladie ni la forme des symptômes lors des épisodes, mis à part un comportement provocateur plus

marqué chez les non répondeurs. Les comorbidités psychiatriques telles que les troubles anxieux et les troubles de l'enfance sont aussi prévalents chez les répondeurs et les non répondeurs. Cependant l'abus et la dépendance aux substances psycho-actives telles que le cannabis chez les patients non répondeurs et l'alcool chez les proches de ceux-ci sont plus fréquents, ce qui soulève la question de savoir quels mécanismes sont à l'origine de ces associations. Ces mécanismes pourraient être d'origine génétique, biologique, ou familiale et sociale dans le sens d'une transmission de comportements appris au sein de ces familles de non répondeurs au lithium.

Les résultats de notre étude sont limités au niveau statistique, même s'ils tendent, pour la plupart, vers ce que nous attendions. La taille de notre échantillon ou une précision insuffisante lors du recueil de données peuvent en être la cause. Malgré cela, la recherche de la caractérisation des patients répondant au traitement versus ceux qui n'y répondent pas reste pertinente et d'atteindre ce but serait d'une grande utilité dans la prise en charge de patients bipolaires. C'est pourquoi, des études supplémentaires avec de plus grands échantillons dans ce domaine seraient grandement bénéfiques à cette population.

## **Bibliographie:**

1.  
Preisig M, Fassassi S, Vandeleur C. Agrégation familiale et mortalité élevée. CME-Fortbildung. 2014; Vol.12, Nr. 5.
2.  
Oyffe I, Shwizer R, Stolovy T. The Association Between Diagnosis, Treatment Delay and Outcome Among Patients with Bipolar Disorders. Psychiatr Q. 2014 Sep 5;
3.  
Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. Bipolar Disord. 2009 Sep;11(6):559–95.
4.  
"Troubles de l'humeur: troubles bipolaires", Cours du prof. Despland, Module 3.4, Faculté de biologie et de médecine de Lausanne
5.  
Duffy A, Horrocks J, Milin R, Doucette S, Persson G, Grof P. Adolescent substance use disorder during the early stages of bipolar disorder: a prospective high-risk study. J Affect Disord. 2012 Dec 15;142(1-3):57–64.
6.  
Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. J Affect Disord. 2001 Dec;67(1-3):257–65.
7.  
Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. Int Clin Psychopharmacol. 2011 Nov;26(6):323–8.
8.  
Tighe SK, Mahon PB, Potash JB. Predictors of lithium response in bipolar disorder. Ther Adv Chronic Dis. 2011 May;2(3):209–26.
9.  
Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. Bipolar Disord. 2005 Oct;7(5):404–17.
10.  
Backlund L, Ehnvall A, Hetta J, Isacson G, Agren H. Identifying predictors for good lithium response - a retrospective analysis of 100 patients with bipolar disorder using a life-charting method. Eur Psychiatry. 2009 Apr;24(3):171–7.
11.  
Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2014 Jun;75(6):e578–586.
12.  
Duffy A, Alda M, Kutcher S, Cavazzoni P, Robertson C, Grof E, et al. A prospective study of the

offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1171–8.

13.

Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2004 May 1;55(9):875–81.

14.

Goes FS, McCusker MG, Bienvenu OJ, Mackinnon DF, Mondimore FM, Schweizer B, et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2012 Jul;42(7):1449–59.

15.

Lin P-I, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):240–6.

16.

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*. 2014 Oct 15;168:314–21.

17.

Perroud N, Cordera P, Zimmermann J, Michalopoulos G, Bancila V, Prada P, et al. Comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and bipolar disorder in a specialized mood disorders outpatient clinic. *J Affect Disord*. 2014 Oct 15;168:161–6.

18.

Berutti M, Nery FG, Sato R, Scippa A, Kapczinski F, Lafer B. Association between family history of mood disorders and clinical characteristics of bipolar disorder: results from the Brazilian bipolar research network. *J Affect Disord*. 2014 Jun;161:104–8.

19.

Kim S-W, Berk L, Kulkarni J, Dodd S, de Castella A, Fitzgerald PB, et al. Impact of comorbid anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder on 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2014 Sep;166:243–8.

20.

Helenius D, Jørgensen PM, Steinhausen H-C. A three generations nation-wide population study of family load estimates in bipolar disorder with different age at onset. *J Affect Disord*. 2013 Aug 15;150(1):146–51.

21.

Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014 Feb;204(2):122–8.

22.

Duffy A. Does bipolar disorder exist in children? A selected review. *Can J Psychiatry*. 2007 Jul;52(7):409–17.

23.

Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry*. 2009 Nov;195(5):457–8.

24.

Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2010 Feb;121(1–2):127–35.

25.

Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):135–53

26.

Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:15.

27.

Koukopoulos A, Reginaldi D, Tondo L, Visioli C, Baldessarini RJ. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):105–10.

28.

Rybakowski JK. Factors associated with lithium efficacy in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014 Dec;22(6):353–7.

29.

Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Vidal S, Favre S, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*. 2012 Sep;14(6):641–53.

30.

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; discussion 863–864.

31.

Chen C-H, Lee C-S, Lee M-TM, Ouyang W-C, Chen C-C, Chong M-Y, et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):119–28

32.

Pavuluri MN, Lee M-S, Pandey G. Lithium response viewed as a biomarker to predict developmental psychopathology in offspring with bipolar disorder: a commentary. *Bipolar Disord*. 2015 Mar;17(2):224–

32.

33.

Vandeleur, C.L., Merikangas, K.R., Strippoli, M.P., Castelao, E., Preisig, M., 2014. Specificity of psychosis, mania and major depression in a contemporary family study. *Mol Psychiatry* 19, 209-213.

34.

Preisig, M., Strippoli, M.-P. F., Castelao, E., Merikangas, K.R., Gholam-Rezaee, M., Marquet, P., Aubry, J.-M., Vandeleur, C.L. (article révisé soumis). The specificity of the familial aggregation of early-onset bipolar disorder: A controlled 10-year follow-up study of offspring of parents with mood disorders.

35.

Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):985–91.

36.

Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is Response to Prophylactic Lithium a Familial Trait? *J Clin Psychiatry*. 2002 Oct 1;63(10):1,478–947.

37.

Preisig M, Strippoli M-PF, Castelao E, Merikangas KR, Gholam-Rezaee M, Marquet P, et al. The specificity of the familial aggregation of early-onset bipolar disorder: A controlled 10-year follow-up study of offspring of parents with mood disorders. *J Affect Disord*. 2015 Oct 16;190:26–33.