

Cours Dépression Enfant Adolescent

Pr Olivier BONNOT

CHU & Université de Nantes, Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent



olivier.bonnot@chu-nantes.fr



[@BonnotOlivier](https://twitter.com/BonnotOlivier)



www.u2peanantes.org



Plan

- Dépression nourrisson
- Dépression adolescent

DEPRESSION DU NOURRISSON (1)

LONGTEMPS NIÉE: 4 ÉLÉMENTS SAILLANTS

1. *R. Spitz : « dépression anaclitique » ou hospitalisme chez des nourrissons séparés de leur mère : pleurnichements puis indifférence puis régression, développement de troubles somatiques*

2. *Interactions précoces parent/bébé (comportementales, affectives, fantasmatiques)*

1. Synchronie, réciprocité, accordage affectif, contingence

3. *Compétences du bébé*

1. Interprétations des expressions émotionnelles du visage, reconnaissance des intentions et affects maternels, réponses sociales discriminatives...

4. *Intersubjectivité // développement de l'empathie*

DEPRESSION DU NOURRISSON (2)

CLINIQUE

- Troubles du sommeil, anorexie
- Faciès triste, hypomimie, atonie
- Moindre expression vocale
- Moins bonne orientation
- Diminution de la référence sociale
- Jeux pauvres et exploration limitée
- **Evolution** : moins de jeux créatifs, moins d'engagements sociaux positifs, recherche prosociale inadéquate, moins bon développement cognitif, troubles du comportement

DEPRESSION DU NOURRISSON (3)

PRISE EN CHARGE

1. Interventions précoces
2. Consultations thérapeutiques
3. Thérapie mère-bébé
 - Action sur les représentations parentales et l'interaction

DEPRESSION DU NOURRISSON (4)

GENERALITES

- Prévalence : **0,5 % à 3 %**
- Difficultés diagnostiques liées aux définitions et outils d'évaluation
- Existence de perte ou de séparation (surtout entre 6 mois et 5 ans)
- Influence de l'environnement familial, antécédents de dépression chez les parents
- Enfants victimes de maltraitance, carence parentale, négligence...
- Maladie physique chronique de l'enfant

DEPRESSION DU NOURRISSON (5)

CLINIQUE

- *Souvent après un deuil ou une perte (séparation des parents, déménagement, décès d'un animal domestique,...)*
 - *Apparition progressive*
 - *Modification du comportement notable*
 - *Ralentissement psychomoteur, inhibition*
 - *Enfant « trop sage », indifférent, « absent »*
 - *Ou bien agitation, difficultés d'attention*
- *Moments de repli*
 - *Crises de colère, auto/hétéroagressivité*
 - *Manque d'intérêt, arrêt des activités ludiques ou culturelles*
 - *Sentiment d'ennui*

DEPRESSION DU NOURRISSON (5)

CLINIQUE

- *Perte de l'estime de soi : « je suis nul », « je n'y arrive pas »,...*
- *Sentiment de perte d'amour*
- *Culpabilité*
- *Evitement, refus du travail scolaire, échec scolaire*
- *Troubles somatiques : troubles de l'appétit (anorexie), troubles du sommeil (cauchemars, peurs,..), maux de ventre, céphalées*
- *Blessures accidentelles, et absence de plaintes*
- *Anxiété*
- *Idées de mort ou de suicide; mises en danger*

Conjonction de
ces signes,
permanence dans
le temps,
modification
comportementale
nette

DEPRESSION DU NOURRISSON (6)

EVOLUTION

- ***Risque suicidaire***
- ***Conduites d'addiction à l'adolescence***
- ***Troubles des conduites : antisociales, délinquantes (fugues, vol,...)***
- ***Désadaptation scolaire et sociale***
- ***Risque accru de dépression à l'adolescence***

Epidémiologie

- Prévalence EDM :
 - entre 0.4 et 8.3 % selon les études
 - Méta analyse 5.6 % chez les 13-19 ans

Costello et al., 2006

- Sexe ratio : 2 filles / 1 garçon ?
 - Meta analyse
 - 5.9% chez les filles de 13-19 ans
 - 4,8% chez les garçons

Costello et al., 2006

Critères diagnostiques DSM V

Au moins 5 / 9 symptômes dont les 2 premiers présents

Durée au moins **2 semaines**

Rupture avec le fonctionnement antérieur

- Symptômes
 1. Humeur dépressive pratiquement toute la journée, presque tous les jours / irritabilité
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir
 3. Perte ou gain de poids significatif (sans régime)
 4. Insomnie ou hypersomnie
 5. Ralentissement psychomoteur ou agitation
 6. Fatigue ou perte d'énergie
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision
 9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider

DEPRESSION DE L'ADOLESCENT

CLINIQUE

- Ralentissement psycho-moteur : moteur et idéique (expression verbale, sentiment de temps long, bradypsychie,...) ; ou agitation motrice
- Inhibition intellectuelle, troubles de la concentration
- Asthénie ou perte d'énergie
- Tristesse de l'humeur; ou irritabilité
- Désintérêt et perte de plaisir
- Cognitions négatives, auto dévalorisation, culpabilité
- Signes physiques : troubles de l'appétit (anorexie, plus rarement hyperphagie), troubles du sommeil
- ***Idées suicidaires / risque de passage à l'acte suicidaire***

Clinique : particularités

- Irritabilité, hostilité souvent au premier plan
- Troubles externalisés plus fréquents avec opposition, trouble des conduites
- Ralentissement pas permanent
- Envahissement par une pensée unique, figée
- Plaintes somatiques
- Fréquence des comorbidités: troubles anxieux, abus de substances,...

20 % des adolescents =symptomatologie dépressive sans EDM caractérisé

- Groupe à risque: **40% d'entre eux = EDM dans l'année**

DEPRESSION DE L'ADOLESCENT

FORMES CLINIQUES

- Signes psychotiques : syndrome délirant
- Ralentissement psycho-moteur peut être remplacé par recherche de stimulation, hyperactivité, hypersexualité
- Expression verbale et agie de la colère
- Plaintes somatiques
- Passages à l'acte, éventuellement répétés

DEPRESSION DE L'ADOLESCENT

ENVIRONNEMENT

- Rôle déclenchant de certains événements de vie : décès, alcoolisme, sévices physiques ou sexuels, désaccord conjugal, divorce, attitudes de contrôle excessif entravant le souhait de séparation de l'adolescent
- Rôle protecteur si épisode dépressif lié à une rupture sentimentale, à un échec scolaire ou professionnel
- Recherche d'antécédents familiaux (facteurs génétiques, mouvements identificatoires)

Critères diagnostiques DSM V

Avec ou sans idées psychotiques (congruentes à l'humeur) :

- culpabilité intense
- autodévalorisation intense
- ruine, catastrophe
- syndrome de Cotard

L'ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE COMME PRIMUM NOVENS DE TOUT SOINS À L'ADOLESCENCE

Facteurs dits non spécifiques

L'alliance thérapeutique

L'empathie professionnelle

La motivation au changement du sujet

La compliance

Facteurs de risque de faible réponse au
traitement dans la dépression de l'adolescent
≅ Facteurs de risque de faible compliance en
pédiatrie (dysfonctionnement familial,
consultations brèves, parents non satisfaits du
praticien...)

Cohen et al, 2004, JCAPsychopharmacol

EDM DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT N'EST PAS L'EDM DE L'ADULTE

- Cohorte prospective de jumeaux de la naissance à 26 ans
- Facteurs de risques précoces répertoriés jusqu'à 9 ans
- EDM recherché à 11, 13, et 15 ans puis 18, 21 et 26 ans
- Comparaison EDM juvénile ($\pm$ EDM adulte) vs EDM adulte vs EDM=0

- **RESULTATS**

- EDM juvénile $\neq$ EDM adulte
- EDM juvénile $\Rightarrow$ ↗ problèmes périnataux, de déficits moteurs, de ruptures et d'instabilité dans la fonction parentale, de criminalité et de psychopathie dans leur famille d'origine, de troubles du comportement et de troubles émotionnels dans l'enfance
- EDM adulte $\Rightarrow$ ↗ abus sexuels par rapport aux contrôles

- **CONCLUSION**

- EDM est un groupe clinique hétérogène
- L'âge de début doit être pris en compte

Vision développementale de la dépression de l'enfant et l'adolescent



Mentalisation – Morale – Estime de soi - Doute existentielle

**Clinique
Somatique
Psychomotrice**



**Clinique
classique
mentalisation
possible**



Risques évolutifs : risque suicidaire



2^{ème} cause de mortalité chez le
sujet jeune 15-24 ans en Europe

- France : 800 décès / an

Légende



geo	time	2011	2012	2013	2014	2015
UE (28 pays)		4,57	4,53	4,51	4,67	4,29
France		4,35	4,01	3,56	3,51	3,26

Taux de suicide des 15-19 ans pour 100 000 habitants

Risques évolutifs : risque suicidaire

≠ prévalence de :

Ids en population adolescente :15-25%

Tentative de suicide ou PAL chez adolescent :

80 000 / an (pour les 15-25 ans)

- **1,3% - 3,8%** chez les garçons
- **1,5 – 10 %** chez les filles
- **30-50% de récives** dans les 12-18 mois
- Risque de suicide complété **X60** (comparé aux ados n'ayant jamais fait de TS)

- Pathologie psychiatrique chez **90% des ado suicidés** Bridge 2006
- Dépression : diagnostic psychiatrique le plus fq chez les ado suicidés ou suicidants Brent 2006

Risques évolutifs

- Impact fonctionnel : familial, social, académique
- Rechute dépressive :
 - 40% à 2 ans, 70% à 5 ans Birmaher 1996
 - 95% à l'âge adulte si dépression à 17 ans Rao 1999

Risques évolutifs : trouble bipolaire ?

Delai entre EDM et hypo/manie : 4,9 ans (Hillegers 2005)

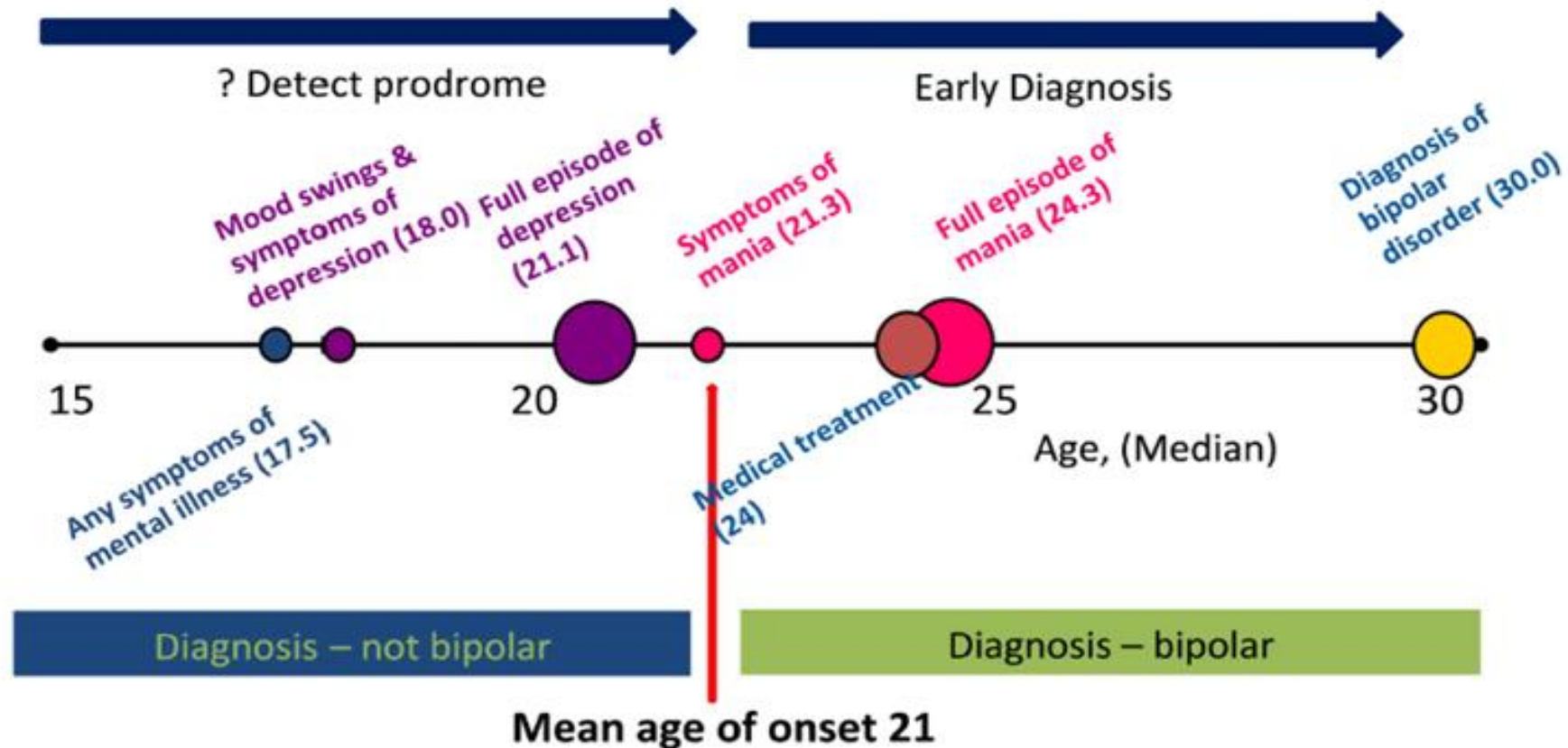


Figure 1. The problem for early detection of bipolar disorder.
Adapted from (Berk et al., 2007).

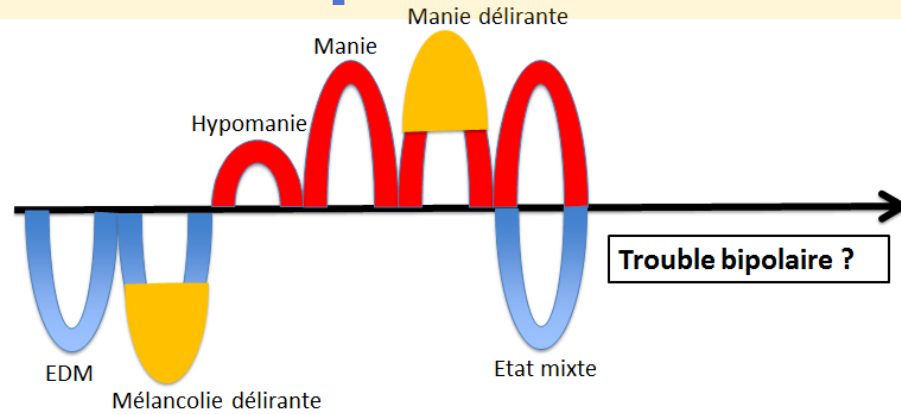
Goodwin, J Psychopharmacol 2016
Guidelines 3rd ed British Association of psychopharmacology

Risques évolutifs : trouble bipolaire ?

Facteurs prédictifs de BIPOLARITE devant un EDM :

sujet de débat
HAS 2014

- Âge de survenue précoce (avant 25 ans)
- ATCD familiaux de bipolarité +++
- Survenue brutale des symptômes
- Ralentissement psychomoteur sévère
- Dépression atypique (hyperphagie, hypersomnie)
- Récurrences dépressives (> 3)
- Note mixte
- Signes psychotiques (congruents à l'humeur)
- Atcd hypomanie pharmacologiquement induite



Evolution vers un trouble bipolaire :
20-30% des cas *Strober 1995*

A évaluer : facteurs de vulnérabilité au suicide

Individuels :

- Atcd néonatal ou somatiques, maladie chronique
- Atcd suicidaires ? Psy ?
- Abus de substances ? (dépression masquée avec recherche de stimulation....)
- Orientation sexuelle « non hétérosexuelle »
- Entrée processus psychotique ?
- Aggression, bullying ?
- Justice ?

Environnementaux :

- Fonctionnement intrafamilial ?
- Psychopathologie familiale ? Suicide ou TS ?
- Changement du quotidien : déménagement, décès, migrants
- Aggression, bullying ?

Evaluation risque suicidaire

FACTEURS DE RISQUE PROXIMAUX DE SUICIDE CHEZ LE JEUNE

Corrélat de la suicidalité chez le jeune (pensées, idées, plan, TS)

Caractéristiques	Suicidalité (N=101)	Contrôles (N=6571)	P
Age ≥ 13	76.8	57.8	<.001
Fille	57	50.9	.14
Minorité	7.1	10.2	.60
Pauvreté	48.9	18.6	<.001
Tr dépressif	46.7	1.6	<.001
Tr anxieux	28.3	1.9	<.001
Tr disruptif	34.3	4.9	<.001
Alcool	1.6	1.2	.73
Autres drogues	1.4	1.8	.79
Diag psy	60.7	9	<.001
Comorbidité	44.3	1.6	<.001
Sévérité	84.3	27	<.001

FACTEURS DE RISQUE PROXIMAUX DE SUICIDE CHEZ LE JEUNE

Dans les analyses multivariées

Dépression + anxiété (TAG)

Dépression + Tr disruptif (TOP)

Sévérité des symptômes

Nombres de symptômes + diag psy

- Sévérité des conséquences

Pauvreté

Tableaux subsyndromiques associés

sont des prédicteurs fort du risque suicidaire

Par contre, les tr anxieux ou l'abus de substance isolé n'en sont pas

degré d'intentionnalité à évaluer

Echelle de BECK

A. Circonstances objectives de la TS

- 1. **Isolement** (une personne était-elle présente ou a-t-elle été jointe par téléphone par le suicidant ?)
- 2. **Gestion du temps** (la TS a-t-elle été planifiée de manière que le patient ne puisse pas être découvert ?)
- 3. **Précautions prises pour ne pas être découvert** (par ex TS dans une pièce fermée à clé)
- 4. **Dissimulation de la TS aux personnes présentes** (a-t-il évoqué sa TS lorsqu'il a été sollicité ?)
- 5. **Actes réalisés en prévision de la mort** (changements de projets, cadeaux inhabituels)
- 6. **Préparation de la TS**
- 7. **Intention écrite de TS**
- 8. **Communication verbale de l'intention suicidaire**
- 9. **But de la tentative** (y avait-il une intention de disparaître ?)

degré d'intentionnalité à évaluer

Echelle de BECK

B. Propos rapportés par le patient

- 10. **Attentes par rapport à la létalité du geste** (pensait-il qu'il allait mourir ?)
- 11. **Appréciation de la létalité de la méthode employée** (a-t-il utilisé un moyen plus dangereux que ce qu'il croyait être ?)
- 12. **Gravité perçue du geste suicidaire** (pensait-il que ce geste suicidaire était suffisant pour mourir ?)
- 13. **Attitude ambivalente par rapport à la vie** (souhaitait-il réellement mourir ?)
- 14. **Perception de l'irréversibilité de l'acte** (était-il persuadé de mourir malgré d'éventuels soins médicaux ?)
- 15. **Degré de préméditation** (le geste a-t-il été impulsif ou a-t-il succédé à plusieurs heures de réflexion à son sujet ?)
- 16. **Réaction à l'issue de la prise en charge** (regrette-t-il d'être en vie ?)
- 17. **Représentation de la mort** (la mort est-elle représentée de façon positive ?)
- 18. **Nombre de TS antérieures** (y a-t-il eu dans le passé plusieurs TS ? Ont-elles été rapprochées ?)

Antidépresseurs

*Efficacité, risque suicidaire, effet placebo
effet lié à l'âge*

Polémique antidépresseurs

- Années 80 : ISRS sur le marché : moins d'effets secondaires
- **Augmentation de la prescription ISRS** chez enfant-ado
 - USA: 0,3% en 1987 à 3,9% en 2002
 - France
 - 0,4% en 2003 et 0,3% en 2005
 - augmentation de la prévalence à partir de 15 ans
 - Médecins généralistes à l'origine de la plupart des prescriptions
- Données essentielles issues d'essais en population adulte +++

Mises en garde des autorités sanitaires

Black Box Warning

- **Comité du médicament du Royal College of Medicine (GB)**
 - Avril 2003: Interdiction de la paroxétine chez le mineur dans l'indication de dépression
 - Décembre 2003: Interdiction des ISRS chez le mineur dans l'indication de la dépression du fait de l'augmentation du risque suicidaire, exception faite de la fluoxétine
- **Food and Drug Administration (USA)**
 - 2003 : alignement sur la décision anglaise
- **Agence Européenne du Médicament**
 - Décembre 2004: alignement sur la décision anglaise
 - Juin 2006: mise en place d'un **comité du médicament pédiatrique** prévoyant l'obligation d'évaluation de tout médicament susceptible d'être utilisé chez l'enfant et l'adolescent, à partir d'études réalisées chez des mineurs

➡ A.M.M. européenne (2007) et américaine (2005) pour la fluoxétine

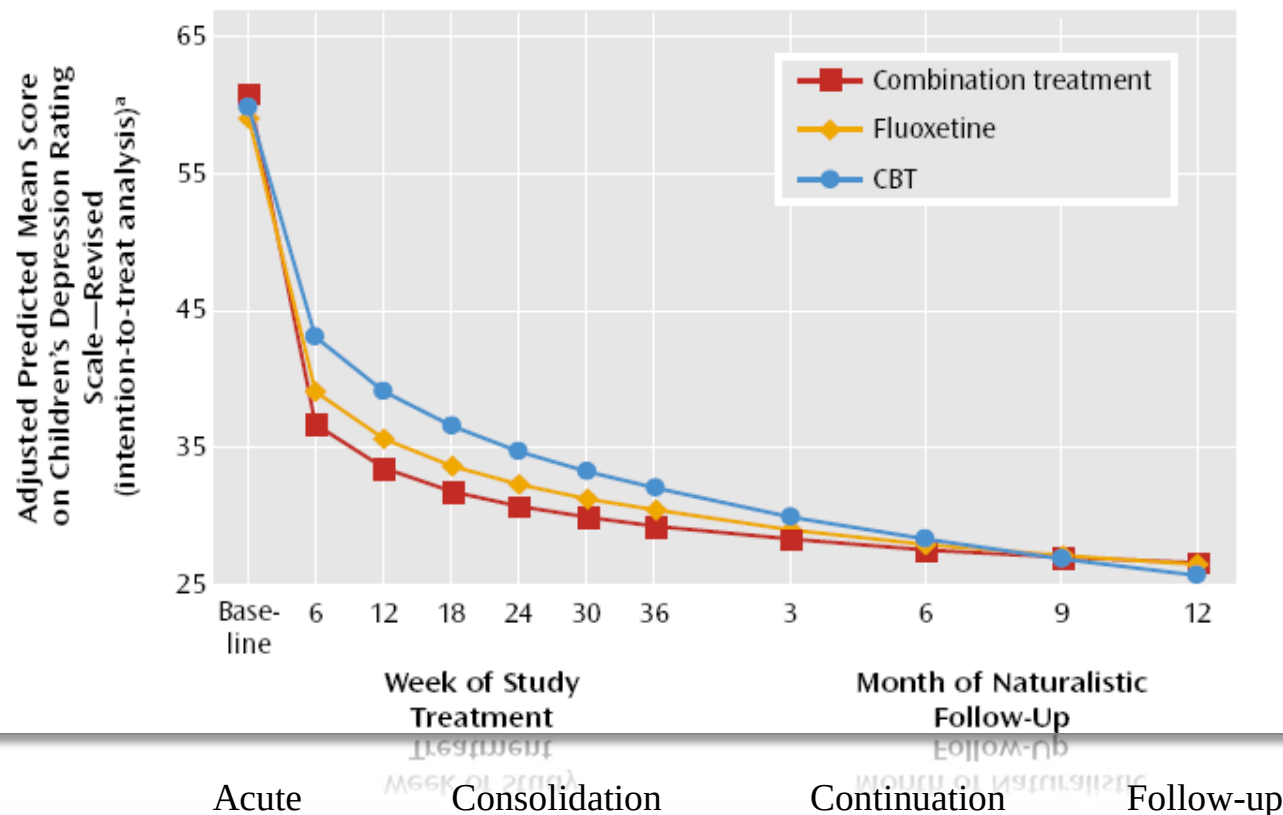
Etudes randomisées double-aveugle : paroxétine, IMAO, sertraline, citalopram

Authors, Year	N (age) Duration	Treatment (dose)	Study design and measures	% of responder drug vs PBO
Milin et al. 1999	286 (13-19) 12 weeks	Paroxetine (20-40 mg/d) vs PBO	Parallel K-SADS-dep, MADRS	74 % vs 71 % (NS)
Keller et al. 2001	275 (13-17) 8 weeks	Paroxetine (20- 40mg/d) vs Imipramine (200- 300mg/d) vs PBO	1-2 weeks washout parallel, CGI , HDRS, K-SADS-d	ITT: 65.6% vs 52.1% vs 48.3% (p=.02)
Braconnier et al. 2003	121 (12-20) 8 weeks	Paroxetine (20- 40mg/d) vs clomipramine (75-150mg/d)	2 weeks washout parallel MADRS , CGI	ITT: 65.1 % vs 48.3% (NS)
Wagner et al. 2003	366 (6-17) 10 weeks	Sertraline (50-200 mg/d) vs PBO	2 weeks washout parallel, CDRS-R , CGI	ITT : 69% vs 59% (p=.05)
Wagner et al. 2004	174 (7-17) 8 weeks	Citalopram (20- 40 mg/d) vs PBO	1 week placebo parallel, CDRS-R , CGI	ITT : 36% vs 24% (p=.05)
von Knorring et al.2006	244 (13-18) 12 weeks	Citalopram (10- 40 mg/d) vs PBO	Parallel MADRS , K-SADS-d	ITT : 60% vs 61% (NS)

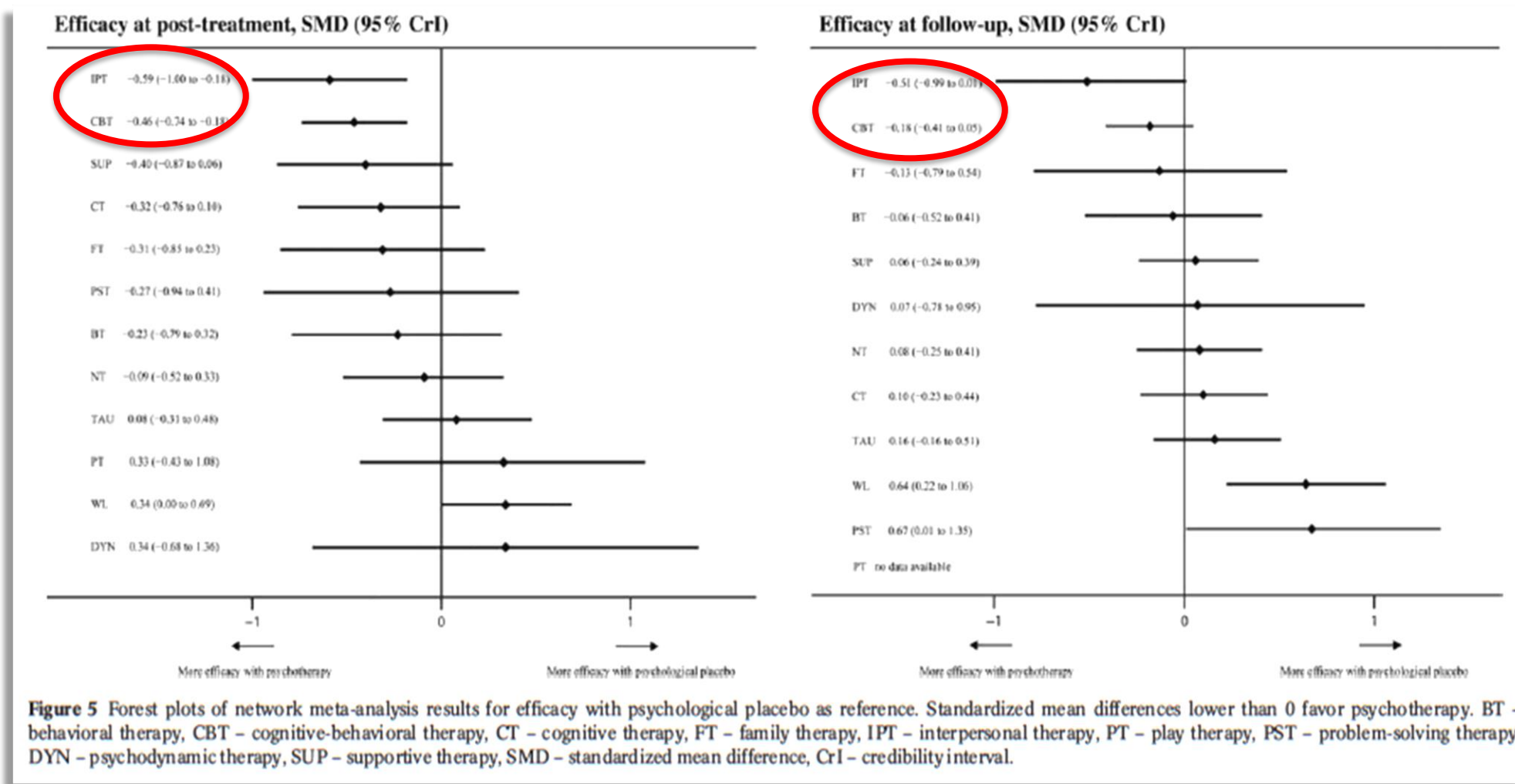
Etudes randomisées double-aveugle : fluoxétine

Authors, Year	N (age) Duration	Treatment (dose)	Study design and measures	% of responder drug vs PBO
Simeon et al. 1990	30 (13-18) 7 weeks	Fluoxetine (20- 60mg/d) vs PBO	1 week PBO washout, parallel HDRS, CGI, SCL-58	66% vs 66% (NS)
Emslie et al. 1997	96 (8-18) 8 weeks	Fluoxetine (20mg/d) vs PBO	3 weeks washout parallel, CGI, CDRS	74 % vs 58 % (NS) but ITT: 56% vs 33% (p=.02)
Emslie et al. 2002	219 (8-18) 8 weeks	Fluoxetine (20- 60mg/d) vs PBO	3 weeks washout parallel, CGI, CDRS	ITT : 65% vs 53% (NS) but responders 41% vs 20% (p<.01)
Emslie et al. 2004	40 (6-17) 51 weeks	Fluoxetine (20- 60mg/d) vs PBO	Prevetion of relapse after Emslie et al, 2002 parallel, CDRS-R	ITT time to relapse: 180days vs 71days (p=.046)
TADS-March 2004	439 (12-17) 12 weeks	Fluoxetine (10- 40mg/d) vs CBT vs Flu+CBT vs PBO	Parallel, CDRS-R, CGI-I	Flu+CBT > Flu > CBT > PBO

FIGURE 1. Depression Scores From Baseline to End of Naturalistic Follow-Up for 327 Adolescents With Major Depressive Disorder Treated With Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy (CBT), or a Combination



Le traitement combiné accélère et le traitement long renforce les bénéfices
Le traitement combiné diminue le risque suicidaire.



Meta analyse
Cipriani, Zhou
The Lancet 2016

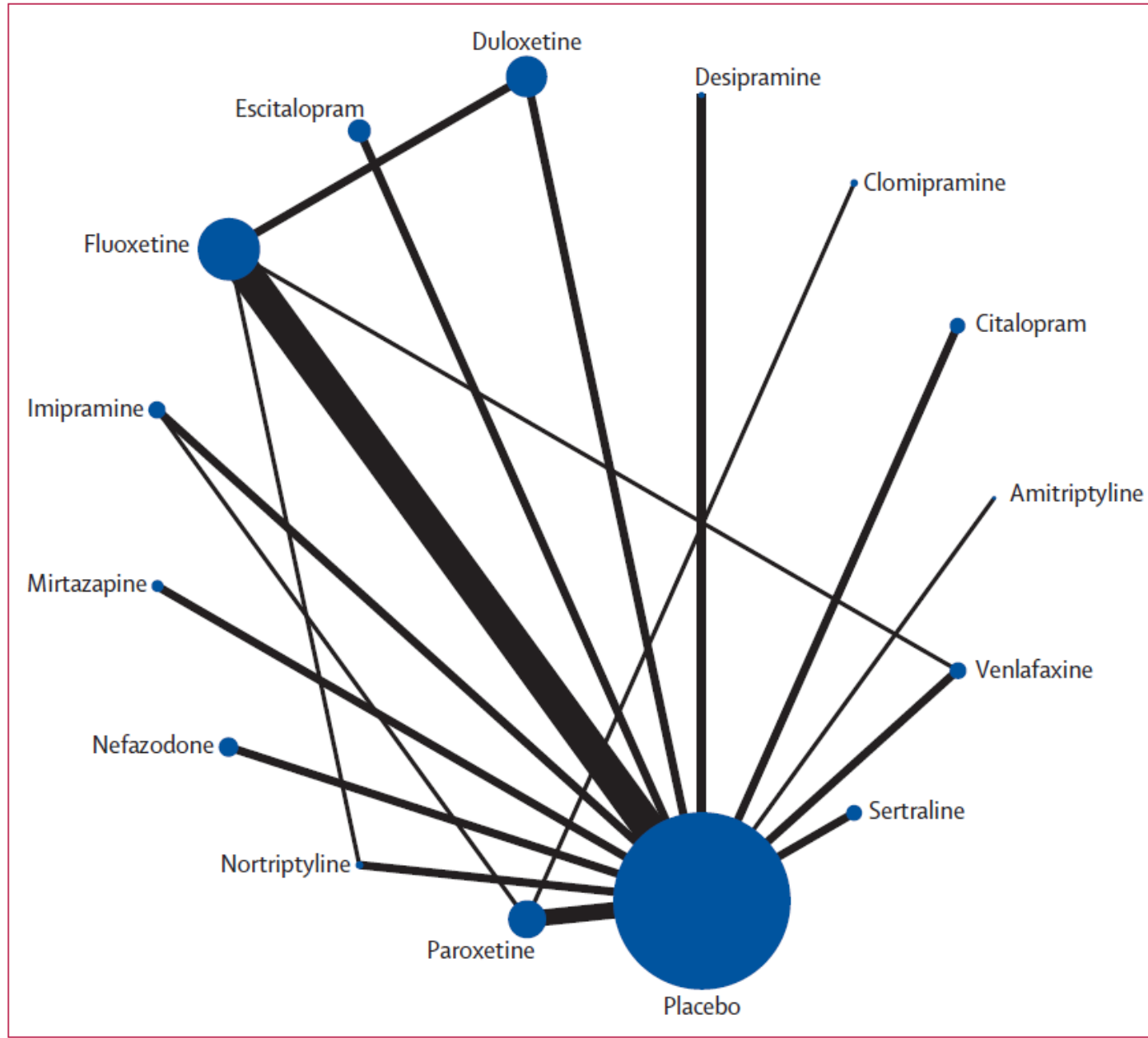


Figure 2: Network of eligible comparisons for efficacy

The width of the lines is proportional to the number of trials comparing every pair of treatments, and the size of every circle is proportional to the number of randomly assigned participants (sample size).

La Fluoxetine est le seul plus efficace que le Placébo

Cipriani 2016 Lancet

FLU	0.18 (0.04 to 1.75)	0.31 (0.13 to 0.95)	0.39 (0.05 to 1.47)	0.91 (0.09 to 3.49)	0.43 (0.06 to 1.58)	0.69 (0.24 to 3.50)	0.30 (0.07 to 3.06)	0.78 (0.21 to 2.18)	0.96 (0.05 to 4.56)	0.23 (0.04 to 0.78)	0.11 (0.03 to 77.0)	1.03 (0.50 to 2.70)	0.43 (0.11 to 3.98)	..
-0.06 (-1.23 to 1.11)	DES	2.05 (0.18 to 8.72)	1.79 (0.11 to 8.70)	4.23 (0.19 to 20.49)	1.96 (0.12 to 9.40)	1.90 (0.47 to 22.04)	3.55 (0.16 to 17.62)	3.61 (0.39 to 14.96)	4.38 (0.11 to 24.29)	1.09 (0.09 to 4.95)	0.32 (0.09 to 377.5)	2.85 (0.83 to 21.80)	1.17 (0.25 to 22.42)	..
-0.16 (-1.05 to 0.72)	-0.10 (-1.49 to 1.28)	DUL	1.17 (0.13 to 4.68)	2.73 (0.23 to 11.00)	1.27 (0.14 to 5.05)	1.89 (0.61 to 11.49)	2.27 (0.19 to 9.64)	2.32 (0.53 to 7.26)	2.88 (0.12 to 14.26)	0.68 (0.11 to 2.54)	0.33 (0.09 to 224.8)	2.80 (1.20 to 9.42)	1.17 (0.30 to 12.58)	..
-0.25 (-1.13 to 0.64)	-0.19 (-1.54 to 1.17)	-0.09 (-1.28 to 1.10)	VEN	1.17 (0.23 to 18.93)	0.61 (0.14 to 8.69)	2.13 (0.56 to 20.32)	0.92 (0.19 to 16.01)	1.69 (0.47 to 13.33)	0.71 (0.13 to 22.98)	0.40 (0.10 to 4.39)	0.37 (0.10 to 343.2)	3.19 (1.01 to 18.70)	1.30 (0.29 to 21.16)	..
-0.27 (-1.39 to 0.84)	-0.21 (-1.68 to 1.26)	-0.11 (-1.46 to 1.23)	-0.02 (-1.33 to 1.28)	MIR	0.93 (0.06 to 4.52)	0.91 (0.23 to 10.97)	0.40 (0.08 to 8.51)	1.71 (0.20 to 7.49)	2.12 (0.05 to 12.37)	0.17 (0.04 to 2.27)	0.18 (0.05 to 151.0)	1.36 (0.41 to 10.99)	0.56 (0.12 to 10.82)	..
-0.28 (-1.38 to 0.82)	-0.22 (-1.68 to 1.24)	-0.12 (-1.46 to 1.21)	-0.03 (-1.34 to 1.27)	-0.01 (-1.43 to 1.40)	SER	1.98 (0.52 to 18.57)	0.85 (0.17 to 15.06)	1.56 (0.44 to 12.09)	0.64 (0.11 to 21.50)	0.37 (0.09 to 4.05)	0.35 (0.09 to 304.7)	2.94 (0.94 to 17.19)	1.20 (0.27 to 18.95)	..
-0.33 (-1.43 to 0.78)	-0.27 (-1.72 to 1.20)	-0.17 (-1.50 to 1.17)	-0.08 (-1.38 to 1.22)	-0.06 (-1.47 to 1.35)	-0.05 (-1.45 to 1.35)	CIT	0.91 (0.07 to 3.89)	0.93 (0.20 to 2.77)	1.17 (0.05 to 5.60)	0.27 (0.04 to 0.96)	0.13 (0.03 to 91.24)	1.13 (0.45 to 3.66)	1.18 (0.11 to 4.76)	..
-0.34 (-1.44 to 0.75)	-0.28 (-1.73 to 1.17)	-0.18 (-1.51 to 1.15)	-0.09 (-1.39 to 1.20)	-0.07 (-1.48 to 1.34)	-0.06 (-1.45 to 1.34)	-0.01 (-1.41 to 1.40)	ESC	2.19 (0.22 to 9.23)	2.67 (0.06 to 14.62)	0.63 (0.05 to 2.87)	0.16 (0.05 to 196.9)	1.64 (0.46 to 13.49)	0.68 (0.14 to 13.64)	..
-0.35 (-1.19 to 0.50)	-0.29 (-1.56 to 0.99)	-0.19 (-1.32 to 0.94)	-0.10 (-1.19 to 0.99)	-0.07 (-1.30 to 1.15)	-0.07 (-1.28 to 1.16)	-0.02 (-1.23 to 1.19)	-0.01 (-1.21 to 1.20)	PAR	0.35 (0.07 to 6.80)	0.22 (0.08 to 0.87)	0.19 (0.05 to 115.6)	1.59 (0.77 to 3.95)	0.79 (0.26 to 3.77)	..
-0.36 (-1.46 to 0.74)	-0.30 (-1.76 to 1.15)	-0.20 (-1.54 to 1.13)	-0.11 (-1.42 to 1.18)	-0.09 (-1.50 to 1.32)	-0.08 (-1.48 to 1.32)	-0.03 (-1.44 to 1.37)	-0.02 (-1.42 to 1.37)	-0.01 (-1.23 to 1.19)	NEF	0.16 (0.03 to 4.50)	0.11 (0.04 to 241.2)	1.29 (0.30 to 21.89)	0.52 (0.10 to 20.79)	..
-0.49 (-1.57 to 0.58)	-0.44 (-1.88 to 1.01)	-0.33 (-1.65 to 0.98)	-0.25 (-1.53 to 1.03)	-0.22 (-1.61 to 1.17)	-0.22 (-1.60 to 1.17)	-0.17 (-1.55 to 1.22)	-0.16 (-1.54 to 1.22)	-0.15 (-1.21 to 0.91)	-0.13 (-1.52 to 1.26)	IMP	0.67 (0.17 to 471.9)	5.49 (1.96 to 20.86)	2.47 (0.62 to 21.47)	..
-0.50 (-2.21 to 1.00)	-0.53 (-2.39 to 1.33)	-0.43 (-2.20 to 1.34)	-0.34 (-2.09 to 1.40)	-0.32 (-2.14 to 1.52)	-0.31 (-2.13 to 1.52)	-0.26 (-2.10 to 1.57)	-0.25 (-2.08 to 1.57)	-0.24 (-1.92 to 1.43)	-0.23 (-2.05 to 1.59)	-0.10 (-1.92 to 1.71)	AMI	0.10 (0.02 to 32.16)	6.38 (0.01 to 24.56)	..
-0.51 (-0.99 to -0.03)	-0.45 (-1.52 to 0.62)	-0.35 (-1.24 to 0.54)	-0.26 (-1.10 to 0.58)	-0.24 (-1.25 to 0.77)	-0.23 (-1.21 to 0.77)	-0.18 (-1.18 to 0.82)	-0.17 (-1.15 to 0.81)	-0.16 (-0.86 to 0.54)	-0.15 (-1.14 to 0.85)	-0.01 (-0.98 to 0.95)	0.08 (-1.45 to 1.61)	PBO	0.79 (0.12 to 2.75)	..
-0.83 (-2.48 to 0.81)	-0.77 (-2.67 to 1.13)	-0.67 (-2.49 to 1.14)	-0.58 (-2.38 to 1.20)	-0.56 (-2.43 to 1.32)	-0.55 (-2.42 to 1.31)	-0.50 (-2.36 to 1.36)	-0.49 (-2.35 to 1.36)	-0.48 (-1.90 to 0.93)	-0.47 (-2.33 to 1.39)	-0.34 (-2.10 to 1.43)	-0.24 (-2.43 to 1.95)	-0.32 (-1.90 to 1.25)	CLO	..
-1.65 (-2.57 to -0.72)	-1.59 (-2.98 to -0.21)	-1.49 (-2.71 to -0.27)	-1.40 (-2.60 to -0.20)	-1.38 (-2.71 to -0.04)	-1.37 (-2.70 to -0.05)	-1.32 (-2.65 to 0.01)	-1.31 (-2.63 to 0.01)	-1.30 (-2.43 to -0.18)	-1.29 (-2.61 to 0.04)	-1.15 (-2.46 to 0.15)	-1.06 (-2.81 to 0.71)	-1.14 (-2.02 to -0.25)	-0.82 (-2.61 to 0.99)	NOR

■ Treatment ■ Efficacy (mean overall change in symptoms, SMD [95% CrI]) ■ Tolerability (discontinuation due to adverse events, OR [95% CrI])

- Essais randomisés, contrôlés versus placebo ou comparant 2 molécules
- Publiés et non publiés (jusqu'au 31/05/15)
- 44 essais avec 5731 participants
- 34 essais admis avec 5260 participants
- Sujets de moins de 25 ans recevant AD 1^{ère} et 2^{nde} génération

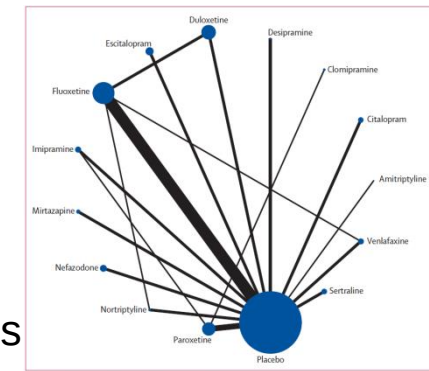


Figure 2: Network of eligible comparisons for efficacy
The width of the lines is proportional to the number of trials comparing every pair of treatments, and the size of every circle is proportional to the number of randomly assigned participants (sample size).

Seule la fluoxétine significativement supérieure au placebo en termes de taux de répondeurs et d'amélioration symptomatique

Significativement moins de sorties d'études pour fluoxétine, nefazodone et placebo

Risque suicidaire : manque de données

- Davantage de comportements suicidaires sous venlafaxine comparés au placebo et à 5 autres AD

La Fluoxetine est le seul plus efficace que le Placébo

Cipriani 2016 Lancet



Fluoxetine pour la
dépression, c'est clair ?

Motivation de la décision des comités du médicament : question du risque suicidaire ?

- Augmentation du risque de PAL suicidaire chez les adolescents sous molécules actives versus placebo *Whittington 2004, Lancet/ Jureidini 2004, BMJ*
 - Fluoxetine 2.4% vs 1.9% (N = 315 sans TADS)
 - Paroxetine 3.7% vs 2.5% (N = 380)
 - Sertraline 2.6% vs 1.1% (N = 376)
 - Citalopram 7.1% vs 3.6% (N = 422)
 - Venlafaxine 7.7% vs 0.6% (N = 334)
- FDA Meta-analyse: $RR_{ISRS/PBO}=1.78$ [95%CI 1.14-2.77]
 - Significatif mais modéré *Hammad 2006, AGP*
- Augmentation du risque de passage à l'acte suicidaire chez le jeune sous ISRS mais pas toujours du risque de suicide complété

Suicide complété

FIGURE 2. Suicide Rate in Children and Adolescents (Ages 5–19 Years) in the United States, 1988–2004

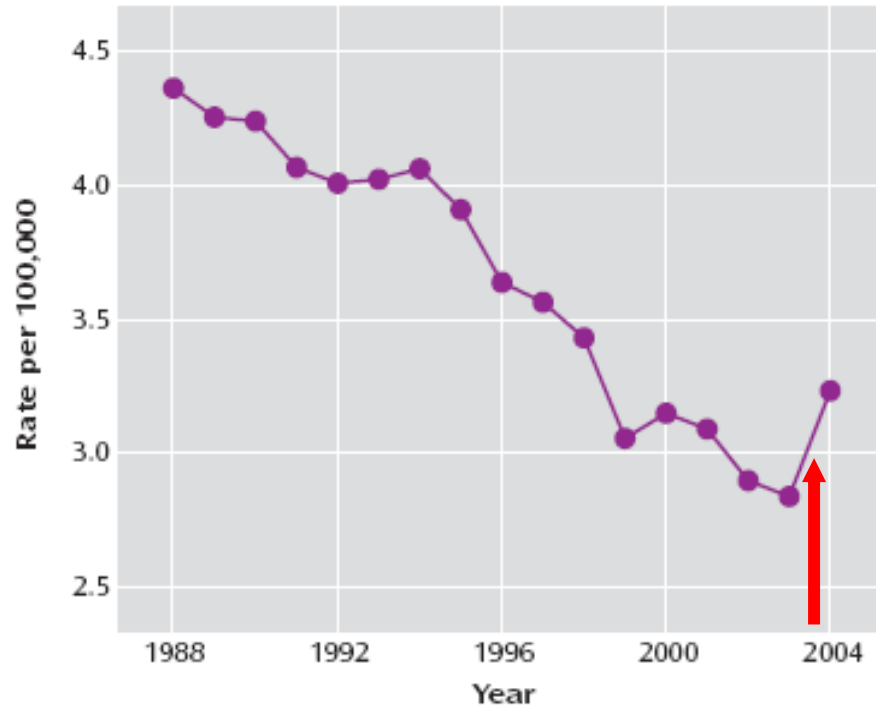
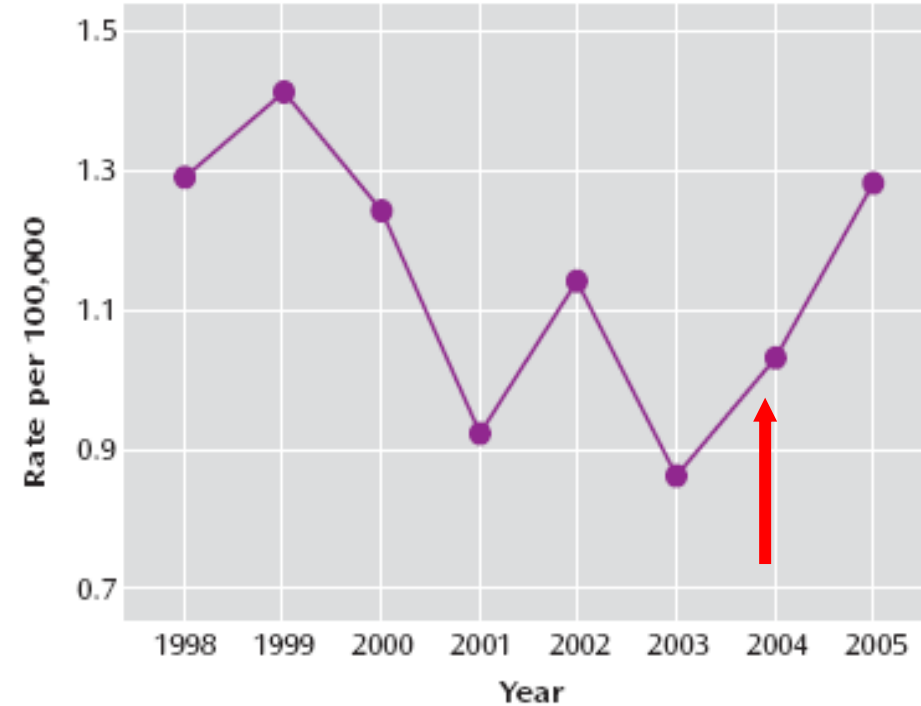


FIGURE 5. Suicide Rate in Children and Adolescents (Up to Age 19) in the Netherlands, 1998–2005



Comment rendre compte de l'augmentation des suicides après la « black box warning » sur les antidépresseurs aux USA et en Hollande ?

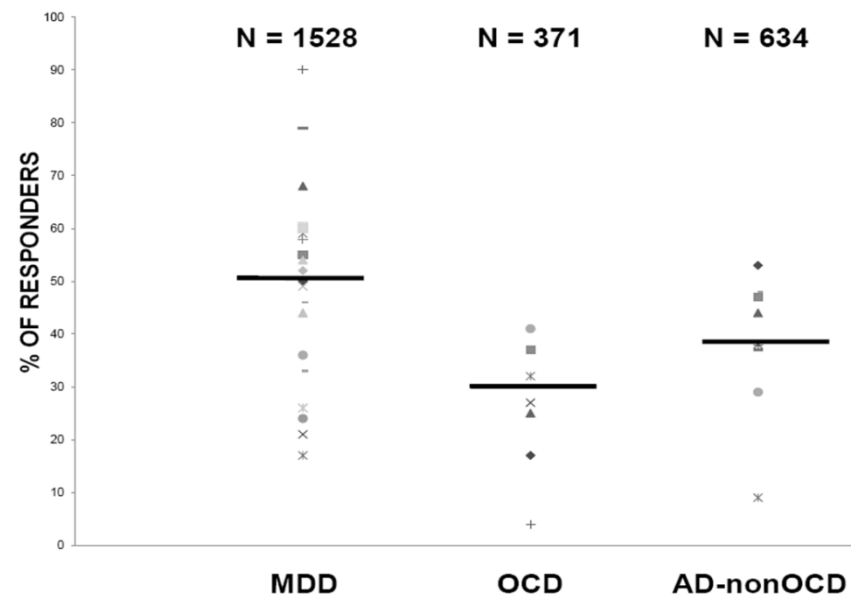
Motivation de la décision des comités du médicament : question du risque suicidaire ?

- Mêmes résultats chez l'adulte OR > 4 *Healy 2004*
- Risque suicidaire intrinsèque à la pathologie dépressive
 - risque 2-3 fois moindre dans les troubles anxieux *Bridges 2007*
- Augmentation du risque suicidaire pendant les 10 premiers jours du TTT nécessitant surveillance et prévention spécifique
- Etude naturaliste sur risque suicidaire: *Simeon 1990*
 - Au plus haut avant toute prise en charge
 - Diminue mais reste élevé le premier mois du TTT
 - Diminue ensuite
 - Effet plus net chez l'adolescent / adulte

Effet placebo élevé dans la dépression

Facteurs prédictifs de la réponse placebo:

- Type de pathologie sous-jacente (dépression > troubles anxieux > TOC)



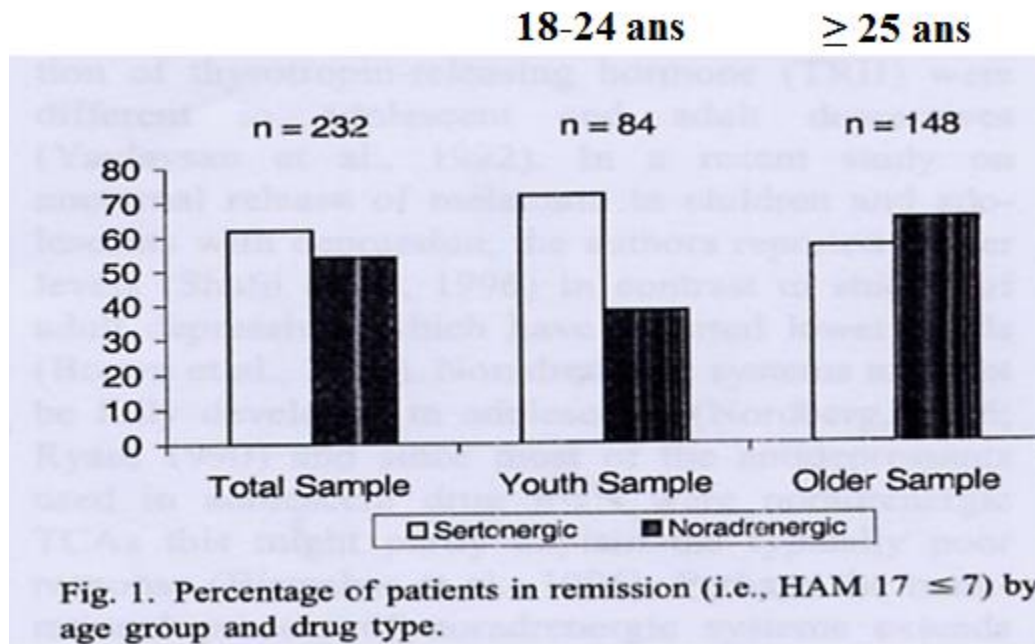
- Sévérité initiale des troubles
- Durée de la pathologie avant mise sous traitement

Effets des antidépresseurs liés à l'âge

- Etudes animales:

seuls les systèmes sérotoninergiques / acétylcholinergiques semblent matures chez l'animal dès la naissance

≠ système noradrénergiques (cible principale des tricycliques sauf clomipramine)



Mulder 2003, J Affective Dis

La question du risque Suicidaire



Fig. 1. Suicide rates and per capita SSRI sales in OECD countries.

Le taux de suicide
diminue en fonction
du taux de
prescription d'AD
(Adulte Ado Enfant)

Perspectives développementales

Dépression ado/ adulte différente

- METHODES
 - Cohorte prospective Dunedin (NZ) de la naissance à 26 ans
 - Facteurs de risque précoces répertoriés jusqu'à l'âge de 9 ans
 - EDM recherché à 11, 13 et 15 ans puis 18, 21 et 26 ans
 - Comparaison EDM juvénile ($\pm$ EDM adulte) vs EDM adulte vs EDM=0
- RESULTATS
 - EDM juvénile $\neq$ EDM adulte
 - EDM juvénile $\Rightarrow$ **↗ problèmes périnataux, de déficits moteurs, de ruptures et d'instabilité dans la fonction parentale, de criminalité et de psychopathie dans leur famille d'origine, de troubles du comportement et de troubles émotionnels dans l'enfance**
 - EDM adulte $\Rightarrow$ **↗ abus sexuels par rapport aux contrôles**
- CONCLUSION
 - EDM est un groupe clinique hétérogène
 - L'âge de début doit être pris en compte

Jaffee 2002, AGP

Antidépresseurs

Comment prescrire ?

n'est jamais une urgence psychiatrique !

Comment prescrire ?

- Prévention du risque de passage à l'acte suicidaire
 - molécules sédatives en début de traitement
- Facteur de vulnérabilité environnement ?
- Psychothérapie en 1ere intention
- Si antidépresseurs :
 - Fluoxétine en 1^{ère} intention
 - 10 mg puis 20 mg
 - à partir de 8 ans (harmonisation européenne)

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC est modéré uniquement dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères chez l'adolescent de 12 ans et plus, en association à une psychothérapie et après échec d'au moins 8 séances de psychothérapie.

- surveillance au minimum hebdomadaire pendant le 1^{er} mois
 - surveillance du risque suicidaire et virage
 - maintenir le traitement 6 à 12 mois
 - utilisation des tricycliques n'est pas recommandée chez le sujet jeune
- En cas de résistance, discuter: hospitalisation / autre molécule même classe ou venlafaxine / ECT



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
9 novembre 2017

(1) Manager le risque suicidaire si nécessaire

- Hospitalisation
- Intervention de crise
- Médicament sédatif

(2) Évaluer la psychopathologie de l'adolescent et son contexte

- Sévérité de la dépression, évolution aiguë ou chronique
- Comorbidité (trouble anxieux, personnalité limite, ...)
- ATCD de bipolarité, de symptômes psychotiques
- Environnement familial et contexte social
- Stress psychosociaux, y compris violences subies
- Impact sur le développement de l'adolescent

(3) Promouvoir l'alliance thérapeutique avec l'adolescent et ses proches

(4) Choisir l'approche psychothérapeutique appropriée selon l'évaluation du jeune

- Psychothérapie interpersonnelle ou psychodynamique
- Psychothérapie cognitive et comportementale
- Intervention familiale

et discuter si une intervention psychosociale s'impose

(5) Envisager un traitement pharmacologique quand

- Une dépression sévère persiste
- Une morbidité psychiatrique associée existe
 - Une approche psychothérapeutique n'est pas disponible
 - Un travail psychothérapeutique bien conduit a échoué

(6) Avant la prescription

- Évaluer l'acceptation par le patient et sa famille
- Éduquer sur le traitement et les effets secondaires

(7) Choisir la molécule selon les data scientifiques connus

- **Fluoxetine**
- Évaluer la réponse par des rencontres fréquentes
- Maintenir le traitement pour 3 à 6 mois

(8) En cas de résistance, discuter

- Hospitalisation, et clinique soins-études
- Autres traitements psychotropes, ECT

(9) Toujours réexaminer et soutenir la question d'un travail psychothérapique

COMMENT CHOISIR UNE PSYCHOTHÉRAPIE ?

Tenir compte

- de la sémiologie de l'épisode**
- de la psychopathologie du jeune et de sa famille**
- du style de l'adolescent**
- du milieu familial et social**
- des attentes du clinicien**
- des prises en charge précédentes**

Comment prescrire la psychothérapie ?



- fait preuve de son intérêt dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent sans distinguer les techniques :
 - T. interpersonnelle *Mufson et al, 2004, Arch Gen Psy*
 - TCC *Brent et al, 2000, Arch Gen Psy*
TADS-March, 2004, JAMA
 - T. familiale *Brent et al, 2000, Arch Gen Psy*
 - T. psychodynamique *Muratori et al, 2003, JACAP*
- Efficacité de thérapie interpersonnelle et TCC *Zhou et al, 2015*
 - Méta analyse 52 études (n=3805)
 - Problèmes méthodologiques (groupe contrôle, formes sévères...)

Traitement d'avenir ????

Avenir ??? Ketamine ??

- Antagoniste des récepteurs NMDA
- Employée chez enfant-adulte depuis les années 60 en anesthésie par voie IV
- Plasticité synaptique, notamment hippocampique
- Effet antidépresseur rapide ? Adjuvant aux antidépresseurs ?
 - Dépression résistante de l'adulte Daly, ACNP 2014
 - Effet sur la suicidalité chez adulte Diaz Granados 2010
Larkin beaultrais 2011
Ionescu 2016

Essai dans la crise suicidaire de l'adolescent souffrant d'EDM ... à venir

Efficacité des ECT selon le diagnostic

meta analyse 1993-2003: 10 études

Diagnostic	Nb de sujets	% d'amélioration selon les études	Nb total de sujets améliorés (%)
EDM sans signes psychotiques	36	64%–100%	26 (72%)
EDM avec signes psychotiques	65	50%–100%	57 (89%)
Episode maniaque	25	75%–100%	23 (92%)
Schizophrénie/ tr scz	44	24%–60%	20 (40%)
Trouble schizo-affectif	19	24%–100%	7 (37%)
Episode catatonique	11	80%–100%	9 (82%)
Autres diagnostiques	11	0%–100%	6 (54%)
TOTAL	211	50%–100%	142 (71%)

Cours Trouble Bipolaire Enfant Adolescent

Pr Olivier BONNOT

CHU & Université de Nantes, Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent



olivier.bonnot@chu-nantes.fr



[@BonnotOlivier](https://twitter.com/BonnotOlivier)



www.u2peanantes.org



Introduction

Troubles bipolaires adolescent

- Enjeux diagnostiques /thérapeutiques majeur chez l'adolescent

Délai conséquent entre premiers symptômes et prise en charge
thérapeutique +++

Risque suicidaire +++

Introduction

Controverse Trouble Bipolaire pédiatrique

Prévalence en augmentation: **diagnostic x 40** en 10 ans chez le sujet jeune

Moreno 2007

- L'utilisation de critères adultes sans perspective développementale
- Statut du symptôme irritabilité
- Chevauchement critères diagnostiques avec TDAH
- Enjeux économiques



DMDD ou Disruptive Mood Dysregulation Disorder

(2013 /DSM 5)

Rappels historiques

- Psychose maniaco dépressive: pic de fréquence de début de la maladie à l'adolescence / **rarissime chez l'enfant**

Kraepelin 1920

- Description des défenses maniaques chez l'enfant *M. Klein 1934*

- PMD rare chez les pré adolescents

"The younger the child, the rare the condition" Anthony & Scott 1960

- Symptômes maniaques chez de jeunes enfants en institution

Weinberg and Brumback 1976

- Manie délirante versus schizophrénie chez l'adolescent

Carlson & Strober 1978

- Trouble bipolaire pédiatrique ou manie juvénile controverse *Europe, USA*

Carlson 2005

Articles issus de medline avec « mood stabilizer »
apparaissant dans le titre *Healy 2006*

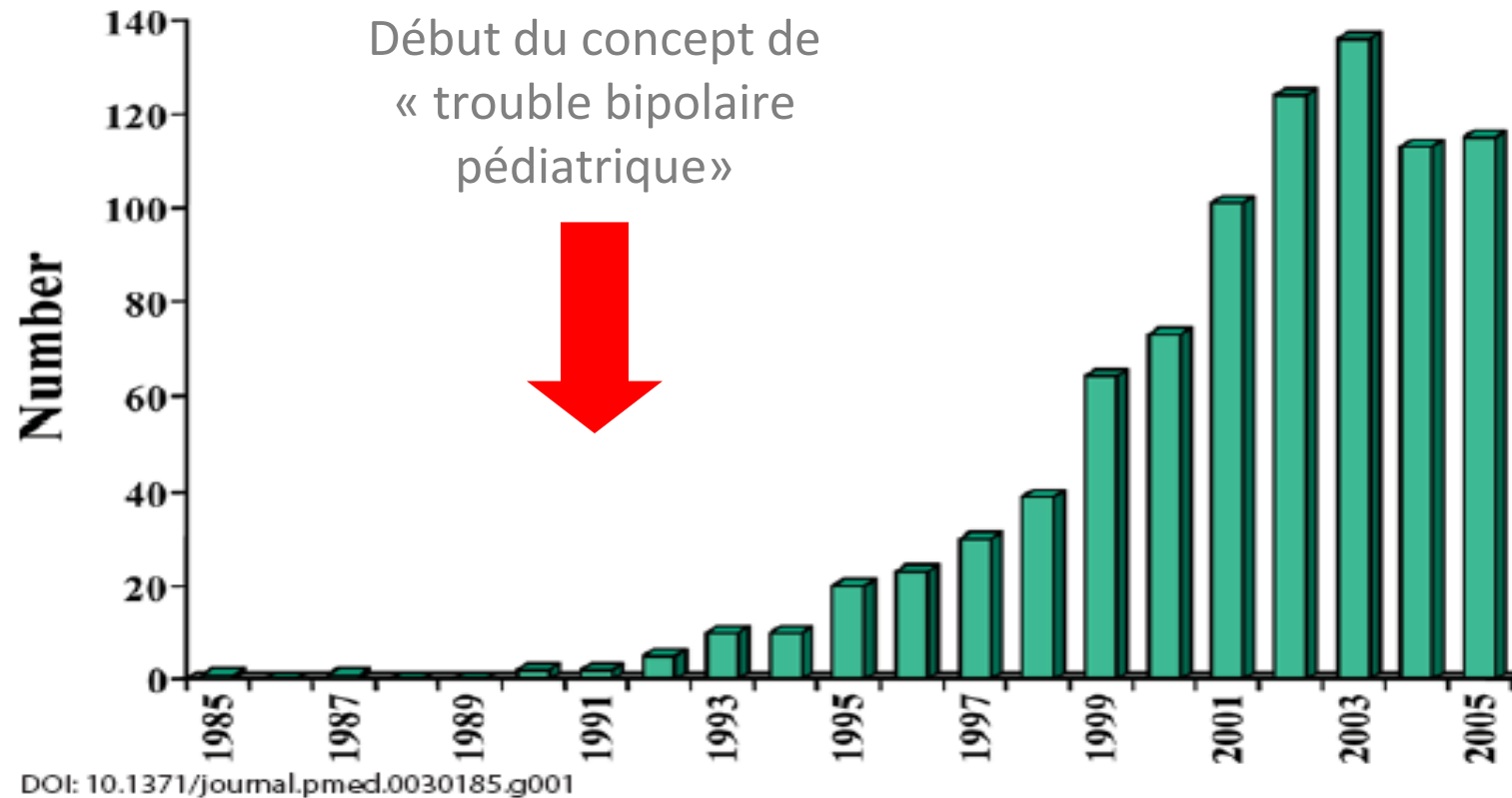
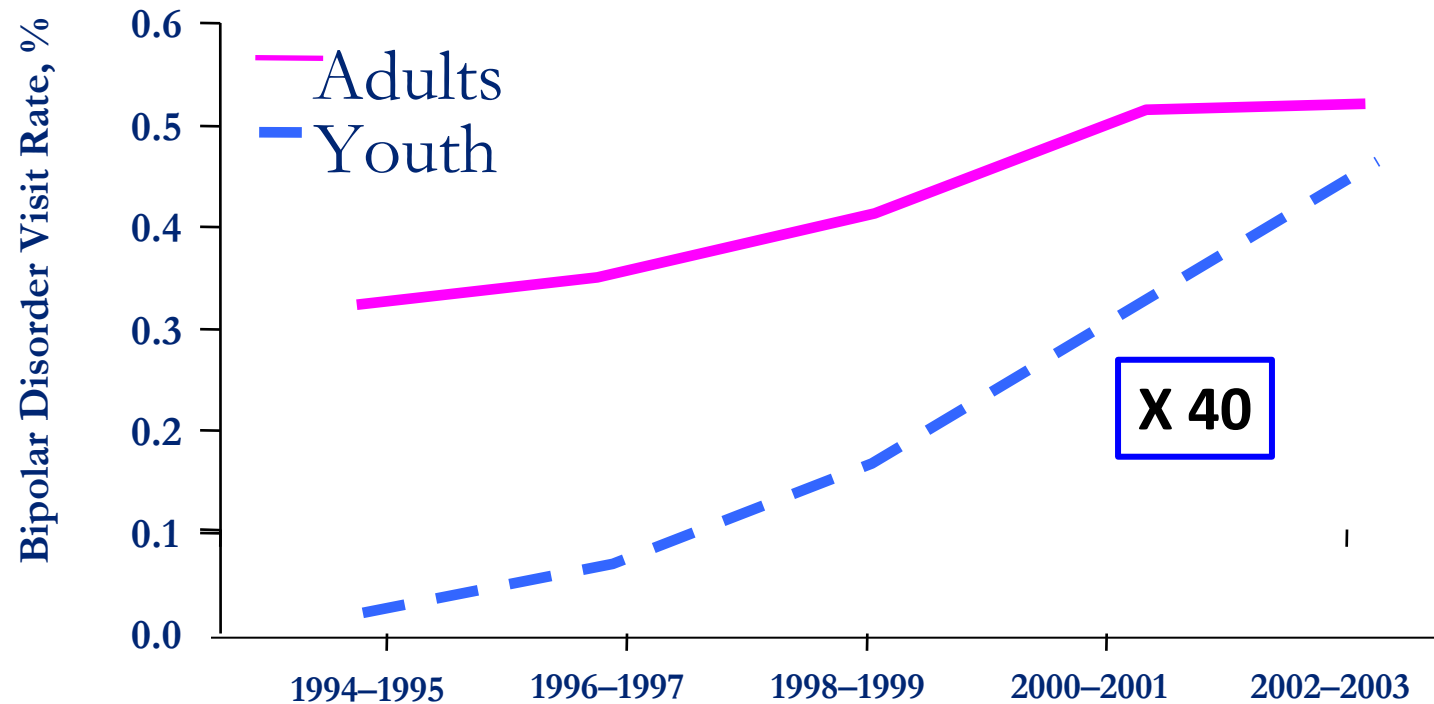


Figure 1. Articles Elicited by Medline Using the Mesh Term "Mood Stabilizer"

Diagnostic de TB aux USA entre 1994 et 2003



Based on the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS)

Youth: 0–19 years; Adults: ≥ 20 years

Moreno et al, 2007

Mental-health guide accused of overreach

Dispute grows over revisions to diagnostic handbook.

BY HEIDI LEDFORD

Psychologist David Elkins had modest ambitions for his petition. He and his colleagues were worried that proposed changes to an influential handbook of mental disorders could classify normal behaviours as psychological conditions, potentially leading to inappropriate treatments. So they laid out their concerns in an open letter, co-sponsored by five divisions of the American Psychological Association in Washington DC. "I thought, 'Well, maybe we'll get a couple or maybe 30 signatures,'" says Elkins, an emeritus professor at Pepperdine University in Malibu, California.

But the letter, posted online on 22 October (go.nature.com/uahmvqq), touched a nerve. Within 10 days more than 2,800 people had signed it, many identifying themselves as mental-health professionals.

The petition targets proposed revisions to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, a tome used by psychiatrists, psychologists, counsellors and others worldwide to diagnose mental maladies and set research agendas. The American Psychiatric Association, based in Arlington, Virginia,

plans to publish a new edition of the manual, *DSM-5*, in 2013. The association has declined to comment on Elkins's petition.

Psychiatrist Allen Frances, who was the chief architect of *DSM-IV* and is an outspoken critic of its successor, has dubbed the open letter a "buyer's revolt". "I think the petition is the last best hope to influence the *DSM-5* from the outside," says Frances, an emeritus professor at Duke University School of Medicine in Durham, North Carolina.

Elkins's petition is not the first to raise concerns that the *DSM-5* proposals could overreach. In June, the British Psychological Society, based in Leicester, issued a critique that highlighted, for example, the proposed addition of 'attenuated psychosis syndrome'. The society argued that this could be used "to stigmatize eccentric people".

Elkins and his colleagues have complained about other proposals, such as the elimination of a 'bereavement exclusion' in the diagnosis of major depression. The previous edition of the

"There should be a black box warning about how child bipolar disorder is being overdiagnosed."

manual recommended that the condition not be diagnosed in people grieving the death of a loved one within the previous two months. The revisions shorten this to two weeks, a change that troubles psychiatrist Ramin Mojtabai of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health in Baltimore, Maryland. Categorizing these patients as having depression could boost the use of medications when psychotherapy may be the better treatment, he says.

Efforts to tighten loose definitions of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and bipolar disorder in children have also proved controversial. In response to worries that inexact criteria may have contributed to a surge in diagnoses of these conditions since the 1990s, the *DSM-5* task force has proposed a syndrome called 'disruptive mood dysregulation disorder', which would provide an alternative to labelling a child as bipolar or having ADHD. But Frances says that is not enough. "There should be a black box warning about how child bipolar disorder is being overdiagnosed," he says. "Instead, they've created a new disorder."

Field trials of the proposed *DSM-5* criteria have been completed and investigators plan to publish the results. Helena Kraemer, a statistician and emeritus professor at Stanford University School of Medicine in Palo Alto, California, who is on the *DSM-5* committee, says that results from trials of some criteria will indicate whether they generate more frequent diagnoses.

But Mojtabai cautions that trial results may not reflect what will happen when *DSM-5* is published. "Any trial is artificial," he says. "The clinicians in these trials have intensive training, but people who will use this manual in clinical practice will not receive that level of instruction." ■

Adolescence= période à risque de débuter des épisodes thymiques sévères chez les sujets avec une histoire familiale de TB

Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study

Anne Duffy, Martin Alda, Tomas Hajek and Paul Grof

Summary

We studied the course of major mood disorders in the offspring of parents with well-characterised bipolar disorder prospectively for up to 15 years. All consenting offspring were assessed annually or anytime symptomatic. The participants began to develop major mood episodes in adolescence and not before. The index major mood episode was almost always depressive, as were the first few recurrences. Onsets and recurrences continued

throughout the observation period into adulthood.

We did not find evidence of pre-pubertal mania.

In summary, adolescence marks the beginning of the high-risk period for major mood episodes related to bipolar disorder.

Declaration of interest

None.

Duffy and al, Br J Psy, 2009

Résultats identiques chez les enfants de parents avec TB dans une population
Amish

Shaw and al, JAACAP, 2005

Données épidémiologiques: méta analyse

12 études, 16 222 jeunes âgés de 7 à 21 ans

Majoritairement **adolescents** (seulement 2 études < 12 ans)

New Zealand, Netherlands, Spain, Ireland, Mexico, UK, USA

Période= de 1985 à 2007

- **Prévalence (TB I + II) similaire aux USA et autres pays**

TBI + II **1.8%** (95% CI 1,1-3.0)

TB-I seulement **1.2%** (95% CI 0.7-1.9)

- **Prévalence n'augmente pas au cours du temps:** pas de lien entre année de recueil des données et taux de prévalance ($r = -0.04$, $p > 0.05$)

Caractéristiques cliniques à l'adolescence

- Episodes mixtes
- Irritabilité, agressivité voire violence au 1^{er} plan
- Symptômes psychotiques dans 30 à 60 % des cas
 - diagnostic différentiel avec schizophrénie: erreurs diagnostiques dans 50% des cas
- Cycles rapides (> 4 /an)

Carlson 1994



Risque de conduites d'addiction, de conduites sexuelles à risque, de problèmes judiciaires, de passages à l'acte,...

Caractéristiques cliniques à l'adolescence

Désinhibition sexuelle

Nicolas 2006

- Peut favoriser des comportements à risque / viol vient révéler un état maniaque à l'adolescence
- Être à l'origine d'idées délirantes à thématique sexuelle et/ou de fausses allégations d'abus sexuel

Test de grossesse / recherche IST



Conséquences médico légales +++

Garder un certain recul en cas d'épisode psychotique aigu

Garder en perspective les propos délirants afin d'aider le patient à les remettre en lien avec son histoire

PEC médicale en cas de viol avéré

Diagnostic chez l'adolescent

NICE Guidelines –National Institute for health and Care Excellence, GB

Pour diagnostiquer un TB chez l'adolescent :

Utiliser critères adulte (DSM V), sauf que

- **manie** présente
- **euphorie** présente la plupart du temps (les 7 derniers jours)
- **Irritabilité** utile au diagnostic si épisodique, sévère, avec altération marquée du fonctionnement, en rupture avec fonctionnement antérieur et non liée au tempérament.

L'irritabilité ne peut pas être le critère diagnostique principal

Facteurs prédictifs de bipolarité

Episode dépressif majeur avec:

- Survenue rapide des symptômes
- Ralentissement psycho moteur sévère
- Signes psychotiques congruents à l'humeur
- Histoire familiale de troubles thymiques
- Hypomanie pharmacologiquement induite

20 à 30% des adolescents avec épisode dépressif majeur: évolution vers un trouble bipolaire

Strober 1995

Facteurs de vulnérabilité génétique

Etudes familiales

- Risque de présenter un TB chez les apparentés de 1er degré: 15 à 42 %

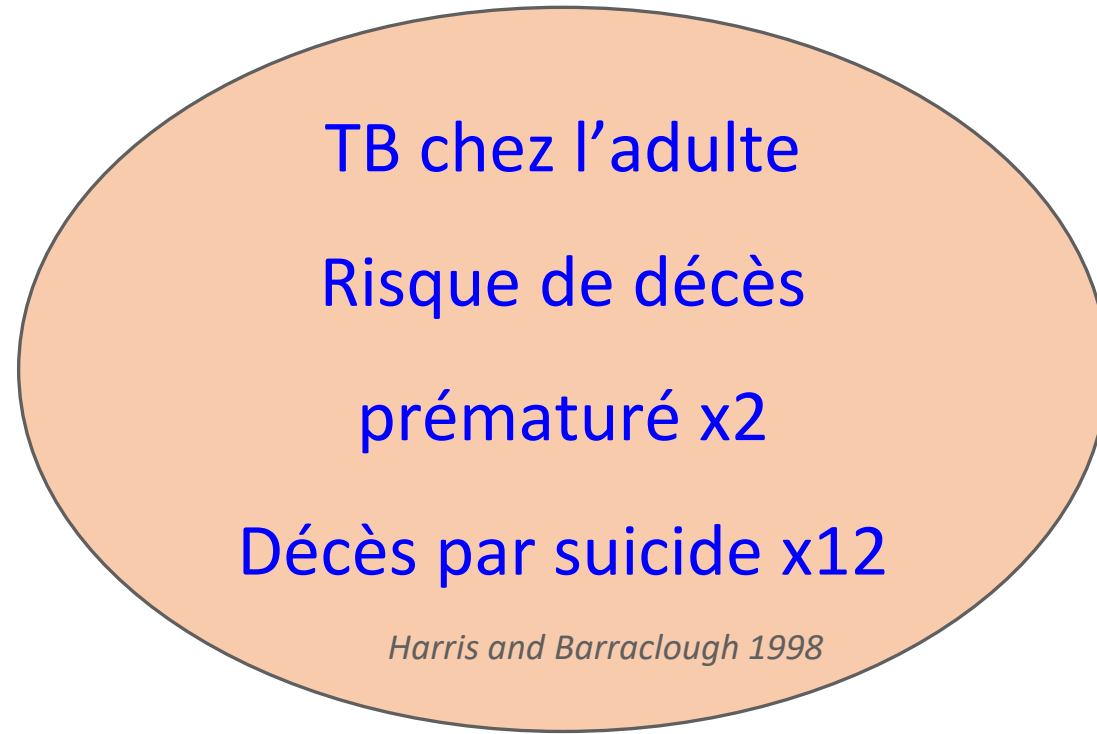
Geller 2006, Kutcher and Marton 1991, Strober 1988, Findling 2001, Brotman 2007, Wilens 2007, Wozniak 1995, Neuman 1997

Facteurs environnementaux

- Incidence élevée de **perte précoce** *Roy 1980*
- Antécédents de **maltraitance ou d'abus sexuel** : facteur pronostique péjoratif (*passages à l'acte suicidaires, abus de substance, cycles rapides*) *Levitan 1998, Leverich 2002, Garino 2005*
- Facteurs précipitant des épisodes aigus:
 - menstruations, grossesse, séparation, décès *Ambelas 1980, Bashir 1987*
 - changements de rythme de vie, succès *Johnson 2005*

Risque suicidaire

Risque majeur



TS plus fréquentes chez les adolescents avec TB comparés aux adolescents avec d'autres troubles psychiatriques

Brent 1988 , Lewinsohn 1995

Risque suicidaire

Peu d'études

Goldstein 2005

- Risque plus élevé quand **début plus précoce** des troubles

Carter 2003, Slama 2004

- 18 à 22% des adolescents décédés par suicide présentaient un TB

Brent 1993

- Adolescents avec TB= **TS x 2** versus adolescents avec EDM (44% vs 22%)

Lewinshon 1995

- 20% des adolescents avec TB-I: **au moins une TS** au devenir à 5 ans

Strober 1995

Facteurs de risque

Halfon 2013

âge: adolescents avec début précoce

type de TB= BD type I > type II, *nos* *Axelson 2006*

présence de symptômes psychotiques *Goldstein 2005, Caetano 2006*

épisode mixte et épisodes dépressifs

comorbidités = troubles anxieux, abus de substance

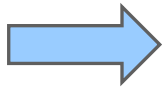
ATCD familiaux de troubles psychiatriques, TS

EDV négatifs

histoire de maltraitance physique ou d'abus sexuel

caractéristiques tempérament/psychologiques

Facteurs de protection



seul facteur protecteur retrouvé =
traitement par thérapie cognitivo-comportementale

Etudes de devenir

Etudes	Nb sujets, âge	TB type	Durée suivi (années)	Hospitalis ation	Stabilité diagnostique	Rechutes (au moins une)	Facteurs associés aux rechutes
Phénotype étroit							
Carlson, 2000	23, 15-21	TB- I	2	oui (manie)	81.8%	64.7% (manie), 17.6% (dep)	NA
Strober, 1995	54, 13-17	TB- I	5	oui	100%	44%	Sexe, psychose, ATCD familiaux et personnels, polarité à l'entrée =0
Jairam, 2004	25, 9-16	TB-I	4	non	100%	64%	Dépression, durée longue de l'épisode index, C-GAS score au devenir Sexe, âge début, ATCD, polarité 1 ^{er} épisode, symptômes psychotiques, comorbidités, hospitalisations, ATCD familiaux, CGAS, YMRS=0
Delbello, 2007	71, 12-18	TB- I	1	oui (manie ou mixte)	100%	52%	Récurrences syndromiques prédites/: abus d'alcool, antidépresseurs, absence de pec psychothérapeutiques Rémission symptomatique = plus de garçons
Stringaris, 2010	93, 12-18	TB- I,II	2	non	100%	62.4% ((hypo)- manie ou épisode mixte)	NA

Etudes de devenir

Etudes	Nb sujets, age	TB type	Durée suivi (années)	Hospita lisation	Stabilité diagnostique	Rechutes (au moins une)	Facteurs prédictifs des rechutes
Phénotype large (BD-nos, SMD)							
Birmaher, 2009 (COBY)	413, 7-17	BD- I, II, nos	4	no	100%	62.5%	Moins bon devenir = début précoce, TB-nos, durée longue épisodes, bas NSE, ATCD fam de tr humeur Rechutes= TB- I, II (versus TB-nos), bas NSE, ATCD fam de TB
Geller, 2008	115, 7-16	BD I (II, nos)	8	no	100%	73.3% (maniaque)	Peu de "chaleur maternelle" (plus de rechutes maniaques et durées plus longues des épisodes maniaques)
Stringaris, 2010	84, < 12	SMD	2	no	98.8%	1.2% ((hypo)-maniaque ou mixte)	NA

COBY STUDY

413 enfants et adolescents (7-17 ans) avec phénotype large TB:

4 ans de suivi

FIGURE 1. Survival Analysis of Recovery From Index Episode in Youths With Bipolar Disorder, by Bipolar Subtype^a

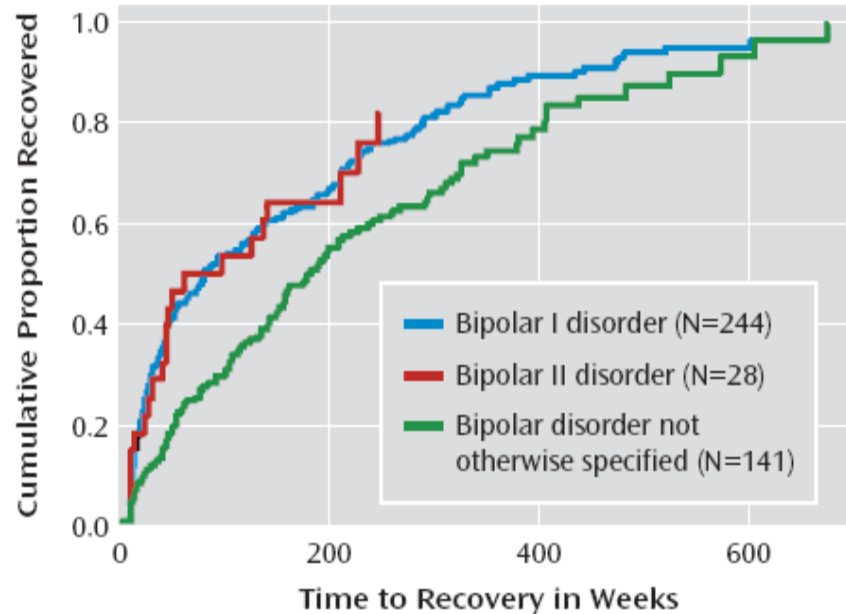
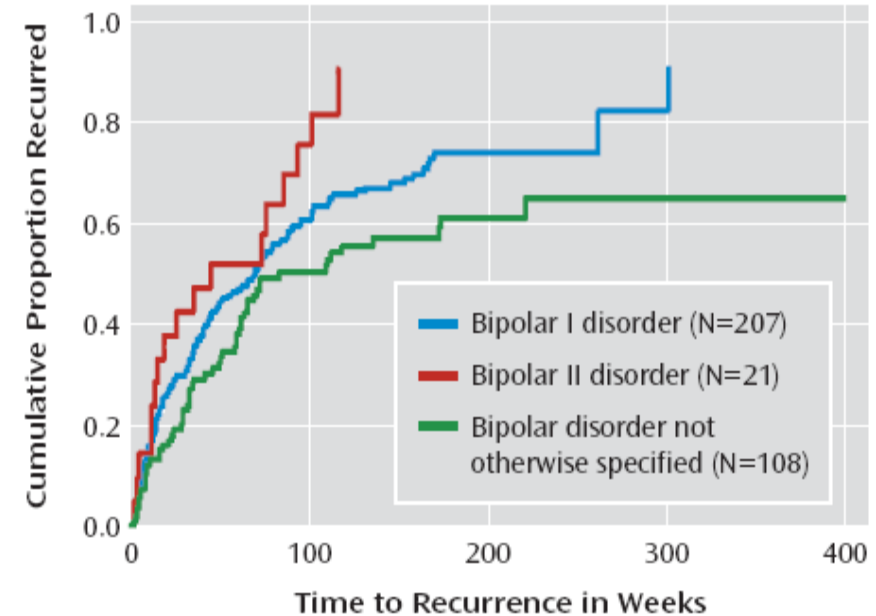


FIGURE 2. Survival Analysis of Recurrence After Recovery From Index Episode of Bipolar Disorder, by Bipolar Subtype^a



TB-I,II réponse thérapeutique plus rapide /rechutes plus rapides que TB-nos

COBY study- signes cliniques selon l'âge

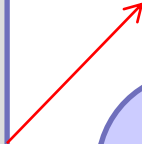
COBY study	ENFANT	ADOLESCENT (début enfance)	ADOLESCENT (début adolescence)
Manie typique		+	++
Labilité émotionnelle	++	++	
Irritabilité	++	+	
Depression sévère		+	++
Signes mélancoliques		++	++
Depression atypique		++	++
Idéations suicidaires		+	++
TS sévères		+	++

Stratégie de prise en charge d'un épisode maniaque

Confirmer l'épisode maniaque

- Evaluer symptomatologie / sévérité
- Evaluer la **nature épisodique** avec l'entourage
- Evaluer le fonctionnement prémorbide

HOSPITALISER?



Diagnostic différentiel

- colère / tr. externalisés ou personnalité borderline
- dysrégulation émotionnelle sévère, DMDD
- tr. humeur induit par toxiques / iatrogène
- schizophrénie / tr. schizo-aff.
- troubles organiques (*maladie auto-immune ++*)

Traitement pharmacologique

Thymorégulateur : *lithium++*,
carbamazepine, valproate *si échec Li*
et/ou antipsychotique atypique
(et/ou antipsychotique classique)
Clozapine, ECT en cas de non réponse
thérapeutique

Clés de la prise en charge = compliance avec **monothérapie+++**,
psychothérapie et éducation thérapeutique de l'adolescent et de sa famille

Traitement pharmacologique: AMM

- US

Aripiprazole

Olanzapine

Risperidone

Quetiapine

Autorisations FDA pour manie de 10 à 17 ans (*excepté*

olanzapine âge 13-17)

Lithium (âge > 12), valproate

- Au moins **3 psychotropes** chez adolescents avec TB *Bhangoo 2003*
 - **Recommandations** groupe expert *Kowatch and al, 2005*
mais controverses *McClellan 2005*
- Etudes récentes respectant **critères méthodologiques rigoureux** – depuis 2007

Données s'étoffent dans le traitement de
la **manie en phase aiguë** mais peu
d'études dans dépression bipolaire/
prévention des rechutes

Traitement pharmacologique/ Episode aigu

- **Sans caractéristiques psychotiques:** monothérapie avec un **thymorégulateur ou un antipsychotique atypique**
- En cas de réponse insuffisante: une **deuxième molécule** parmi celles-ci pourra être prescrite
- En cas de non réponse aux différentes molécules ou de mauvaise tolérance: un traitement par **électroconvulsivothérapie ou clozapine**
- **Avec caractéristiques psychotiques:** **un thymorégulateur et un antipsychotique**

Traitement

pharmacologique/

Prophylaxie:

- Très peu d'études
- Préconisation de poursuivre un **traitement par sels de lithium** tout au long de l'adolescence et pendant les premières années de la vie d'adulte

Problèmes de compliance à l'adolescence

✓ Seuls 35% des adolescents compliants dans les 12 mois suivant un épisode maniaque *Delbello 2007*

✓ 53% compliants pour un traitement thymorégulateur, 56% pour un traitement AP *Patel 2005*

Etudes d'efficacité Li /randomisées contrôlées en double aveugle

Auteurs (année)	Nb de sujets Age (Durée)	Traitement	Critères d'inclusion	Résultats
Geller et al (1998)	25 12-18 years (6 weeks)	Lithium vs. PBO	BD I, BD II, dépression si risque prédictif de bipolarité + addiction	Taux de réponse Li 46% vs. placebo 8% (<i>p</i> <.05)
Kafantaris at al (2004)	40 12-18 (2 weeks)	Lithium vs. PBO	BD I repondant au Li	Taux de rechute Li 52 % vs. placebo 61.9% (<i>ns</i>)
Geller et al (2012) TEAM study	279 6-15 (8 weeks)	Li vs Dvp vs Risp	BD I comorbidité TDAH/TOP	Li 35% vs Risp 68% vs Dvp 24% Risp > Li (<i>p</i> <.001) Risp > Dvp (<i>p</i> <.001)
Findling et al 2015	81 7-17	Li vs PBO	BD I	CGI, YMRS Li 47% vs 21% (<i>p</i> <.05)

Etudes d'efficacité autres/randomisées contrôlées en double aveugle

Delbello (2002)	30, 12–18 (6 weeks)	Divalproate + quetiapine vs. divalproate + placebo	BD I	87% vs. 53% ($p=.05$)
Findling (2009)	296, 10–17 (4 weeks)	Aripiprazole vs. PBO	BD I	51% vs. 26.1% ($p<.05$)
Tramontina (2009)	43, <i>child-ado</i> (6 weeks)	Aripiprazole vs. PBO	BD I + ADHD	89% vs 52% ($p<.05$); NS ADHD
Tohen (2007)	161, 12–17 y (3 weeks)	Olanzapine vs. PBO	BD I	48.6% vs. 22.2% ($p<.05$)
Hass (2009)	169, 10–17 y (3 weeks)	Risperidone 0.5-2.5 mg vs 3-6 mg vs PBO	BD I	59.2% vs 63.3% vs 26.3% ($p<.05$)
A1281132	237, <i>child-ado</i> (4 weeks)	Ziprasidone vs. PBO	BD I	62% vs 35% ($p<.05$)
FDA 149	277, <i>child-ado</i> (3 weeks)	Quetiapine 400 mg vs. 600 mg vs. PBO	BD I	55% vs 56% vs 28% ($p<.05$)
Kowatch (unpublished)	116, 7–17 (8 weeks)	Valproate vs. Lithium vs. PBO	BD I	56% vs 41% vs 30% ($p<.05$ for <i>Val vs PBO</i>)
Findling (2013)	210, 10-17 (30 weeks)	Aripiprazole vs. PBO	BD I	-14.1 vs -14.9 vs -8.2 ($p<.05$)

Prophylaxie

Etudes d'efficacité dans la prévention rechute thymique

Strober et al. (1990, 1995)	37, 13–17 years (18 months)	Lithium	Open prospective	BD I	Relapse	More relapse if treatment ending (92% vs. 37%, p=.05)
Henry et al. (2003)	15, 4–18 years 1.4 ± 1.5 years	Divalproate	Retrospective	BD I, BD II, depression, disruptive disorders	CGI	53% respond to treatment after 1.5 years
Findling et al. (2005,2013)	60, 5–17 years (18 months)	Lithium vs. divalproate	Double-blind controlled	BD I, BD II ADHD comorbidity Excluded: substance abuse	YMRS, CGAS, CDRS-R	Taux de rechute 53% Li 56% vs. Dvp 50% (ns)
Dailey et al. (2005)	31, 14–18 years (12 months)	Lithium or carbamazepin e or divalproate	Open prospective	BD I + severe delinquent behaviour	Number of delinquent acts	Fewer delinquent acts in compliant subjects (p<.001)

Nécessité d'études supplémentaires dans la
prévention des rechutes thymiques

- **Le lithium chez le sujet jeune**

Facteur
protecteur
risque
suicidaire

Smith and Cipriani 2017

- **recommandé en première ligne de traitement**
- pas d'AMM avant **16 ans** / prescription hors AMM en pédopsychiatrie
- résultats des études pas toujours satisfaisants en termes de réponse thérapeutique
- insuffisamment d'études avec **critères méthodologiques rigoureux** (notamment hétérogénéité des échantillons):
 - 4 études **randomisées contrôlées en double aveugle**
- *Moindre réponse thérapeutique si âge plus jeune, comorbidité TDAH , sévérité initiale*
- **Très peu d'études de prophylaxie** chez le sujet jeune

Tolérance sels de lithium chez le sujet jeune

- Particularités:

Clairance rénale augmentée, demi-vie plus courte

Findling et al, 2010

Index thérapeutique étroit, surveillance

- **Effets secondaires :**

- sédation, ralentissement (25%)
- acné (10%), prise de poids
- tremblements (20%)
- énurésie (17%)
- irritabilité (20%)
- douleurs abdominales, vomissements (20%)
- céphalées (34%)
 - dysfonctionnement rénal
 - -Pas de modification de la clairance de la créatinine après 24 semaines de traitement par Lithium Findling 2013
 - dysfonctionnement thyroïdien
 - -hypothyroïdie sub clinique Ranjan 2016
- risque de surdosage, risque tératogène

AP chez le sujet jeune

- APA chez le sujet jeune dans l'indication des TB
 - Etudes en phase aigue essentiellement depuis 2007
 - Bonne efficacité
 - Quid prophylaxie ?
 - Quid tolérance ?

Electroconvulsivothérapie

Efficacité des ECT selon le diagnostic <i>meta analyse 1993-2003: 10 études</i>			
Diagnostic	Nb de sujets	% d'amélioration selon les études	Nb total de sujets améliorés (%)
EDM sans signes psychotiques	36	64%–100%	26 (72%)
EDM avec signes psychotiques	65	50%–100%	57 (89%)
Episode maniaque	25	75%–100%	23 (92%)
Schizophrénie/ tr scz	44	24%–60%	20 (40%)
Trouble schizo-affectif	19	24%–100%	7 (37%)
Episode catatonique	11	80%–100%	9 (82%)
Autres diagnostics	11	0%–100%	6 (54%)
TOTAL	211	50%–100%	142 (71%)

Autres approches thérapeutiques...

- Prise en charge psychothérapeutique individuelle
- Prise en charge familiale
- Prise en charge familiale peut améliorer le cours évolutif de la maladie de l'adolescent

Miller 2008



Meilleure
évolution
Moins de
rechutes

Intérêt d'une double prise en charge

- **Double prise en charge** chimiothérapeutique et psychothérapique
- Non seulement du fait des **vulnérabilités biologiques et psychologiques** étroitement mêlées
- mais aussi du fait de **la sensibilisation à la maladie** évoquée par R.M. Post:
 - L'équilibre biologique et psychologique change à chaque épisode favorisant des rechutes, plus « faciles », moins liées à des événements de vie stressants ou déclenchés par des facteurs plus banaux, et modifiant la sensibilité au traitement

Travail sur l'environnement

- Parvenir à une véritable mobilisation parentale pour assurer **un soutien intra-familial à l'adolescent** doit constituer d'emblée un objectif thérapeutique.
- Si une **thérapie familiale structurée** n'est pas réalisable, la nécessité de consultations régulières des parents tentant de créer les conditions d'une **coopération thérapeutique** en permettant d'apporter une aide aux parents s'impose d'autant.

Travail sur l'environnement

- Autres volets de la **réalité externe** de l'adolescent: habitation, camarades et surtout insertion scolaire et professionnelle
- Etre vigilant et s'assurer que son fléchissement temporaire n'est pas entériné par des **conséquences sociales** telles que renvoi, redoublement, changement d'orientation non souhaitable qui le confirmeraient par la suite dans la vision négative de lui-même
- risque, en particulier au décours d'accès maniaques résorbés par le traitement, le **retour à un état d'inhibition** qui peut accentuer la désinsertion socio-scolaire provoquée par l'état aigu.
- Importance de **rétablir un cursus scolaire normal**
- La **réinsertion scolaire et sociale a en elle-même un effet thérapeutique**, restaurant le sentiment positif que l'adolescent peut avoir de lui-même.

Conclusion

- Enjeu thérapeutique majeur +++
- Données s'étoffent dans le traitement médicamenteux de la **phase aiguë** mais quid du traitement de la **dépression bipolaire** et du **traitement prophylactique ??**

Pronostic plus
sévère

**Risque suicidaire
+++**

Enjeu de
l'adhésion à un
traitement au long
cours

Lithium reste
sous utilisé chez
le sujet jeune...

Naguy 2016

Au total

- TB type I de l'enfant autour de 0 % donc rare
- TB type 1 de l'adolescent autour de 0.1 % donc moins rare
- Existe t'il un intérêt du TB 1 & 2, ou large phénotype ? www.nice.org.uk

Trouble Bipolaire

- **Trouble bipolaire de type I: au moins un épisode maniaque ou mixte avec épisodes dépressifs récurrents**
- **Trouble bipolaire de type II: au moins un épisode hypomaniaque avec épisodes dépressifs récurrents**
- *Trouble bipolaire de type III: au moins un virage de l'humeur sous antidépresseur ou dépressions récurrentes et ATCD familiaux de TB*

Un Dg complexe Très complexe....

Ou l'on plonge dans une sémiologie fine du comportement de
l'adolescent et de l'enfant....

Controverse TB enfant

Remarques développementales

- Une humeur **instable, labile et changeante** : normalement observée chez les enfants < 10 ans
Bowring & Kovacs 1992
- Plus l'enfant est jeune, plus il se montre instable sur le plan moteur, agressif, euphorique, ou même familier, désinhibé
Carlson, 2003
- Interprétation similaire de **l'euphorie et de la mégalomanie chez les enfants** et chez les adultes ?
Carlson 2005
- Contexte culturel et développemental de la mégalomanie

Harrington et Myatt 2003

Quid des facteurs environnementaux ?

Aspects psychopathologiques souvent mis de côté dans les entretiens diagnostiques structurés

Enfants victimes de maltraitance: plus de réponses irréalistes et grandioses au cours d'une épreuve d'achèvement de récit

Macfie 2001

130 enfants hospitalisés, âgés de 5 à 12 ans dont **71 enfants (55%): sévères épisodes de rages ou « outbursts »**, d'une durée moyenne 1h

- 50%: pas d'épisode pendant l'hospitalisation / rôle du contexte
- 50% pas d'amélioration diagnostic ? TTT?
- Groupe diagnostique complexe:
 - Plus jeunes, séjours plus longs, échecs de TTT médicamenteux antérieurs
 - **Seulement 5 avec diagnostic de manie « narrow phenotype » après évaluation rigoureuse (de 35 à 9%)**
 - Tableau clinique plus juste de SMD avec tristesse, colère, réactivité aux stimuli négatifs
 - Plus de comorbidités (TDAH, tr oppositionnels, tr conduites, tr des apprentissages et du langage ++)

Carlson 2009

Devenir chez l'adulte de l'irritabilité chez le jeune: étude prospective sur 20 ans

Article

Adult Outcomes of Youth Irritability: A 20-Year Prospective Community-Based Study

Argyris Stringaris, M.D.,
M.R.C.Psych.

Patricia Cohen, Ph.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Objective: Irritability is a widely occurring DSM-IV symptom in youths. However, little is known about the relationship between irritability in early life and its outcomes in mid-adulthood. This study examines the extent to which youth irritability is related to adult psychiatric outcomes by testing the hypothesis that it predicts depressive and generalized anxiety disorders.

Method: The authors conducted a longitudinal community-based study of 631 participants whose parents were interviewed when participants were in early adolescence (mean age=13.8 years [SD=2.6]) and who were themselves interviewed 20 years later (mean age=33.2 years [SD=2.9]). Parent-reported irritability in adolescence was used to predict self-reported psychopathology, assessed by standardized diagnostic interview at 20-year follow-up.

Results: Cross-sectionally, irritability in adolescence was widely associated with other psychiatric disorders. After adjustment for baseline emotional and behavioral disorders, irritability in adolescence predicted major depressive disorder (odds ratio=1.33, 95% confidence interval [CI]=1.00–1.78), generalized anxiety disorder (odds ratio=1.72, 95% CI=1.04–2.87), and dysthymia (odds ratio=1.81, 95% CI=1.06–3.12) at 20-year follow-up. Youth irritability did not predict bipolar disorder or axis II disorders at follow-up.

Conclusions: Youth irritability as reported by parents is a specific predictor of self-reported depressive and anxiety disorders 20 years later. The role of irritability in developmental psychiatry, and in the pathophysiology of mood and anxiety disorders specifically, should receive further study.

TABLE 1. Association of Parent-Rated Irritability With Diagnoses in Early Adolescence^a

Diagnosis	Odds Ratio	95% CI
Major depressive disorder	2.134***	1.54–2.96
Overanxious disorder	1.443***	1.19–1.75
Conduct disorder	1.947***	1.57–2.42
Oppositional defiant disorder	3.661***	2.85–4.71
Simple phobia	1.335**	1.08–1.65
Social phobia	1.465**	1.16–1.85
Attention deficit disorder	1.864***	1.51–2.30
Bipolar disorder	1.781***	1.38–2.30

^a Logistic regression models adjusted for age, sex, and socioeconomic status presented for each diagnosis with parent-reported irritability as the dependent variable. N=756.

p<0.01; *p<0.001.

Diagnosics
associés
vers 12 ans

Diagnosics
associés
20 ans plus tard

TABLE 2. Irritability in Early Adolescence as Predictor of Disorders at 20-Year Follow-Up^a

Disorder in Adulthood	Adjustment for Disorders in Early Adolescence					
	Not Adjusted		Emotional Disorders		Emotional and Behavioral Disorders	
	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Major depressive disorder	1.48***	1.16–1.89	1.41*	1.08–1.84	1.33*	1.00–1.78
Generalized anxiety disorder	2.11***	1.37–3.24	1.93**	1.19–3.13	1.72*	1.04–2.87
Dysthymia	2.07***	1.34–3.20	2.07**	1.32–3.26	1.81**	1.06–3.12
Bipolar disorder	1.31	0.77–2.24	1.18	0.57–2.44	1.02	0.39–2.69
Axis II disorders	1.03	0.81–1.31	0.97	0.81–1.26	0.85	0.63–1.15

^a All logistic regression models report unit-based increases in irritability associated with increases in the odds of disorder in adulthood, adjusted for age, sex, and family socioeconomic status. Imputed N=776.

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

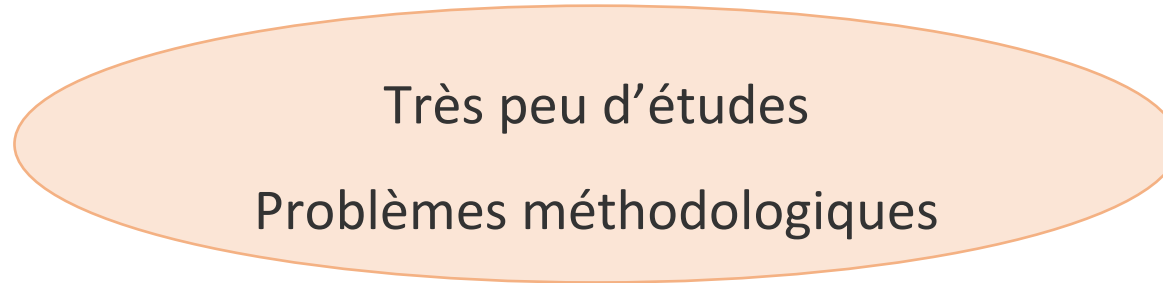
TEMPER DYSREGULATION WITH DYSPHORIA

TROUBLE DISRUPTIF AVEC DYSREGULATION EMOTIONNELLE

- Proposition du groupe de travail pour le DSM 5
- Terminologie plus descriptive, pas de notion de sévérité
- mêmes critères d'inclusion que SMD excepté hyperexcitabilité
 - Sévères et récurrentes **crises de colère** (outbursts) en réponse à **des situations de stress communes** (common stressors) avec manifestations verbales et comportementales, réactions disproportionnées **en intensité** et en **durée** à la situation
 - Fréquence: 3 fois ou plus par semaine
 - **Humeur négative de manière persistante** entre les épisodes (irritabilité, tristesse et /ou colère): quasi chaque jour et observable par les autres (parents, enseignants, pairs)
 - Critères de durée (au moins 1 an), de lieux (au moins 2 et sévères dans au moins 1)
 - Enfant âgé de plus de 6 ans et début du syndrome avant 10 ans

Revue de la littérature

Benarous et al 2016



- 3 essais randomisés
- 4 études ouvertes
- 1 case report
- études en cours (registres d'essais)

Résultats

- Traitements pharmacologiques : 4 essais randomisés contrôlés vs placebo ou essais en ouvert
 - Efficacité du MPH
 - Efficacité de la Risperidone
 - **Pas d'efficacité du Lithium**
 - Efficacité Naltrexone (1 case report)

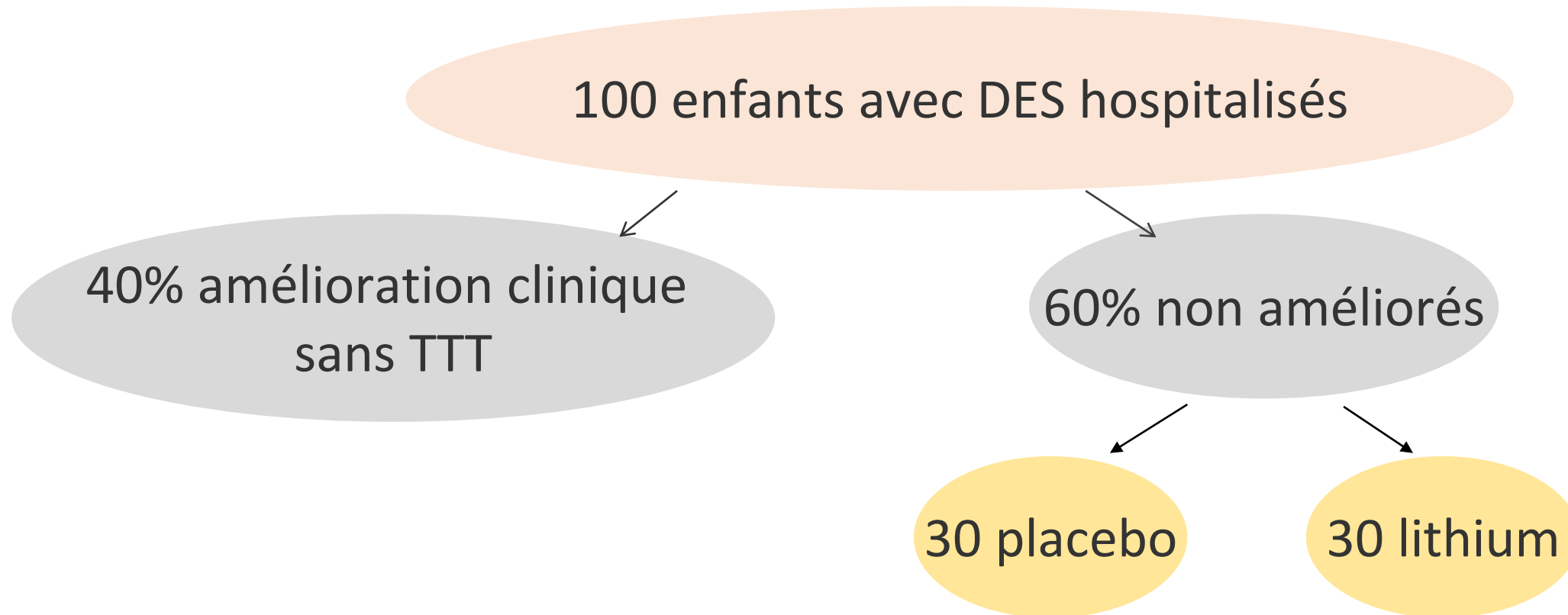
Antipsychotiques atypiques

Méthylphenidate +/- AD

Efficacité des traitements
psychothérapeutiques

Enfants avec dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère: lithium versus placebo

Dickstein et al 2009



Pas de différence significative
entre les 2 groupes

Traitement du Trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle

- Efficacité et Intérêt des **prises en charge psychothérapeutiques** et de la guidance parentale
- **Efficacité de plusieurs traitements pharmacologiques** : antipsychotiques atypiques, méthylphénidate (*efficacité partielle ?*)

Problèmes méthodologiques ++

Comorbidités : troubles externalisés *TDAH* (70-100%)

Dysrégulation émotionnelle sévère = symptôme trans nosographique (tr attachement, PTSD, pers limite, tr explosif intermittent,...)

 quid finalement ce cette nouvelle entité clinique ?

Problèmes diagnostiques et controverses

<i>Symptômes maniaques de l'enfant</i>	<i>Episodes maniaques de l'adolescent</i>
Chronique et continu	Episodique
Comorbidité élevée au TDAH	ATCD de TDAH marginaux
Symptômes psychotiques exceptionnels	30 à 60% de symptômes psychotiques
ATCD familiaux très variés	ATCD familiaux de bipolarité
Facteurs environnementaux au premier plan et troubles des apprentissages fréquents	Fonctionnement prémorbide souvent de bonne qualité



DEVENIR CHEZ L'ADULTE DE L'IRRITABILITÉ CHEZ LE JEUNE: ÉTUDE PROSPECTIVE SUR 20 ANS

Article

Adult Outcomes of Youth Irritability: A 20-Year Prospective Community-Based Study

Argyris Stringaris, M.D.,
M.R.C.Psych.

Patricia Cohen, Ph.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Objective: Irritability is a widely occurring DSM-IV symptom in youths. However, little is known about the relationship between irritability in early life and its outcomes in mid-adulthood. This study examines the extent to which youth irritability is related to adult psychiatric outcomes by testing the hypothesis that it predicts depressive and generalized anxiety disorders.

Method: The authors conducted a longitudinal community-based study of 631 participants whose parents were interviewed when participants were in early adolescence (mean age=13.8 years [SD=2.6]) and who were themselves interviewed 20 years later (mean age=33.2 years [SD=2.9]). Parent-reported irritability in adolescence was used to predict self-reported psychopathology, assessed by standardized diagnostic interview at 20-year follow-up.

Results: Cross-sectionally, irritability in adolescence was widely associated with other psychiatric disorders. After adjustment for baseline emotional and behavioral disorders, irritability in adolescence predicted major depressive disorder (odds ratio=1.33, 95% confidence interval [CI]=1.00–1.78), generalized anxiety disorder (odds ratio=1.72, 95% CI=1.04–2.87), and dysthymia (odds ratio=1.81, 95% CI=1.06–3.12) at 20-year follow-up. Youth irritability did not predict bipolar disorder or axis II disorders at follow-up.

Conclusions: Youth irritability as reported by parents is a specific predictor of self-reported depressive and anxiety disorders 20 years later. The role of irritability in developmental psychiatry, and in the pathophysiology of mood and anxiety disorders specifically, should receive further study.

TABLE 1. Association of Parent-Rated Irritability With Diagnoses in Early Adolescence^a

Diagnosis	Odds Ratio	95% CI
Major depressive disorder	2.134***	1.54–2.96
Overanxious disorder	1.443***	1.19–1.75
Conduct disorder	1.947***	1.57–2.42
Oppositional defiant disorder	3.661***	2.85–4.71
Simple phobia	1.335**	1.08–1.65
Social phobia	1.465**	1.16–1.85
Attention deficit disorder	1.864***	1.51–2.30
Bipolar disorder	1.781***	1.38–2.30

^a Logistic regression models adjusted for age, sex, and socioeconomic status presented for each diagnosis with parent-reported irritability as the dependent variable. N=756.

p<0.01; *p<0.001.

Diagnosics
associés
vers 12 ans



Diagnosics
associés
20 ans plus tard



TABLE 2. Irritability in Early Adolescence as Predictor of Disorders at 20-Year Follow-Up^a

Disorder in Adulthood	Adjustment for Disorders in Early Adolescence					
	Not Adjusted		Emotional Disorders		Emotional and Behavioral Disorders	
	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Major depressive disorder	1.48***	1.16–1.89	1.41*	1.08–1.84	1.33*	1.00–1.78
Generalized anxiety disorder	2.11***	1.37–3.24	1.93**	1.19–3.13	1.72*	1.04–2.87
Dysthymia	2.07***	1.34–3.20	2.07**	1.32–3.26	1.81**	1.06–3.12
Bipolar disorder	1.31	0.77–2.24	1.18	0.57–2.44	1.02	0.39–2.69
Axis II disorders	1.03	0.81–1.31	0.97	0.81–1.26	0.85	0.63–1.15

^a All logistic regression models report unit-based increases in irritability associated with increases in the odds of disorder in adulthood, adjusted for age, sex, and family socioeconomic status. Imputed N=776.

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

Irritabilité = Pas un facteur prédictif de TB donc différent... Nécessité autre Dg ?

ASPECTS DÉVELOPPEMENTAUX

→ **Prise en compte des aspects développementaux ?**

Carlson 2005

Une humeur instable, labile et changeante: normalement observée chez les enfants < 10 ans Bowring and Kovacs 1992

Plus l'enfant est jeune, plus il se montre instable sur le plan moteur, agressif, euphorique, ou même familier, désinhibé
Carlson, 2003

- **Caractéristiques développementales peuvent influencer sur la signification des critères diagnostiques**

–Interprétation similaire de l'euphorie et de la mégalomanie chez les enfants et chez les adultes ?

Exploration de la relation entre euphorie et âge ? Entre mégalomanie et âge ? *Carlson 2005*

–Contexte culturel et développemental de la mégalomanie *Harrington et Myatt 2003*

PROBLÈMES LIÉS À L'ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE

- Pas de consensus pour l'exploration de l'euphorie selon les entretiens
- Difficultés liées à la compréhension des items

Breslau 1987

- Difficultés liées à l'âge dans l'expérience et dans la manière de rapporter les phénomènes du registre des affects
- **Divergences entre les diverses sources d'information (parents / enseignants)**

Carlson 2005

DYSRÉGULATION ÉMOTIONNELLE SÉVÈRE

(NIMH) LEIBENLUFT 2003

- Etant donné augmentation prévalence TB chez l'enfant + Faciliter les recherches concernant irritabilité chronique et sévère chez l'enfant:

☐ **Definition d'un syndrome "dysregulation émotionnelle et comportementale sévère" avec critères diagnostiques:**

☐ **Irritabilité sévère, non épisodique**

☐ **"Anger outbursts" ou crises/explosions de colère**

☐ **Hypervigilance ("hyperarousal")**

DIAGNOSTICS CHEZ PARENTS D'ENFANTS AVEC TB TYPE I OU DYSRÉGULATION ÉMOTIONNELLE SÉVÈRE

Objective: Controversy exists regarding whether nonepisodic irritability and hyperarousal (severe mood dysregulation) is a phenotype of pediatric bipolar disorder. The authors compared axis I diagnoses in parents of children with narrow phenotype bipolar disorder and parents of youth with severe mood dysregulation.

Method: Parents of youth with narrow phenotype bipolar disorder (proband N=33, parent N=42) and youth with severe mood dysregulation (proband N=30, parent N=37) were interviewed by clinicians who were blind to the child's diagnostic status using the Diagnostic Interview for Genetic Studies.

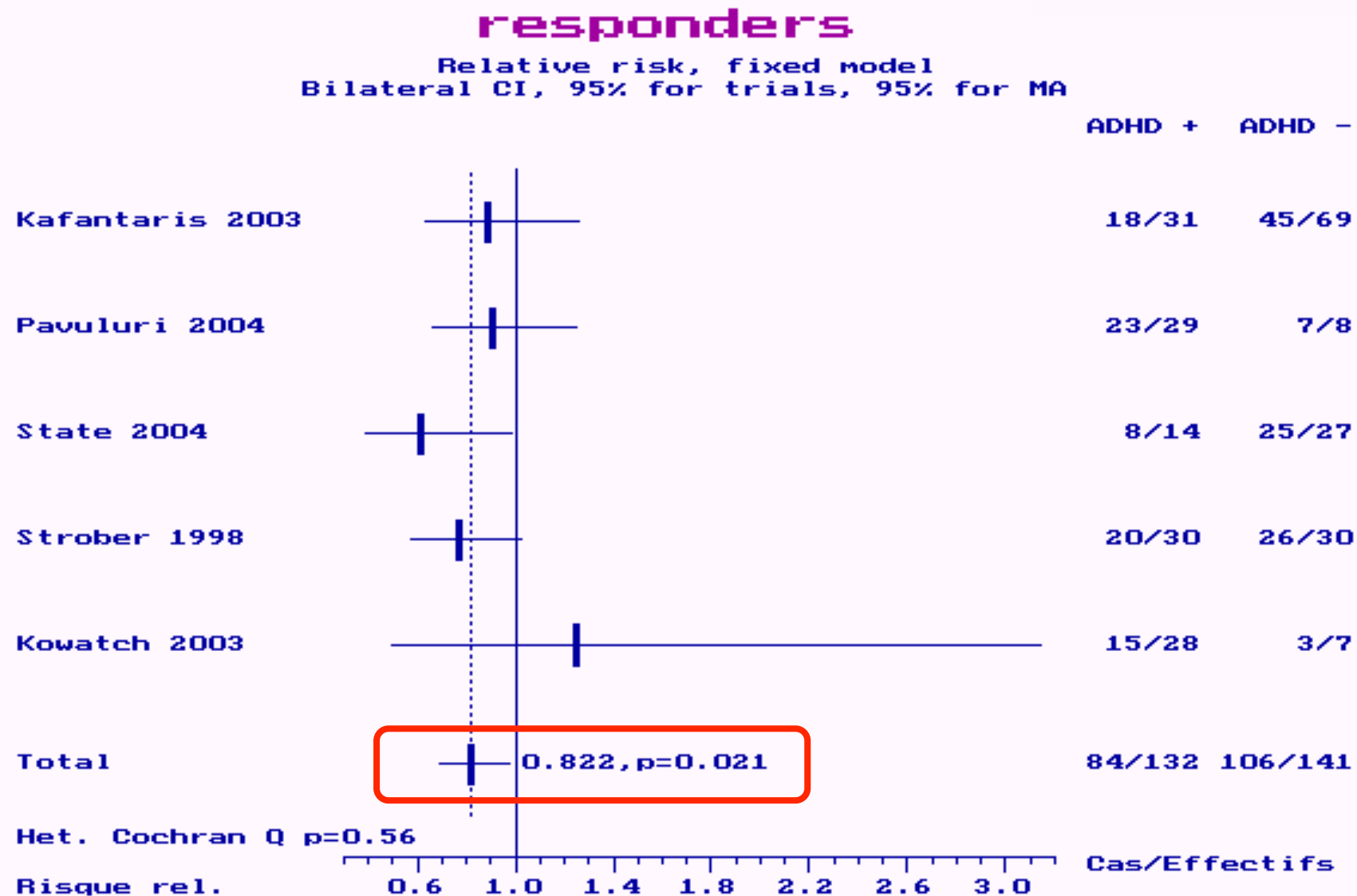
ATCD fam ds le TB pas
dans le SMDR

Results: Compared to parents of youth with severe mood dysregulation, parents of youth with narrow phenotype bipolar disorder were significantly more likely to be diagnosed with bipolar disorder. There were no other diagnostic differences between the two groups.

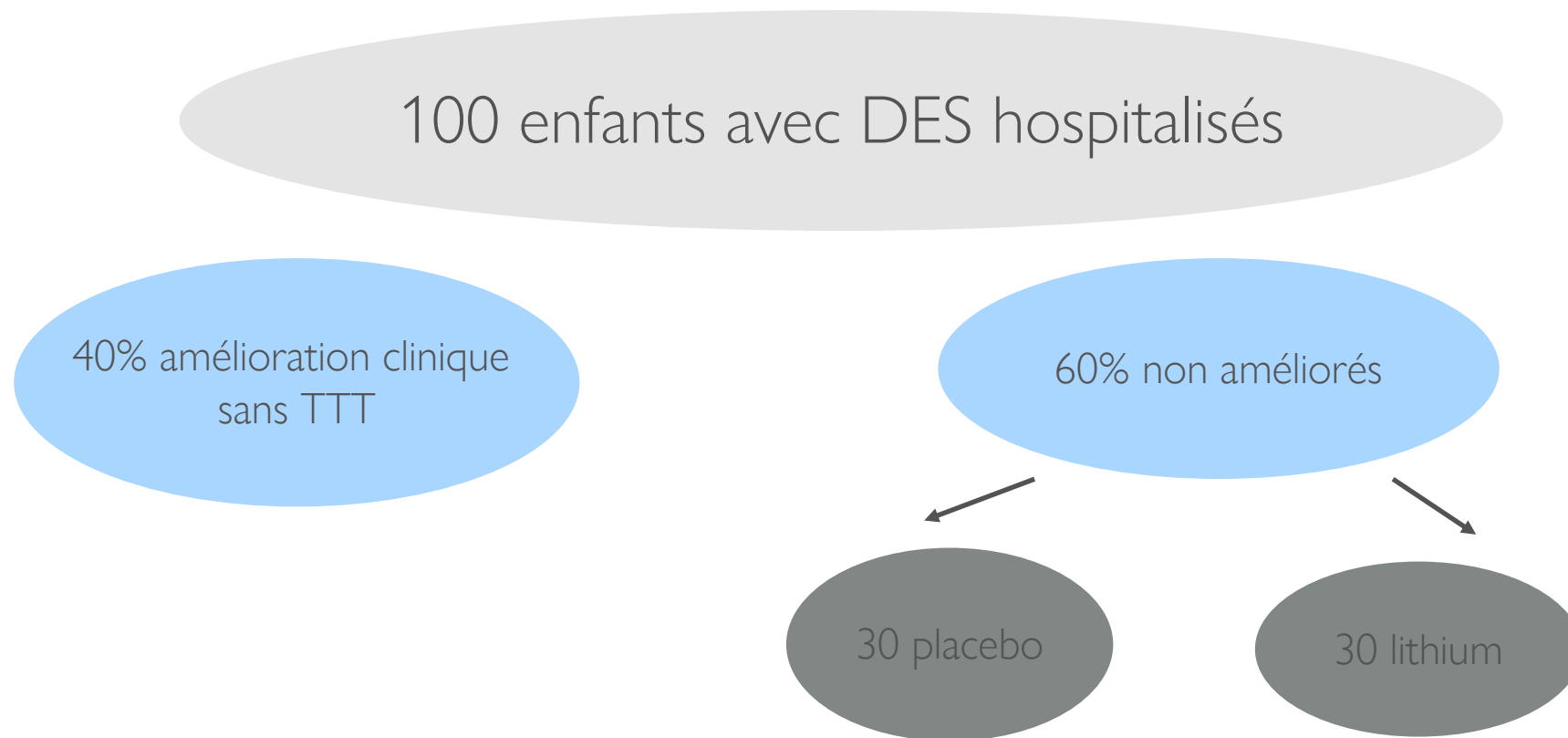
Conclusions: These data suggest that narrow phenotype bipolar disorder may be distinct from severe mood dysregulation in terms of familial aggregation. Additionally, the familiarity of narrow phenotype bipolar disorder and adult DSM-IV bipolar disorder is high.

Brotman and al, Am J Psy, 2007

Réponse au traitement dans le BD I (Manie) en fonction de la présence d'ADHD: Moins bon si ADHD



ENFANTS AVEC DYSRÉGULATION ÉMOTIONNELLE ET COMPORTEMENTALE SÉVÈRE: LITHIUM VERSUS PLACEBO



Dickstein 2009

Pas de différence significative
entre les 2 groupes

Inclusion criteria

1. Current age 7–17 years, with onset of the syndrome before age 12.
2. Abnormal mood (specifically, anger or sadness), present at least half of the day most days, and of sufficient severity to be noticeable by people in the child's environment (e.g., parents, teachers, peers).
3. Hyperarousal, defined by at least three of the following: insomnia, agitation, distractibility, racing thoughts or flight of ideas, pressured speech, and intrusiveness.
4. Compared to his or her peers, the child exhibits markedly increased reactivity to negative emotional stimuli that is manifest verbally or behaviorally. For example, the child responds to frustration with extended temper tantrums (inappropriate for age and/or precipitating event), verbal rages, and/or aggression toward people or property. Such events occur, on average, at least three times a week.
5. The symptoms in 2, 3, and 4 are currently present and have been present for at least 12 months without any symptom-free periods exceeding 2 months.
6. The symptoms are severely impairing in at least one setting (home, school, or with peers) and are at least mildly impairing in a second setting.

Exclusion criteria

1. Exhibits any of these cardinal manic symptoms:
 - Elevated or expansive mood
 - Grandiosity or inflated self-esteem
 - Episodically decreased need for sleep
2. The symptoms occur in distinct periods lasting more than 1 day.
3. Meets criteria for schizophrenia, schizoaffective disorder, pervasive developmental disorder, or posttraumatic stress disorder.
4. Meets criteria for substance abuse disorder in the past 3 months.
5. IQ <70.
6. The symptoms are due to the direct physiological effects of a drug of abuse, or to a general medical or neurological condition.

ELLEN LEIBENLUFT, M.D. SECTION ON BIPOLAR
SPECTRUM DISORDERS, EMOTION AND
DEVELOPMENT BRANCH, NIMH
***AM J PSYCHIATRY. 2011 FEBRUARY ; 168(2): 129–
142. DOI:10.1176/APPI.AJP.2010.10050766***

- 130 enfants hospitalisés, âgés de 5 à 12 ans
 - ☒ Parmi eux 71 enfants (54.6 %): sévères épisodes de crises de colère ou de rage, d'une durée moyenne 1h
 - ☒ 50%: pas d'épisode pendant l'hospitalisation / rôle du contexte
 - ☒ 50% pas d'amélioration diagnostic ? TTT?
 - ☒ Groupe diagnostique complexe:
 - Plus jeunes, séjours plus longs, échecs de TTT médicamenteux antérieurs
 - Tableau clinique plus juste de DES avec tristesse, colère, réactivité aux stimuli négatifs
 - Plus de comorbidités (TDAH, tr oppositionnels, tr conduites, tr des apprentissages et du langage ++)
 - Seulement 5 avec diagnostic de manie « phénotype étroit » après évaluation rigoureuse (de 35 à 9%)

AU TOTAL : 2 PATHOLOGIES

Symptômes maniaques chez l'enfant et l'adolescent: problèmes diagnostiques et controverses actuelles

<i>Symptômes maniaques de l'enfant</i> "Severe Mood Dysregulation"	<i>Episodes maniaques de l'adolescent</i> "Bipolar disorder narrow phenotype"
Traitement Lithium inefficace	Traitement par lithium efficace
Chronique et continu	Episodique
Comorbidité élevée au TDAH	ATCDs de TDAH marginaux
Symptômes psychotiques exceptionnels	30 à 60% de symptômes psychotiques
ATCDs familiaux très variés	ATCDs familiaux de bipolarité
Facteurs environnementaux au premier plan et troubles des apprentissages fréquents	Fonctionnement prémorbide souvent de bonne qualité

Merci de votre attention