



[Trouble bipolaire à début précoce : validation par les études de mélange et les biomarqueurs.]

Pierre Alexis Geoffroy, Bruno Etain, Stéphane Jamain, Frank Bellivier,
Marion Leboyer

► To cite this version:

Pierre Alexis Geoffroy, Bruno Etain, Stéphane Jamain, Frank Bellivier, Marion Leboyer. [Trouble bipolaire à début précoce : validation par les études de mélange et les biomarqueurs.]. Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie, 2013, 58 (4), pp.240-248. inserm-00811694

HAL Id: inserm-00811694

<https://inserm.hal.science/inserm-00811694>

Submitted on 1 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Early Onset Bipolar Disorder: validation from admixture analyses and biomarkers.

Trouble Bipolaire à Début Précoce : validation par les études de mélange et les biomarqueurs.

Pierre Alexis GEOFFROY^{1,3,4,5} MD ; Bruno ETAIN^{1,3,5} MD, PhD ; Stéphane JAMAIN^{1,5} PhD ;
Frank BELLIVIER^{1,2,3,5} MD, PhD, Pr ; Marion LEBOYER^{1,2,3,5} MD, PhD, Pr.

1) Inserm, U955, Psychiatrie Génétique, Créteil, 94000, France ; 2) Université Paris Est, Faculté de médecine, Créteil, 94000, France ; 3) AP-HP, Hôpital H. Mondor - A. Chenevier, Pôle de Psychiatrie, Créteil, 94000, France ; 4) Pôle de psychiatrie, Univ Lille Nord de France, CHRU de Lille, F-59000 Lille, France ; 5) Fondation Fondamental, Créteil, 94000, France.

Correspondence should be sent to:

Pierre Alexis GEOFFROY, MD

Pôle de Psychiatrie, Centre Expert Bipolaire
INSERM - U955 équipe 15 Psychiatrie Génétique
Hôpital Albert Chenevier (Pr Leboyer)
40, rue de Mesly
94000 Créteil Cedex - FRANCE
Tel: + 33 1 49 81 32 90 - Fax: + 33 1 49 81 30 99
E-mail: pierre.a.geoffroy@gmail.com

Conflict of interest: All authors declare having no actual or potential conflict of interest that could inappropriately influence, or be perceived to influence, this work.

Funding sources: Aucune subvention n'a été octroyée à cette recherche.

Body text Words: 3441/3500 (abstract: 244 /250, résumé 244/250)

Tables: 2/5

References: 71

Abstract:

Objectives: Bipolar affective disorder (BD) is a multifactorial disorder with heterogeneous clinical presentations, in particular according to age at onset (AAO). The relevance of such an indicator has been discussed, as a potential specifier in future nosographical classifications.

Method: We summarize available evidence of admixture analyses and biomarkers in early-onset BD.

Results: Numerous clinical arguments have led us to conclude that the early onset BD subgroup is clinically homogeneous with particular, recurrent and severe characteristics. Eight admixture studies have demonstrated the existence of three subgroups of BD patients according to AAO (early, intermediate and late AAO) with two cut-off points of 21 (21.33 years $\pm$ 1.41) and 35 years (34.67 years $\pm$ 5.52). Differential clinical features and outcome measures characterize early onset subgroup: higher rate of suicide attempts, rapid cycling, alcohol and drugs misuses, psychotic symptoms and co-morbid anxiety disorders. This might partially explain the delayed diagnosis and late mood stabilizer initiation. Genetic, biological, imaging and cognitive arguments might be considered as potential markers of external validity of this early onset subgroup existence. Implementation of AAO in the algorithms of treatment might be discussed although the level of proof for focused medications strategies remains to be consolidated.

Conclusion: Given the high frequency (44.80%) of early onset BD, awareness of clinicians should be stimulated in order to provide an early and accurate detection, preventive strategies and possibly specific cares. The forthcoming DSM-V should include AAO as a specifier given its relevance for course and outcome.

Résumé français :

Objectifs : Le Trouble Bipolaire (TB) est une maladie multifactorielle et de présentation clinique hétérogène, en particulier au niveau de l'âge de début (ADD). La pertinence d'un tel indicateur a été discuté et est proposé dans les futures classifications nosographiques.

Méthode : Nous avons effectué la synthèse systématique des études de mélange de distributions (ou dit d'admixture) ainsi que les biomarqueurs du TB à début précoce (TBDP).

Résultats : Plusieurs arguments cliniques montrent que le TBDP est un sous-groupe cliniquement homogène avec des caractéristiques sévères et récurrentes. Huit études de mélange ont démontré l'existence de trois sous-groupe de patients avec TB selon l'ADD (précoce, intermédiaire et tardif) avec deux valeurs seuil de 21 (21.33 ans +/- 1.41) et 35 ans (34.67 ans +/- 5.52). Le sous-groupe à TBDP est caractérisé par : un taux plus élevé de tentatives de suicide, cycles rapides, mésusages d'alcool et drogues, symptômes psychotiques et comorbidités anxieuses. Des données génétiques, biologiques, d'imagerie et cognitives peuvent être considérées comme des marqueurs possibles de validité externe du TBDP. L'ajout de l'ADD dans les algorithmes de décision thérapeutique pourrait être intéressant même si le niveau de preuve est à consolider.

Conclusion : La fréquence importante du TBDP (44.80%) devrait pousser les cliniciens à une plus grande vigilance afin d'apporter des stratégies préventives, un diagnostic et un traitement précoce à ces patients au tableau clinique particulièrement sévère. Cette relevance clinique fait que le prochain DSM-V devrait inclure l'ADD en tant que caractéristique du TB.

Keywords: bipolar disorder, early onset, marker, biomarker, subgroup, genetic, admixture.

Mots clefs : Bipolaire, début précoce, marqueur, biomarqueur, sous-groupe, génétique, mélange.

Implications :

- Le Trouble Bipolaire à Début Précoce (TBDP) peut être défini par un âge inférieur ou égal à 21 ans, observé de manière très stable dans huit études de mélange publiées.
- Des arguments génétiques, biologiques, circadiens, d'imagerie et cognitifs présentés apparaissent comme des marqueurs de validité externe de l'existence du sous-groupe TBDP et constitue un ensemble de biomarqueurs spécifiques.
- La forte prévalence du TBDP (45%) conduit à sensibiliser les cliniciens à cette expression particulière des TB et à ses spécificités de prise en charge justifiant sans aucun doute des stratégies de prévention et de prescription ciblées.

Limitations :

- Les études de mélange se sont principalement centrées sur les TB de type I, limitant la généralisation des résultats cliniques au TB de type II.
- Dans la majorité des études visant à identifier des biomarqueurs de ce sous-groupe, les valeurs seuil ont été hétérogènes et fixées de manière arbitraire, ce qui limite le niveau de preuve et de réplication.
- L'intérêt de l'identification de ce sous-groupe pour le choix d'options thérapeutiques spécifiques reste à clarifier.

1. Introduction

Les dernières décennies ont été marquées par des efforts considérables visant à apporter aux cliniciens dans leur pratique quotidienne une nosologie pertinente et valide des maladies psychiatriques dont le DSM-IV,¹ par exemple, est le fruit. L'arrivée prochaine du DSM-V témoigne de la volonté constante d'amélioration des outils de classification diagnostique.¹ Concernant les troubles bipolaires (TB), le DSM-IV définit actuellement plusieurs spécifications, certes pertinentes sur le plan phénoménologique, mais pour la plupart d'un intérêt discutable en termes de définition de sous-groupes homogènes, de corrélations avec des marqueurs biologiques ou d'intérêt dans le choix des thérapeutiques. Il s'avère donc indispensable de proposer de nouvelles spécifications, à la fois clairement définies sur le plan clinique, mais aussi pertinentes pour guider la prise en charge thérapeutique et potentiellement corrélées à des marqueurs de la maladie.¹ Récemment, l'âge de début (ADD) des troubles a été proposé comme un outil de démembrement phénotypique des TB. De nombreux arguments sont en faveur d'une hétérogénéité clinique chez les personnes atteintes de TB en fonction de l'ADD des symptômes, qui est de ce fait l'un de ces marqueurs proposés.^{1,2,3}

2. Méthode

Une revue systématique de la littérature française et anglaise a été effectuée à la recherche d'études de mélange de distributions (ou études dites d'« admixture ») des âges de début du TB. Les bases de recherche bibliographique PubMed et Google Scholar ont été utilisées. La recherche bibliographique s'est arrêtée le 3 février 2012 et portait jusqu'à l'année 1990. Les termes Mesh « bipolar disorder » et « admixture » ont été utilisés, obtenant 21 résultats. Nous avons gardé 9 études d'admixture citées plus bas, en ne gardant que celles portant sur des sujets avec TB et évaluant la distribution de l'âge de début du trouble. Les arguments cliniques et biomarqueurs ont fait également l'objet d'une recherche bibliographique sur PubMed et Google Scholar avec les termes Mesh « bipolar disorder » et « early onset » obtenant 722 résultats. Seuls les études portant sur les arguments cliniques directement en lien avec la forme à début précoce du TB et ses marqueurs génétiques, biologiques, circadiens, cognitifs et d'imagerie ont été gardées. Au total, 71 articles ont été utilisés pour la rédaction de cette

revue qui effectue la synthèse des études de mélange de distributions ainsi que des biomarqueurs du TB à début précoce.

3. **Trouble bipolaire à début précoce : Un sous groupe cliniquement homogène ?**

a) **Arguments cliniques**

De nombreux arguments suggèrent que le sous-groupe à début précoce du TB (TBDP= Trouble Bipolaire à Début Précoce) est une forme plus homogène sur le plan clinique caractérisée par des aspects particuliers, récurrents et plus sévères. Dès 1977, les patients souffrant de TB ayant un ADD inférieur à 30 ans étaient décrits comme à un risque d'alcoolisme et de sociopathie.⁴ Une large étude rétrospective récente rapporte que les TB précoces (<18 ans) et très précoces (13-18 ans) comportent davantage de comorbidités anxieuses et addictives, de récurrences thymiques, de tentatives de suicides et de comportements violents et des épisodes euthymiques plus courts.⁵ Goldstein *et al.* rappellent une plus grande prévalence des addictions dans le TBDP (en particulier alcoolique, tabagique et cannabinique).⁶ Les troubles hyperactifs avec déficit de l'attention (THADA) sont observés aussi de façon plus importante dans le TBDP.⁷

Sur le plan somatique, le TBDP serait caractérisé par une plus grande prévalence de facteurs de risques cardiovasculaires, comme le diabète (défaut de tolérance au glucose et résistance à l'insuline), l'obésité (en particulier abdominale), l'hypertension artérielle associée à un tonus sympathique augmenté, une dysfonction thyroïdienne et une moindre variabilité de la fréquence cardiaque. Ces mêmes études ont observé que ces facteurs de risques cardio-vasculaires étaient présents avant le diagnostic de TB chez les personnes avec TBDP.^{8,9} De fait, certaines pathologies médicales comme l'obésité, l'asthme, et les maladies cardio-vasculaires seraient significativement plus fréquentes et précèderaient temporairement le diagnostic de TBDP dans une population pédiatrique.¹⁰

Loin d'être exhaustifs, ces arguments suggèrent non seulement l'existence de ce sous-groupe à début précoce mais aussi un profil d'expression clinique particulier notamment en termes de comorbidités. Cependant, les valeurs seuil permettant de définir ce sous-groupe ont été, dans ces

études, hétérogènes et fixés de manière arbitraire, ce qui a limité le niveau de preuve. C'est ici que les études de mélange ont apporté des éléments de preuve robustes et répliqués.

b) Comment mesurer et identifier différents sous groupes d'âge de début ?

Selon un début qui survient de la petite enfance à l'âge adulte avancé, les patients souffrant de TB présentent une hétérogénéité marquée sur l'ADD. Cette distribution variable de l'ADD de la maladie peut être modélisée grâce à des modèles mathématiques dits d'« admixture » ou de mélange de distributions. Ces études permettent de rendre compte de la distribution observée par le mélange d'un nombre 'n' de sous-groupes de distribution gaussienne. Toutes ces études récentes portant sur de larges échantillons démontrent l'existence de 3 sous-groupes d'ADD différents (précoce, intermédiaire et tardif), chacun suivant une distribution de loi normale (voir tableau 1),^{11,12,13,14,15,16,17,18} à l'exception d'une seule étude qui n'identifie que deux sous-groupes, précoce et plus tardif (correspondant aux sous groupes intermédiaire et tardif des autres études).¹⁹ Cette notion a été donc répliquée au sein de différentes populations, et ce quelque soit leur origine (européenne et américaine), indiquant la stabilité de ce modèle.

Le TBDP peut être défini par un âge inférieur ou égal à 21 ans, ce modèle étant très robuste avec un écart type très réduit (21.33 ans +/- 1.41). Cette forme est très fréquente sur l'ensemble des échantillons avec une moyenne de 44.80% (Tableau 1).

Lorsque cette définition consensuelle en termes d'âge seuil est appliquée, le profil clinique du TBDP comprend : plus de tentatives de suicide, plus de cycles rapides, d'addiction alcoolique et aux drogues, de symptômes psychotiques, d'anxiété généralisée, d'attaques de panique et de troubles obsessionnels compulsifs (Tableau 2).

Ces modèles ont été observés dans des échantillons de troubles bipolaires type I ou incluant des proportions variables de types I et II. Une étude a utilisé ce modèle de mélange (ADD précoce <21 ans) spécifiquement dans une population de TB de type II et a mis en évidence la même structure en trois sous groupes d'ADD (le sous groupe à début précoce étant défini par un ADD inférieur à 20 ans). Ce modèle d'ADD précoce serait donc valide dans les types I et II et constitue un indicateur pertinent de démembrement clinique permettant l'individualisation d'un sous groupe homogène de la maladie.²⁰

4. **Trouble bipolaire à début précoce : des arguments génétiques ?**

La très grande hétérogénéité des résultats obtenus en psychiatrie génétique a conduit à la recherche de marqueurs phénotypiques identifiant des sous-groupes homogènes et plus familiaux.²¹ L'ADD du TB, et en particulier la forme clinique à début précoce, est un excellent exemple de forme clinique homogène, plus familiale et donc possiblement plus génétique.

De fait, la forme à début précoce diffère significativement des formes à début intermédiaire/tardif par une fréquence accrue d'antécédents familiaux de TB parmi les apparentés de premier degré.²² Cette observation a été largement documentée par plusieurs études indépendantes.²³ Les analyses de ségrégation montrent que la forme à début précoce des TB est caractérisée par un mode de transmission génétique plus simple que celui impliqué dans la transmission des formes plus tardives.²⁴ L'analyse de ségrégation montre que la transmission de la maladie est différente entre les groupes à début précoce et plus tardif. Dans le groupe à début précoce, le modèle sous-tendant la transmission de la maladie est compatible avec un modèle impliquant un gène majeur associé à une composante polygénique, alors que dans le groupe à début tardif, le mode de transmission de la maladie est multifactoriel.²⁴ Ceci ne conduit pas à envisager le TBDP comme une sous-entité monogénique de la maladie, mais laisse supposer que l'identification de facteurs de susceptibilité génétique pourrait être favorisée par l'étude spécifique de ce sous-groupe. En effet, ce sous-type des TB pourrait être sous-tendu par un nombre plus limité de gènes, ayant une pénétrance plus élevée que dans les formes à début tardif.²⁴

Ainsi la recherche génétique portant sur des gènes de susceptibilité au TB a de manière répétée conduit à suggérer la présence de marqueurs génétiques spécifiquement associés au TBDP. En 1990 Baron *et al.* publient les premiers des résultats en faveur de cette hypothèse, en démontrant que les patients atteints de TB lié au chromosome X sont caractérisés par un âge de survenue environ de 4 à 10 ans plus précoce, un plus grand taux intrafamilial de maladie dysthymique et un plus grand ratio de TB *versus* unipolaire.²⁵ Plusieurs études de gènes candidats se sont alors basées sur des hypothèses d'anomalies de la neurotransmission, de plasticité neuronale et des rythmes circadiens dans les formes à début précoce. Les premiers résultats ont suggéré le rôle de la présence de l'allèle apolipoprotéine E

e4²⁶ et du variant court du polymorphisme 5-HTTLPR du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine dans la population avec TBDP.²⁷ D'autres gènes candidats ont été proposés comme celui codant pour le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), dont l'un de ses polymorphismes serait associé au TBDP.²⁸ Enfin, certains variants du gène codant la COMT (Catechol-O-MethylTransferase) sont associés aux formes à début précoce des troubles de l'humeur (TB et dépressions majeures).²⁹

Les approches de liaison génétique ont également bénéficié de ce démembrement phénotypique par l'ADD des TB. Une large étude européenne réalisée spécifiquement au sein d'une population de paires de germains atteints de TBDP a mis en évidence une liaison avec les régions 2p21, 2q14.3, 3p14, 5q33, 7q36, 10q23, 16q23 et 20p12.³⁰ Cette étude a ensuite permis de se focaliser sur la région chromosomique 20p12 et d'associer un variant du promoteur du gène *SNAP25* (codant pour une protéine pré-synaptique) spécifiquement au TBDP. Ce variant est également associé à un taux d'expression plus élevé dans la région corticale préfrontale.³¹ De manière intéressante, le gène *SNAP25* est un des gènes candidats pour lequel un grand nombre d'études montre une association avec le THADA, comorbidité fréquente du TBDP.³¹ Enfin, une étude très récente sur le génome entier et portant sur l'analyse de délétions et de duplications de régions chromosomiques (CNV pour *Copy Number Variations*) retrouve des microdélétions et des microduplications dans certaines régions génomiques dans le TBDP comparativement à la population contrôle.³²

Ces résultats confortent donc l'hypothèse qu'une recherche stratifiée sur l'ADD permet d'identifier des marqueurs de vulnérabilité génétique qui ne le seraient possiblement pas si l'on considère les TB dans leur ensemble.

5. Trouble bipolaire à début précoce : des marqueurs spécifiques ?

a) L'imagerie cérébrale.

Les recherches actuelles portent principalement sur les circuits limbique-thalamique-frontal et limbique-striatum-pallidum impliqués dans la production et la régulation des émotions et qui sont signalés comme dysfonctionnels dans le TB.³³ Une étude très récente regroupe 2 méta-analyses, une

première constituée d'études de neuroimagerie fonctionnelle de régulation émotionnelle et une deuxième composée d'études de neuroimagerie structurale du cerveau entier de patients atteints de TB, démontre la présence de modifications anatomiques et fonctionnelles des réseaux neuronaux associés à l'expérience et à la régulation des émotions. Les auteurs suggèrent l'existence d'un déséquilibre entre les réseaux du cortex cérébral et réseau limbique.³³

Il a été montré grâce à l'IRM anatomique une hyper-intensité de la substance blanche sous corticale de façon assez stable chez les TBDP,³⁴ mais cette découverte semble aspécifique et commune à plusieurs pathologies psychiatriques comme la dépression, la schizophrénie et l'état de stress post-traumatique³⁵. Une réduction du volume amygdalien et hippocampique a été observée chez les patients jeunes, mais les résultats demandent confirmation.^{36,37} Le volume du Gyrus Temporal Supérieur, structure impliquée dans la physiopathologie du TB, serait significativement réduit dans une population de patients enfants et adolescents.³⁸

L'IRM fonctionnelle a très récemment apporté la première validation neuro-anatomique de l'intérêt du sous-groupe de patients avec TBDP, en observant une réduction significative de l'index sulcal dans la région préfrontale dorso-latéral droite, et un indice sulcal global plus bas dans l'ensemble des deux hémisphères dans le groupe à début précoce comparé à la fois au groupe à début moyen et au groupe témoin.³⁹ Par ailleurs, des résultats attendus d'activations anormales préfrontales sous-corticales ont été observés chez des patients enfants et adolescents par rapport à un groupe témoin, dont les résultats seront à préciser.⁴⁰

Un résultat intéressant de Moore *et al.* par MRS (*Magnetic Resonance Spectroscopy*), une technique d'imagerie magnétique recueillant des données biochimiques et moléculaires, a rapporté des concentrations cérébrales de lithium moins importantes chez les enfants par rapport aux adultes atteints de TB, ce qui amènerait à une augmentation de posologie pour atteindre l'effet thérapeutique.⁴¹ Les études électro-encéphalographiques ont également apporté des résultats intéressants. En effet, l'étude d'EEG frontaux a permis d'observer une profonde asymétrie hémisphérique préfrontale avec une hypo-activation droite⁴² qui était présente spécifiquement chez les patients jeunes et non chez ceux d'âge moyen.⁴³ Ceci suggère l'hypothèse d'un hypofonctionnement de la région tempo-pariétale droite en particulier dans les formes précoces et sévères de la maladie.

b) Les rythmes circadiens

Les patients à début précoce présenteraient également des anomalies circadiennes particulièrement marquées. Des troubles du sommeil de type insomnie, une fragmentation du rythme éveil/sommeil, une variabilité inter-nuit du sommeil, une période d'endormissement allongée et des mouvements rapides oculaires augmentés ont été rapportés chez des patients euthymiques⁴⁴ et seraient plus fréquemment observés dans une population à début précoce de trouble de l'humeur.⁴⁵

Récemment, plusieurs travaux ont renforcé la solidité des hypothèses chronobiologiques dans le TB suggérant que certaines anomalies chronotypiques pourraient être des marqueurs de la vulnérabilité à la maladie. Ces marqueurs seraient présents pour certains dès les stades précoces et prodromiques de la maladie, également chez les enfants non malades nés de parents avec TB^{46,47} et corrèleraient avec un ADD plus précoce de la maladie. Il existe dans cette population avec TBDP plus de troubles du sommeil avec un retard de phase d'endormissement,⁴⁸ plus de chronotypes vespéraux.⁴⁶

c) Les mécanismes immuno-inflammatoires

Bien que les données de la littérature ne soient pas encore toutes concluantes, plusieurs études ont montré que différents marqueurs de l'inflammation sont élevés pendant les épisodes maniaques et dépressifs.⁴⁹ Deux études ont été réalisées chez des adolescents bipolaires et ont montré des taux particulièrement élevés de marqueurs pro-inflammatoires, en particulier un taux de CRP élevé et des taux bas de BDNF et d'IL-6.^{50,51} Ces données doivent être confirmées.

d) Les marqueurs cognitifs.

Il existe peu d'études cognitives portant spécifiquement sur le TBDP, néanmoins celles qui existent permettent l'émergence de modèles spécifiques à ce sous groupe. L'hypothèse proposée est celle d'une plus grande réactivité aux stimuli émotionnels chez les patients développant la forme à début précoce⁵² avec une plus grande réactivité aux contextes menaçants.⁵³ D'autres études ont conforté l'idée d'une hyperréactivité émotionnelle chez certaines populations de patients avec un TB.⁵⁴ Plusieurs études ont relevé un déficit de reconnaissance faciale émotionnelle chez les enfants avec un

TB et les enfants à haut risque familial comparé à des témoins et serait un élément prédictif d'évolution vers un TB.⁵⁵ Les circuits de récompense en réponse à des stimuli positifs apparaissent aussi comme des voies de recherche possibles et ont été mis en cause dans les TBDP (voir revue⁵⁶).

Par ailleurs, des troubles de l'attention et de la mémoire verbale ont été abondamment démontrés chez les patients atteints de TB et tout particulièrement chez les patients avec TBDP chez qui on observe spécifiquement des performances cognitives plus diminuées sur la mémoire de travail, les capacités visuo-motrices et le contrôle inhibiteur.⁵⁷ Enfin une méta-analyse très récente compare les fonctionnements neuropsychologiques de patients avec une schizophrénie à début précoce à une population pédiatrique avec TB, confirme les résultats précédemment obtenus dans le TBDP (déficit de la mémoire et l'apprentissage verbal, la vitesse de traitement et le contrôle exécutif) et observe des profils cognitifs qualitativement similaires entre les deux formes de maladie à début précoce, suggérant que les patients avec TBDP présentent un profil cognitif aussi altéré que les patients souffrant de schizophrénie.⁵⁸

Au total, les arguments génétiques, biologiques, circadiens, d'imagerie et cognitifs présentés ci-dessus apparaissent comme de possibles marqueurs de validité externe de l'existence du sous-groupe TBDP. Il est important de souligner que les recherches réalisées en imagerie et en neuropsychologie, utilisent des valeurs seuils du TBDP plus variables que celles présentées plus haut dans les études de mélange. Cela limite la fiabilité et la robustesse des résultats et renforce l'idée qu'il semble nécessaire d'utiliser ces valeurs seuils consensuelles pour l'identification de marqueurs de ce sous-groupe.

6. Facteurs modulant l'âge de début : gènes ou environnement ?

L'ADD des TB est une caractéristique familiale, s'agrégeant dans les familles comme le démontrent plusieurs études indépendantes,^{4,12,59} même si une étude plus récente n'a pas atteint le seuil de significativité.⁶⁰ Les facteurs modulant l'ADD seraient donc des facteurs génétiques et/ou des facteurs environnementaux partagés.

Les traumatismes infantiles constituent le facteur environnemental le plus étudié dans les TB.⁵² Ces traumatismes sont fréquents et sévères dans le TB en général⁶¹ et sont corrélés à un ADD plus

précoce.^{52,62} Par ailleurs, il a été démontré que la population avec TBDP présentait plus d'antécédents de complications obstétricales à la naissance.⁶³ Les formes TBDP présentent plus d'événements de vie stressants et plus d'antécédents familiaux psychiatriques, tandis que les formes tardives semblent présenter davantage de comorbidités vasculaires, plus de soutien et d'entourage sociaux, suggérant ainsi que les formes à début précoce présentent davantage de composants psycho-sociaux et génétiques et que les formes à début tardives sont associées à des facteurs organiques.⁶⁴

L'ADD de la maladie serait également sous la dépendance de facteurs génétiques comme des variants de la région 2q14, les gènes *SNAP25*, *ANK3* et *DRD2*.^{65,31} Certains Polymorphismes Simples de l'ADN (SNPs) de gènes de susceptibilité au TB moduleraient l'ADD de la maladie et une étude récente a montré que le polymorphisme *DRD2* TaqIA était lié à l'âge d'apparition du trouble en montrant qu'à la fois les allèles et les génotypes à ce locus étaient associés au TBDP.⁶⁶ De plus, le polymorphisme du gène promoteur de la glycogène synthase kinase 3-beta (*GSK3-beta*), gènes impliqués dans la régulation des rythmes circadiens, pourrait intervenir dans l'ADD précoce,⁶⁷ tout comme le gène *Per 3* qui influencerait l'ADD dans le TB.⁶⁸ Ces études confirment le rôle de déterminants génétiques avec une action de modulation sur l'ADD de la maladie.

7. Intérêt pour la prise en charge thérapeutique

Le TBDP présenterait une forme clinique plus sévère, avec un délai diagnostique et de prise en charge thérapeutique allongé.⁶⁹ L'enjeu de telles recherches cliniques est potentiellement d'implémenter cette spécification, non seulement dans les classifications diagnostiques comme nous l'avons indiqué, mais aussi dans les algorithmes de décisions thérapeutiques.¹ Actuellement, les recommandations ciblent l'ensemble des patients avec un TB par des algorithmes thérapeutiques relativement aspécifiques basés essentiellement sur le type de polarité présent lors de la décision thérapeutique ou de la polarité prédominante voire de la présence de cycles rapides.²³ L'ADD pourrait représenter un marqueur pronostic de réponse et représenterait à ce titre un des éléments de l'algorithme décisionnel.

Trois intérêts de l'ADD précoce peuvent être dégagés : le choix de thérapeutiques spécifiques, la prévention ciblée de certaines comorbidités et une diminution du retard au diagnostic et à

l'instauration d'un traitement régulateur de l'humeur. Un dépistage systématique des comorbidités addictives, anxieuses et des THADA dans cette sous-population apparaît comme indispensable avec prévention, éducation, dépistage des facteurs de risque et intervention précoce.^{6,70}

Pour ces patients présentant un TBDP, une intervention précoce est indispensable devant le risque de développer, en l'absence de prise en charge adéquate, une maladie chronique avec une incidence élevée de rechute et un pronostic altéré.⁷ Or, en pratique on observe l'inverse car les études montrent que le délai au premier traitement est inversement corrélé avec l'âge d'apparition de la maladie.⁷¹ C'est en effet chez les patients avec TBDP que le plus grand retard au diagnostic et à l'initiation d'un traitement à visée thymorégulatrice est observé. Ce retard au traitement a été, par ailleurs, associé indépendamment de l'âge de début à un pronostic plus sévère, qui est expliqué en partie par un retard diagnostic d'un trouble bipolaire à l'expression clinique plus homogène mais plus complexe et comorbide, favorisant ainsi l'erreur diagnostique.⁷¹ Ceci souligne l'importance cruciale d'un diagnostic et d'un traitement précoce, dans une forme d'expression clinique plus homogène et difficile à repérer cliniquement.

Définir une entité 'trouble bipolaire à début précoce' permet donc d'attirer l'attention des cliniciens sur certaines spécificités thérapeutiques et préventives des comorbidités. C'est en cela que le démembrement de la pathologie bipolaire par des indicateurs cliniques peut être non seulement utile pour la pratique quotidienne, mais également pour la recherche des marqueurs associés de susceptibilité. L'ensemble de ces connaissances participent alors sur le plan pratique à une médecine plus spécialisée et personnalisée tant sur le plan pharmacologique, médical que psychosocial, à l'aide des « bio-signatures » propres à chaque patient. Ces « bio-signatures » représenteraient un ensemble de marqueurs cliniques, biochimiques, génétiques, cognitifs, d'imagerie et circadiens qui seraient associés à un profil donné d'expression de la maladie chez un individu, mais ayant également une valeur pronostique clinique (évolution de la pathologie sur le long terme) et thérapeutique (profil de réponse aux traitements pharmacologiques). Ce nouveau cadre de lecture devrait guider les recherches futures de biomarqueurs et s'inscrire dans une nouvelle politique de prévention, de diagnostic et de traitement.²

8. **Conclusion.**

Un ADD précoce représente un marqueur robuste et fiable permettant d'identifier une forme clinique encore insuffisamment reconnue. Il se définit par un âge inférieur ou égal à 21 ans, observé de manière très stable dans huit études de mélange publiées. Le TBDP semble associé à un ensemble de marqueurs spécifiques tant sur le plan génétique, que biologique, circadien, cognitif et d'imagerie, ainsi qu'à des facteurs environnementaux de vulnérabilité comme les traumatismes dans l'enfance. L'évolution chronique du TBDP, son expression clinique sévère, ses comorbidités spécifiques et le retard au diagnostic et à un traitement optimal, conduisent à une incidence élevée de rechutes et un pronostic altéré. A ce titre, un repérage précoce du TBDP est un enjeu majeur de la prise en charge, mais reste complexe probablement du fait d'une présentation clinique plus polymorphe que le TB classique, ce qui expliquerait en partie les difficultés diagnostiques. La forte prévalence des formes à début précoce dans le TB (44,80%) conduit à sensibiliser les cliniciens à cette expression particulière des TB et à ses spécificités de prise en charge justifiant sans aucun doute des stratégies de prévention et de prescription ciblées. Du fait de sa définition consensuelle, de son intérêt pour définir des sous-groupes cliniquement plus homogènes et de l'existence de corrélations avec des marqueurs biologiques, l'ADD précoce pourrait représenter une spécification pertinente des TB et de ce fait être intégrée dans les futures classifications nosographiques telles que le DSM-V et dans les algorithmes thérapeutiques.¹

Déclaration de financement et d'appui :

Aucune subvention n'a été octroyée à cette recherche.

Bibliographie :

1. Colom F, Vieta E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*. 2009 [cited 2011 March 12];42(4):209–218.
2. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010 December [cited 2011 May 28];71(12):1689–1695.
3. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot M-L, et coll. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disorders*. 2005 April [cited 2011 March 10];7(2):111–118.
4. James NM. Early- and late-onset bipolar affective disorder. A genetic study. *Archives of General Psychiatry*. 1977 June [cited 2011 February 20];34(6):715–717.
5. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et coll. 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). *Biological Psychiatry*. 2004 May 1 [cited 2011 February 21];55(9):875–881.
6. Goldstein BI, Bukstein OG. Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010 March [cited 2011 March 4];71(3):348–358.
7. Chang KD. Course and impact of bipolar disorder in young patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010 February [cited 2011 March 4];71(2):e05.
8. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2005 May 25 [cited 2011 March 8];293(20):2528–2530.
9. McIntyre RS, Jerrell JM. Polypharmacy in children and adolescents treated for major depressive disorder: a claims database study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2009 February [cited 2011 March 8];70(2):240–246.
10. Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010 November [cited 2011 March 7];71(11):1518–1525.
11. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, et coll. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2001 May [cited 2011 February 20];58(5):510–512.
12. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, et coll. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *The American Journal of Psychiatry*. 2003 May [cited 2011 February 20];160(5):999–1001.
13. Hamshere ML, Gordon-Smith K, Forty L, et coll. Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *Journal of Affective Disorders*. 2009 July [cited 2011 February 20];116(1-2):23–29.
14. Severino G, Manchia M, Contu P, et coll. Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV- ERB α gene, a critical component of

the circadian clock system. *Bipolar Disorders*. 2009 March 1 [cited 2011 June 8];11(2):215–220.

15. Lin P-I, McInnis MG, Potash JB, et coll. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2006 February [cited 2011 February 20];163(2):240–246.

16. Ortiz A, Bradler K, Slaney C, et coll. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Research* [Internet]. 2010 December 3 [cited 2011 March 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/21131056>

17. Tozzi F, Manchia M, Galwey NW, et coll. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2011 January 30 [cited 2011 March 8];185(1-2):27–32.

18. Bellivier F, Etain B, Malafosse A, et coll. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *World J Biol Psychiatry*. In press.

19. Javaid N, Kennedy JL, De Luca V. Ethnicity and Age at Onset in Bipolar Spectrum Disorders. *CNS Spectrums* [Internet]. 2011 June 1 [cited 2011 June 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632013>

20. Benazzi F. Age at onset of bipolar II disorder. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2004 July [cited 2011 November 24];49(7):495–496.

21. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, et coll. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends in Neurosciences*. 1998 March [cited 2011 May 21];21(3):102–105.

22. Taylor MA, Abrams R. Early- and late-onset bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*. 1981 January [cited 2011 February 20];38(1):58–61.

23. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, et coll. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *Journal of Affective Disorders*. 2000 June [cited 2011 February 20];58(3):215–221.

24. Grigoriu-Serbanescu M, Martinez M, Nöthen MM, et coll. Different familial transmission patterns in bipolar I disorder with onset before and after age 25. *American Journal of Medical Genetics*. 2001 December 8 [cited 2011 June 8];105(8):765–773.

25. Baron M, Hamburger R, Sandkuyl LA, et coll. The impact of phenotypic variation on genetic analysis: application to X-linkage in manic-depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990 September [cited 2011 March 10];82(3):196–203.

26. Bellivier F, Laplanche JL, Schürhoff F, et coll. Apolipoprotein E gene polymorphism in early and late onset bipolar patients. *Neuroscience Letters*. 1997 September 12 [cited 2011 March 10];233(1):45–48.

27. Ospina-Duque J, Duque C, Carvajal-Carmona L, et coll. An association study of bipolar mood disorder (type I) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neuroscience Letters*. 2000 October 13 [cited 2011 March 10];292(3):199–202.

28. Tang J, Xiao L, Shu C, et coll. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder with early age of onset in mainland China. *Neuroscience Letters*. 2008 March 12 [cited 2011 March 10];433(2):98–102.
29. Massat I, Kocabas NA, Crisafulli C, et coll. COMT and age at onset in mood disorders: A replication and extension study. *Neuroscience Letters* [Internet]. 2011 May 11 [cited 2011 June 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600957>
30. Etain B, Mathieu F, Rietschel M, et coll. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14. *Molecular Psychiatry*. 2006 July [cited 2011 March 12];11(7):685–694.
31. Etain B, Dumaine A, Mathieu F, et coll. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Molecular Psychiatry*. 2010 July [cited 2011 March 12];15(7):748–755.
32. Priebe L, Degenhardt FA, Herms S, et coll. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2011 March 1 [cited 2011 March 8]. Available from: <http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1038/mp.2011.8>
33. Houenou J, Frommberger J, Carde S, et coll. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2011 April 4 [cited 2011 June 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470688>
34. Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA, et coll. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2002 February 15 [cited 2011 March 12];114(1):51–56.
35. Breeze JL, Hesdorffer DC, Hong X, et coll. Clinical significance of brain white matter hyperintensities in young adults with psychiatric illness. *Harvard Review of Psychiatry*. 2003 October [cited 2011 March 12];11(5):269–283.
36. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, et coll. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2003 December [cited 2011 March 12];60(12):1201–1208.
37. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, et coll. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2004 February [cited 2011 March 12];6(1):43–52.
38. Chen HH, Nicoletti MA, Hatch JP, et coll. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*. 2004 June 3 [cited 2011 March 12];363(1):65–68.
39. Penttilä J, Cachia A, Martinot J-L, et coll. Cortical folding difference between patients with early-onset and patients with intermediate-onset bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2009 June [cited 2011 March 12];11(4):361–370.

40. Chang K, Adleman NE, Dienes K, et coll. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Archives of General Psychiatry*. 2004 August [cited 2011 March 12];61(8):781–792.
41. Moore CM, Demopulos CM, Henry ME, et coll. Brain-to-serum lithium ratio and age: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *The American Journal of Psychiatry*. 2002 July [cited 2011 March 12];159(7):1240–1242.
42. Kentgen LM, Tenke CE, Pine DS, et coll. Electroencephalographic asymmetries in adolescents with major depression: influence of comorbidity with anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*. 2000 November [cited 2011 March 12];109(4):797–802.
43. Smit DJA, Posthuma D, Boomsma DI, et coll. The relation between frontal EEG asymmetry and the risk for anxiety and depression. *Biological Psychology*. 2007 January [cited 2011 March 12];74(1):26–33.
44. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *The American Journal of Psychiatry*. 2008 July [cited 2011 March 4];165(7):820–829.
45. Lopez J, Hoffmann R, Armitage R. Reduced sleep spindle activity in early-onset and elevated risk for depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010 September [cited 2011 March 4];49(9):934–943.
46. Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Annals of Medicine*. 2005 [cited 2011 March 4];37(3):196–205.
47. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clinical Psychology Review*. 2006 October [cited 2011 March 4];26(6):679–694.
48. Staton D. The impairment of pediatric bipolar sleep: hypotheses regarding a core defect and phenotype-specific sleep disturbances. *Journal of Affective Disorders*. 2008 June [cited 2011 June 8];108(3):199–206.
49. BN Frey, C Andreazza, J Houenou, et coll. BIOMARKERS IN BIPOLAR DISORDER: A Positional Paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Committee. soumis pour publication.
50. Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM, et coll. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of General Psychiatry*. 2008 April [cited 2011 November 13];65(4):395–407.
51. Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F, et coll. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2011 October [cited 2011 November 13];21(5):479–484.
52. Post RM, Leverich GS, Xing G, et coll. Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder. *Development and Psychopathology*. 2001 [cited 2011 March 12];13(3):581–598.

53. Grillon C, Warner V, Hille J, et coll. Families at high and low risk for depression: a three-generation startle study. *Biological Psychiatry*. 2005 May 1 [cited 2011 March 12];57(9):953–960.
54. Henry C, M'Baïlara K, Poinot R, et coll. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2007 [cited 2011 March 12];76(6):325–331.
55. Brotman MA, Guyer AE, Lawson ES, et coll. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2008 March [cited 2011 March 12];165(3):385–389.
56. Leibenluft E, Charney DS, Pine DS. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2003 June 1 [cited 2011 March 12];53(11):1009–1020.
57. Lera-Miguel S, Andrés-Perpiñá S, Calvo R, et coll. Early-onset bipolar disorder: how about visual-spatial skills and executive functions? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2011 April [cited 2011 June 8];261(3):195–203.
58. Nieto RG, Castellanos FX. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*. 2011 March [cited 2011 June 8];40(2):266–280.
59. Leboyer M, Bellivier F, McKeon P, et coll. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Research*. 1998 November 16 [cited 2011 March 8];81(2):125–131.
60. Schulze TG, Hedeker D, Zandi P, et coll. What is familial about familial bipolar disorder? Resemblance among relatives across a broad spectrum of phenotypic characteristics. *Archives of General Psychiatry*. 2006 December [cited 2011 June 8];63(12):1368–1376.
61. Etain B, Henry C, Bellivier F, et coll. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2008 December [cited 2011 March 12];10(8):867–876.
62. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, et coll. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011 December [cited 2011 November 21];124(6):427–434.
63. Guth C, Jones P, Murray R. Familial psychiatric illness and obstetric complications in early-onset affective disorder. A case-control study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1993 October [cited 2011 March 7];163:492–498.
64. Hays JC, Krishnan KR, George LK, et coll. Age of first onset of bipolar disorder: demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depression and Anxiety*. 1998 [cited 2011 March 7];7(2):76–82.
65. Mathieu F, Dizier M-H, Etain B, et coll. European collaborative study of early-onset bipolar disorder: Evidence for genetic heterogeneity on 2q14 according to age at onset. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official*

Publication of the International Society of Psychiatric Genetics. 2010 December 5 [cited 2011 March 12];153B(8):1425–1433.

66. Squassina A, Manchia M, Costa M, et coll. Age at onset in bipolar disorder: Investigation of the role of TaqIA polymorphism of DRD2 gene in a Sardinian sample. *European Psychiatry*. 2011 April [cited 2011 April 11];26(3):141–143.

67. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, et coll. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neuroscience Letters*. 2004 September 23 [cited 2011 March 10];368(2):123–126.

68. Benedetti F, Dallaspezia S, Colombo C, et coll. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 influences age at onset of bipolar disorder. *Neuroscience Letters*. 2008 November 14 [cited 2011 March 10];445(2):184–187.

69. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, et coll. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disorders*. 2007 November [cited 2011 February 20];9(7):698–705.

70. Henry C, Etain B. New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Current Psychiatry Reports*. 2010 December [cited 2011 February 20];12(6):505–511.

71. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et coll. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010 July [cited 2011 March 7];71(7):864–872.

Tableau 1 : Résultats des 8 études d'admixture de l'âge de début dans les troubles bipolaires.

Référence	Pays	N sujets	Début précoce		Valeur (âge) seuil	Début intermédiaire		Valeur (âge) seuil	Début tardif	
Bellivier et al. 2001 ^a	France	211	16.9 ans +/- 2.7	41.43%	20 ans	26.9 ans +/- 5	41.93%	37 ans	46.2 ans +/- 8	16.63%
Bellivier et al. 2003 ^a	France, Suisse, Allemagne	368	17.6 ans +/- 2.3	21.43%	21 ans	24.6 ans +/- 6.1	57.33%	37 ans	39.2 ans +/- 9.6	21.23%
Lin et al. 2006 ^b	USA	717	16.6 ans +/- 5.1	79.7%	21 ans	26.0 ans +/- 1.4	7.2%	28 ans	34.7 ans +/- 6.6	13.1%
Severino et al. 2009 ^b	Sardaigne	300	18.5 ans +/- 2.6	43%	22 ans	27.5 ans +/- 6.1	42%	38 ans	43.02 ans +/- 10.8	15%
Hamshere et al. 2009 ^a	R.U.	1369	18.7 ans +/- 3.7	47%	22 ans	28.3 ans +/- 5.5	39%	40 ans	43.3 ans +/- 9.1	14%
Ortiz et al. 2010 ^b	Canada	379	15.5 ans +/- 2.0	29.5%	19 ans	22.8 ans +/- 4.6	37.1%	30 ans	36.1 ans +/- 10.1	33.4%
Tozzi et al. 2011 ^b	Canada R.U.	964	16.1 ans +/- 4.2	64%	24 ans	25.4 ans +/- 2.5	6%	25 ans	32.2 ans +/- 9.5	30%
Bellivier et al. 2011 ^a	Europe	3616	19 ans +/- 2.7	24.8%	21 ans	27.2 ans +/- 6.3	50.7%	37 ans	41.8 ans +/- 10.7	24.5%
	USA	2275	14.5 ans +/- 4.9	63%	22 ans	26.5 ans +/- 7.6	28.5%	40 ans	39.5 ans +/- 12.5	8.5%
Total		N= 10199		44.80%^d	21.33 ans +/- 1.41^c		36.19%^d	34.67 ans +/- 5.52^c		19.01%^d

^a : étude avec population de patients atteints de trouble bipolaire de type 1 uniquement ; ^b : étude avec population de patients atteints de trouble bipolaire de type 1 et 2 ; ^c : calcul de moyenne simple avec écart-type ; ^d : calcul de moyenne pondérée par nombre de sujets par étude.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques associées au TBDP (à partir des 8 études d'admixture).

Variable	N total sujets (TB type I %)	Début précoce versus autres (âge limite)	Significativité (Valeur p)	Référence
Tentative de suicide	211 (100%)	48.3% vs 22.6% (21 ans)	p=0.015	Bellivier et al. 2001
	717 (100%)	37.64% vs 20.58% (21 ans)	p<0.001	Lin et al. 2006
	1369 (100%)	44.3% vs 33.7% (22 ans)	p=0.0142	Hamshere et al. 2009
	379 (70%)	% NS	p<0.005	Ortiz et al. 2010
	964 (91,4%)	32.17% vs 22.99% (24 ans)	p=0.02	Tozzi et al. 2011
Cycle rapide	717 (100%)	52.28% vs 27.14% (21 ans)	p<0.001	Lin et al. 2006
	1369 (100%)	36% vs 21.6% (22 ans)	p=0.0002	Hamshere et al. 2009
Abus alcool	717 (100%)	44.54% vs 28.80% (21 ans)	p<0.001	Lin et al. 2006
Abus drogues	717 (100%)	32.12% vs 15.20% (21 ans)	p<0.001	Lin et al. 2006
	353 (70%)	11.6% vs 5% (22 ans)	p=0.044	Javaid et al. 2011
Symptômes psychotiques	211 (100%)	72.6% vs 51.6% (21 ans)	p=0.03	Bellivier et al. 2001
	353 (70%)	56.7% vs 41.7% (22 ans)	p=0.015	Javaid et al. 2011
Anxiété généralisée	379 (70%)	% NS	p<0.05	Ortiz et al. 2010
Attaque de panique	379 (70%)	% NS	p<0.05	Ortiz et al. 2010
Troubles obsessionnels compulsifs	717 (100%)	5.35% vs 0.40% (21 ans)	p<0.001	Lin et al. 2006
	379 (70%)	% NS	p<0.01	Ortiz et al. 2010

% NS : Pourcentages Non Spécifiés