



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Coralie GASPARD et Marine SUTY

le 15 décembre 2017

ETUDE DIMENSIONNELLE DES PHASES PRECOCES DES TROUBLES AFFECTIFS ET DE LA SCHIZOPHRENIE

**Etude rétrospective à propos de 82 cas de patients
souffrant de troubles bipolaires**

Membres du jury :

M. Bernard KABUTH	Professeur	Président
M. François FEILLET	Professeur	Juge
Mme Eliane ALBUISSON	Professeure	Juge
Mme Caroline DIVO	Docteur	Juge
Mme Fabienne LIGIER	Docteur	Directrice de thèse

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER -
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE -
Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER -
Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude
HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT -
Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves
MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François
PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel
RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre
VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeuse Marc BRAUN – Professeuse Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeuse Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeuse Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeuse Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeuse Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeuse Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeuse Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeuse Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Bernard Kabuth,

Professeur de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse et nous vous en sommes très reconnaissantes.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à l'élaboration de ce travail et espérons qu'il vous donnera satisfaction.

Nous vous remercions également pour la qualité, l'énergie et la richesse de votre enseignement tout au long de notre internat au cours des séminaires de pédo-psychiatrie ou encore à vos côtés en consultation lors de notre externat.

Vous avez fait naître des vocations de pédo-psychiatre dès les premiers moments.

Nous vous adressons toute notre gratitude et notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Professeur François Feillet,

Professeur de pédiatrie

Nous sommes particulièrement honorées de votre participation à notre jury de thèse et nous vous en remercions infiniment.

Nous vous sommes reconnaissantes de l'intérêt que vous avez porté à notre travail et espérons qu'il vous sera utile dans votre pratique en pédiatrie.

Nous vous remercions également pour la qualité de vos enseignements dispensés lors de nos premières années d'étude de médecine.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre juge,

Madame le Professeur Eliane Albuison,

Professeure de Santé Publique,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse.

Nous sommes honorées de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Nous vous remercions également pour la qualité de vos enseignements dispensés au cours de nos années d'étude de médecine.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre juge,

Madame le Docteur Caroline Divo,

Pédo-psychiatre,

Nous vous sommes très reconnaissantes de nous faire l'honneur de juger notre travail.

Nous sommes honorées de l'intérêt que vous y avez porté et nous espérons que celui-ci puisse vous être utile dans votre pratique.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et vos compétences lors des journées d'évaluation au Centre Ressources Autisme de Metz.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

A notre directrice de thèse,

Madame le Docteur Fabienne Ligier,

Pédo-psychiatre

Pour avoir accepté de diriger ce travail, nous vous adressons nos plus chaleureux remerciements.

Pour votre bienveillance, votre rigueur scientifique, vos précieux conseils, votre disponibilité même à presque 6000 kilomètres, vos encouragements et votre participation tout au long de l'élaboration de ce travail nous vous remercions infiniment.

Pour la qualité de votre enseignement en pédo-psychiatrie et en recherche lors des séminaires tout au long de nos années d'internat, nous vous adressons notre gratitude.

Recevez par ce travail le témoignage de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

Merci à Vanessa Wolff pour son aide et sa participation à l'élaboration de notre thèse.

Merci aux personnels administratifs des différents services et du DIM pour leur aide précieuse.

Coralie Gaspard

A toutes les équipes médicales et paramédicales

A l'équipe de Ste Blandine, de l'Hôpital de Jour de Maizières-lès-Metz, du CMP de Devant-lès-Pont, où j'ai fait mes premiers pas en psychiatrie.

Aux Docteurs Jean-Charles et Sandrine Rouchiche. Un grand merci pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances théoriques et cliniques, votre humour et votre bonne humeur. J'ai été très heureuse de travailler à vos côtés.

Aux Docteurs Maurice, Bourgeois et Gariot pour leur aide et leurs précieux conseils.

Merci à toute l'équipe de la Clinique Tivoli où j'ai passé une année très enrichissante. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos compétences. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Au Docteur Blanchard, merci pour votre enseignement, le partage de votre expérience, votre écoute et votre disponibilité. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous.

Au Docteur Scarpa, merci pour votre disponibilité et votre expérience.

Merci à l'équipe du CASA et du CHR de Mercy pour votre disponibilité et votre implication auprès des adolescents.

Merci au docteur Pichené, à Bernard, Christelle, Pénélope, Benjamin et Charlotte pour votre disponibilité, vos conseils, votre aide précieuse et votre enthousiasme malgré le travail complexe que vous faites.

Merci à toute l'équipe de l'UAUP, chacun avec votre personnalité, vous m'avez beaucoup appris et apporté.

A mes amis

Merci à mes amis de longue date, Charlotte & Paul, Kirsty & Simon et leur petite Flora, Ingrid, Marie.J, Mickaël, Marie.B & Simon, Camille & Sylvain, Benjamin, Doriane & Alex, Léa & Bidou, Marie. D, Pierre, Amandine & Romain.

Merci pour ces soirées, ces anniversaires, week-ends et vacances mémorables, pour votre présence et soutien tout au long de mes études.

Merci à Alicia, Antoine, Emma et leur petite Lison, pour cette belle rencontre.

Merci à mes copains et copines internes.

Merci à mon amie Marion pour nos bons moments passés ensemble.

Un merci tout particulier à Maud, pour ta présence, ton dévouement et ton soutien à toute épreuve.

Merci à toi Silvère, pour ton soutien et le « prêt » de Marine. Merci beaucoup à Thibaut et Stéphanie pour leur aide à la traduction.

Un grand merci à Marine pour ce coup de foudre amical, cette passion, cette joie de vivre communicative. Merci pour tout. Ne change rien.

Et comme on se l'est dit si souvent, je suis ravie de constater que « cette thèse n'aura pas eu raison de nous ! ».

A ma famille

A mes Parents, merci pour votre présence, votre aide et votre soutien, sans vous rien n'aurait été possible. Mon parcours n'a pas été des plus faciles, ni des plus communs, alors merci de m'avoir soutenue dans la réalisation de certains rêves ! Merci à vous d'avoir toujours cru en moi.

A mes Sœurs, merci pour votre soutien tout au long de mes études et les moments de bonheur partagés ensemble. Merci à toi Océane, pour ta présence et nos moments de complicité.

A ma Grand-mère Odette,

A mes Grands-parents disparus,

A mes Parents et Sœurs portugais, Paulo, Jacquie, Sara, Sofia et Susana. A mes Grands-parents portugais. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, merci pour l'année formidable que j'ai passée avec vous. Obrigada por todo.

A mes Beaux-parents, à Hélène, Pierre, Yanis et Hana, merci pour votre soutien.

A mes Oncles, Tantes et Cousins,

A mon Amour, Nicolas, pour nos 12 ans parcourus ensemble, les mots me manquent pour te remercier. Ta présence, ton soutien sans faille, ton implication, pour tous ces magnifiques moments passés ensemble, pour le père que tu es, et le couple que nous formons. Si c'était à refaire je ne changerais rien. Et pour l'avenir, cela reste à écrire...

A mes enfants, Félicie et Calixte, mes amours, mes moteurs, pour votre joie de vivre qui illumine notre quotidien. Vous êtes ma plus belle réussite.

Marine Suty

Coralie,

Qui m'a fait confiance pour partager ce travail de thèse.

Il me semble que notre complicité fut immédiate ! Dès nos premiers trajets Nancy-Metz, nous n'avons plus arrêté de parler !!! Apprenant à nous connaître et à nous reconnaître (tant de similitudes !!). Animées par nos passions et nos projets communs ... Il y en a tellement qu'il nous faudrait plusieurs vies !! Qui se ressemble s'assemble comme on dit ! Au grand dam parfois de notre entourage : « pas une pour rattraper l'autre » ;) mais nous nous comprenons parfaitement !

J'espère que nos quelques différences nous ont été bénéfiques. Pour ma part, tu m'as tiré vers le haut, inhibant ma tendance à procrastiner, avec pour leitmotiv : que tu ne regrettes pas notre partenariat. Je remercie aussi ton côté obsessionnel qui a organisé notre thèse pendant ces 2 ans et nous a permis d'être à l'heure et relativement sereines du début à la fin.

Plutôt que d'écumer la longue liste de tes qualités, je nous souhaite simplement de ne plus nous quitter ! La thèse n'a pas eu raison de nous et c'est la plus belle preuve d'amitié.

MERCI POUR TOUT

Nico,

Qui mériterait son nom sur cette thèse à titre de co-auteur tant il nous a aidées, il connaît le sujet par cœur et sa gentillesse est à toute épreuve (OUI NICO C'EST UNE QUALITÉ !).

Vous formez un couple et une famille magnifique ! J'espère suivre votre exemple !

Merci à Félicie et Calixte qui m'ont toujours gentiment prêté leur maman...

A ma famille

Mon Silvère,

Tu me l'as souvent répété... « L'internat c'est dur Marine » ! Il ne nous a pas épargnés : nous avons été si souvent séparés... nous touchons à la fin et nous avons résisté ! Je suis si fière de toi, de nous ! Mon meilleur ami, mon homme, mon partenaire, mon amour, mon âme sœur : je t'aurais tous ces surnoms puisque je t'ai promis de rester pudique... et de toute façon il y aurait trop à dire ! Alors simplement, comme tu dis si bien « MERCI D'EXISTER », je t'aime tant.

Mes parents, faute de place, je ne parlerai que des années étudiantes.

Maman, pour tous les sacrifices que tu as fait pour nous. Pendant longtemps ton métier c'était Maman, certainement le plus difficile... et tu as été parfaite ! Je ne pourrai jamais oublier tous les allers-retours que tu as fait jusqu'à Nancy pour l'intendance, afin que je puisse travailler tranquillement ou pour me ramener à la maison quand ça n'allait pas. Tu as toujours pensé à tout, même au plus petit détail susceptible de me manquer... tous les bons petits plats que j'emportais pour la semaine. Mes pleurs quand je quittais la maison en P1, tes petits mots et tes cadeaux chaque semaine pour me reconforter... ta présence au concours ... « les études de médecine sont dures... aussi pour les parents » !! Tu as vécu tout ça avec moi... toutes tes attentions ont été trop nombreuses pour être retranscrites ici ! Alors simplement merci d'avoir été la meilleure maman du monde. J'espère un jour te ressembler.

Papa, lorsque j'ai voulu arrêter, le premier jour de mon redoublement de P1 tu m'as dit : « Finis ton année, quand tu auras vraiment le choix, on en discutera ! ». Et voilà, Docteur Suty, c'est aussi moi maintenant ! Et puis « ma petite fille a réussi à me faire pleurer » c'était ça, la vraie consécration... Mon papa, j'ai été véritablement heureuse lorsque tu es venu me trouver, après mon choix en faveur de la psychiatrie, pour me dire qu'en réalité tu t'y intéressais aussi (jusqu'à partager des soirées lectures avec tes amis sur ce sujet). Ça, c'est toi papa : nous pousser dans nos retranchements, nous forcer à argumenter et quand ça éclatait, que chacun partait dans sa chambre... alors j'entendais toujours tes pas dans les escaliers, tu revenais pour partager nos idées calmement. Je l'attendais ce moment privilégié de tête à tête ! Merci d'avoir été là, d'avoir été un papa merveilleux ! Œdipe n'y étant que pour une infime partie, je t'aime papa.

Thibault et Matthieu,

Première au départ, dernière diplômée... je suis tellement fière de vous, de votre sensibilité, de votre intelligence, de votre humour (bien que j'en sois souvent la cible !), des chemins que vous avez choisis !!! Clotilde en sortant du dernier brunch à Paris s'amusait de voir que nous étions si complémentaires tous les trois ... c'est comme ça que j'aime nous voir ! J'espère qu'à votre tour, vous êtes fiers de moi... ! Je vous aime tant. Thibault, merci pour le temps que tu as passé à relire notre anglais, entre Corbara et Nairobi ! Tu me manques aujourd'hui ! Matthieu et Marion, merci pour votre présence.

Ambre, Anaïs et Cyrille, mes frères et sœur d'été, pour ces moments magiques d'enfance et ce lien que nous n'en finissons plus de tisser... Cyrille du Mexique, tu me manques, Ambre/Boubou, merci mille fois d'être venue. Anaïs, merci d'avoir été la grande sœur que je rêvais d'avoir, toujours là pour moi, avec nos étonnantes vies en parallèle (qui j'espère vont le rester pour la prochaine étape...).

Mes grands-parents,

Pour votre amour et votre soutien, vos pensées ... j'ai tellement de chance de vous avoir tous les quatre autour de moi. Je pense à mes arrières grand-mères que j'avais encore jusqu'à l'année dernière. Je suis privilégiée, je vous aime tant.

Papapa et Mamie-Pont, merci pour tous ces moments de réconfort auprès de vous, autour d'une tarte ou d'un café ! Toujours sur la route entre Metz et Nancy, comment trouver meilleur refuge... Merci de continuer de m'entourer aujourd'hui. Papapa, note la partie historique que j'ai écrite en pensant à toi.

Mina et Grand Pa, merci pour ces moments magiques de vacances, retour aux sources, douceur infinie des moments avec vous, que même les révisions sur la terrasse ne parvenaient pas à ternir et qui nous permettaient de repartir plein d'énergie. L'attente trépidante de Grand-Pa peut prendre fin ... ma thèse est finie !! Merci mille fois d'avoir fait tout ce chemin vers le froid pour moi.

Marraine, merci pour ces moments de réconfort et tes conseils toujours pointus, ton oreille attentive et à toute épreuve. Eric, merci pour toutes les attentions dont tu as le secret. Merci pour votre présence à mes côtés.

Cathy « Suty » pour nos discussions toujours douces et agréables (qu'elles parlent d'amour ou de travail) et pour tes séances à la sauvette de sophrologie. Merci Pascal pour ta bonne humeur.

Parrain, pour cette passion du soin que nous partageons et tout ton savoir qui me fascine et que j'adore t'entendre raconter. Martine, pour toujours penser à moi quand vous êtes réunis en famille. Ce qui me touche à chaque fois énormément. Mes cousins Fred et Audrey, Céline et Franck, Adeline et Romaric et Pauline, merci d'avoir été présents toutes ces années et merci de m'avoir fait le plus beau des cadeaux, être la marraine de Maëlys et Enguerrand.

Calou et Jean-Pierre merci pour vos accueils chaleureux, pour nous avoir toujours pris au sérieux depuis que nous sommes enfants. Je suis ravie que Silvère apprécie autant que moi nos week-ends chez vous, promesse de prochaines fois. J'aimerais voir Annabelle et Laurent plus souvent.

Marie-Astrid et Jean-Paul, merci pour votre porte toujours ouverte (dont j'espère avoir plus le temps de profiter maintenant), votre oreille attentive et votre soutien encore plus fort depuis que papa et maman sont partis. J'attends toujours avec hâte les moments où mes cousins me présentent leur famille qui s'agrandit.

Cathy « Magnin » merci pour ces moments chez toi où j'ai souvent repris mon souffle, un pinceau à la main, pour notre entente merveilleuse, notre connexion sur tant de sujets. Merci Michel de rendre Cathy heureuse.

Ma nouvelle et belle famille,

Anne et Philippe, merci pour mon intégration chez les Barde, je n'aurais pas pu rêver être mieux accueillie. Merci mille fois pour le cocon familial dont vous m'avez entouré, au départ de mes parents. Merci pour toutes les attentions que vous m'avez portées depuis presque 7 ans, votre soutien sans faille.

Merci Elise pour tout ce que nous avons partagé et la confiance que tu me portes.

Stéphanie, merci pour ta gentillesse et ta relecture de notre anglais ! Dorine, quel plaisir de te connaître toi et ta merveilleuse famille.

A mes amis qui me rendent la vie plus belle, plus douce et plus drôle !

Johanne, ma plus vieille amie ! J'ai fait le calcul : 18 ans ! Et Gomr... qui ne sera jamais ma belle-sœur.

Julia Delphine, ou comment transformer la P1, et toutes celles qui ont suivi, en AVENTURE.

Avec Edouard mon CO-pilote/-pain/-parrain et j'espère d'autres encore. Jérémy et Clotilde qui m'ont fait entrer dans leur famille en me choisissant comme marraine de mon Paul, merci pour tout. Clotilde ... Martine t'aime tant.

Sarah : son suivi intensif depuis les cours de seconde jusqu'à la D4... et tu veilles encore sur moi ! Mes Pauline et Paulette, réunies à Paris qui me manquent ! Laura et Béa, Manu, Sophie et Margaux : le 15 décembre je pense à Noël qui nous réunit depuis le NDH jusqu'au spa de Paris.... On a bien grandi mais rien n'a changé, je vous aime tellement !

Mes nouvelles, mais déjà si précieuses : mon Alice pour tout ce que tu es et que j'adore ! Vic et Manue qui êtes parties si loin et qui me manquez tant. Sarah et Cécile qui me font aimer Nancy (et ce n'est pas peu dire ;)).

Et les derniers en date mais pas les moindre : Claire et Joseph pour cette belle découverte et déjà tant d'étapes partagées ! Charlotte et Jordan pour votre présence réconfortante. Faites-nous rire encore longtemps ! Benoît, pour nos soirées messines/médecine et ta gentillesse.

A toutes les équipes médicales et paramédicales

Lieux de merveilleuses rencontres et d'épanouissement.

Commençons avec mes amies : Marie, qui aurait cru, dans la cours de Charlemagne, que nous serions collègues et toujours amies. Daphné toujours belle, drôle et pétillante. Chaima et Assia, devenues mes mentors, mes exemples à suivre, tant par vos connaissances si pointues et votre rigueur au travail que par votre gentillesse et votre dévotion dans la transmission des savoirs ! Chaima, coup de foudre professionnel et amical, tu es partie si loin et tu me manques ! Assia, merci pour toutes ces leçons de psy et de vie : « comme à ta petite sœur ». J'espère que ce n'était qu'un au-revoir ! A Jonas, mentor en métaphysique et sciences occultes. Et tous mes co-internes qui rendent ces années plus agréables.

Aux équipes de Briey, par où j'ai commencé, et merci au Dr Bertel pour tout ce qu'elle m'a appris et continue de m'apprendre, même par téléphone.

Merci aux équipes du SPUL, j'y étais si bien que j'y suis restée un an. Aux Drs Pannetier, Tesseidre, Hurstel et Villeneuve qui m'ont fait confiance et m'ont appris à gérer la crise. A l'équipe qui m'a énormément soutenue et a été d'une grande bienveillance avec moi. Mention spéciale à Elodie, Magalie, Mélanie, Marine que j'ai revues plusieurs fois à l'extérieur et que j'adore.

Merci à l'équipe du CASA et de l'UHA, aux Drs Blanchard et Scarpa pour la transmission de leurs connaissances.

Merci au Dr Rothenburger pour sa gentillesse dès le début de ce nouveau stage qui m'ouvre de nouvelles perspectives dans un domaine qui m'est encore inconnu.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1.INTRODUCTION.....	27
1.1 Historique et Définition.....	27
1.2 Phase prémorbide	30
1.3 Phase prodromique	30
1.4 Présentation d'EDIPHAS.....	31
2. Article.....	33
3. SUITE DE LA DISCUSSION	54
4. PERSPECTIVES.....	57
5.BIBLIOGRAPHIE	59
6.ANNEXES	63

Cette thèse est le fruit d'un long travail débuté en janvier 2016, née à la fois d'une rencontre amicale et d'une passion commune pour la pédopsychiatrie.

Elle a pris forme suite à la proposition du Dr Ligier de travailler sur un sujet pour lequel nombre d'interrogations persistaient, captivant nos esprits par la diversité des formes que les troubles du spectre bipolaire pouvaient revêtir dans l'enfance et l'adolescence.

Dans nos différents stages, en psychiatrie adulte, auprès de patients diagnostiqués bipolaires parfois tardivement ou en pédopsychiatrie, nous avons pu observer et appréhender cette pathologie et parfois ces symptômes annonciateurs que l'on appelle « prodromes ».

Un an chacune aux urgences psychiatriques nous a fait percevoir l'ampleur et les conséquences de ces troubles et a constitué un moteur pour nos recherches tout au long de cette étude.

En effet, après une revue de la littérature, il apparaissait clairement que les troubles du spectre bipolaire évoluaient au fil des années et qu'une identification clinique précoce devenait réalisable.

Pouvoir identifier précocement les enfants et adolescents à risque de trouble du spectre bipolaire, devenait pour nous un challenge clinique et de santé publique.

Coralie et Marine

1.INTRODUCTION

1.1 Historique et Définition

Les troubles bipolaires, anciennement appelés troubles maniaco-dépressifs, sont désormais bien connus grâce à de nombreux travaux de description et d'analyse réalisés au cours des siècles.

Dès le deuxième siècle après Jésus Christ, Arétée de Cappadoce écrit que la manie « est un délire (ecstasys) qui dure, sans fièvre » et « se caractérise par une agitation dans l'action » qui « connaît des intervalles ». L'agitation psychomotrice, la désinhibition et le délire sont explicites : « ils dansent la nuit comme le jour, sans peur de se montrer », ils ont « des imaginations extraordinaires », « ils sont découragés sans raison, ceux chez qui la manie tourne à la tristesse ». Il établit alors un lien avec la mélancolie, cet état « d'abattement sans fièvre » : « nous voyons que les mélancoliques, surtout ceux en qui cette disposition est invétérée, deviennent facilement maniaques, et que, lorsque la manie cesse, la mélancolie recommence, en sorte qu'il y a un passage et un retour de l'une à l'autre selon les périodes » (1).

Bien plus tard, durant l'année 1854, Jules Baillarger décrit la « folie à double forme » et Jean-Pierre Falret parle de « folie circulaire » et « d'intervalle lucide ». Ainsi, ils avancent l'aspect diachronique de la maladie : « l'évolution par accès dont la symptomatologie bien qu'opposée relève de la même maladie » et s'accordent à dire que le pronostic de cette maladie est « désespéré, terrible et incurable » (2).

De plus, les prédispositions constitutionnelles et héréditaires qui nous intéressent dans cette thèse ont été évoquées pour la première fois en 1899 par Emil Kraepelin. Ce dernier soutenait que « la psychose maniaco-dépressive qui englobait tous les troubles thymiques récurrents se distinguait des démences précoces » (aujourd'hui appelées schizophrénies). Il évoquait déjà à l'époque la possibilité de retrouver des psychoses maniaco-dépressives chez les enfants (2) . Grâce à son observation détaillée de l'évolution des troubles bipolaires au fil du temps, il avait tenté d'établir un schéma de la maladie, sans y parvenir. Un siècle plus tard, ces modèles de stadification des pathologies ont commencé à être développés par Fava et Kellner avant d'être étendus à plusieurs troubles mentaux (3)(4).

Les différents sous-types que nous utiliserons pour notre étude ont été subdivisés dans les années 1960 en troubles unipolaires (les troubles dépressifs récurrents) et troubles bipolaires par Angst, Perris et Elia. Ces derniers ont également suggéré que la génétique jouait un rôle dans l'étiologie de la dépression endogène et de la maladie bipolaire (2).

Entre la fin du dix-neuvième et le début vingtième siècle, les pédopsychiatres Mélanie Klein, Adolf Meyer et Karl Abraham sont parmi les premiers à s'intéresser à l'existence de trouble bipolaire dans l'enfance. Mais ils recherchaient chez leurs jeunes sujets les mêmes

symptômes que ceux décrits chez les adultes. Ils en vinrent à la conclusion que les troubles bipolaires étaient rares pendant l'enfance, et que s'ils existaient, ils s'exprimaient rarement avant la fin de l'adolescence (2).

Les années 70 à 80 apportent un regain dans la description des troubles bipolaires pédopsychiatriques. Les pédopsychiatres reconnaissent dans le DSM que les enfants peuvent être diagnostiqués avec les mêmes symptômes que les adultes mais acceptent certaines différences telles que l'irritabilité, l'hyperactivité et une extrême labilité de l'humeur (cycle très court). De même que certaines spécificités dans la dépression comme l'agitation.

Actuellement, la Haute Autorité de Santé (HAS) décrit le trouble bipolaire comme « une pathologie chronique débutant chez l'adulte jeune et dont le handicap est très important. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur, alternant entre phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie) et baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs ».

Le manuel de référence de l'OMS des pathologies psychiatriques dans sa dernière version, la CIM 10, différencie l'épisode maniaque (F30), le trouble bipolaire (F31), le trouble dépressif majeur récurrent (F33) et le trouble de l'humeur affectif persistant (F34) et recense les symptômes présents.

Dans le DSM-5, ce trouble est subdivisé en plusieurs sous-types : le trouble bipolaire de type I (TBI), défini par la survenue d'un épisode maniaque ou mixte et le type II (TBII), défini par un épisode hypomaniaque. Il s'y ajoute des troubles bipolaires non-spécifiés (TB-NS).

Cette pathologie se situe à la 4e place de cause mondiale de morbi-mortalité chez les personnes de moins de 25 ans (5) et concerne de 1% en considérant le TB dit de type I à 4,4 % de la population en considérant l'ensemble du spectre bipolaire (5).

En amont de cette phase d'état, les premières études menées dans les années 1970 ont confirmé que 50 à 70% des adultes diagnostiqués bipolaires déclaraient le début de leur trouble avant l'âge de 20 ans (6).

Le trouble bipolaire de type I semblerait émerger autour de 18,2 ans, le trouble bipolaire de type II vers 20,3 ans et les troubles bipolaires « non-spécifiés » vers 22,2 ans (7).

D'autres études rétrospectives comme celle de Goetz, en République Tchèque, portant sur 46 enfants et adolescents, retrouvent un âge de début autour de 14,9 ans (6).

Celle de Baldessarini portant sur 1665 patients provenant de 7 centres internationaux, a retrouvé un âge de début du trouble dans l'enfance pour 5% des patients, pour 28% à l'adolescence et pour 53% entre 15 et 25 ans (9).

Malhi, quant à lui, retrouve dans sa revue de littérature que 50 à 75 % des patients bipolaires adultes ont vu leur trouble de l'humeur débiter dans l'enfance ou l'adolescence.

Or, en 2014, cette équipe a démontré que le trouble bipolaire d'apparition précoce, c'est à dire dans l'enfance et l'adolescence, avait un moins bon pronostic. Il est associé à un taux plus

élevé de cycles rapides, de consommation de substances, de troubles psychotiques, à une augmentation du taux de suicide et une diminution de la réponse au traitement, tant au niveau psychique que pharmacologique (7)(10)(11).

Dans la littérature, l'ensemble des études s'accordent sur le fait que ce trouble débute dans l'enfance et l'adolescence et qu'il existe des symptômes précédant la constitution du trouble bipolaire. Ces symptômes constituent les phases prodromales et prémorbides.

Les études de cohortes communautaires et d'apparentés sains ont ainsi montré que plus de la moitié des sujets développant un trouble bipolaire présentaient des signes non spécifiques avant l'âge de 14 ans (5).

Dans l'étude de Kim-Cohen et al., menée sur une cohorte de naissances à Dunedin en Nouvelle-Zélande, les sujets diagnostiqués souffrant d'un trouble bipolaire présentaient pour 74% d'entre eux un trouble avant 18 ans et pour 50% avant 15 ans (5).

Par ailleurs, Costello et al. ont trouvé dans leur étude the Great Mountains Study (GSMS) que l'expression clinique complète du trouble bipolaire n'apparaissait seulement que vers 14 ans. Ce qui invite à penser que l'expression des symptômes à risque de trouble bipolaire se situait avant 14 ans (5).

Enfin, dans l'étude récente de Tjissen et al. portant sur 1902 adolescents à partir de 14 ans, représentatifs de la population générale et suivis pendant 10 ans, le risque de conversion vers le trouble bipolaire et ses phénotypes sub-syndromiques a été étudié (12). Parmi les sujets, 1,1 % ont développé un trouble bipolaire, 25 % ont présenté des symptômes hypomaniaques lors d'un entretien et 2,6% à plusieurs entretiens. Plus de 70 % des conversions vers un trouble bipolaire ont été précédées par au moins 2 phases symptomatiques hypomanes ou dépressives. Selon cette étude, 30 à 40% des évolutions cliniques étaient prévisibles et traçables à partir d'une persistance des symptômes affectifs au fil des visites.

L'étude de Geoffroy et al., en 2015, valide également le fait que l'expression du trouble bipolaire fait suite à une histoire traçable et additive de symptômes prédictifs (5).

Ces différents facteurs de risque ou signes sont complexes à repérer en tant que facteurs prédictifs car ils ne sont pas pathognomoniques. Ils sont par ailleurs intriqués avec d'autres troubles psychiatriques et certaines étapes de développement, telles que l'adolescence, qui viennent parfois faire écran en amenant leur propre lot de dysthymie, d'impulsivité ou d'opposition.

Ceci peut en partie expliquer pourquoi les dernières études s'intéressant à la bipolarité révèlent un retard diagnostique important d'environ 10 ans (7), secondaire à la « non spécificité des symptômes décrits », avec jusqu'à 4 diagnostics portés antérieurement à celui de trouble bipolaire pour 60% des sujets atteints (5) (13).

Il y a donc une série de symptômes aspécifiques qui précèdent la constitution du trouble bipolaire et ce trouble est souvent diagnostiqué tardivement. Or, nous savons que les troubles de l'humeur peuvent avoir des conséquences dévastatrices s'ils persistent dans le temps sans prise en charge adaptée. Les dernières données cliniques montrent en effet qu'un délai augmenté d'instauration d'un traitement adapté ainsi que l'exposition à de multiples épisodes de troubles de l'humeur sont associés à une évolution péjorative (14). C'est-à-dire un

intervalle très court entre les épisodes, une persistance des symptômes sub-syndromiques, un déficit cognitif, un plus grand nombre d'hospitalisations, l'émergence de comorbidités psychiatriques et médicales, une augmentation du risque suicidaire, des conséquences sociales plus graves et une moins bonne qualité de vie (15).

Dans ce contexte, la recherche doit se poursuivre dans l'objectif d'identifier le plus précocement possible les symptômes, voire l'association de symptômes, prédictifs d'un trouble bipolaire présents dans l'enfance et l'adolescence.

Etudier l'ordre d'apparition des différents symptômes et leur persistance dans le temps semble donc une démarche essentielle afin de pouvoir développer une prise en charge précoce et adaptée aux difficultés de ces patients à risque. Le choix d'un traitement spécifique régulateur de l'humeur, la prévention ciblée de certaines comorbidités, l'amélioration du délai diagnostique semblent être des objectifs à moyen terme dans la prévention des conséquences de cette pathologie (13).

Avant de nous intéresser plus spécifiquement à ces objectifs, précisons quelques définitions.

1.2 Phase pré morbide

La phase pré morbide est définie comme une phase de vulnérabilité à la maladie. Elle commence dans l'enfance du sujet et précède la phase prodromique.

Selon la méta-analyse de Geoffroy sur la prédiction des troubles bipolaires, elle est caractérisée par des syndromes aspécifiques qui seraient communs aux phases pré morbides des maladies psychotiques, tels que des troubles anxieux, les troubles du sommeil et les troubles cognitifs (5).

Elle peut être la cible de premières investigations ou d'une surveillance accrue si ces symptômes s'ajoutent à des facteurs de risque de développement d'une maladie bipolaire tels que des antécédents familiaux.

1.3 Phase prodromique

Le mot « prodrome » signifie « précurseur d'un événement ». En psychiatrie, Fava et Kellner (1991) l'ont défini comme suit : les premiers symptômes et les signes qui précèdent la phase clinique aiguë d'une maladie (3).

Les symptômes ou signes prodromaux peuvent précéder l'épisode syndromal complet de plusieurs semaines ou mois. Cependant, si le terme est appliqué avec précision, un prodrome est toujours un précurseur de l'apparition de la maladie et indique que les symptômes initiaux se sont transformés en un épisode de trouble répondant à des critères définis. Un prodrome ne peut donc être entièrement décrit qu'après l'apparition de la maladie.

Ceci peut être illustré par un accroissement de la spécificité des symptômes par rapport à la phase prémorbide retrouvé par P.A. Geoffroy, qui identifie alors mieux les groupes à risque de troubles bipolaires (5).

En effet dans les symptômes prodromiques, l'émergence de symptômes thymiques comme une fluctuation de l'humeur et des épisodes dépressifs est retrouvée. Ces symptômes sont souvent associés aux symptômes aspécifiques de la phase prémorbide : troubles anxieux, troubles du sommeil, du comportement et trouble de la concentration. Peu d'épisodes maniaques ou psychotiques sont retrouvés à cette phase(16).

L'étude EDIPHAS fait partie des études qui se sont intéressées aux phases prémorbides et prodromales.

1.4 Présentation d'EDIPHAS

La littérature sur les phases précoces des troubles schizophréniques, bipolaires et de personnalité est plutôt riche, mais les études en France sont peu nombreuses. De plus, comme nous avons pu le voir, les symptômes mis en évidence ne sont pas pathognomoniques et prédictifs d'une évolution vers le trouble du spectre bipolaire. Ils sont non spécifiques et se développent progressivement vers un tableau de plus en plus franc. Il en est de même pour les troubles schizophréniques et de la personnalité.

C'est dans ce contexte que l'étude **EDIPHAS, Etude des Phases Précoces des Troubles Affectifs et de la Schizophrénie**, a été mise en place par l'équipe du Service de Pédiopsychiatrie de l'Hôpital d'Enfants de Nancy. Le Dr C. Obacz a inauguré le recueil de données en étudiant les prodromes des troubles schizophréniques en 2009 et a publié en 2012 dans la revue Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence une étude rétrospective de 50 cas sur la clinique de l'enfance d'une population d'adultes souffrant de schizophrénie (17).

En 2013, un bras de l'étude EDIPHAS, alors menée par le Dr M. Schoenberger, a porté sur 50 cas de patients adultes souffrant d'un trouble du spectre bipolaire (18).

Parallèlement, les docteurs D. Ayad et C. Divo (19) ont comparé les symptômes développés dans l'enfance et l'adolescence de patients adultes schizophrènes et bipolaires.

L'étude sur les phases précoces des troubles du spectre bipolaire avait retrouvé une proportion plus importante des « **symptômes d'anxiété** », « **symptômes thymiques** » et « **symptômes négatifs** » dans l'enfance et l'adolescence de ces patients. Pour plus de 25% de la population globale, il existait une **anxiété** et/ou **une anxiété de séparation**, des **difficultés relationnelles de type inhibition** et **une tristesse de l'humeur** ou des **affects dépressifs**. Les troubles neuro-développementaux, cognitifs et comportementaux étaient présents, mais de manière moins fréquente que pour la population de sujets schizophrènes. Les fluctuations thymiques et la labilité émotionnelle, présentes de manière prolongée dans l'enfance et/ou l'adolescence,

semblaient constituer les symptômes les plus à même d'évoluer vers un trouble du spectre bipolaire, notamment s'ils étaient associés à certains facteurs de risque, tels que l'hérédité. Les résultats trouvés confirmaient donc l'existence d'une phase prodromale à l'adolescence.

Cependant, demeurait la question de la spécificité des symptômes et de leur ressemblance avec les signes d'une adolescence classique. La grille alors utilisée ne permettait pas de détailler l'ordre et l'âge moyen d'apparition des symptômes ainsi que leur durée dans le temps. C'est pourquoi nous avons décidé d'analyser à nouveaux ces 50 dossiers à partir de la grille de recueil précédemment modifiée par le Dr V. Wolff qui avait fait le même constat pour la cohorte de patients atteints de schizophrénie (20). Nous y avons ajouté 32 nouveaux dossiers afin de constituer une cohorte totale de 82 patients.

Chaque symptôme a été coté à l'âge d'apparition et seuls les symptômes cotés sur au moins 2 années de vie, consécutives ou non, ont été inclus dans les analyses, ceci afin de repérer des symptômes peut être plus spécifiques au trouble.

De plus, nous avons décidé de regrouper les différents symptômes en dimension afin d'avoir une analyse plus globale de l'installation du trouble. Ils étaient ainsi classés en symptômes cognitifs/développementaux, fonctionnels, d'anxiété, comportementaux/d'impulsivité, thymiques, négatifs, positifs/de discordance.

A partir des différentes constatations présentées et des éléments retrouvés lors de la dernière étude EDIPHAS, nous nous sommes questionnées sur la définition du début du trouble du spectre bipolaire. Existe-t-il des symptômes spécifiques marqueurs de l'entrée dans la maladie ? Existe-t-il un ordre défini d'apparition de ses symptômes ? Quels sont les âges moyens d'apparition des différents symptômes ? Ya-t-il différents profils d'entrée dans la pathologie ?

Ce travail a fait l'objet d'un article soumis le 19 octobre 2017 à la revue « Journal of Affective Disorders » et présenté ci-après.

2. Article

Premorbid and prodromal phases of bipolar spectrum disorder: a retrospective study of 82 cases

Coralie Gaspard^{a*}, Marine Suty^{a*}, Vanessa Wolff^b, Claire Obacz^c, Bernard Kabuth^b, Fabienne Ligier^d

a. Centre Psychothérapique de Nancy, 1 rue du Docteur Archambault 54521 Laxou.

b. Service de Psychiatrie de l'enfant et l'adolescence, Hôpital d'enfants, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Les-Nancy Cedex, Université de Lorraine R Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France

c. Service de Psychiatrie générale, Centre Hospitalier Spécialisé, Ravenel, France. 1115 avenue René Porterat, 885000 Mirecourt

d. Service de Psychiatrie de l'enfant et l'adolescence, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France. APEMAC, EA 4360, Université de Lorraine

*. Corresponding author. Email address: coraliemarine2016@gmail.com

Abstract

Objectives: Early phases of Bipolar Disorder are not well characterized. The purpose of this study is to describe the prodromal and predictive phases during childhood and adolescence of Bipolar disorder in Adults.

Method: This is a descriptive retrospective analytical epidemiological study realized in 2 psychiatric centers of Lorraine, East of France, between 2007 and 2017. Patients who have been diagnosed with a type of bipolarity (F30, F31, F33 and F34), who were between 18 and 30 years-old and who can provide a pedo-psychiatric follow up were included. In these pedopsychiatric files, we study data corresponding to the prodromal or premorbid symptoms in childhood and/or adolescence through a data grid. Symptoms were analyzed by age from 0 to 17 years-old.

Results: 82 patients were studied. Our population is composed mostly of women (n=60). Sixty-four patients have been suffering from environmental factors. Family history was studied. The average age of diagnosis is 20.7 years-old (Standard Deviation=3.0), and the main diagnosis is F33: major depressive disorder, recurrent (n=40). The results show a staging of clinical development of bipolar disorder: first, functional symptoms appear in preteens around 11.2 years-old (3.1), then anxiety appears at an average age of 11.3 (4.9) and sleep disorder at an average age of 12.2 (5.1). With adolescence, we found the emergence of behaviour symptoms: at an average age of 14.4 (1.2) and appearance of depressive symptoms

at 14.3 (0.83). At last, for the prodromal phase, positive symptoms appear at an average age of 15.5 (0.5), and patients present a majority of mood symptoms, especially depressive (n=28) at 17 years-old.

Conclusions: This study shows the natural history of the development of bipolar disorder although the premorbid and prodromal symptoms are heterogeneous and not pathognomonic. Research using the clinical staging model should be pursued with both early detection efforts and neurobiological research.

Keywords: bipolar affective disorder, recurrent depressive disorder, premorbid phase, prodromal phase

Introduction

Bipolar disorder is a severe chronic psychiatric disorder characterized by pathological mood fluctuations associated with free intervals.

This disorder affects up to 4.4% of the population if we consider the full spectrum of bipolar disorder (Geoffroy et al., 2015). It ranks 4th in terms of global causes of morbidity and mortality among people under 25 years of age.

The existence of bipolar disorder for teenagers is now well established whereas it is still controversial for children (Balsan and Corcos, 2016). A large number of symptoms seems to appear early in childhood and adolescence, which constitutes the prodromal phase.

Community cohort studies and healthy relatives have shown that more than half of the subjects developing bipolar disorder have nonspecific signs before the age of 14 (Geoffroy et al., 2015). Elements of the depressive line have often been found in the development of this disorder.

Some studies on bipolarity reveal an important delay in the diagnostic of about 10 years due to the "non-specificity of the symptoms described", with up to 4 diagnoses for 60 per cent of the patients suffering from bipolar disorder (Geoffroy et al., 2015) (Hauser and Correll, 2013). Moreover, younger age at onset is often correlated with greater delay of the diagnosis and treatment (Faedda et al., 2014).

We know that mood disorders can have devastating consequences if they persist over time and are not treated. The latest clinical data shows that the delay in initiating appropriate treatment and the exposure to multiple episodes of mood disorders are associated with a pejorative evolution: short interval between episodes, persistence of sub-syndromic symptoms, cognitive deficit, increased hospitalization, and emergence of psychiatric and medical comorbidities, increased suicidal risk, social challenges and poor quality of life (Rios et al., 2015).

Detecting early symptoms of bipolar disorder in identifying attenuated or high-risk forms of the disease would improve the management of the disease in the first manic episode (P.A

Geoffroy, 2013). This identification would allow for effective and personalized early therapeutic and possibly pharmacological interventions, as it was demonstrated in recent studies for schizophrenic patients or for the high risk family patients in mood disorders (Duffy et al., 2015).

Research questions were:

Does a typical course of illness exist in childhood and adolescence before the disorder is constituted?

Are there specific prodromal symptoms occurring at certain ages and disappearing at other ages?

This study aims to show the existence of age-specific premorbid and prodromal symptoms occurring during childhood and adolescence. It also attempts to describe a development order of these symptoms.

We worked with a population of adults with bipolar affective disorder and previously followed in pedopsychiatry.

Methods

This is a descriptive retrospective analytical epidemiological study carried out on the basis of an archived and / or computerized psychiatric and pedopsychiatric file consultation of a population of adult patients with bipolar disorder and previously followed in pedopsychiatry. The study is based on the reading of old child psychiatric records showing the symptoms identified by clinical staff of pedopsychiatry.

The inclusion criteria were divided into 4 points:

-having received an adult psychiatric follow-up in a hospital and / or as an outpatient at the two study psychiatric centers of Lorraine, East of France, between 2007 and 2017.

-having been diagnosed with a type of bipolarity within the spectrum of bipolar disorder: F30, F31, F33, F34 according to ICD-10

-being from 18 to 30 years-old at the time of the follow-up in adult psychiatry

-having had prior follow-ups in one of the sectors of Child psychiatry attached to the two study centers before the age of 18 and before diagnosis age.

Adult psychiatric records were only accessed via computer software and were studied in order to establish the age at diagnosis and its significance.

Data corresponding to the prodromal or premorbid symptoms in childhood and/or adolescence were gathered in a data grid built after a review of the literature. This tool had a satisfactory inter-rater reliability in previous EDIPHAS Studies.

Symptoms were grouped into clinical dimensions: Cognitive and Developmental, Functional and Anxiety-Related, Behavioral/Impulse Control and Mood-Related, Negative and Positive Symptoms.

Qualitative variables were represented with both absolute number and the percentage of the population. Quantitative variables were represented by average and Standard Deviation.

The EDIPHAS research was authorized by two French organizations responsible for regulating medical research: the CCTIRS (Advisory Committee for Information Processing in Health Research) and the CNIL (National Commission on Informatics and Liberties), authorization number DR-2013-042.

The subjects of this study were informed of the objectives of the study and their right to refuse access and review of their old file. The letter was handed over to the patients involved via the referring psychiatrist practicing of the centers whenever possible; otherwise it was mailed directly to patients at the address on file.

Results

General characteristics of the population

In a population of 324 patients corresponding to our inclusion criteria, we only could include 82 patients (26%). The 242 others (74%) did not have pedo-psychiatric files.

Our population is composed mostly of women (n=60.73%) born in summer and spring (n=54.65%).

The diagnoses are:

- F33: major depressive disorder, recurrent for n=40 (49%)
- 30 (36%) patients have a F30 (bipolar disorder) diagnosis or a F31 (bipolar disorder with single manic episode) diagnosis
- 12 (14%) patients have a F34 diagnosis (persistent mood disorder).

The average age of diagnosis is 20.7 years-old (Standard Deviation=3.0) and the younger patient diagnosed was 15 years-old.

We notice that 64 patients (78%) have been under environmental factors:

- adoption or abandon for n=9 (11%)
- divorce or parental separation for n=37 (45%)
- physical, sexual or verbal violence for n=10 (12%)
- lack of affection for n=8 (10%)
- were foster children for n=7 (8%)
- have other specific problems related to the family for n=33 (40%).

Only 8% of the group has been kept from these characteristics and we have no information for 13%.

Thirty-nine patients (59%) have followed standard schooling without delay.

Regarding to the patients' parents:

- 28 subjects (34%) suffered from depression
- 9 (10%) from bipolar disorder
- 15 (18%) from substance use disorder

- 5 (6%) from psychosis.

For the brotherhood:

- 11 of them (13%) have been followed in psychiatry for any reason
- 2 (2%) have a diagnostic of mood disorder
- 2 (2%) have a diagnostic of autism
- 1 subject has a diagnostic of schizophrenia.

In the second grade:

- 9 (10%) grand-parents have mood disorders
- 3 (%) have substance use disorder and 9 (8%) have uncles, aunts or cousins suffering from bipolar disorder.

Clinical description

A significant modification of behaviour was found for 19 patients (23.2%), at an average age of 14.2 (2.2). Only 2 patients were diagnosed with a clear diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder but 27 (33%) have a description of attention and concentration deficit with an average age of appearance of 13.7 (3.4). Cognitive and Developmental Symptoms were found for 59 (72%) studied patients and they appeared at an average age of 8.8 years-old (3.14). Concerning the Intelligence Quotient (IQ), we only found 9 (7%) patients who passed this test. The results were therefore not exploitable.

The set of results is presented in Table 1. Figure 1 represents by age the most prevalent cognitive and developmental symptoms (>33% of the population). For the cognitive and developmental symptoms in the paediatric psychiatric history of bipolar adults, only 8 patients (9.7 %) had development and learning disabilities before 8 years-old.

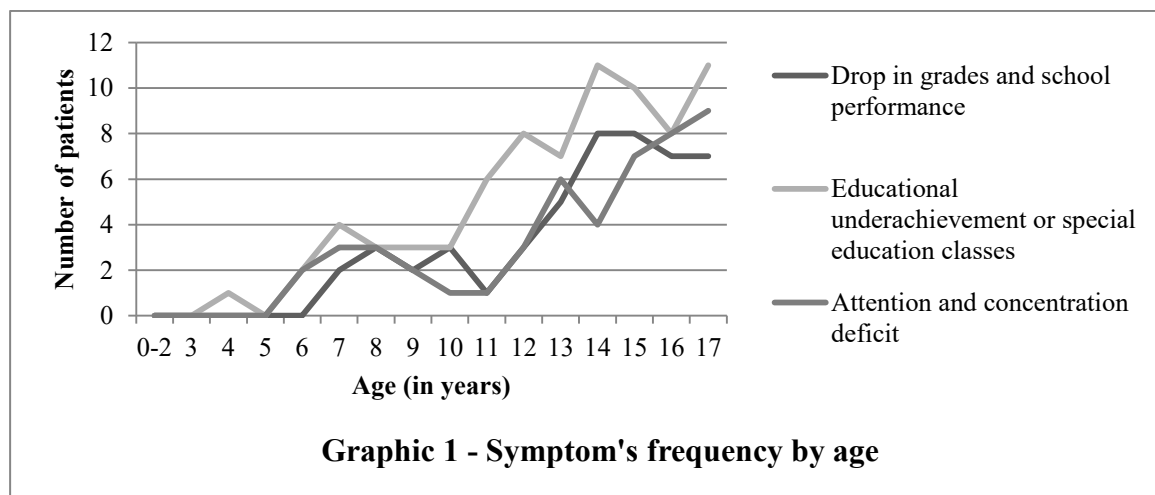


Figure 1: Frequency of the most represented cognitive and developmental symptoms

More than three quarters of the patients, 67 patients (82%) of the population presented functional symptoms with an average age of appearance of 11.2 (3.1) years-old and Anxiety-Related Symptoms of 13.0 (2.6) years-old. Sleep disorders, the most frequently functional symptoms found, appear at an average age of 12.2 (5.1). Anxiety or separation anxiety begins at an average age of 11.3 (4.9).

Table 1 shows more details about the spectrum of symptoms.

Table 1: Functional and Anxiety-Related Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Bipolar Disorder

Symptoms	N=82	
	number of patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)
Functional Symptoms		
Sleep disorders	47 (57.3)	12.2 (5.1)
Parasomnias	21 (25.6)	12.8 (5.1)
Anorexia	23 (28.1)	13.6 (4.0)
Bulimia	11 (13.4)	13.9 (4.2)
Binge eating disorder	9 (11)	11.8 (4.6)
Other alimentary disorders	15 (18.3)	9.3 (6.4)
Enuresis	7 (8.5)	5.0 (2.4)
Encopresis	0	-
Polydipsia	0	-
Anxiety-related Symptoms		
Anxiety/separation anxiety	52 (63.4)	11.3 (4.9)
Mental distress/panic attacks	38 (46.3)	12.5 (4.2)
Psychosomatic symptoms	23 (28.1)	14.9 (2.0)
Anxiety-related school refusal	9 (11)	15.7 (1.7)
Obsessional elements	7 (8.5)	9 (5.1)
Phobic elements	4 (4.9)	14.7 (2.1)

SD: Standard deviation

Figure 2 represents the most prevalent functional and anxiety-related symptoms by age (>33% of the population).

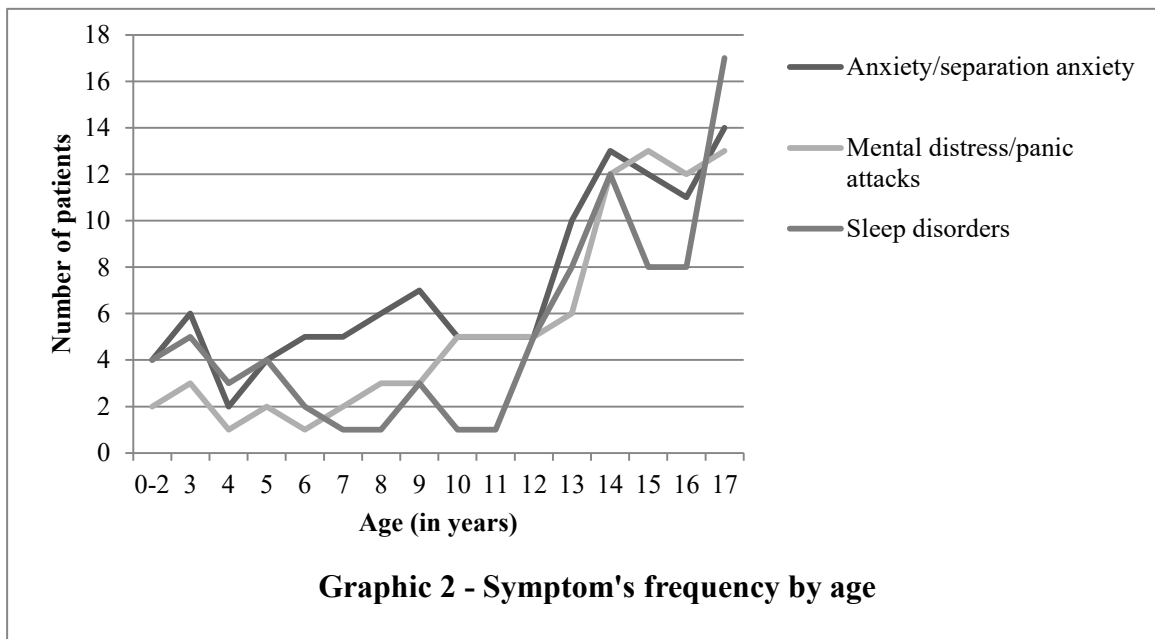


Figure 2: Frequency of the most represented functional and anxiety-related symptoms

Behavioural or Impulse Control Symptoms and Mood-related Symptoms were the most present of all kinds of symptoms studied. It respectively consisted of 68 (83%) patients and 67 patients (82%) of the population. The average age of evidence of Behavioural Symptoms was 14.4 (1.2) and 14.3 (0.83) for Mood-Related Symptoms, which corresponds to the study change of behaviour at an average age of 14.2 years-old (2.2).

More than half of the patients had Oppositional behaviours (53 patients (64.6%)) at an average age of appearance of 12.6 years-old (4.5) and 57 patients (69.5%) were suffering from sad mood or depressive affects since the average age of 13.8 years-old (3.4). Thirty-two studied patients (51.2%) had self-depreciation and 40 patients (48.8%) had morbid ideations as shown in the table 2.

Table 2: Behavioral/Impulse Control and Mood -Related Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Bipolar Disorder

Symptoms	N=82	
	number of patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)
Behavioral and Impulse-control Symptoms		
Oppositional behaviors	53 (64.6)	12.6 (4.5)
Conduct disorders	26 (31.7)	14.1 (3.0)
Self-harm behaviors without suicidal intent	26 (31.7)	15.4 (1.5)
Substance abuse	25 (30.5)	15.3 (1.6)
Self-harm behaviors with suicidal intent	24 (29.3)	14.7 (1.8)
Impulsiveness	21 (25.6)	14.7 (2.8)
Risky behavior	21 (25.6)	14.8 (2.8)
Absenteeism/dropping out of school	20 (24.4)	15.0 (3.1)
Running away from home	13 (15.9)	15.1 (1.1)
Psychomotor agitation without mood component	11 (13.4)	12.0 (4.8)
Tobacco use	8 (9.8)	15.1 (1.5)
Mood-Related Symptoms		
Sad mood, depressive affect	57 (69.5)	13.8 (3.4)
Self-depreciation	42 (51.2)	13.3 (3.3)
Morbid ideation	40 (48.8)	14.1 (2.5)
Suicidal ideation	29 (35.4)	14.7 (2.4)
Mood swings	29 (35.4)	14.4 (3.2)
Anhedonia	19 (23.2)	15.4 (1.7)
Psychomotor agitation with mood component	11 (13.4)	13.2 (3.3)
Psychomotor retardation	11 (13.4)	15.3 (1.4)

SD: Standard deviation

Figure 3 represents the most prevalent Behavioral and Impulse-control Symptoms (>33% of the population) by age.

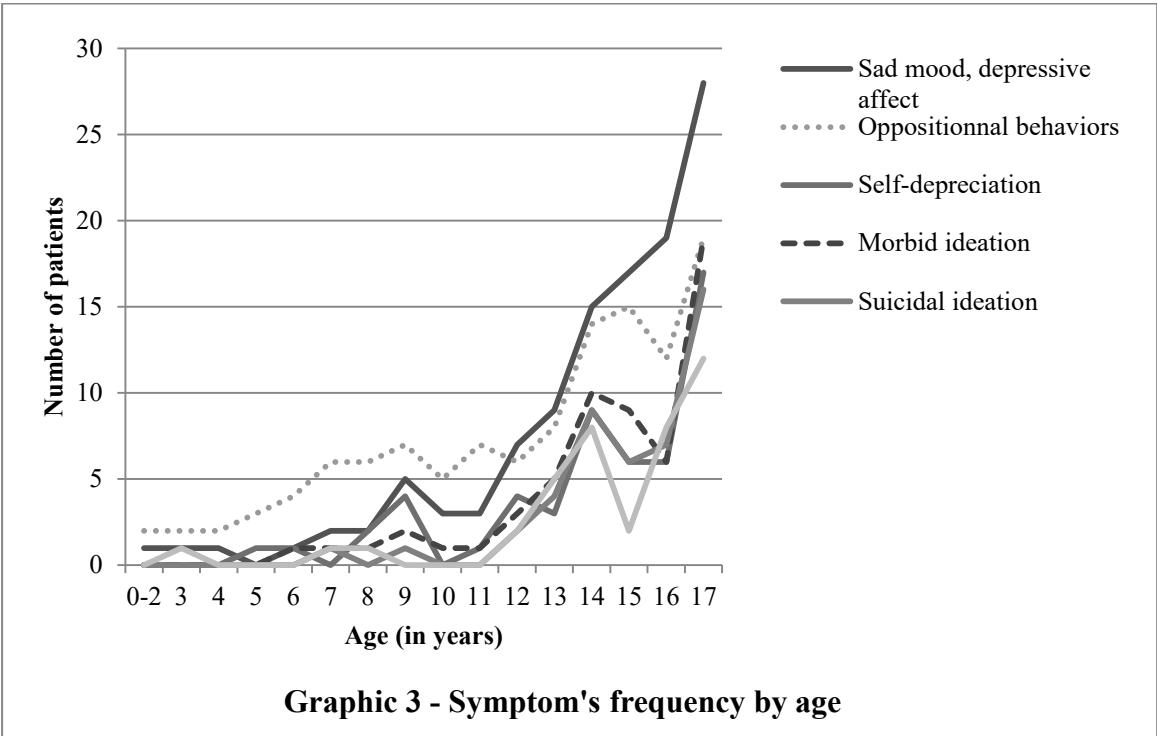


Figure 3 : Frequency of the most prevalent behavioural and mood-related symptoms

Table 3 : Negative and Positive Symptoms in the pediatric Psychiatric History of Adult Bipolar Disorder

Symptoms	N=82	
	number of patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)
Negative Symptoms		
Withdrawal/social isolation	26 (31.7)	13.2 (3.9)
Relational disturbances involving inhibition	24 (29.3)	7.9 (4.8)
Reluctance / refusal of contact	13 (15.9)	15.1 (2.6)
Emotional coldness	12 (14.6)	16.0 (1.3)
Avolition/Aboulia	6 (7.3)	16.2 (1.0)
Poor speech	5 (6.1)	15.6 (1.3)
Self-neglect	3 (3.7)	12.7 (4.9)
Stereotypies	0	-
Positive and discordant symptoms		
Persecution, suspicion	12 (14.6)	15.2 (2.7)
Bizarre behaviors	10 (12.2)	15.8 (1.1)
Auditory hallucinations	6 (7.3)	15.2 (1.5)
Delusional ideation	6 (7.3)	16.0 (1.1)
Disorganization, dissociation	5 (6.1)	16.0 (1.4)
Visual hallucinations	5 (6.1)	15.4 (1.5)
Derealization /depersonalization	5 (6.1)	16.0 (1.4)
Thought disorders	4 (4.9)	16.0 (1.4)
Fragmentation anxiety, fragmentation	3 (3.7)	14.7 (0.6)
Confabulation / invasive imagery	2 (2.4)	15.5 (0.7)
Cenesthetic hallucinations	1 (1.2)	15 (-)
Atypical phobias	0	-

SD: Standard Deviation

We've noticed the large number of patients suffering from symptoms in more than one grid (Graphic 4).

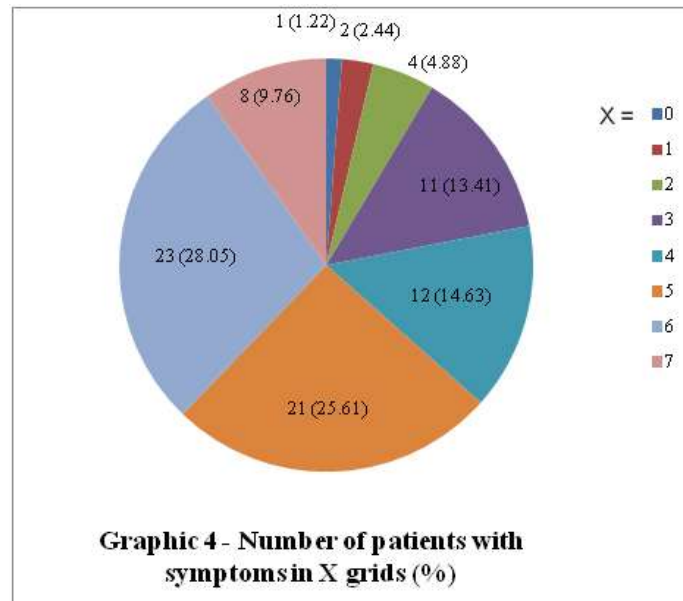


Figure 4: Diagram showing the percentage of patients with at least one symptom at any age in grid 1 to 7

During the study we were interested in the natural history of onset of symptoms of bipolar disorder over the ages from childhood to adulthood. This is summarized in the staging model shown in **Figure 5**.

The most represented symptoms appear in preteen (11 years-old) and reach their maximum of apparition prevalence in the middle of adolescence (14 years-old). Symptoms that give rise to a consultation are functional disorders that have repercussions on the daily life of adolescents.

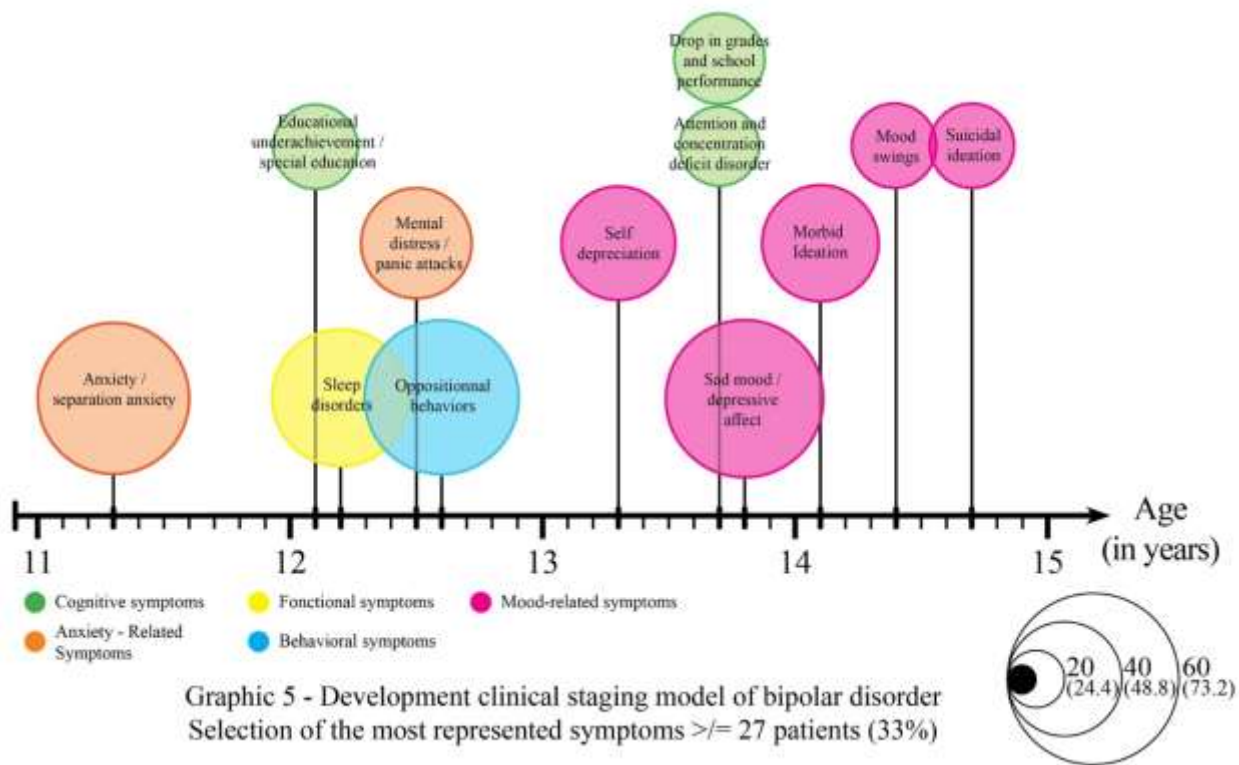


Figure 5: Developmental Staging Model of Bipolar Disorder for a population of 82 patients

The size of the circles is proportional to the number of patients with the corresponding symptoms.

Discussion

In this study, we aimed to identify the presence of prodromal symptoms and an order of appearance during childhood and adolescence before the constitution of the bipolar disorder. No specific symptoms of the prodromal phase in bipolar disorder could be found. Indeed, during the analysis of files, a wide range of symptoms appeared in a specific order rather than some specific symptoms. Others studies have also shown that the prodromal phase is not made of pathognomonic symptoms but on a succession of symptoms in time (Rios et al., 2015)(Duffy, 2014) (Passos et al., 2015). However, this flow of symptoms through time can help to make a difference from comorbidity like hyperactivity, affective disorder or oppositional behavior.

Regarding the population, we only could explore 26% of our initial population of bipolar disorder. It is far away from the notion that P.A Geoffroy described in 2016 that most of 50% who develop a bipolar disorder present prodromal symptoms before 14 years old. One of our limit is having explore only public pedopsychiatric files in Lorraine, that excludes all patients who moved out, all who've seen a mental health provider, or primary care provider (PCP). We can't compare these two numbers.

The average age of diagnosis was 20.7 years-old (3.0) which corresponds to the literature. M. Goetz, (Goetz et al., 2015), which found a diagnostic delay up to 16 years while the first symptoms would appear around 11 years-old. Anna R. Van Meter (A. R. Van Meter et al., 2016) studied the age of onset for the initial prodromal phase in 11 studies representing 1078 people and found an average age at 17.8 (8.6) years-old.

Through the 82 patients studied, we found the same premorbid and prodromal phases than literature. The studied patients' first consultation in pedopsychiatry is at an average age of 11.3 (4.6) years-old, still in childhood.

At this period, the most frequent symptoms are oppositional behavior (n= 7 at 9 years-old), cognitive trouble like mostly concentration problems (n=3 at 7 to 10 years-old), anxiety and sleep disorders (respectively, n= 7 at 9 years-old and n=6 at 3 years old), and we already found sad mood (n=5 at 9 years-old) and self-depreciation (n=4 at 9 years-old). They are called precursors syndroms.

Regarding to Graphic 1, we notice an increase of cognitive symptoms from 12 years-old to 17 years-old, mostly because of the number of academic delay since the beginning of middle school (from 8 patients (10%) at 12 years-old to 11 (13%) at 17 years-old), but also because of the increase of attention and concentration symptoms (from 0 patients at 10 to 6 patients (7.3%) at 17 years-old). In the meta-analysis of Anna R. Van Meter (A. R. Van Meter et al., 2016), about 11 studies and 1078 patients with Bipolar disorder concerning prodromal symptoms prevalence prior to an initial mood episode, academic or work difficulties were found for 56% of the population.

We didn't find the classic rate of comorbid ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) diagnosis from 50 to 80% in the population of bipolar's children and adolescents (Daviss and Diler, 2012) (Elmaadawi et al., 2015). Only two case of attention deficit hyperactivity disorder were diagnosed in a population of 82 patients who were suffering from Bipolar Disorder, which is very low. It may be explained by the high number of women in our group (n=60, 73%) for whom the diagnosis is less accessible, due to the lack of hyperactivity, which often delay the diagnosis to the middle school. an hypothesis could be that attention deficit overlaps with the academic delay we found starting at 12 years-old and assume an undone diagnosis of ADHD. It can also be because of our delay in making ADHD diagnosis in France compared to America to make this diagnosis.

Wozniak and colleagues claimed in their study that children with ADHD have many similarities with childhood-onset bipolar disorder (Renk et al., 2014). We found 27 patients (33.0%) who had problems with attention and concentration at an average age of 13.7 years-old (3.4). Several hypotheses coexist: under-diagnosis of ADHD, under-diagnosis of attention and simple concentration disorder (since the rate of affected patients increases over time), the gradual depressive syndrome or hypomanic syndrome.

Some neurobiological researches ((Renk et al., 2014) (Passos et al., 2015) show the impact of some brain areas like cingulate cortex or dorsolateral prefrontal cortex in mood regulation and in attention as well. It can explain the delay of attention problems which declares when the patients come into the prodromal phase, and suffer from these brain damages.

After the precursor syndromes, we showed a current modification of behavior around 14 years-old, as in the literature.

For functional trouble, we've seen an equal distribution of the symptoms all over the ages of around 12% of the population. But we can notice an increase of sleep disorders at 17 years-old, from 9 (1%) at 10 to 17 patients (20%) at 17. Anna R. Van Meter (A. R. Van Meter et al., 2016) found insomnia for 54 % of the population studied. We found almost the same in our study: 47 patients (57.3%) had sleep disorders. Sleep disorders can be explained whether by depression or manic symptoms (so it well known) or by a part of anxiety disorders. About the latest, separation anxiety appears mostly at 14 years-old (for 18 (22%) patients) and remains common to 17 years-old (19%), we found only few cases of separation anxiety in childhood (maximum of 7 cases at 9 years old) even if it's usually rather a childhood characteristic. Probably this particularity can be explained by the emergence of mood-related symptoms appearing around 14 years-old (13.8 (3.4) years-old). Regarding this vulnerability, these patients probably need more reassurance from their parents than other children who normally try to become independent at these ages.

The high rate of separation anxiety can also be explained by the difficult childhood these children have lived been through. We've seen in our population that only 7 patients had a decent childhood or up bringing. The rest of them have have experienced damaging familial conditions like abandon, family conflict, and neglect, physical, sexual or emotional abuse(Watson et al., 2014)(Larsson et al., 2013). As we know, children who have not been provided with a safe place and reassuring parents will probably suffer from anxiety even if they are mentally healthy. Particularly children with fragility like these patients. It also can be a sign of post traumatic syndrome. A meta-analysis (Agnew-Blais, 2016) has shown that childhood maltreatment predicts more severe clinical features and course of illness in bipolar disorder (Aas et al., 2016)(Hosang et al., 2017).

The insecure environment might also result from an early exposure to parental psychiatric disorder. In our study, almost half of our patients are exposed to a parental psychiatric illness like depressive episodes (n=28), bipolar disorder (n=9), substance abuse (n=9) or psychosis (n=5). These children are frequently confronted to the potential death of their parents: during depression phases with suicidal thoughts or suicide attempts (often in front of the children), but also in the maniac phases or when they are using drugs, when they endangered themselves, which obviously accentuate separation anxiety. Lot of studies (Oquendo et al., 2013)(Goodday et al., 2015)(Axelson et al., 2015)(Ferentinos et al., 2015) ("Childhood adverse life events and parental psychopathology as risk factors for bipolar disorder," n.d.) show the impact of living with parents with bipolar disorder in the development of mood disorder among other psychiatric disorders like anxiety.

Behavioral symptoms appear mostly during adolescence: around 13 years-old with oppositional behaviors in particular (A. Van Meter et al., 2016). Highest frequency was found at 17 years-old: 19 patients (23%). As we know, this symptom isolated can occur typically in childhood (1 to 3%) and adolescence (3 to 9%) in the general population (Inserm, 2005). A peak of prevalence of the oppositional defiant disorder was highlighted around 8-10 years-old. Conversely, the prevalence increases until the age of about 15 years-old and then remains stable for boys and decreases for girls. In our population, the prevalence is increasing with the appearance of mood disorder and anxiety which for the symptoms can not be taken separately.

Mood-related symptoms also appear during adolescence, starting with early sad mood symptoms: from 13 years-old for 9 patients (11%) and increase to 17 years-old: 28 patients (34%). Furthermore, a large group of patients presents mood symptoms at 17 years-old: 47 patients (57%). We've noticed that almost every kind of mood symptoms are represented: 28 patients suffer from sadness (34%), 19 have morbid ideations (23%) and 16 have suicidal ideations (19%), 17 patients depreciate themselves (20%). But only two have psychomotor retardation. In our study, we don't find any mood elevation. Low-grade depressive features in young people are frequent and this does not necessarily predict a later psychiatric pathology. It is therefore necessary to be vigilant in the establishment of treatment of mood and it is the entire development of the disorder that must be taken into account and not just the symptom alone.

The clinical staging model is currently used to understand the progression of certain neurodevelopmental disorders. Indeed, the earlier illness stages are more amenable to treatment and have a better prognosis. Treatments applied in the early stages seem to be more effective and less likely to be harmful than those administrated later (Malhi et al., 2014). It is supported by the fact that the accumulation of episode of mood disorder damages the brain and results in a cognitive decline over time. The pharmacological response is therefore less and patients less receptive to psychosocial assistance. Pharmacological treatments are quite the same as adult: researches shows better efficiency on anti-epileptic treatment and anti-psychotic like risperidone above lithium in childhood affective disorder (Renk et al., 2014).

We notice earlier the impact of family and social environment on the course of the illness. Teenagers, and mostly those who suffer from affective disorder, have difficulties understanding and facing their emotions. With the important side effects of the pharmacological treatments and the risks of a long term utilisation, we have to start with other kinds of non invasive treatments like psychotherapy (Weinstein et al., n.d.), life style and well being education, and psychosocial interventions for children at risk of developing a bipolar disorder, or in the premorbid or prodromal phase, hoping to delay the entry in bipolarity (Berk et al., 2017). These patients need secure and stable environments that prevent them from irritability, anxiety and mood variation. So, accents have been made on Cognitive-Behavioral Therapy and psychoeducation, for the patients and their family to reduce the toxic environment, and these devices show a better efficacy if they are applied in the early stages of the disease. So with this staging model, it could be possible to separate different development phases and apply different types of treatment as suggested in the study of Malhi and al.

(Malhi et al., 2014) : education surrounding mental health and psychosocial mental health when symptoms are not specific, then medication or mood stabilizers when mood disorders appear, finally psychosocial strategies associated with other therapies.

The lifetime course of bipolar disorder that we present in Graphic 5 has many similarities with those of the literature. In Xavier Benarous's study (Benarous et al., 2016), the premorbid phase is composed by atypical psycho affective development like in this study. In the prodromal phase, anxiety is founded in childhood, then oppositional behavior followed by depressive symptoms. In Duffy's study (Duffy et al., 2015), the model includes different stages. Stage 1 is composed by sleep and anxiety disorders and cognitive deficits corresponding to our initial symptoms. Stage 2 is composed of depression episodes and adjustment disorders such as anxiety and mood symptoms and Stage 3 of recurrent major depressive disorders. Stage 2 and 3 correspond to the symptoms we found in the middle of adolescence.

Strengths and Limits of the study

One of our main limitations can be explained by the fact that on all the patient files studied, some were based on several consultations with few relevant clinical features while others were much provided. This could possibly cause false negatives in the results presented. Regarding our sample, it is limited by the number of patients diagnosed with bipolar disorder in the region and the small part of them who had a pedopsychiatric file.

Increasing the size of the cohort could bring results to increase the potency of the study. Comparing our sample to a control group could also bring more specificity to the pre-morbid and prodromal phases described.

Concerning our population, only children and adolescents who benefited from a consultation with a pediatric psychiatrist were included in the study. Finally, this study is biased like all the retrospective studies, the data collected with this method doesn't have the same quality as those of a prospective study. However, retrospective study can be helpful to have a better overview about the prodromal and pre syndromal phases which, by definition, can only be described when the disease is declared. This study allowed the development of a staging model.

Conclusion

This study aims at showing the existence of age-specific prodromal symptoms occurring during childhood and adolescence. It also attempts to describe an order of onset.

The prodromal signs varied greatly and were age specific (Benarous et al., 2016).

Non-specific and non-pathognomonic symptoms were found in the development of bipolar disorder corresponding to the findings in current literature. No universal marker was found that will definitively identify children at risk of developing bipolar disorder. It is therefore

difficult to predict who will progress to a bipolar diagnosis (Anna R. Van Meter, 2016).

The realization of staging model could allow therapists to be more attentive and vigilant to the evolution of certain symptoms by allowing a diagnosis and earlier interventions. The initial phase of Bipolar Disorder seems to be sufficiently long to make psychoeducation, introduce treatment early and adjust it, in order to limit the impact of these symptoms on a daily basis, particularly in school and family settings, decrease comorbidities and avoid its emergence. In our study, a staging model of clinical development of bipolar disorder was realised. First, functional symptoms appear in preteen, then anxiety and sleep disorder. With adolescence, we found the emergence of behavioural symptoms and appearance of sad mood symptoms. At last, for the prodromal phase, positive symptoms appear in the middle of adolescence and patients present a majority of mood symptoms, especially sad mood at the end of adolescence. Less than 10% of patients had symptoms in childhood.

Some studies interest themselves on neurological and biological markers to complete our clinical stages with objective evidences. Brain damages caused by the bipolar disorder are actually well known, and it also proven that early interventions and brain protectors during prodromal phases or beginning of the illness have significant improvement on the cognition (Dodd et al., 2013). But studies are trying to find the appropriate treatments to do so, which are still controversial as omega 3, anti inflammatory, interleukine etc... (Berk et al., 2017). Research into the early detection of bipolar disorder is promising and should continue in the future.

Declaration of interest

All authors report no conflicts of interest.

No funding source.

References

- Aas, M., Henry, C., Andreassen, O.A., Bellivier, F., Melle, I., Etain, B., 2016. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int. J. Bipolar Disord.* 4. doi:10.1186/s40345-015-0042-0
- Agnew-Blais, J., 2016. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis - [WWW Document]. *Lancet Psychiatry*. URL [http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(15\)00544-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(15)00544-1/fulltext) (accessed 10.12.17).
- Axelsson, D., Goldstein, B., Goldstein, T., Monk, K., Yu, H., Hickey, M.B., Sakolsky, D., Diler, R., Hafeman, D., Merranko, J., Iyengar, S., Brent, D., Kupfer, D., Birmaher, B., 2015. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder among Offspring of Parents with Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am. J. Psychiatry* 172, 638-646. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14010035
- Balsan, G., Corcos, M., 2016. [Adolescent manic-depressive disorders: Clinical aspects]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* doi:10.1016/j.arcped.2015.12.006
- Benarous, X., Consoli, A., Milhiet, V., Cohen, D., 2016. Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 25, 217-233. doi:10.1007/s00787-015-0773-6
- Berk, M., Post, R., Ratheesh, A., Gliddon, E., Singh, A., Vieta, E., Carvalho, A.F., Ashton, M.M., Berk, L., Cotton, S.M., McGorry, P.D., Fernandes, B.S., Yatham, L.N., Dodd, S., 2017. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 16, 236-244. doi:10.1002/wps.20441
- Childhood adverse life events and parental psychopathology as risk factors for bipolar disorder [WWW Document], n.d. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290348/> (accessed 11.14.17).
- Daviss, W.B., Diler, R., 2012. Does Comorbid Depression Predict Subsequent Adverse Life Events in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders? *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 22, 65-71. doi:10.1089/cap.2011.0046
- Dodd, S., Maes, M., Anderson, G., Dean, O.M., Moylan, S., Berk, M., 2013. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, Special Issue: Inflammatory Pathways as new drug targets in Schizophrenia* 42, 135-145. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.11.007
- Duffy, A., 2014. Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 59, 659-666.

- Duffy, A., Jones, S., Goodday, S., Bentall, R., 2015. Candidate Risks Indicators for Bipolar Disorder: Early Intervention Opportunities in High-Risk Youth. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 19. doi:10.1093/ijnp/pyv071
- Elmaadawi, A.Z., Jensen, P.S., Arnold, L.E., Molina, B.S., Hechtman, L., Abikoff, H.B., Hinshaw, S.P., Newcorn, J.H., Greenhill, L.L., Swanson, J.M., Galanter, C.A., 2015. Risk for emerging bipolar disorder, variants, and symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, now grown up. *World J. Psychiatry* 5, 412-424. doi:10.5498/wjp.v5.i4.412
- Faedda, G.L., Serra, G., Marangoni, C., Salvatore, P., Sani, G., Vázquez, G.H., Tondo, L., Girardi, P., Baldessarini, R.J., Koukopoulos, A., 2014. Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies. *J. Affect. Disord.* 168, 314-321. doi:10.1016/j.jad.2014.07.013
- Ferentinos, P., Koukounari, A., Power, R., Rivera, M., Uher, R., Craddock, N., Owen, M.J., Korszun, A., Jones, L., Jones, I., Gill, M., Rice, J.P., Ising, M., Maier, W., Mors, O., Rietschel, M., Preisig, M., Binder, E.B., Aitchison, K.J., Mendlewicz, J., Souery, D., Hauser, J., Henigsberg, N., Breen, G., Craig, I.W., Farmer, A.E., Müller-Myhsok, B., McGuffin, P., Lewis, C.M., 2015. Familiality and SNP heritability of age at onset and episodicity in major depressive disorder. *Psychol. Med.* 45, 2215-2225. doi:10.1017/S0033291715000215
- Geoffroy, P.A., Leboyer, M., Scott, J., 2015. [Predicting bipolar disorder: what can we learn from prospective cohort studies?]. *L'Encéphale* 41, 10-16. doi:10.1016/j.encep.2013.05.004
- Goetz, M., Novak, T., Vesela, M., Hlavka, Z., Brunovsky, M., Povazan, M., Ptacek, R., Sebel, A., 2015. Early stages of pediatric bipolar disorder: retrospective analysis of a Czech inpatient sample. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 2855-2864. doi:10.2147/NDT.S79586
- Goodday, S., Levy, A., Flowerdew, G., Horrocks, J., Grof, P., Ellenbogen, M., Duffy, A., 2015. Early exposure to parental bipolar disorder and risk of mood disorder: the Flourish Canadian prospective offspring cohort study. *Early Interv. Psychiatry.* doi:10.1111/eip.12291
- Hauser, M., Correll, C.U., 2013. The significance of at-risk or “prodromal” symptoms for bipolar-I disorder in children and adolescents. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 58, 22-31.
- Hosang, G.M., Fisher, H.L., Uher, R., Cohen-Woods, S., Maughan, B., McGuffin, P., Farmer, A.E., 2017. Childhood maltreatment and the medical morbidity in bipolar disorder: a case-control study. *Int. J. Bipolar Disord.* 5. doi:10.1186/s40345-017-0099-z

- Inserm, 2005. Données de prévalence [WWW Document]. www.ipubli.inserm.fr. URL <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/140/?sequence=8> (accessed 10.2.17).
- Larsson, S., Aas, M., Klungsøyr, O., Agartz, I., Mork, E., Steen, N.E., Barrett, E.A., Lagerberg, T.V., Røssberg, J.I., Melle, I., Andreassen, O.A., Lorentzen, S., 2013. Patterns of childhood adverse events are associated with clinical characteristics of bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 13, 97. doi:10.1186/1471-244X-13-97
- Malhi, G.S., Bargh, D.M., Coulston, C.M., Das, P., Berk, M., 2014. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: implications for prevention and early intervention. *Bipolar Disord.* 16, 455–470. doi:10.1111/bdi.12133
- Oquendo, M.A., Ellis, S.P., Chesin, M.S., Birmaher, B., Zelazny, J., Tin, A., Melhem, N., Burke, A.K., Kolko, D., Greenhill, L., Stanley, B., Brodsky, B.S., Mann, J.J., Brent, D.A., 2013. Familial transmission of parental mood disorders: unipolar and bipolar disorders in offspring. *Bipolar Disord.* 15, 764–773. doi:10.1111/bdi.12107
- Passos, I.C., Jansen, K., Kapczinski, F., 2015. Developmental staging models in bipolar disorder. *Int. J. Bipolar Disord.* 3. doi:10.1186/s40345-015-0033-1
- Renk, K., White, R., Lauer, B.-A., McSwiggan, M., Puff, J., Lowell, A., 2014. Bipolar Disorder in Children. *Psychiatry J.* 2014. doi:10.1155/2014/928685
- Rios, A.C., Noto, M.N., Rizzo, L.B., Mansur, R., Martins, F.E., Grassi-Oliveira, R., Correll, C.U., Brietzke, E., 2015. Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention. *Rev. Bras. Psiquiatr. São Paulo Braz.* 1999 37, 343–349. doi:10.1590/1516-4446-2014-1620
- Van Meter, A., Youngstrom, E., Freeman, A., Feeny, N., Youngstrom, J.K., Findling, R.L., 2016. Impact of Irritability and Impulsive Aggressive Behavior on Impairment and Social Functioning in Youth with Cyclothymic Disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* doi:10.1089/cap.2015.0111
- Van Meter, A.R., Burke, C., Youngstrom, E.A., Faedda, G.L., Correll, C.U., 2016. The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 55, 543–555. doi:10.1016/j.jaac.2016.04.017
- Watson, S., Gallagher, P., Dougall, D., Porter, R., Moncrieff, J., Ferrier, I.N., Young, A.H., 2014. Childhood trauma in bipolar disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 48, 564–570. doi:10.1177/0004867413516681

Weinstein, S.M., Cruz, R.A., Isaia, A.R., Peters, A.T., West, A.E., n.d. Child- and Family-Focused Cognitive Behavioral Therapy for Pediatric Bipolar Disorder: Applications for Suicide Prevention. *Suicide Life. Threat. Behav.* n/a-n/a. doi:10.1111/sltb.12416

3. SUITE DE LA DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons eu accès à 324 dossiers d'adultes souffrant de trouble bipolaire (F30, F31, F33, F34 de la CIM-10). Seulement 82 dossiers de pédopsychiatrie correspondaient à nos critères d'inclusion.

Le recueil de données a souffert de son caractère rétrospectif. En effet, les données non répertoriées dans les dossiers papiers ont été préjugées absentes de la clinique du sujet, ce qui a pu engendrer une sous-estimation des symptômes. Les progrès réalisés dans le domaine de la rédaction des dossiers médicaux et paramédicaux nous laissent penser que les informations actuellement consignées dans les dossiers sont plus importantes et plus standardisées, ce qui permettra à l'avenir de mener ce type d'étude avec une base de données plus étoffée.

En ce qui concerne les facteurs psychosociaux, la proportion de patients souffrant d'un environnement délétère est très importante car elle concerne 64 patients de notre cohorte, soit 78% et certains facteurs sont plus représentés que dans la population générale. Ceci est peu surprenant car les maltraitances semblent avoir un effet inducteur ou accélérateur dans l'entrée dans la maladie bipolaire (21). En effet, une association a été retrouvée entre les traumatismes de l'enfance, les antécédents familiaux de trouble de l'humeur et la survenue de troubles de l'humeur à l'âge adulte (22)(23). Concernant ces chiffres, nous devons cependant rester prudentes car il peut exister un biais de recrutement. En effet, nous avons uniquement étudié les dossiers de patients bipolaires ayant été suivis en pédopsychiatrie, des sujets qui avaient donc présenté des symptômes « bruyants ». Or, cette clinique infantile peut être une conséquence de la carence ou d'autre maltraitance et apporter une surestimation de la prévalence des facteurs environnementaux dans cette étude. Malgré tout, d'autres études retrouvent des taux similaires aux nôtres. Dans la cohorte de Benarous en 2015, 50 % des patients bipolaires avaient rapporté de sévères traumatismes ou abus dans leur enfance (24) (25).

Les antécédents familiaux constituent également un facteur de risque essentiel : 9 parents de notre population de patients présentaient un trouble du spectre bipolaire et 28 avaient souffert d'au moins un épisode dépressif. Pour 50% des enfants, aucune information n'avait été retrouvée. L'origine des troubles bipolaires est ainsi complexe et multifactorielle : génétique, épigénétique, biologique, psychologique et socio-environnementale. Dans leur étude sur 1665 patients, des chercheurs ont montré que les troubles débutant dans l'enfance sont plus fréquemment retrouvés dans les familles présentant une histoire familiale de trouble bipolaire (9).

Sur ces 82 dossiers, l'âge moyen de diagnostic était de 20,7 ans (Ecart-Type, ET=3,0), ce qui correspond aux données de la littérature (7). En pratique, les diagnostics sont donc principalement réalisés chez les adultes jeunes, malgré les signes avant-coureurs souvent présents durant l'adolescence, des signes que nous avons tentés de présenter dans cette thèse. L'âge de diagnostic le plus précoce est 15 ans et ne concerne qu'1 patient.

Nous avons retrouvé un changement significatif de comportement pour 19 patients (23,2%) à un âge moyen de 14,2 ans (ET=2,2), notion peu précise sémiologiquement mais qui pourrait signifier l'absence de trouble notable antérieur et survenir avec l'arrivée de la puberté et ses modifications hormonales. Ainsi, les symptômes prodromiques démarrent pour la plupart au début de l'adolescence ou à l'âge adulte comme nous l'avons vu précédemment, à un âge charnière où le développement émotionnel, éducatif et psychosocial est intense et constitue un facteur de stress secondaire. Nous savons désormais que plus la maladie débute tôt, plus les résultats thérapeutiques à l'âge adulte sont moindres et les conséquences psycho-sociales importantes (4)(10).

Aucun élément clinique spécifique ou pathognomonique des troubles du spectre bipolaire n'a pu être mis en évidence dans cette étude, tout comme dans la littérature. Un grand nombre de patients présentaient des symptômes appartenant à plusieurs catégories (fonctionnels, cognitifs, comportementaux). C'est pourquoi nous nous sommes intéressées au modèle de symptômes étagés qui pourraient permettre dans ce cas d'établir un diagnostic précoce en parvenant à déterminer un ordre d'apparition des symptômes (26).

Appelés également modèles de stadification clinique, ces modèles sont utilisés depuis de nombreuses années en oncologie ou cardiologie afin de prédire un pronostic et afin d'intervenir précocement à différents stades d'une pathologie. Ils permettent, lorsqu'il n'est pas possible d'identifier un symptôme pathognomonique, de faire un lien entre différents symptômes aspécifiques (et souvent additifs) en constituant un « tronc commun de symptômes ».

Présenté dans le graphique 5, ce modèle nous a permis d'observer que moins de 10% des patients présentaient des symptômes dans l'enfance. Les symptômes fonctionnels apparaissent les premiers, vers l'âge de 11 ans, suivis par l'anxiété et les troubles du sommeil. A l'adolescence, l'émergence de troubles du comportement et de troubles de l'humeur est retrouvée (27). Quelques symptômes positifs apparaissent au milieu de l'adolescence et la fin de celle-ci est marquée par la prépondérance des troubles de l'humeur, notamment la tristesse, associée à des idées noires ou suicidaires. Ainsi, une partie des patients voient les premiers symptômes éclore dans l'adolescence. Cependant, chez l'adolescent, il est parfois difficile, que cela soit pour les parents, l'entourage scolaire ou même pour un praticien expérimenté, de faire la distinction entre certains états émotionnels intenses manifestés pendant ce qui est souvent appelé « la crise d'adolescence » et un trouble de l'humeur ou du comportement naissant. Mais certaines études ont montré que l'irritabilité et l'impulsivité sont plus importants chez les adolescents présentant un trouble de l'humeur ou ses prodromes que dans la population générale (28). Les symptômes appartenant à la phase dépressive peuvent être également différents de ceux exprimés à l'âge adulte au risque d'être mal interprétés : irritabilité, repli... la tristesse de l'humeur est parfois même absente. Les états maniaques sont peu fréquents comme nous avons pu le constater dans notre étude, et si cette phase est présente, elle peut également être confondue avec une excitation ou une euphorie en lien avec l'adolescence et ses bouleversements.

De plus, ces premiers symptômes sont souvent associés à des comorbidités, telles que la consommation et l'abus de substances, ce qui rend le diagnostic encore plus complexe. Ces addictions peuvent intensifier les troubles de l'humeur et le risque suicidaire, déjà très présent à cet âge-là.

Lorsque nous sommes en présence d'un adolescent présentant une association de symptômes tels que ceux décrits dans notre figure 5, d'autant plus lorsqu'il y a des consommations de toxiques associées, à nous d'être vigilants, de penser au diagnostic de bipolarité et surtout de procéder à une évaluation et une surveillance clinique rapprochées en raison du risque suicidaire accru.

4. PERSPECTIVES

Cette pathologie affectant 60 millions de personnes dans le monde et prenant place en 6^e position dans le rang des maladies génératrices de handicap (OMS) requiert une attention toute particulière.

Compte tenu de son délai diagnostique d'environ 10 ans, la détection précoce des troubles du spectre bipolaire constitue un enjeu de santé publique. Les dernières études sur ce sujet mettent en avant la nécessité d'interventions bien avant l'âge adulte.

Les stratégies de prévention se divisent ainsi en 3 étapes :

- Primaire chez les personnes les plus à risque, qui dans notre étude seraient les enfants présentant des antécédents familiaux de trouble affectif du spectre bipolaire ou ayant un ou plusieurs facteurs de risque psycho-social. Un travail en lien avec nos confrères de la psychiatrie générale a alors toute sa place (29)(30).
- Secondaire chez les enfants ou adolescents présentant des symptômes prodromiques.
- Tertiaire lorsque la maladie est présente, et ce afin de limiter sa progression.

Concernant les traitements psychotropes, (de type antidépresseur, thymorégulateur voire anti-psychotique à visée anti-impulsive), s'ils sont introduits dans les phases précoces de la maladie bipolaire, ils permettraient de limiter l'émergence de comorbidités, du risque suicidaire et des conséquences socio-économiques parfois graves. Ils pourraient également diminuer les effets cognitifs délétères dus à la répétition des épisodes de trouble de l'humeur, maintenant bien connus. Mais ces traitements, habituellement proposés à la phase secondaire, doivent avoir une validité clinique et un rapport bénéfice-risque plus importants s'ils sont introduits précocement que dans les stades ultérieurs. Ainsi, actuellement, l'introduction d'un traitement psychotrope semble être plus adaptée dans des stades où les symptômes sont plus francs et bruyants.

Des traitements à moindre risque ou neuro-protecteurs (comme les oméga 3 (31)) pourraient avoir un impact positif sur la progression de la maladie à des stades précoces, mais leur efficacité sur le pronostic du trouble reste encore à être démontrée (4). Les études à ce sujet restent, pour le moment, contradictoires et leur efficacité controversée.

Les arguments neurologiques en faveur d'une intervention précoce sont la prévention des dommages structuraux progressifs du cerveau. Les déficits les plus grands ont été découverts dans les régions du cerveau qui contrôlent l'inhibition et les émotions : les régions du cortex préfrontal et temporal (32). Initialement, une anomalie de la régulation des circuits préfrontaux et sous corticaux a été retrouvée chez les enfants présentant des antécédents familiaux de troubles bipolaires (2). Il existerait un amincissement progressif de la substance grise et un élargissement ventriculaire qui pourraient être présents avant l'apparition du premier épisode maniaque. Les résultats de l'étude de DP Hibar en 2017 révèlent des signatures cérébrales différentes chez les patients ayant reçu du lithium, des neuroleptiques et

des traitements anti-épileptiques. Le lithium, traitement de fond recommandé en première intention, a été associé à un amincissement moindre de matière grise, ce qui suggère que ces médicaments pourraient avoir un effet protecteur sur le cerveau (32). Ces modifications neuronales pourraient donc être prévenues par des stabilisateurs de l'humeur (33). De plus, en préservant les volumes de matières grises par une intervention précoce au premier épisode, il a été montré que le déficit cognitif pouvait être inversé (32).

La recherche actuelle se tourne ainsi vers l'étude de marqueurs biologiques et neurologiques permettant d'affiner et de confirmer le diagnostic de manière plus précoce, en ajoutant des arguments à la clinique parfois trop peu contributive (34). Il a été estimé que le trouble bipolaire réduit l'espérance de vie de 10 ans et coûte à chaque individu affecté 9 ans de vie active (33). Mettre l'accent sur l'intervention précoce permettrait à certains patients de ne pas entrer dans la phase de « maladie » et pour ceux dont les symptômes poursuivent leur progression, d'avoir moins de conséquences néfastes.

En pratique, notre étude pourrait permettre d'établir des outils diagnostics ciblés. Par exemple, une grille de recueil de symptômes systématisée par âge ou une aide à l'anamnèse ciblée sur les troubles bipolaires, afin que les praticiens explorent et répertorient les manifestations cliniques même anodines de l'adolescence, pourrait être réalisée (35). Cela pourrait apporter une vision sémiologique globale de l'adolescence des patients, couplée à l'analyse de leurs antécédents psychiatriques familiaux ou d'autres facteurs de risque. Si ce type d'étude était poursuivi et enrichi, cela pourrait mener à l'élaboration d'un diagramme décisionnel basé sur un score entre les facteurs de risque familiaux, les facteurs psychosociaux, la clinique ainsi que les données neurobiologiques (36)(37). Cela permettrait une prise en charge plus spécifique et l'élimination d'autres hypothèses diagnostiques afin de minimiser et optimiser la prescription médicamenteuse chez les adolescents. Cette médication peut être salvatrice si elle est utilisée à bon escient, mais elle est aussi extrêmement pourvoyeuse d'effets secondaires. L'instauration d'un traitement anti-psychotique, anti-épileptique ou thymorégulateur chez un adolescent nécessite donc une justesse et une assurance diagnostique (38).

Nous espérons que cette étude pourra contribuer à l'avancée de la recherche. Une reconnaissance précoce du diagnostic et un étayage psycho-social permettrait d'éviter la prise de psychotropes au long court (et toutes les conséquences sanitaires associées) et répondrait à la tendance actuelle de prévention des politiques de santé publique (39)(40). En effet, les moyens investis dans la détection et le traitement précoce des troubles bipolaires seraient sûrement moindre que la prise en charge de la maladie bipolaire chronique. Un meilleur accès aux structures de santé mentale faciliterait également la prise en charge précoce des adolescents à risque, ce qui leur permettrait d'obtenir plus rapidement une stabilité et de s'assurer un avenir plus serein.

Enfin, ce travail nous a enrichies et nous serons vigilantes, en tant que cliniciennes, au développement et à la détection de ce trouble et d'autres troubles tels que la schizophrénie.

« Mieux vaut prévenir, que guérir ».

5.BIBLIOGRAPHIE

1. Postel J. Manie, libIII, ch. V. In: Nouvelle histoire de la Psychiatrie. 1ère édition. 1983. p. p.348.
2. Renk K, White R, Lauer B-A, McSwiggan M, Puff J, Lowell A. Bipolar Disorder in Children. *Psychiatry J* [Internet]. 2014 [cité 18 févr 2016];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994906/>
3. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*. 1 avr 1993;87(4):225-30.
4. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oct 2017;16(3):236-44.
5. Geoffroy PA, Leboyer M, Scott J. [Predicting bipolar disorder: what can we learn from prospective cohort studies?]. *L'Encéphale*. févr 2015;41(1):10-6.
6. Balsan G, Corcos M. [Adolescent manic-depressive disorders: Clinical aspects]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 11 janv 2016;
7. Malhi GS, Bargh DM, Coulston CM, Das P, Berk M. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: implications for prevention and early intervention. *Bipolar Disord*. août 2014;16(5):455-70.
8. Goetz M, Novak T, Vesela M, Hlavka Z, Brunovsky M, Povazan M, et al. Early stages of pediatric bipolar disorder: retrospective analysis of a Czech inpatient sample. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2855-64.
9. BALDESSARINI RJ, TONDO L, VAZQUEZ GH, UNDURRAGA J, BOLZANI L, YILDIZ A, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry*. févr 2012;11(1):40-6.
10. Coryell W, Fiedorowicz J, Leon AC, Endicott J, Keller MB. Age of Onset and the Prospectively Observed Course of Illness in Bipolar Disorder. *J Affect Disord*. 20 mars 2013;146(1):34-8.
11. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 1 août 2016;18(5):389-403.
12. Tijssen MJA, Van Os J, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo K, Wichers M. Risk factors predicting onset and persistence of subthreshold expression of bipolar psychopathology among youth from the community. *Acta Psychiatr Scand*. sept 2010;122(3):255-66.

13. Hauser M, Correll CU. The significance of at-risk or “prodromal” symptoms for bipolar-I disorder in children and adolescents. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. janv 2013;58(1):22-31.
14. Medeiros GC, Senço SB, Lafer B, Almeida KM. Association between duration of untreated bipolar disorder and clinical outcome: data from a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 8 janv 2016;
15. Rios AC, Noto MN, Rizzo LB, Mansur R, Martins FE, Grassi-Oliveira R, et al. Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. déc 2015;37(4):343-9.
16. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687203/>
17. Obacz C, Jay N, Ligier F, Kabuth B. Clinique de l'enfance d'une population d'adultes schizophrènes. Étude rétrospective à propos de 50 cas. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 1 oct 2012;60(7):526-33.
18. BUMED_T_2013_SCHOENBERGER_MARIE.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2017]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2013_SCHOENBERGER_MARIE.pdf
19. Damia Ayad, Caroline Divo. EDIPHAS: étude dimensionnelle des phases précoces des troubles affectifs et de la schizophrénie : étude rétrospective comparative à propos de 100 cas. 2013.
20. Wolff V, Rouyer-Ligier F. Étude dimensionnelle des phases précoces de la schizophrénie : protocole EDIPHAS : à propos de 124 cas. 2016.; 2016.
21. Päären A, Bohman H, von Knorring L, Olsson G, von Knorring A-L, Jonsson U. Early risk factors for adult bipolar disorder in adolescents with mood disorders: a 15-year follow-up of a community sample. *BMC Psychiatry* [Internet]. 24 déc 2014 [cité 18 févr 2016];14. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299780/>
22. Jansen K, Cardoso TA, Fries GR, Branco JC, Silva RA, Kauer-Sant'Anna M, et al. Childhood trauma, family history, and their association with mood disorders in early adulthood. *Acta Psychiatr Scand*. oct 2016;134(4):281-6.
23. Noto MN, de Souza Noto C, de Jesus DR, Zugman A, Mansur RB, Berberian AA, et al. Recognition of bipolar disorder type I before the first manic episode: challenges and developments. *Expert Rev Neurother*. juill 2013;13(7):795-806; quiz 807.

24. Benarous X, Consoli A, Milhiet V, Cohen D. Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 22 sept 2015;
25. Watson S, Gallagher P, Dougall D, Porter R, Moncrieff J, Ferrier IN, et al. Childhood trauma in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. juin 2014;48(6):564-70.
26. Passos IC, Jansen K, Kapczinski F. Developmental staging models in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 31 juill 2015 [cité 18 févr 2016];3. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520824/>
27. Zeschel E, Correll CU, Haussleiter IS, Krüger-Özgürdal S, Leopold K, Pfennig A, et al. The bipolar disorder prodrome revisited: Is there a symptomatic pattern? *J Affect Disord*. nov 2013;151(2):551-60.
28. Van Meter A, Youngstrom E, Freeman A, Feeny N, Youngstrom JK, Findling RL. Impact of Irritability and Impulsive Aggressive Behavior on Impairment and Social Functioning in Youth with Cyclothymic Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2 févr 2016;
29. Weinstein SM, Cruz RA, Isaia AR, Peters AT, West AE. Child- and Family-Focused Cognitive Behavioral Therapy for Pediatric Bipolar Disorder: Applications for Suicide Prevention. *Suicide Life Threat Behav*. :n/a-n/a.
30. Dodd AL, Mallinson S, Griffiths M, Morriss R, Jones SH, Lobban F. Users' experiences of an online intervention for bipolar disorder: important lessons for design and evaluation. *Evid Based Ment Health*. 1 nov 2017;20(4):133-9.
31. Shakeri. Effects of omega-3 supplement in the treatment of patients with bipolar I disorder [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ijpvmjournal.net/article.asp?issn=2008-7802;year=2016;volume=7;issue=1;spage=77;epage=77;aulast=Shakeri>
32. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2 mai 2017 [cité 4 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.nature.com/mp/journal/vaop/ncurrent/full/mp201773a.html>
33. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ, Tecic T, Conus P, Nelson B, et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des*. 2012;18(4):358-75.
34. Luby JL, Navsaria N. Pediatric bipolar disorder: evidence for prodromal states and early markers. *J Child Psychol Psychiatry*. avr 2010;51(4):459-71.

35. Correll CU, Olvet DM, Auther AM, Hauser M, Kishimoto T, Carrión RE, et al. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale^{RP}Prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disord.* août 2014;16(5):505-22.
36. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord.* sept 2012;140(1):82-91.
37. Frank E, Nimgaonkar VL, Phillips ML, Kupfer DJ. All the world's a (clinical) stage: Rethinking bipolar disorder from a longitudinal perspective. *Mol Psychiatry.* févr 2015;20(1):23-31.
38. Harrison PJ, Cipriani A, Harmer CJ, Nobre AC, Saunders K, Goodwin GM, et al. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. *Ann N Y Acad Sci.* févr 2016;1366(1):76-89.
39. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* juin 2016;30(6):495-553.
40. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnín C del M, Torres I, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder : Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11 mai 2017;20(8):670-80.

6.ANNEXES

Annexe 1: Symptômes anxieux et fonctionnels dans l'enfance d'un adulte bipolaire

Table 1: Functional and Anxiety-Related Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Bipolar Disorder

Symptoms	N=82	
	number of patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)
Functional Symptoms		
Sleep disorders	47 (57.3)	12.2 (5.1)
Parasomnias	21 (25.6)	12.8 (5.1)
Anorexia	23 (28.1)	13.6 (4.0)
Bulimia	11 (13.4)	13.9 (4.2)
Binge eating disorder	9 (11)	11.8 (4.6)
Other alimentary disorders	15 (18.3)	9.3 (6.4)
Enuresis	7 (8.5)	5.0 (2.4)
Encopresis	0	-
Polydipsia	0	-
Anxiety-related Symptoms		
Anxiety/separation anxiety	52 (63.4)	11.3 (4.9)
Mental distress/panic attacks	38 (46.3)	12.5 (4.2)
Psychosomatic symptoms	23 (28.1)	14.9 (2.0)
Anxiety-related school refusal	9 (11)	15.7 (1.7)
Obsessional elements	7 (8.5)	9 (5.1)
Phobic elements	4 (4.9)	14.7 (2.1)

SD: Standard deviation

Annexe 2 : Troubles du comportement, impulsivité et symptômes thymiques dans l'enfance d'un adulte bipolaire

Table 2: Behavioral/Impulse Control and Mood -Related Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Bipolar Disorder

Symptoms	N=82	
	number of patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)
Behavioral and Impulse-control Symptoms		
Oppositional behaviors	53 (64.6)	12.6 (4.5)
Conduct disorders	26 (31.7)	14.1 (3.0)
Self-harm behaviors without suicidal intent	26 (31.7)	15.4 (1.5)
Substance abuse	25 (30.5)	15.3 (1.6)
Self-harm behaviors with suicidal intent	24 (29.3)	14.7 (1.8)
Impulsiveness	21 (25.6)	14.7 (2.8)
Risky behavior	21 (25.6)	14.8 (2.8)
Absenteeism/dropping out of school	20 (24.4)	15.0 (3.1)
Running away from home	13 (15.9)	15.1 (1.1)
Psychomotor agitation without mood component	11 (13.4)	12.0 (4.8)
Tobacco use	8 (9.8)	15.1 (1.5)
Mood-Related Symptoms		
Sad mood, depressive affect	57 (69.5)	13.8 (3.4)
Self-depreciation	42 (51.2)	13.3 (3.3)
Morbid ideation	40 (48.8)	14.1 (2.5)
Suicidal ideation	29 (35.4)	14.7 (2.4)
Mood swings	29 (35.4)	14.4 (3.2)
Anhedonia	19 (23.2)	15.4 (1.7)
Psychomotor agitation with mood component	11 (13.4)	13.2 (3.3)
Psychomotor retardation	11 (13.4)	15.3 (1.4)

SD: Standard deviation

Annexe 3 : Symptômes négatifs et positifs dans l'enfance d'un adulte bipolaire

Table 3 : Negative and Positive Symptoms in the pediatric Psychiatric History of Adult Bipolar Disorder

Symptoms	N=82	
	number of patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)
Negative Symptoms		
Withdrawal/social isolation	26 (31.7)	13.2 (3.9)
Relational disturbances involving inhibition	24 (29.3)	7.9 (4.8)
Reluctance / refusal of contact	13 (15.9)	15.1 (2.6)
Emotional coldness	12 (14.6)	16.0 (1.3)
Avolition/Aboulia	6 (7.3)	16.2 (1.0)
Poor speech	5 (6.1)	15.6 (1.3)
Self-neglect	3 (3.7)	12.7 (4.9)
Stereotypies	0	-
Positive and discordant symptoms		
Persecution, suspicion	12 (14.6)	15.2 (2.7)
Bizarre behaviors	10 (12.2)	15.8 (1.1)
Auditory hallucinations	6 (7.3)	15.2 (1.5)
Delusional ideation	6 (7.3)	16.0 (1.1)
Disorganization, dissociation	5 (6.1)	16.0 (1.4)
Visual hallucinations	5 (6.1)	15.4 (1.5)
Derealization /depersonalization	5 (6.1)	16.0 (1.4)
Thought disorders	4 (4.9)	16.0 (1.4)
Fragmentation anxiety, fragmentation	3 (3.7)	14.7 (0.6)
Confabulation / invasive imagery	2 (2.4)	15.5 (0.7)
Cenesthetic hallucinations	1 (1.2)	15 (-)
Atypical phobias	0	-

SD: Standard Deviation

Annexe 4 : Fréquence des symptômes par âge concernant les symptômes cognitifs

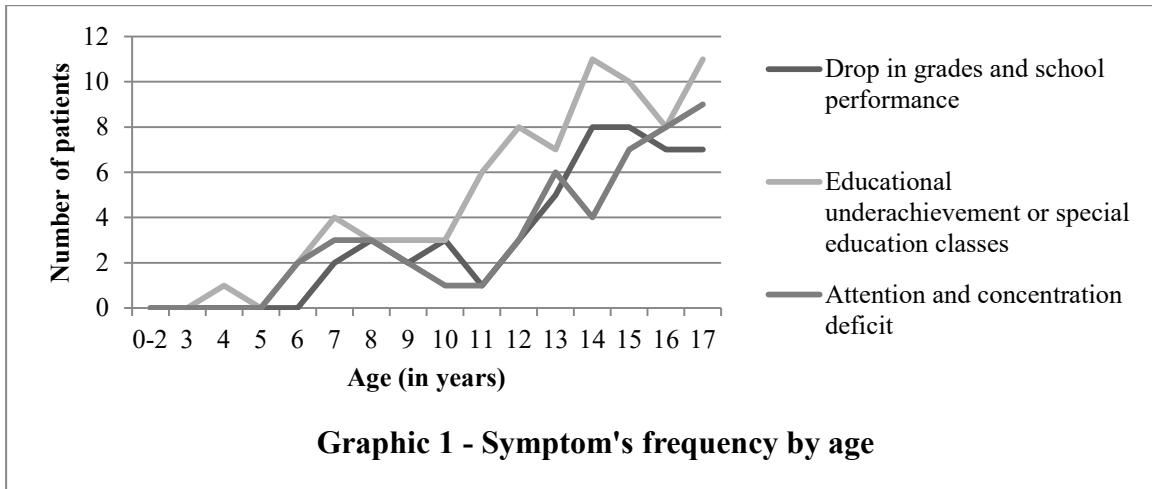


Figure 1: Frequency of the most represented cognitive and developmental symptoms

Annexe 5 : Fréquence des symptômes par âge concernant les symptômes fonctionnels et anxieux

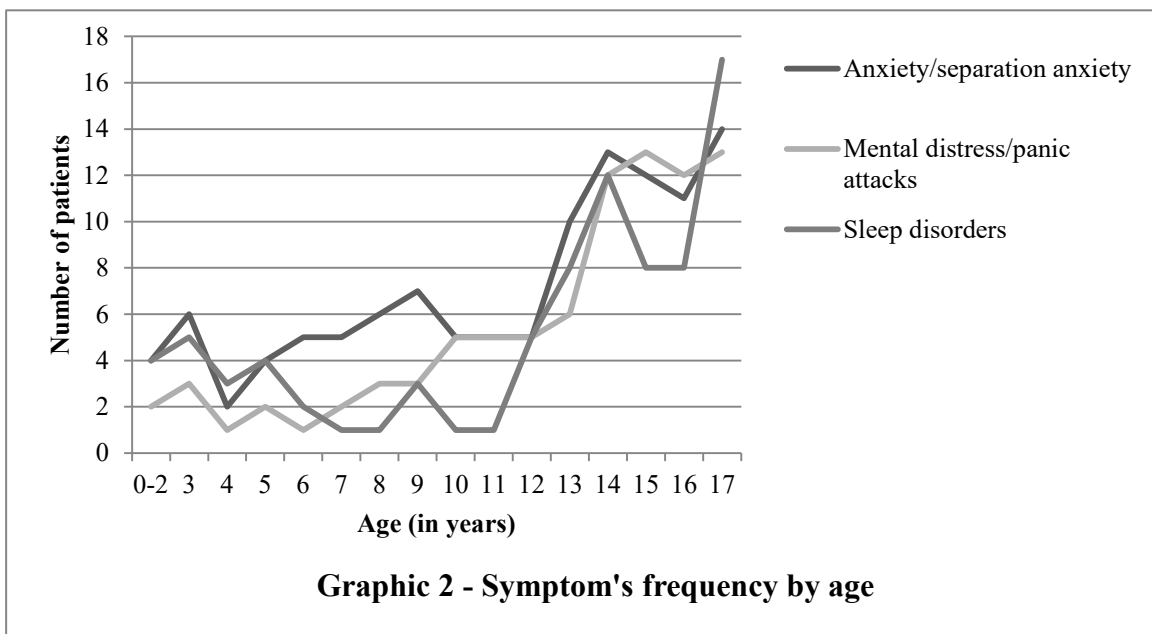


Figure 2: Frequency of the most represented functional and anxiety-related symptoms

Annexe 6 : Fréquence des symptômes par âge concernant les symptômes dépressifs

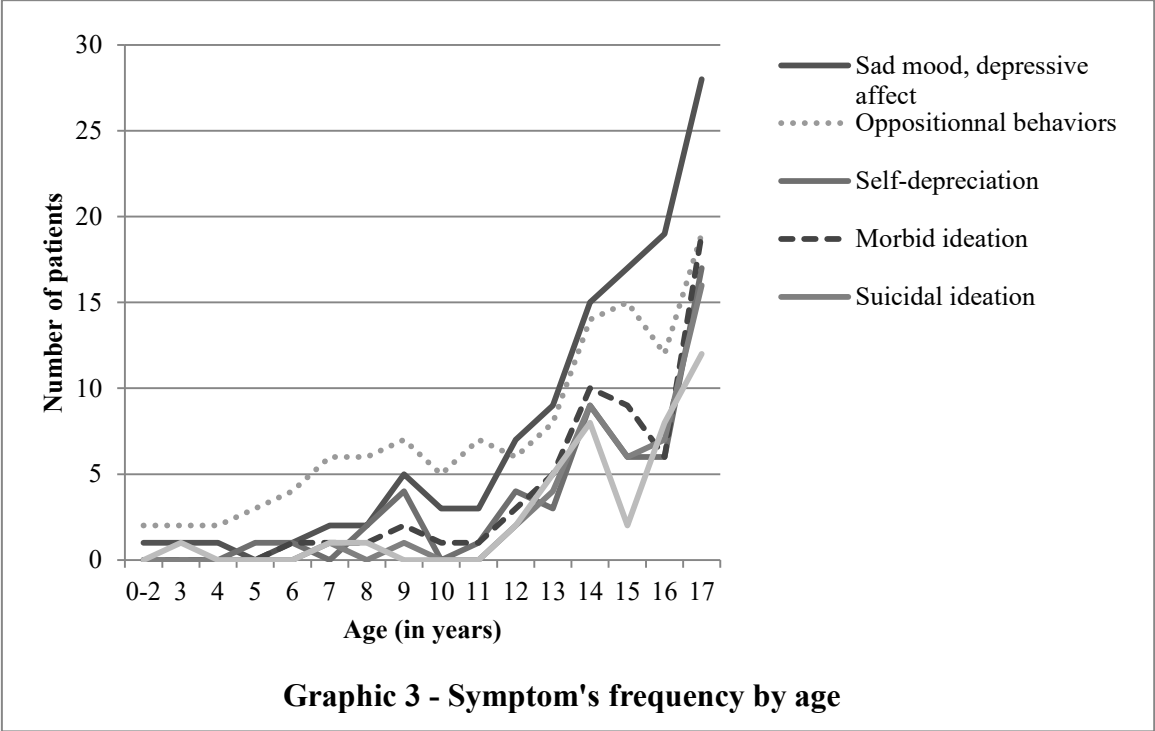
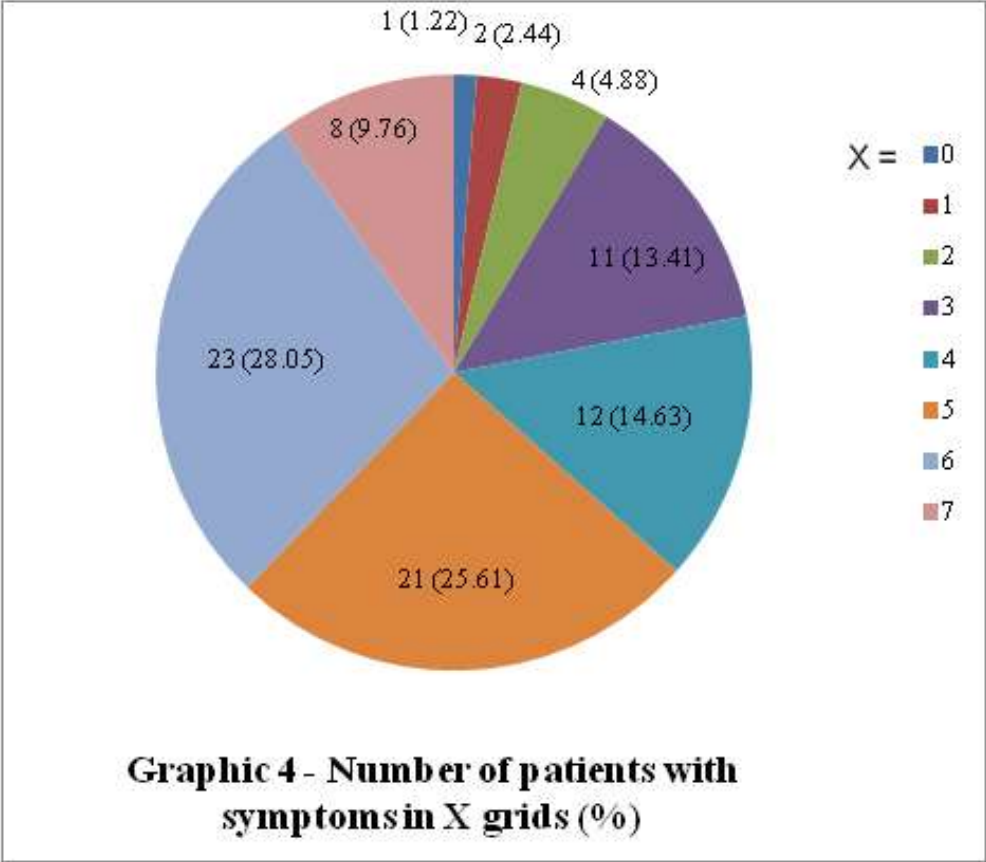
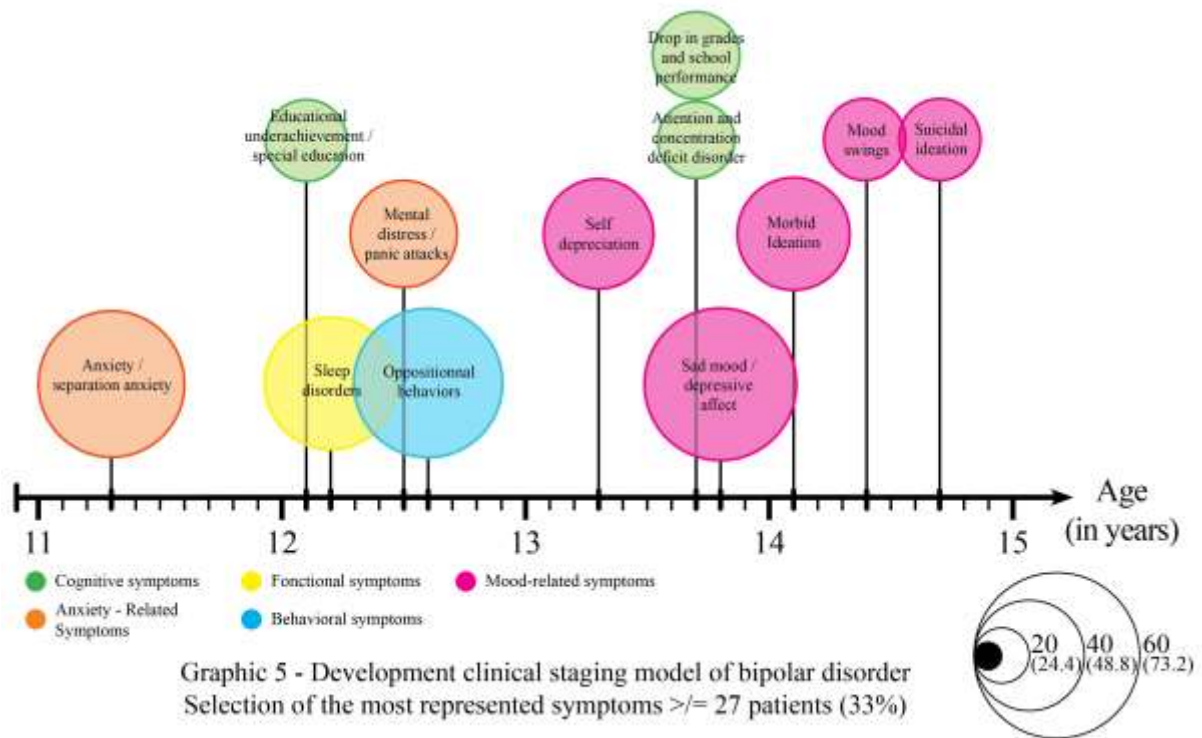


Figure 3 : Frequency of the most prevalent behavioural and mood-related symptoms

Annexe 7 : Nombre de patients présentant des symptômes dans X grilles.



Annexe 8 : Modèle de développement clinique étagé des prodromes du trouble bipolaire



Recueil de symptômes en pédopsychiatrie

Initials Enquêteur : └┐└┐

Initials Enquêteur :

Numéro de dossier : └┐└┐

Mois et année de naissance : └┐└┐/ └┐└┐└┐└┐

Mois et année des 18 ans : └┐└┐/ └┐└┐└┐└┐

Pour le calcul de l'âge, retenir âge plein uniquement (ex : 4ans et 11mois = 4ans)

Chaque case doit être cotée par :

Si Présence : - « 1 » lorsque le symptôme est écrit/décrit dans le dossier

- « 2 » lorsque le symptôme n'est pas clairement écrit dans les dossiers mais que les informations contenues sont jugées suffisantes pour déduire sa présence.

Si Absence : - « 3 » lorsque l'absence du symptôme est stipulée dans le dossier (par exemple : pas d'angoisse)

- « 4 » lorsque l'absence du symptôme n'est pas clairement stipulée dans le dossier mais que les informations y figurant sont suffisantes pour la déduire

« 5 » : non déterminable, c'est-à-dire que les éléments du dossier ne permettent pas de déterminer l'absence ou la présence du symptôme (on ne sait pas).

1. Symptômes cognitifs/développementaux

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
QI testé très faible (< ou = à 69) ou orientation IME																	
QI testé faible (entre 70 et 79)																	
QI testé moyen faible (entre 80 et 89)																	
QI testé moyen (entre 90 et 109)																	
QI testé moyen bon (entre 110 et 119)																	
QI testé supérieur (entre 120 et 129)																	
QI testé très supérieur (> ou = à 130)																	
QI testé homogène																	
QI testé hétérogène ou dysharmonieux																	
Retard du développement psychomoteur : marche, acquisitions, graphisme																	
Troubles psychomoteurs : troubles de la latéralisation																	
Troubles psychomoteurs : troubles de l'orientation temporo-spatiale																	
Autres troubles psychomoteurs : maladresse gestuelle, dysgraphie, troubles de la motricité fine, de l'équilibre, trouble de la perception corporelle																	
Troubles et retard de parole/langage																	
Troubles articulatoires																	
Troubles du langage écrit																	
Troubles logico-mathématiques																	
Trouble des apprentissages non précisés																	
Fléchissement des résultats scolaires																	
Retard scolaire ou classe adaptée																	
Troubles de l'attention et de la concentration : difficultés attentionnelles, ne parvient pas à se concentrer en classe, attention fluctuante durant les entretiens...																	
Immaturité psychoaffective, enfant immature																	
Tics																	
Mutisme																	
Bégaiement																	

2. Symptômes fonctionnels

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Anorexie/perte de poids non organique																	
Hyperphagie																	
Potomanie																	
Boulimie																	
Autres difficultés alimentaires																	
Troubles de l'endormissement/réveils précoces: sommeil perturbé, insomnies (endormissement, réveil précoce), inversion du rythme nyctéméral, hypersomnie																	
Parasomnies : cauchemars importants, rythmies du sommeil																	
Enurésie primaire ou secondaire																	
Encoprésie primaire ou secondaire																	

3. Symptômes d'anxiété

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Anxiété /anxiété de séparation																	
Angoisse/attaques de paniques																	
Éléments du registre obsessionnel : rituels, obsessions, comportement obsessionnel/ritualisé																	
Manifestations psychosomatiques																	
Éléments phobiques : phobies spécifiques, phobie sociale																	
Refus scolaire anxieux (phobie scolaire)																	

4. Symptômes comportementaux/d'impulsivité

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Comportements auto agressifs sans intentionnalité suicidaire (scarifications...)																	
Comportements auto agressifs avec intentionnalité suicidaire claire (IMV, phlébotomie...)																	
Conduites oppositionnelles : opposition, irritabilité, colères, agressivité verbale, intolérance à la frustration																	
Troubles des conduites : comportement délictueux (délinquance, vols) comportements hétéro-agressifs, crises élastiques																	
Conduites à risques																	
Agitation psychomotrice sans note thymique																	
Impulsivité																	
Fugues																	
Tabagisme																	
Consommation répétée de toxiques (alcool,cannabis,autres sustances psychoactives)																	
Absentéisme scolaire																	

5. Symptômes thymiques

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Humeur triste, affects dépressifs																	
Ralentissement psychomoteur																	
Idées noires, idées morbides, pessimisme																	
Autodévalorisation, culpabilité non délirante																	
Anhédonie (diminution/absence de plaisir)																	
Idées suicidaires, de mort, velléités suicidaires																	
Fluctuations thymiques : labilité thymique, versatilité de l'humeur, élévation de l'humeur sur un temps restreint																	
Excitation psychomotrice avec note thymique: logorrhée, coq à l'âne....																	

6. Symptômes négatifs

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Retrait, isolement, inhibition importante, adolescent(e) renfermé(e) dans le sens d'un repli social																	
Discours pauvre																	
Froideur affective : affects abrasés et/ou détachés, pauvreté des affects, énoûssement																	
Difficultés relationnelles de type inhibition (lorsque l'enfant éprouve des difficultés à entrer en relation avec le groupe de pairs), timidité																	
Réticence, refus de contact																	
Avolition/ apragmatisme : désinvestissement et diminution du rendement dans les différentes activités du quotidien																	
Incurie : défaut d'hygiène, présentation négligée																	
Stéréotypies motrices ou verbales (écholalies)																	

7. Symptômes positifs/de discordance

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Bizarries du comportement, du contact, des propos																	
Discordance, maniérisme, rires immotivés, dissociation, hermétisme																	
Phobies atypiques																	
Angoisse de morcellement, morcellement																	
Troubles du cours de la pensée, barrages																	
Fabulations/imaginaire envahissant(e)s																	
Idéation délirante																	
Déréalisation/dépersonnalisation																	
Hallucinations auditives : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent																	
Hallucinations visuelles : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent																	
Hallucinations célesthésiques : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent																	
Persécution, suspicion : allant de la forte conviction (persécution) au sentiment flou de suspicion, éléments interprétatifs, méfiance																	
Autres idées délirantes : précisez :																	

8. Autres

	Age (en années)																
	0 à 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Changement significatif du comportement/fonctionnement																	
Diagnostic de TDAH																	
Anomalies de la perception visuelle																	
Autre troubles, symptômes																	

**Recueil de facteurs environnementaux, antécédents obstétricaux,
familiaux et prise en charge pédopsychiatrique:**

Patient numéro :

Diagnostic :

Age du diagnostic :

Données démographiques :

Date de naissance :

Sexe :

Saison de naissance :

Rang dans la fratrie :

- Unique†
- Aîné†
- Médian†
- Benjamin†
- Jumeau†

Scolarisation :

- Scolarité normale sans retard scolaire†
- Scolarité normale avec retard scolaire†
- Classe spécialisée†
- Etablissement spécialisé†
- Déscolarisation avant 16 ans†

Facteurs environnementaux :

- Z63.8 communication inadéquate, réaction émotionnelle vive, discorde familiale†
- Z61.1 départ du foyer pdt l'enfance : adoption/abandon†
- Z63.5 dislocation familiale par séparation, divorce†
- Z61.6 possibles sévices physiques infligés à un enfant†
- Z61.4 et 61.5 possibles sévices sexuels†
- Z61.2 éducation dans une institution†
- Z62.4 négligence affective, manque d'empathie, froideur†

Antécédents obstétricaux :

- Souffrance néonatale†
- Césarienne†
- Naissance prématurée†
- Autre†, précisez :

<p><u>Père</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence† - Non renseigné† - abus de substances psychoactives † - épisode dépressif† - schizophrénie† - trouble bipolaire† - psychose non précisée† - suivi psychiatrique pour des raisons non précisées† - autisme† - retard mental† - autre, précisez : 	<p><u>Mère</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence† - Non renseigné† - abus de substances psychoactives † - épisode dépressif† - schizophrénie† - trouble bipolaire† - psychose non précisée† - suivi psychiatrique pour des raisons non précisées† - autisme† - retard mental† - autre, précisez :
<p><u>Fratie : (frère/sœur)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence† - Non renseigné† - abus de substances psychoactives - épisode dépressif† - schizophrénie† - trouble bipolaire† - psychose non précisée† - suivi psychiatrique pr des raisons non précisées† - autisme† - retard mental† - troubles des conduites† - TDAH† - autre† précisez : 	<p><u>Fratie : (frère/sœur)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence† - Non renseigné† - abus de substances psychoactives - épisode dépressif† - schizophrénie† - trouble bipolaire† - psychose non précisée† - suivi psychiatrique pr des raisons non précisées† - autisme† - retard mental† - troubles des conduites† - TDAH† - autre† précisez :
<p><u>Second degré précisez : oncle/tante ; cousin(e), grand père/mère</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence† - Non renseigné† - abus de substances psychoactives - épisode dépressif† - schizophrénie† - trouble bipolaire† - psychose non précisée† - suivi psychiatrique pr des raisons non précisées† - autisme† - retard mental† - autre† précisez : 	<p><u>Second degré précisez : oncle/tante ; cousin(e), grand père/mère</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence† - Non renseigné† - abus de substances psychoactives - épisode dépressif† - schizophrénie† - trouble bipolaire† - psychose non précisée† - suivi psychiatrique pr des raisons non précisées† - autisme† - retard mental† - autre† précisez :

Age du 1^{er} contact avec la pédopsychiatrie (libérale ou publique) : }ans /}mois
Age de début du suivi en psychiatrie publique : }ans /}mois (selon les critères d'inclusion de l'étude)

Prise en charge pendant l'enfance (avant 12 ans, c-à-d de 0 à 11+364 jours):

Prise en charge ambulatoire précisez :

- Absence }
- Orthophoniste }
- Psychomotricité }
- Psychologue }
- Infirmière }
- Educateur }
- Psychiatre/pédopsychiatre }

Durée cumulée (en mois) de l'hospitalisation de jour : }mois

Durée cumulée (en jours) de l'Hospitalisation à temps complet : }jours

Prise en charge pendant l'adolescence (de 12 ans à 17ans +364 jours):

Prise en charge ambulatoire précisez :

- Absence }
- Orthophoniste }
- Psychomotricité }
- Psychologue }
- Infirmière }
- Educateur }
- Psychiatre/pédopsychiatre }

Durée cumulée (en mois) de la prise en charge CATTP : }mois

Durée cumulée (en jours) de l'Hospitalisation à temps complet : }jours

Prise en charge médicamenteuse :

Prescription médicamenteuse avant 18 ans et avant le diagnostic final : oui }/ non }

Si oui, âge de 1^{ère} prescription médicamenteuse : }ans /}mois

Si oui, nature de la 1^{ère} prescription médicamenteuse:

- Neuroleptique classique sédatif (NLCs) }, précisez la nature de la molécule
- Neuroleptique classique incisif (NLCi) }, précisez la nature de la molécule
- Antipsychotique atypique (APA) }, précisez la nature de la molécule
- Anxiolytique }
- Thymorégulateur }
- Antidépresseur }
- Psychostimulant }
- Association }, précisez la nature de l'association :

Age 1^{ère} prescription d'un antidépresseur : }ans /}mois

Annexe 11

Note d'information pour les patients Etude EDIPHAS

Etude Dimensionnelle des PHases précoces des troubles Affectifs et de la Schizophrénie

Madame, Monsieur,

Dans le but d'améliorer nos connaissances scientifiques, le pôle de psychiatrie infanto-juvénile du Centre Psychothérapique de Nancy à Laxou mène actuellement une étude (EDIPHAS) qui a pour objectif de rechercher l'existence, durant l'enfance et l'adolescence, de signes précoces et avant-coureurs de diverses pathologies psychologiques présentes chez l'adulte, notamment les troubles affectifs (troubles de l'humeur) et la schizophrénie. Cette étude nous permettra de savoir s'il est possible de reconnaître précocement certains symptômes annonciateurs de ces maladies et d'améliorer nos soins.

Pour cela, certains éléments vous concernant seront consultés dans votre dossier archivé de soins de pédopsychiatrie. Les données vous concernant seront anonymisées et en aucun cas votre nom ou des informations personnelles ne paraîtront dans les résultats de l'étude.

Si vous souhaitez davantage de détails, vous pourrez contacter le Docteur Fabienne Ligier investigatrice-coordinatrice au 0383154553, qui connaît votre identité dans le cadre strict de l'étude et qui se tient à votre disposition pour toute information complémentaire.

Vous pouvez également, auprès de cette même personne communiquer votre éventuelle opposition à la consultation de votre ancien dossier de soins en pédopsychiatrie, ce qui n'affectera en aucun cas votre prise en charge et les soins que vous recevez actuellement.

Les résultats de l'étude pourront également être demandés auprès des Docteurs Gaspard et Suty. Nous vous remercions par avance.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de nos salutations distinguées.

Coralie GASPARD

Marie SUTY

Fabienne LIGIER

Interne de psychiatrie

Interne de psychiatrie

Pédopsychiatre

RESUME DE LA THESE

Objectif : Les phases précoces du trouble affectif du spectre bipolaire ne sont pas encore bien caractérisées. Le but de cette étude est de décrire les phases prodromiques et prédictives durant l'enfance et l'adolescence d'une population d'adultes souffrant de trouble bipolaire.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude épidémiologique analytique rétrospective descriptive réalisée dans 2 centres psychiatriques de Lorraine, entre 2007 et 2017. Elle concerne les patients âgés de 18 à 30 ans, ayant reçu un diagnostic de trouble du spectre bipolaire (F30, F31, F33 et F34) et ayant bénéficié d'un suivi pédopsychiatrique. Les données correspondant aux symptômes prodromiques ou prémorbides de l'enfance et / ou de l'adolescence ont été recueillies à l'aide d'une grille à partir des dossiers pédopsychiatriques des sujets inclus. Les symptômes ont été analysés par âge de 0 à 17 ans.

Résultats : 82 patients ont été inclus. Notre population est composée principalement de femmes (n = 60). Des facteurs psycho-sociaux sont présents pour 64 patients. Les antécédents familiaux psychiatriques ont été étudiés. L'âge moyen de diagnostic est de 20,7 ans (écart type = 3,0) et le diagnostic principal est F33 : trouble dépressif majeur, récurrent (n = 40). Les résultats mettent en avant un développement clinique progressif du trouble bipolaire : les symptômes fonctionnels apparaissent chez les préadolescents à 11,2 ans (3,1) puis viennent l'anxiété à 11,3 ans (4,9) et les troubles du sommeil à 12,2 ans (5,1). Durant l'adolescence, des symptômes comportementaux apparaissent à un âge moyen de 14,4 ans (1,2) et des symptômes dépressifs à 14,3 ans (0,83). Enfin, pour la phase prodromique, les symptômes positifs apparaissent à un âge moyen de 15,5 ans (0,5) et les patients présentent en majorité des symptômes de l'humeur, en particulier dépressifs (n = 28) à 17 ans.

Conclusion : Cette étude montre la présence de symptômes étagés et additifs au cours de l'enfance et surtout de l'adolescence, constituant les phases prémorbides et prodromales du trouble bipolaire. Ceux-ci sont hétérogènes et non pathognomoniques. La poursuite des études cliniques et neurobiologiques autour de la détection précoce de ce trouble constitue un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale, afin de pouvoir proposer une prise en charge et des interventions thérapeutiques adaptées.

TITRE EN ANGLAIS : Premorbid and prodromal phases of bipolar spectrum disorder: a retrospective study of 82cases

THESE: MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2017

MOTS CLES : Trouble affectif bipolaire, trouble dépressif récurrent, phase prémorbide, phase prodromale

INTITULEE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
