



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours

Fiche mémo

Juin 2014

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

L'équipe

Ce document a été réalisé par Mme Joëlle Favre-Bonté, chef de projet au Service Bonnes pratiques professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille Ceccin documentaliste, avec l'aide de Mme Sylvie Lascols.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Jessica Layouni et Mme Laetitia Gourbail.

Pour tout contact au sujet de ce document :
Tél. : 01 55 93 71 51
Fax : 01 55 93 74 37
Courriel : contact.sbpp@has-sante.fr

Sommaire

1. Présentation du thème	5
1.1 Saisine	5
1.2 Contexte du thème	5
1.3 Enjeux.....	11
2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter	11
2.1 Données disponibles (états des lieux documentaire)	11
2.2 Délimitation du thème.....	12
2.3 Patients concernés par le thème.....	13
2.4 Professionnels concernés par le thème	13
3. Modalités de réalisation	14
3.1 Modalités de mise en œuvre	14
3.2 Méthode de travail envisagée	14
3.3 Composition qualitative et quantitative des groupes.....	14
3.4 Productions prévues, outils d'implémentation et mesures d'impact envisagés.....	15
3.5 Calendrier prévisionnel.....	15
4. Validation	16
4.1 Avis de la Commission Recommandations de bonne pratique de la HAS.....	16
4.2 Avis du Collège de la HAS	16
Annexe 1. Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire	17
Annexe 2. Le questionnaire de trouble de l'humeur	23
Annexe 3. Recherche préliminaire de recommandations, de méta-analyses et revues systématiques	24
Références	26

Tableau 1. Abréviations, acronymes	
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Cnamts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CIM	Classification internationale des maladies
CMP	Centre médico-psychologique
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DSM 5	Classification <i>Diagnostic and statistical manual 5</i>
EDC	Épisode dépressif caractérisé
OMS	Organisation mondiale de la santé
MDQ	<i>Mood Disorder Questionnaire</i>
PMSI MCO	Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TB	Trouble bipolaire

1. Présentation du thème

1.1 Saisine

Cette note de cadrage vise à présenter le projet d'élaboration d'une fiche mémo « Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours ».

Cette demande s'inscrit dans le cadre du programme pluriannuel en santé mentale de la Haute Autorité de Santé (HAS) et répond à une saisine de la Direction générale de la santé (DGS), de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

« Les troubles mentaux fréquents, à partir de la dépression, qui ont comme objectif de sécuriser les prescriptions, promouvoir une prise en charge efficiente et améliorer le repérage des troubles bipolaires. »

1.2 Contexte du thème

1.2.1 Introduction

Le trouble bipolaire est 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 des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs.

Le trouble bipolaire est l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. Cette pathologie psychiatrique a de nombreuses comorbidités et conduit le plus fréquemment aux tentatives de suicide (1).

Les troubles bipolaires peuvent être accompagnés ou non par des symptômes psychotiques.

Les épisodes des troubles bipolaires peuvent être :

- hypomaniaques ;
- maniaques sans symptômes psychotiques ;
- maniaques avec des symptômes psychotiques ;
- dépressifs légers ou modérés ;
- dépressifs sévères sans symptômes psychotiques ;
- dépressifs sévères avec des symptômes psychotiques ;
- mixtes sans symptômes psychotiques ;
- mixtes avec des symptômes psychotiques.

Selon le DSM 5¹, les troubles bipolaires sont catégorisés en trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire de type II et trouble bipolaire non spécifié (2).

- Les troubles bipolaires de type I sont caractérisés par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte.
- Les troubles bipolaires de type II sont caractérisés par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie.

Récurrence

Dès le premier épisode, le trouble bipolaire doit être considéré comme une maladie potentiellement récurrente car il est caractérisé par la présence de récurrences chez plus de 90 % des patients. La première récurrence survient le plus souvent au cours des deux premières années suivant l'épisode initial (3).

¹ Une sélection des critères diagnostiques du DSM 5 est présentée dans l'annexe 1

Les récurrences des troubles sont majoritairement dépressives (70 % des cas), avec un ratio de 2,5 épisodes dépressifs pour un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte (4).

La durée moyenne d'un épisode varie entre 4 et 13 mois, avec des épisodes maniaques généralement plus courts que les épisodes dépressifs (3).

Actuellement, il n'existe pas d'outil d'évaluation paraclinique pour le diagnostic des troubles bipolaires. Le diagnostic repose sur l'évaluation clinique et peut être long et complexe (5). Diagnostiqué trop tardivement, ce trouble aura des répercussions sociales, familiales et professionnelles sévères (6).

1.2.2 Épidémiologie

Le spectre global des troubles bipolaires atteint une prévalence de 2,4 % avec des chiffres de prévalence similaires aux États-Unis, en Europe et en Asie (7).

En France, la prévalence du trouble bipolaire (TB) est estimée autour de 1 % à 2,5 % dans les études en population générale. Cette prévalence est très certainement largement sous-évaluée (1).

Prévalence des différents types de trouble bipolaire

- Pour le trouble bipolaire de type I (présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte), la prévalence se situe autour de 0,6 % (7).
- Pour le trouble bipolaire de type II (présence d'au moins un épisode hypomaniaque associé à au moins un épisode dépressif majeur), la prévalence est de l'ordre de 0,4 %, selon les critères du DSM-IV-TR (8).
- Les formes subsyndromiques, également appelées trouble bipolaire NOS (« not otherwise specified »), correspondant aux patients présentant ou ayant présenté des symptômes maniaques et dépressifs sans pour autant appartenir au trouble bipolaire de type I ou II définis dans le DSM-IV-TR (8). Ces formes subsyndromiques ont une prévalence de 1,4 % (6).

Le trouble bipolaire concerne aussi bien les hommes que les femmes, quels que soient leur classe sociale et leur lieu de résidence (9).

Le trouble bipolaire apparaît chez l'adulte jeune avec un âge de début entre 17 et 40 ans. De manière plus précise, l'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire I, 20 ans pour le trouble bipolaire II et 22 ans pour les formes subsyndromiques (7).

Pour le dépistage, la population considérée comme étant à risque a donc de 15 à 25 ans (9).

Une forte composante génétique

La prévalence relativement uniforme dans différentes cultures, la tendance familiale et l'âge de déclenchement plus précoce que dans la dépression unipolaire (typiquement entre 15 et 30 ans) font penser à une forte composante génétique. Si l'un des parents souffre d'un trouble bipolaire, le risque qu'un des enfants en soit atteint est d'environ 20 %. Si le père et la mère ont un trouble bipolaire, ce risque monte à 50–60 % (10).

1.2.3 Les complications des troubles bipolaires

Les troubles bipolaires ont été classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (11) et restent associés à un taux important de suicide (11-19 %) (12).

► Le risque suicidaire

Cette pathologie grave présente un taux de mortalité deux fois plus élevé que celui de la population générale avec un risque suicidaire quinze fois plus élevé (6).

C'est la pathologie psychiatrique qui conduit le plus fréquemment aux tentatives de suicide.

Le ratio bipolaire/unipolaire étant d'environ un sur quatre, on peut estimer la prévalence du suicide des patients bipolaires à 15 %, soit environ 1 500 morts par an (13).

Selon les études :

- 25 à 60 % des patients bipolaires feront au moins une tentative de suicide dans leur vie ;
- parmi ces patients qui font une tentative de suicide, 4 % à 19 % des patients en décèderont (4, 14).

L'étude « Suicide et tentatives de suicide : état des lieux en France » de l'Institut de veille sanitaire a été publiée en 2011. Cette étude évalue les tentatives de suicide à partir des données nationales du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Elle a pour objectif de décrire les tentatives de suicide ayant entraîné une hospitalisation au cours des années 2004 à 2007 dans les établissements MCO (médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie) de France métropolitaine, ainsi que le risque de réadmission pour tentatives de suicide au cours des quatre années 2004-2007 (15).

Les taux standardisés des hospitalisations pour tentatives de suicide pour 10 000 habitants sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Taux standardisés des hospitalisations pour tentatives de suicide pour 10 000 habitants pour 2004-2007, d'après l'Institut de veille sanitaire, 2011 (15)

Année	2004	2005	2006	2007	2004-2007
Taux standardisé (total) des hospitalisations pour tentatives de suicide pour 10 000 habitants	16,8	16,6	15,8	18,4	16,9

Source : PMSI-MCO. Taux standardisé sur le sexe et l'âge par la méthode de standardisation directe. Population de référence : France 1999 (15).

Un ou plusieurs diagnostics psychiatriques ont été codés dans 65 % des séjours hospitaliers pour les tentatives de suicide, correspondant à 60 % des patients hospitalisés. Les diagnostics psychiatriques les plus fréquents étaient les troubles dépressifs (67 %), les troubles liés à l'utilisation de l'alcool (33 %) et les troubles anxieux (17 %).

À partir des diagnostics codés disponibles pour les 60 % de patients hospitalisés, les troubles bipolaires, la schizophrénie et les autres troubles psychotiques étaient présents chez respectivement 2 %, 1,5 % et 3 % des patients.

► Les autres complications des troubles bipolaires

Il convient d'ajouter à la mortalité suicidaire les décès par accident (les patients bipolaires en phase maniaque y sont plus exposés) ainsi que l'aggravation du pronostic d'autres maladies (en cas de comorbidité) et les accidents iatrogènes (9).

Dans leur revue de la littérature sur 331 000 cas rapportés (dont 2 500 patients bipolaires), Roshanaei-Moghddam et Katon établissent que les patients avec un trouble bipolaire ont une baisse significative de l'espérance de vie principalement due à des affections cardiovasculaires, par rapport à la population générale (16).

La morbidité des troubles bipolaires est très importante. Les patients bipolaires passent environ 20 % de leur vie dans des épisodes thymiques (6).

Les autres conséquences majeures du trouble bipolaire sont :

- une évolution plus sévère des troubles avec l'apparition de cycles rapides (plus de quatre épisodes par an) ;
- l'apparition de troubles associés :
 - tant psychiatriques dans 75 % des cas (abus, dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives illicites, troubles anxieux) ;
 - que de troubles somatiques (troubles cardiovasculaires, diabète, etc.)
- des actes médico-légaux liés à la désinhibition psycho-comportementale survenant au cours de certains épisodes bipolaires ;
- une désinsertion, familiale, professionnelle et sociale (6, 7).

1.2.4 Le retard au diagnostic : une perte de chance pour le patient

Il existe un consensus international sur les erreurs et le retard au diagnostic des troubles bipolaires. En pratique médicale, le trouble bipolaire est très certainement sous-diagnostiqué, le taux d'erreur de diagnostic est estimé entre 30 % et 69 % en Europe (70 % en Espagne) et aux États-Unis (5, 17).

Il peut s'écouler de 8 à 10 ans entre le premier épisode thymique majeur (dépressif, hypomaniaque, maniaque ou mixte) et le diagnostic correct de troubles bipolaires associé à la prescription d'un régulateur de l'humeur (6, 18-20).

Les conséquences d'un retard de diagnostic sont sévères. Une reconnaissance tardive du trouble bipolaire favorise les risques associés à la maladie comme le suicide, les hospitalisations, les conséquences désastreuses sur le plan socio-économique (perte du travail, difficultés financières), ou les comorbidités médicales. Progressivement, le trouble bipolaire amène l'individu à se déconnecter de sa vie sociale, familiale et professionnelle (21).

► Les motifs de ce retard au diagnostic

De nombreux auteurs insistent sur la complexité du trouble bipolaire pour expliquer le retard au diagnostic.

Au stade initial des troubles bipolaires : une présentation clinique peu définie

Selon Conus *et al.* en 2008, les classifications actuelles proposent des catégories compatibles avec des troubles bien constitués, alors que l'on remarque qu'au début d'un trouble bipolaire, la présentation clinique est souvent moins clairement définie et ne correspond à aucune de ces catégories (22).

D'après Hättenschwiler *et al.* en 2009, la maladie bipolaire commence avant la 20^e année chez 40 % à 60 % des patients, et même avant la 12^e année chez 10 % à 20 % des patients. En moyenne, les premiers symptômes se manifestent à 15 ans environ. La pose du diagnostic est souvent compliquée chez les adolescents du fait que leurs variations d'humeur sont considérées comme normales à la puberté. C'est la raison pour laquelle dix années en moyenne s'écoulent avant que cette maladie soit reconnue et qu'un traitement adéquat soit mis en route (10).

L'épisode dépressif est la manifestation initiale la plus fréquente des troubles bipolaires

Le diagnostic des troubles bipolaires est l'un des plus difficiles dans la mesure où les symptômes peuvent être polymorphes, voire confondus avec ceux de la dépression unipolaire lorsque le patient est dans une phase dépressive, surtout lorsqu'il s'agit du premier épisode (1).

Une explication du retard au diagnostic est que la dépression est la manifestation initiale la plus fréquente des troubles bipolaires, et les patients passent environ trois fois plus de temps en phase dépressive qu'en phase maniaque. Face à un patient déprimé, il est difficile de savoir s'il souffre d'un trouble dépressif unipolaire ou s'il va par la suite développer un trouble bipolaire (22).

Alors que le diagnostic de trouble bipolaire est facile à poser en présence d'une manie, la situation est plus complexe face à une dépression. Environ 25 % des patients dépressifs diagnostiqués comme unipolaires développent dans les neuf ans qui suivent une phase hypomaniaque ou maniaque. Il n'y a malheureusement aucun critère bien établi permettant de faire la distinction entre dépression unipolaire et bipolaire (10).

La variabilité de la présentation clinique

L'expression clinique variée du trouble bipolaire et son évolution, marquée par des épisodes aigus et des périodes intercritiques, rendent le diagnostic particulièrement difficile (13).

Selon Conus *et al.* (22) en 2008, l'une des causes importantes de retard dans le traitement des troubles bipolaires réside dans le fait que les états maniaques restent souvent non diagnostiqués durant les phases initiales du trouble, ceci pour plusieurs raisons :

- la présentation est souvent atypique chez l'adolescent et le jeune adulte (épisodes mixtes, irritabilité, excès d'énergie et fuite des idées plutôt qu'euphorie et idées de grandeur) ;
- la présence fréquente et simultanée de symptômes psychotiques induit un risque important de confusion avec la schizophrénie ;
- les troubles du comportement conduisent à la confusion avec les troubles de la personnalité ;
- le taux élevé de comorbidité (avant tout abus de substances) complique souvent la présentation ;
- la manie est souvent vécue comme agréable et ne motive pas les patients à demander de l'aide.

Les symptômes psychotiques font souvent poser le faux diagnostic de schizophrénie (10).

Un diagnostic précoce de ces troubles qui présentent de nombreux masques trompeurs constitue donc un enjeu pronostique majeur du trouble bipolaire. Ceci permet la mise en œuvre de thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses spécifiques, afin d'obtenir un effet préventif des récurrences, le plus rapidement possible (5).

1.2.5 Impact économique des troubles bipolaires

Pour l'OMS, en 2001, les troubles bipolaires se situent au septième rang des causes mondiales de handicap des maladies non mortelles, comparables à celui de la schizophrénie (23). Au-delà de l'impact individuel, il semble que le retentissement économique de ces troubles, soit également important (24).

Une étude anglaise de revue systématique de Fajutrao *et al.* en 2009 a analysé les données épidémiologiques et économiques de différentes études observationnelles portant sur les troubles bipolaires provenant du Royaume Uni, de l'Allemagne, de l'Italie, d'Espagne, de la France et de la Suède (17).

Selon cette publication la prévalence des troubles bipolaires est environ de 1 %. Plus de 75 % des patients présentaient au moins une comorbidité définie selon le DSM IV, généralement des troubles anxieux (16-70 %), un alcoolisme ou un abus de substances psychoactives illicites (21-34 %). Le pourcentage de tentatives de suicide variait entre 21 % et 54 %.

Au Royaume Uni, la fréquence estimée de mort prématurée des patients ayant un trouble bipolaire de type I était de 18 %.

En Allemagne, 70 % des patients étaient au chômage et 72 % d'entre eux recevaient une pension d'invalidité. En Italie, 63 % à 67 % des patients étaient au chômage.

Au Royaume Uni en 1999-2000, le coût annuel du chômage et du suicide était respectivement de 1 510 millions de livres sterling et de 179 millions de livres sterling. Au Royaume Uni l'estimation du coût national pour les troubles bipolaires, dont les hospitalisations pour les épisodes aigus constituaient la plus grande part, était de 4,59 milliards de livres sterling.

Selon les auteurs, deux études françaises en 2002 et 2003 ont évalué le coût direct médical pour les épisodes maniaques incluant les coûts liés aux hospitalisations. Sans prendre en compte la méthode utilisée par ces études, les coûts rapportés liés aux hospitalisations variaient entre 2,75 et 4,59 milliards de livres sterling (17).

Malgré le peu d'études économiques disponibles, le coût associé au trouble bipolaire est élevé et représente environ 75 % de celui de la schizophrénie (25).

L'impact économique des traitements régulateurs de l'humeur est majeur. Cependant, seuls 25 % des patients bipolaires reçoivent un traitement adéquat (26).

1.2.6 État des lieux sur les pratiques

La prévalence du trouble bipolaire en médecine générale a été évaluée, en France, avec le Mood Disorder Questionnaire (MDQ) (27).

Ce questionnaire a été introduit par Hirschfeld et al. dans une enquête menée en France auprès de plus de 9 000 patients consultant en cabinet de médecine générale. Les résultats de cette enquête suggèrent que la prévalence des troubles bipolaires, définie par le Mood Disorder Questionnaire, est au moins de 3,7 % (19).

La prévalence des troubles bipolaires atteint 15 % en consultation spécialisée, avec des taux sensiblement comparables selon le type d'activité privée ou publique (9).

► Les centres experts

En France, face aux trois constats alarmant concernant la prise en charge des troubles bipolaires : retard au diagnostic, faible coordination des divers acteurs du soin et faible adéquation entre les recommandations et la pratique courante, sous l'égide de la fondation fondaMental2, un réseau national de centres experts troubles bipolaires a été créé. Il s'agit de structures de soins spécialisées, mises au service des professionnels de la santé pour une aide au dépistage, au diagnostic, et à la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires (28, 29).

► Enquêtes de pratiques

Les enquêtes de pratique portent essentiellement sur la prise en charge thérapeutique des troubles bipolaires.

L'enquête MONTRA a été réalisée sur le territoire métropolitain entre 2010 et 2011 auprès de 439 psychiatres (13). Son objectif était de décrire les conditions de prise en charge de patients souffrant d'un trouble bipolaire (TB) en situation habituelle de pratique clinique. 2 529 dossiers de patients ont été analysés (âge moyen : 47 ans ; femmes : 58 % ; TB type I : 56 % ; TB type II : 40 %). La symptomatologie des patients a été étudiée dans cette enquête.

Les patients ambulatoires (87 %, n = 2 210) étaient pour la plupart en phase euthymique ou en phase intercurrente avec des symptômes résiduels le plus souvent dépressifs (respectivement, 24 % et 30 % des patients). Les patients hospitalisés (13 %, n = 319) étaient tous symptomatiques et présentaient un épisode thymique aigu maniaque (25 %) ou dépressif (27 %), ou bien étaient en phase intercurrente avec des symptômes résiduels le plus souvent dépressifs (25 %). Dans cette enquête, la présentation clinique des patients symptomatiques est dominée par une polarité dépressive des symptômes (13).

L'étude TEMPPO observationnelle, a été réalisée sur le territoire de la France métropolitaine en 2009 auprès d'un échantillon aléatoire de 135 psychiatres (30). Elle a permis d'observer les modalités de prise en charge thérapeutique d'une population de 619 patients ambulatoires souffrant de troubles bipolaires de type I ou II (critères du DSM-IV). Les patients suivis bénéficiaient tous d'un

² Se référer au site http://www.fondation-fondamental.org/page_dyn.php?lang=FR&page_id=MDAwMDAwMDAzNA==

traitement pharmacologique. La prescription comportait au moins un thymorégulateur ou un antipsychotique (71 % antipsychotique atypique) dans respectivement 78 % et 56 % des cas.

Dans cette étude, la prescription d'antidépresseurs était celle qui différait le plus des recommandations de bonnes pratiques de prescription. Elle était fréquente en phase mixte (63 %), particulièrement en monothérapie dans 5 % des cas, et retrouvée chez 48 % des patients en phase euthyrique, 12 % des patients en phase maniaque et 29 % des patients en phase hypomaniaque (30).

1.3 Enjeux

Les points d'améliorations des pratiques attendus en termes de qualité et de sécurité des soins sont les suivants :

- Réduire le délai du diagnostic d'un trouble bipolaire.
- Prévenir ainsi les complications des troubles bipolaires dont le risque suicidaire.

2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter

2.1 Données disponibles (états des lieux documentaire)

2.1.1 Littérature de haut niveau de preuve

Une recherche documentaire exploratoire a été conduite au travers de l'interrogation des bases de données *Medline* et *Cochrane Library* et des sites Internet des organismes réalisant des recommandations de bonne pratique. Cette recherche a été limitée aux recommandations, métaanalyses et revues systématiques publiées depuis 2003.

Les mots-clés spécifiques à la pathologie sont les suivants : trouble(s) bipolaire(s), bipolarité, *bipolar disorder*.

Cette première recherche n'est pas exhaustive ; elle devra être précisée lors du démarrage du projet.

- Guidelines (dont recommandations et guides de bonne pratique) : de l'ordre de 150 références.
- Revues systématiques et métaanalyses : de l'ordre de 120 références.

► **Recommandations de bonne pratique**

9 sur 10 des recommandations de bonne pratique internationales publiées depuis 2003 traitent du diagnostic des troubles bipolaires. Une sélection de ces recommandations est présentée dans l'annexe 3.

Une recommandation française formalisée d'experts a été rédigée par l'Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie en 2010 sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire (31).

► **Méta-analyses et revues systématiques**

Les 31 métaanalyses *Cochrane* sélectionnées depuis 2007 couvrent le champ quasi exclusivement de la prise en charge thérapeutique. Une revue *Cochrane* en 2007 concerne la reconnaissance des signes du diagnostic de la récurrence (32).

Une seule revue de la littérature de Weber-Rouget et Aubry en 2009 traite du dépistage des troubles bipolaires (33).

Une sélection des métaanalyses et des revues systématiques disponibles depuis 2007 est présentée dans l'annexe 3.

► Autres travaux de la HAS sur ce thème

Sont également disponibles sur les troubles bipolaires :

- un guide médecin « Troubles bipolaires » relatif à l'affection de longue durée a été publié par la HAS en 2009 (34) ;
- la liste des actes et prestations a été actualisée en 2014 (35) ;
- un guide patient publié en 2010 « Vivre avec un trouble bipolaire » (36) ;
- une conférence de consensus de la Fédération française de psychiatrie et de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) : « La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus, 19 et 20 octobre 2000 » (37).

Sont également disponibles sur le thème de l'épisode dépressif :

- une recommandation de bonne pratique de la HAS à paraître en 2014 : « Manifestations dépressives à l'adolescence : repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours » (38) ;
- des recommandations pour la pratique clinique de la HAS de 2007 : « Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte » (39) ;
- des recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES de 2002 : « Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire » (40).

► Autres travaux en lien avec le thème

- Des recommandations du Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNQSP) qui ont reçu le label de la HAS en 2011 « Améliorer les échanges d'informations. Quelles sont les informations utiles au MG que le psychiatre doit lui transmettre après un premier adressage d'un patient adulte présentant un trouble mental avéré ou une souffrance psychique. Recommandation de bonne pratique sur le thème de la coopération psychiatres-médecins généralistes » (41).

2.2 Délimitation du thème

► Objectifs des recommandations

- Améliorer le repérage des patients souffrant d'un trouble bipolaire en premier recours.
- Améliorer par un repérage précoce la prévention des complications des troubles bipolaires.

► Questions retenues

1. Repérer un trouble bipolaire

1.1 Définitions

1.2 Les formes cliniques des troubles bipolaires à l'adolescence et à l'âge adulte

1.3 Les populations de patients à risque

- 1.3.1 Comment identifier un trouble bipolaire chez un patient ayant un épisode dépressif
- 1.3.2 Les patients à risque suicidaire
- 1.3.3 Les antécédents des patients (*post partum*, traumatisme dans l'enfance, etc.), les antécédents familiaux (évoquant un trouble bipolaire, tentatives de suicide, etc.)
- 1.4 Outils de repérage

2. Diagnostic

2.1 Outils de diagnostic (dont outils génétiques)

2.2 Diagnostic différentiel [les autres troubles de l'humeur (trouble unipolaire, trouble cyclothymique³), les troubles de la personnalité (trouble *borderline*⁴, trouble paranoïaque⁵), les troubles

³ Le trouble cyclothymique est défini comme une instabilité persistante de l'humeur comportant de nombreuses dépressions et de nombreuses périodes d'exaltation légère (hypomanie) mais dont aucune n'est suffisamment sévère ou pro-

schizophréniques (schizophrénie dysthymique⁶) ou autres troubles délirants, les pathologies somatiques, les prises de médicaments et de substances psychoactives illicites].

2.3 Evaluer la sévérité du trouble bipolaire dont le risque suicidaire

2.3 Patients concernés par le thème

Les patients adultes et les adolescents susceptibles d'avoir un trouble bipolaire.

Sont exclus du thème traité :

- le bilan initial des troubles bipolaires (cette question est traitée dans le guide médecin : « Troubles bipolaires » relatif à l'affection de longue durée (34)) ;
- la prise en charge thérapeutique des troubles bipolaires ;
- la prise en charge des urgences médico-légales associées aux troubles bipolaires ;
- les épisodes dépressifs caractérisés, et leurs complications (chronicité, récurrence, symptômes résiduels, formes résistantes) ;
- les psychoses (la schizophrénie, etc.).

2.4 Professionnels concernés par le thème

Cette fiche mémo est principalement destinée aux médecins de premier recours : les médecins généralistes.

Elle s'adresse également aux autres professionnels de santé impliqués dans le parcours de santé des personnes adultes et des adolescents ayant un trouble bipolaire, notamment : psychiatres, pédopsychiatres, psychologues, gériatres, médecins addictologues, neurologues, médecins d'autres spécialités.

Bien que ce document ne détaille pas leurs pratiques spécifiques, cette fiche mémo peut également être utile aux autres professionnels de santé et travailleurs sociaux concernés par le thème (médecins du travail, médecins scolaires, infirmiers, assistantes sociales).

longée pour justifier un diagnostic de trouble affectif bipolaire ou de trouble dépressif récurrent (selon la définition de la Classification CIM-10 (42)) http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#.

⁴ Le trouble borderline est un trouble de la personnalité qui, par définition, se caractérise par sa permanence, alors qu'il existe des intervalles libres dans les troubles bipolaires. Les troubles de personnalité borderline sont entre autres caractérisés par des fluctuations rapides de l'humeur (selon la définition de la Classification CIM-10 (42)) http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#.

⁵ Le trouble de la personnalité paranoïaque est caractérisé par une sensibilité excessive aux rebuffades, un refus de pardonner les insultes, un caractère soupçonneux, une tendance à fausser les événements en interprétant les actions impartiales ou amicales d'autrui comme hostiles ou méprisantes, une suspicion répétée, sans justification, en ce qui concerne la fidélité de son conjoint ou partenaire sexuel et un sens tenace et agressif de ses propres droits. Il peut exister une tendance à une surévaluation de sa propre importance et souvent une référence excessive à sa propre personne (selon la définition de la Classification CIM-10 (42)) http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#.

⁶ Trouble schizo-affectif (schizophrénie dysthymique) : troubles épisodiques dans lesquels des symptômes affectifs (maniaques, dépressifs) et des symptômes schizophréniques sont conjointement au premier plan de la symptomatologie mais ne justifient pas un diagnostic de schizophrénie ni d'épisode dépressif ou maniaque (selon la définition de la Classification CIM-10 (42)) http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#.

3. Modalités de réalisation

3.1 Modalités de mise en œuvre

La HAS est promoteur de ce projet.

3.2 Méthode de travail envisagée

Il existe des recommandations internationales et françaises mais aucune métaanalyse *Cochrane* récente sur le thème du diagnostic des troubles bipolaires n'a été identifiée.

Les travaux élaborés seront réalisés selon la méthode « Fiche mémo ».

► La méthode proposée consiste en :

- un travail d'analyse critique de la littérature par le chef de projet qui propose une version initiale de la fiche mémo ;
- un groupe de travail qui rédige les messages proposés en les contextualisant dans la pratique ;
- une phase de demande d'avis officiel des parties prenantes concernées à l'aide d'un questionnaire ;
- une deuxième réunion du groupe de travail qui prend en compte l'avis des parties prenantes ;
- une finalisation des documents par le service de la HAS ;
- une phase de validation par les instances de la HAS.

3.3 Composition qualitative et quantitative des groupes

Les groupes d'experts seront constitués en faisant appel aux organismes professionnels et associations de patients.

► Groupe de travail

- 3 médecins généralistes ;
- 2 psychiatres ;
- 1 pédopsychiatre ;
- 1 médecin généraliste addictologue ;
- 1 psychologue psychothérapeute ;
- 1 médecin du travail ;
- 1 médecin scolaire ;
- 1 généticien ;
- 3 représentants d'association de patient ou d'utilisateur.

► Parties prenantes concernées :

- Association ARGOS 2001 ;
- Association France Dépression ;
- Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) ;
- Association française de promotion de la santé scolaire et universitaire (Afpssu) ;
- Collège de médecine générale (CMG) ;
- Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNQSP) ;
- Fédération nationale des associations d'utilisateurs en psychiatrie (Fnapsy) ;
- Fédération française d'addictologie (FFA) ;
- Fédération des centres médico-psycho-pédagogiques (FCMPP) ;
- Fédération française de génétique humaine (FFGH) ;
- Fédération française de psychiatrie (FFP) ;

- Fédération des malades et handicapés (FMH) ;
- Fondation fondaMental ;
- Société française de pédiatrie (SFP) ;
- Société française de psychologie (SFP) ;
- Société française de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et disciplines associées (SFPEADA) ;
- Société française de médecine du travail (SFMT).

3.4 Productions prévues, outils d'implémentation et mesures d'impact envisagés

► Productions prévues

- Rapport d'élaboration
- Fiche(s) mémo.

► Communication et diffusion

Les documents seront mis en ligne sur le site Internet de la HAS. Des actions de presse pourront être envisagées.

3.5 Calendrier prévisionnel

- Avis de la Commission Recommandations de bonne pratique de la HAS sur la note de cadrage : mars 2014
- Avis du Collège de la HAS sur la note de cadrage : avril 2014
- Revue de la littérature : avril 2014 à juin 2014
- 1ère réunion du groupe de travail : juin 2014
- Phase de demande d'avis des parties prenantes : juillet 2014
- 2e réunion du groupe de travail : septembre 2014
- Rédaction finale des recommandations : septembre 2014
- Validation par les instances de la HAS : octobre - novembre 2014
- Diffusion : novembre 2014.

4. Validation

4.1 Avis de la Commission Recommandations de bonne pratique de la HAS

Lors de la délibération du 25 mars 2014, la Commission Recommandations de bonne pratique a donné un avis favorable à la note de cadrage avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

4.2 Avis du Collège de la HAS

Lors de la délibération du 24 avril 2014, le Collège de la HAS a donné un avis favorable à la note de cadrage.

Annexe 1. Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire

► Selon le DSM-5 (Traduction non validée)

DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire de type I
A. Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.
B. L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.
L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.
DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire de type II
A. Les critères (A à F) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.
B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
C. L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.
Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une détérioration des activités sociales, du fonctionnement professionnel, ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

Episode maniaque

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode maniaque
A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.
B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituer un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur. • Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil). • Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment. • Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent. • Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des <i>stimuli</i> extérieurs sans importance ou insignifiants). • Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice. • Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables). • Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.

During the period of mood disturbance and increased energy and activity, three (or more) of the following symptoms (four if the mood is only irritable) have persisted, represent a noticeable change from usual behavior, and have been present to a significant degree

Episode hypomaniaque

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif.

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des *stimuli* extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament).

Les critères A à F constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

Épisode dépressif majeur

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur d'un trouble bipolaire

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (*ou épisode dépressif caractérisé*). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

► Selon la CIM-10

CIM 10. Critères diagnostiques
<p>Troubles de l'humeur [affectifs] (F30-F39)</p> <p>Ce groupe réunit les troubles dans lesquels la perturbation fondamentale est un changement des affects ou de l'humeur, dans le sens d'une dépression (avec ou sans anxiété associée) ou d'une élation. Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité, et la plupart des autres symptômes sont soit secondaires à ces changements de l'humeur et de l'activité, soit facilement compréhensibles dans leur contexte. La plupart de ces troubles ont tendance à être récurrents et la survenue des épisodes individuels peut souvent être mise en relation avec des situations ou des événements stressants.</p>
<p>Épisode maniaque</p> <p>Toutes les subdivisions de cette catégorie s'appliquent exclusivement à un épisode isolé. Un épisode hypomaniaque ou maniaque survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs épisodes affectifs dans le passé (dépressif, hypomaniaque, maniaque, ou mixte) doit conduire à un diagnostic de trouble affectif bipolaire.</p>
CIM 10. Critères diagnostiques
<p>F30.0 Hypomanie</p> <p>Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associé habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Il existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil ; ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.</p>
<p>F30.1 Manie sans symptômes psychotiques</p> <p>Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet, pouvant aller d'une jovialité insouciant à une agitation pratiquement incontrôlable.</p> <p>Cette élation s'accompagne d'une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une réduction du besoin de sommeil. L'attention ne peut être soutenue et il existe souvent une distractibilité importante. Le sujet présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités. La levée des inhibitions sociales normales peut entraîner des conduites imprudentes, déraisonnables, inappropriées ou déplacées.</p>
<p>F30.2 Manie avec symptômes psychotiques</p> <p>Présence, associée au tableau clinique décrit en F30.1, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement. Sont différenciées : manie avec symptômes psychotiques : congruents à l'humeur, non congruents à l'humeur, stupeur maniaque.</p>
<p>F31 Trouble affectif bipolaire</p> <p>Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires (F31.8). Comprend : maladie, psychose, réaction maniaco-dépressive. À l'exclusion de : cyclothymie (F34.0).</p>
<p>F31.0 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque</p> <p>Le sujet est actuellement hypomaniaque, et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).</p>
<p>F31.1 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques</p> <p>Le sujet est actuellement maniaque, sans symptômes psychotiques (comme sous F30.1), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).</p>

CIM 10. Critères diagnostiques
<p>F31.4 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère sans symptômes psychotiques (F32.2), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.</p>
<p>F31.5 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère avec symptômes psychotiques (F32.3), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.</p>
<p>F31.6 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel mixte Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte bien documenté, et l'épisode actuel est caractérisé soit par la présence simultanée de symptômes maniaques et dépressifs, soit par une alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs. À l'exclusion de : épisode affectif mixte isolé (F38.0).</p>
<p>F31.7 Trouble affectif bipolaire, actuellement en rémission Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté, et au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte), mais sans aucune perturbation significative de l'humeur, ni actuellement, ni au cours des derniers mois. Les rémissions sous traitement prophylactique doivent être classées ici.</p>
<p>F31.8 Autres troubles affectifs bipolaires Épisodes maniaques récurrents Trouble bipolaire II</p>
<p>F32 Épisodes dépressifs Dans les épisodes typiques de chacun des trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère, le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime. On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit. Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères. L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits « somatiques », par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido. Le nombre et la sévérité des symptômes permettent de déterminer trois degrés de sévérité d'un épisode dépressif : léger, moyen et sévère. Comprend : épisodes isolés de : dépression : psychogène, réactionnelle, réaction dépressive. À l'exclusion de : associés à un trouble des conduites en F91. (F92.0) trouble (de) : adaptation (F43.2), dépressif récurrent (F33.-).</p>
<p>F32.0 Épisode dépressif léger Au moins deux ou trois des symptômes cités plus haut sont habituellement présents. Ces symptômes s'accompagnent généralement d'un sentiment de détresse, mais le sujet reste, le plus souvent, capable de poursuivre la plupart de ses activités.</p>
<p>F32.1 Épisode dépressif moyen Au moins quatre des symptômes cités plus haut sont habituellement présents et le sujet éprouve des difficultés considérables à poursuivre ses activités usuelles.</p>
<p>F32.2 Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques Épisode dépressif dans lequel plusieurs des symptômes dépressifs mentionnés ci-dessus, concernant typiquement une perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité, sont marqués et pénibles. Les idées et les gestes suicidaires sont fréquents et plusieurs symptômes « somatiques » sont habituellement présents.</p>

CIM 10. Critères diagnostiques

Dépression : épisode isolé sans symptômes psychotiques

- agitée, épisode isolé sans symptômes psychotiques
- majeure, épisode isolé sans symptômes psychotiques
- vitale, épisode isolé sans symptômes psychotiques.

F32.3 Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques

Épisode dépressif correspondant à la description d'un épisode dépressif sévère (F32.2) mais s'accompagnant, par ailleurs, d'hallucinations, d'idées délirantes, ou d'un ralentissement psychomoteur ou d'une stupeur d'une gravité telle que les activités sociales habituelles sont impossibles ; il peut exister un danger vital en raison d'un suicide, d'une déshydratation ou d'une dénutrition. Les hallucinations et les idées délirantes peuvent être congruentes ou non congruentes à l'humeur. Sont différenciés des épisodes isolés de dépression : majeure avec symptômes psychotiques, psychotique ; psychose dépressive : psychogène, réactionnelle.

F33 Trouble dépressif récurrent

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs correspondant à la description d'un tel épisode (F32.-), en l'absence de tout antécédent d'épisodes indépendants d'exaltation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie (manie). Le trouble peut toutefois comporter de brefs épisodes caractérisés par une légère élévation de l'humeur et une augmentation de l'activité (hypomanie), succédant immédiatement à un épisode dépressif, et parfois déclenchés par un traitement antidépresseur.

Les formes graves du trouble dépressif récurrent (F33.2 et F33.3) présentent de nombreux points communs avec des concepts antérieurs comme ceux de dépression maniaco-dépressive, de mélancolie, de dépression vitale et de dépression endogène. Le premier épisode peut survenir à n'importe quel âge, de l'enfance à la vieillesse, le début peut être aigu ou insidieux et la durée peut varier de quelques semaines à de nombreux mois. Le risque de survenue d'un épisode maniaque ne peut jamais être complètement écarté chez un patient présentant un trouble dépressif récurrent, quel que soit le nombre d'épisodes dépressifs déjà survenus. Si un tel épisode maniaque se produit, le diagnostic doit être changé pour celui de trouble affectif bipolaire (F31.-).

F34 Troubles de l'humeur [affectifs] persistants

Troubles de l'humeur persistants et habituellement fluctuants, dans lesquels la plupart des épisodes individuels ne sont pas suffisamment sévères pour justifier un diagnostic d'épisode hypomaniaque ou d'épisode dépressif léger. Toutefois, étant donné qu'ils persistent pendant des années et parfois pendant la plus grande partie de la vie adulte du sujet, ils entraînent une souffrance et une incapacité considérables. Dans certains cas, des épisodes maniaques ou dépressifs récurrents ou isolés peuvent se surajouter à un état affectif persistant.

Annexe 2. Le questionnaire de trouble de l'humeur

1 Est-ce qu'il y a déjà eu une période au cours de laquelle vous n'étiez pas vraiment vous-même et...	OUI	NON
...vous vous sentiez tellement bien ou accéléré(e), au point que d'autres personnes pensaient que vous n'étiez pas dans votre état habituel ou que le fait d'être tellement accéléré(e) vous attira des ennuis ?		
...vous vous sentiez tellement irritable que vous avez insulté des gens ou que vous avez déclenché des bagarres ou des disputes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous vous sentiez beaucoup plus sûr(e) de vous que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous dormiez beaucoup moins que d'habitude et vous trouviez que cela ne vous manquait pas vraiment ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous étiez beaucoup plus loquace ou parliez plus vite que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...les pensées défilaient rapidement dans votre tête ou vous ne pouviez pas ralentir le cours de votre pensée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous étiez si facilement distrait(e) par tout ce qui se passait autour de vous, au point d'avoir de la peine à vous concentrer ou à rester sur une idée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous aviez beaucoup plus d'énergie que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous étiez beaucoup plus actif(ve) ou faisiez bien plus de choses que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous étiez beaucoup plus sociable ou ouvert(e) que d'habitude, par exemple, vous téléphoniez à des amis au milieu de la nuit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous étiez beaucoup plus intéressé(e) par la sexualité que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...vous faisiez des choses inhabituelles pour vous ou que d'autres personnes auraient pu considérer comme excessives, stupides ou risquées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...les dépenses que vous avez faites ont causé des problèmes à vous ou à votre famille ?		

2 Si vous avez coché « oui » à plus d'une question ci-dessus, plusieurs d'entre elles sont-elles survenues au cours de la même période. *Merci de n'entourer qu'une seule réponse.*

OUI NON

3 À quel point ceci vous a-t-il causé des problèmes – comme être dans l'incapacité de travailler ; avoir des problèmes familiaux, financiers ou légaux ; vous impliquer dans des disputes ou des bagarres ? *Merci de n'entourer qu'une seule réponse.*

Aucun problème	Problème mineur	Problème modéré	Problème sévère
----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Interprétation :

Le questionnaire est positif :

- ☹ Si 7 symptômes positifs ou plus sont cochés.
- ☹ Et sont survenus au cours de la même période.
- ☹ Et ont causé des problèmes modérés ou sévères.

Source : Weber Rouget B, Gervasoni N, Dubuis V, Gex-Fabry M, Bondolfi G, Aubry JM. Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). J Affect Disord 2005;88(1):103-8 (27)

Annexe 3. Recherche préliminaire de recommandations, de méta-analyses et revues systématiques

Recherche préliminaire de recommandations	Champ
<p>2013 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, International Society for Bipolar Disorders</p> <p><i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 (43)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique
<p>2011 Ministry of Health, Singapore</p> <p><i>Ministry of Health clinical practice guidelines: bipolar disorder (44)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique
<p>2010 Department of Veterans Affairs, Department of Defense</p> <p><i>VA/DoD clinical practice guideline for management of bipolar disorder in adults (45)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique
<p>2010 World Federation of Societies of Biological Psychiatry</p> <p><i>The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression (46)</i></p>	Prise en charge thérapeutique
<p>2009 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, International Society for Bipolar Disorders</p> <p><i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 (47)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique
<p>2009 Malhi <i>et al.</i></p> <p><i>Clinical practice recommendations for bipolar disorder (48)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique
<p>2006 National Collaborating Centre for Mental Health</p> <p><i>Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38 (49)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique
<p>2005 Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p><i>Bipolar affective disorder. A national clinical guideline (50)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique
<p>2004 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</p> <p><i>Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder (51)</i></p>	Diagnostic et prise en charge thérapeutique

Recherche préliminaire de méta-analyses et revues systématiques

The role of disturbed sleep in the early recognition of bipolar disorder: a systematic review. Ritter PS, Marx C, Bauer M, Leopold K, Pfennig A. *Bipolar Disord* 2011;13(3):227-37 (52)

Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. *J Affect Disord* 2010;126(1-2):1-13 (53)

Dépistage des troubles bipolaires : une revue de la littérature. Weber-Rouget B, Aubry JM. *L'Encéphale* 2009;35(6):570-6 (33)

Meta-analyses of agreement between diagnoses made from clinical evaluations and standardized diagnostic interviews. Rettew DC, Lynch AD, Achenbach TM, Dumenci L, Ivanova MY. *Int J Methods Psychiatr Res* 2009;18(3):169-84 (54)

Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. Morriss R, Faizal MA, Jones AP, Williamson PR, Bolton CA, McCarthy JP. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 1:CD004854 (32)

Do personality traits predict first onset in depressive and bipolar disorder? Christensen MV, Kessing LV. *Nord J Psychiatry* 2006;60(2):79-88 (55)

Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):225-31 (56)

Références

1. Hamon M. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire. Recommandations formalisées d'experts (RFE) [éditorial]. *L'Encéphale* 2010;36(Suppl 4):S77-S8.
2. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Arlington: APA; 2013.
3. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, *et al*. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2):217-24.
4. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
5. Bellivier F. Troubles bipolaires [dossier]. Dépistage précoce : rechercher les indices de bipolarité. *Concours Méd* 2011;133(7):531-2.
6. Sportiche S, Nieto I, Lépine JP. Troubles bipolaires [dossier]. Les données épidémiologiques et médico-économiques. *Concours Méd* 2011;133(7):520-2.
7. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, *et al*. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241-51.
8. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Texte révisé. Paris: Masson; 2003.
9. Rouillon F. Epidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd Psychol* 2009;167(10):793-5.
10. Hättenschwiler J, Höck P, Luther R, Modestin J, Seifritz E. Troubles bipolaires : diagnostic. *Forum Méd Suisse* 2009;9(42):750-4.
11. Lopez AD, Murray CJL. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998;4(11):1241-3.
12. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
13. Llorca PM, Camus V, Courtet P, Gourion D, Lukasiewicz M, Coulomb S. Caractéristiques et modalités de prise en charge des patients présentant un trouble bipolaire en France : enquête MONTRA. *L'Encéphale* 2013;39(3):212-23.
14. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord* 2010;12(1):1-9.
15. Institut de veille sanitaire, Chan-Chee C, Jezewski-Serra D. Hospitalisations pour tentatives de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine. Analyse du PMSI-MCO. *BEH* 2011(47-48):492-6.
16. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60(2):147-56.
17. Fajutrao L, Locklear J, Priaulx J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:3.
18. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31(4):281-94.
19. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):161-74.
20. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, López-Castromán J, Fernandez del Moral AL, Jimenez-Arriero MA, *et al*. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(6):473-80.
21. Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M, Souery D. Le trouble bipolaire : une affection bien complexe... *Rev Méd Liège* 2012;67(5-6):366-73.
22. Conus P, Berger G, Theodoridou A, Schneider R, Umbricht D, Michaelis-Conus K, *et al*. Intervention précoce dans les troubles bipolaires. *Forum Méd Suisse* 2008;8(17):316-9.
23. Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001. La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs. Genève: OMS; 2001. http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_fr.pdf
24. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
25. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness: 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(5):213-9.
26. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry* 2002;180(3):227-33.
27. Weber Rouget B, Gervasoni N, Dubuis V, Gex-Fabry M, Bondolfi G, Aubry JM. Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *J Affect Disord* 2005;88(1):103-8.
28. Henry C, Etain B, Leboyer M. Troubles bipolaires [dossier]. Les centres experts : un dispositif innovant

ouvrant la voie vers une médecine personnalisée. *Concours Méd* 2011;133(7):522-4.

29. Henry C, Etain B, Mathieu F, Raust A, Vibert JF, Scott J, *et al.* A French network of bipolar expert centres: a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord* 2011;131(1-3):358-63.

30. Nuss P, de Carvalho W, Blin P, Arnaud R, Filipovics A, Loze JY, *et al.* Pratiques thérapeutiques dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires en France. Etude TEMPPO. *L'Encéphale* 2012;38(1):75-85.

31. Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, *et al.* Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : résultats. Recommandations formalisées d'experts (RFE). *L'Encéphale* 2010;36(Suppl 4):S86-102.

32. Morriss R, Faizal MA, Jones AP, Williamson PR, Bolton CA, McCarthy JP. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 1:CD004854.

33. Weber-Rouget B, Aubry JM. Dépistage des troubles bipolaires : une revue de la littérature. *L'Encéphale* 2009;35(6):570-6.

34. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23_gm_troubles_bipolaires_web.pdf

35. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires. Liste des actes et prestations. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23_lap_troubles_bipolaires_web.pdf

36. Haute Autorité de Santé. La prise en charge d'un trouble bipolaire. Vivre avec un trouble bipolaire. Guide patient. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_23_gp_troublebipolaire_web.pdf

37. Fédération française de psychiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus, 19 et 20 octobre 2000. Amphithéâtre Charcot - Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris. Texte des recommandations. Paris: ANAES; 2000.

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suicilong.pdf>

38. Haute Autorité de Santé. Manifestations dépressives à l'adolescence : repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours. Recommandation de bonne pratique. A paraître. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

39. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/complications_evolutives_edc_-_argumentaire_v2.pdf

40. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depressif_isole_2002_-_mel_2006_-_argumentaire.pdf

41. Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie. Améliorer les échanges d'informations. Quelles sont les informations utiles au MG que le psychiatre doit lui transmettre après un premier adressage d'un patient adulte présentant un trouble mental avéré ou une souffrance psychique. Recommandation de bonne pratique sur le thème de la coopération psychiatres-médecins généralistes. Pacé: CNQSP; 2011.

42. Organisation mondiale de la santé. CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève: OMS; 1993.

43. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, International Society for Bipolar Disorders, Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15(1):1-44.

44. Ministry of Health, Singapore, Mok YM, Chan HN, Chee KS, Chua TE, Lim BL, *et al.* Ministry of Health clinical practice guidelines: bipolar disorder. *Singapore Med J* 2011;52(12):914-9.

45. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for management of bipolar disorder in adults. Washington: VA, DoD; 2010.

http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/bd/bd_3_05_full.pdf

46. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(2):81-109.

47. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, International Society for Bipolar Disorders, Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT

guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225-55.

48. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, *et al*. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(Suppl 439):27-46.

49. National Collaborating Centre for Mental Health. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10990/30193/30193.pdf>

50. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bipolar affective disorder. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2005.

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign82.pdf>

51. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Australian and New Zealand clinical

practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:280-305.

52. Ritter PS, Marx C, Bauer M, Leopold K, Pfennig A. The role of disturbed sleep in the early recognition of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2011;13(3):227-37.

53. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder. A systematic review. *J Affect Disord* 2010;126(1-2):1-13.

54. Rettew DC, Lynch AD, Achenbach TM, Dumenci L, Ivanova MY. Meta-analyses of agreement between diagnoses made from clinical evaluations and standardized diagnostic interviews. *Int J Methods Psychiatr Res* 2009;18(3):169-84.

55. Christensen MV, Kessing LV. Do personality traits predict first onset in depressive and bipolar disorder? *Nord J Psychiatry* 2006;60(2):79-88.

56. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):225-31.