

To be Bipolar or not Bipolar?

Dr Elie-G. HANTOUCHE

Centre des Troubles
Anxieux et de l'Humeur

www.ctah.eu

*Conférence SFAX-
19 Octobre 2024*

DES TROUBLES ANXIEUX ET DE L'HUMEUR

10^{ème} Assises de Psychiatrie Privée de Sfax et du Sud

Les 18 et 19 Octobre 2024
Hôtel Borj Dhiafa - Sfax

Thème
" Bipolarité et Faux semblants "

Soumission des résumés
<https://apepss.org>
ib.mahdi@tunet.tn www.medconftools.tn +216 98410686

Troubles Bipolaires : **« Faux Semblants »**

- **La Bipolarité a-t-elle vraiment changé ?
Ou notre façon de la voir ?**
- **La Bipolarité est-elle actuellement sous
et /ou sur-diagnostiquée ?**
- **La Bipolarité peut-elle être dépistée
avec des marqueurs sanguins ?**

Sommes-Nous Capables de Changer nos Diagnostics ?

- Revoir et réévaluer les **anciens** patients
- Appliquer dans la pratique un **dépistage systématique** des critères et indices de BP
- Rester « **souple** » et accepter les « nouveaux diagnostics »
- Considérer tjs le diagnostic comme un « **outil d'action** » et **pas synonyme de maladie**
- Affiner le tableau clinique et dégager les « **cibles cliniques personnelles** » à traiter dans les cas complexes

Dépistage Systématique et Précoce de la BP

POUR

- Raccourcir le délai
- Traiter à temps
- Réduire les complications
- Atténuer les effets sur la maturation et le développement
- Eviter les « mauvais » traitements (AD / stimulants)
- Bonne psychoéducation des jeunes patients et des « aidants » (proches, thérapeutes, enseignants...)

CONTRE*

- Tout le monde est Bipolaire
- Abuser de psychotropes avec effets secondaires assez lourds (comme les antipsychotiques)
- Exposition inutile au long cours aux TR (+ risques)
- S'appuyer trop sur le concept de maladie (trop de confiance aux médicaments au détriment des thérapies et des conseils)

* Tous les arguments « Contre » sont gérables !

**Bipolarité : Maladie des
« Excès » qui n'a pas
besoin d'autres excès !
(en termes de dépistage ou de déni)**

Table 1. Table of Association Between a Diagnostic Gold Standard and Screening Test

Screening Test	Gold Standard Diagnosis		Total
	Present	Absent	
Positive	a	b	a+b
Negative	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensitivity = $a/(a+c)$.

Specificity = $d/(b+d)$.

Positive predictive value = $a/(a+b)$.

Negative predictive value = $d/(c+d)$.

Problems with the diagnosis of bipolar disorder (BPD)

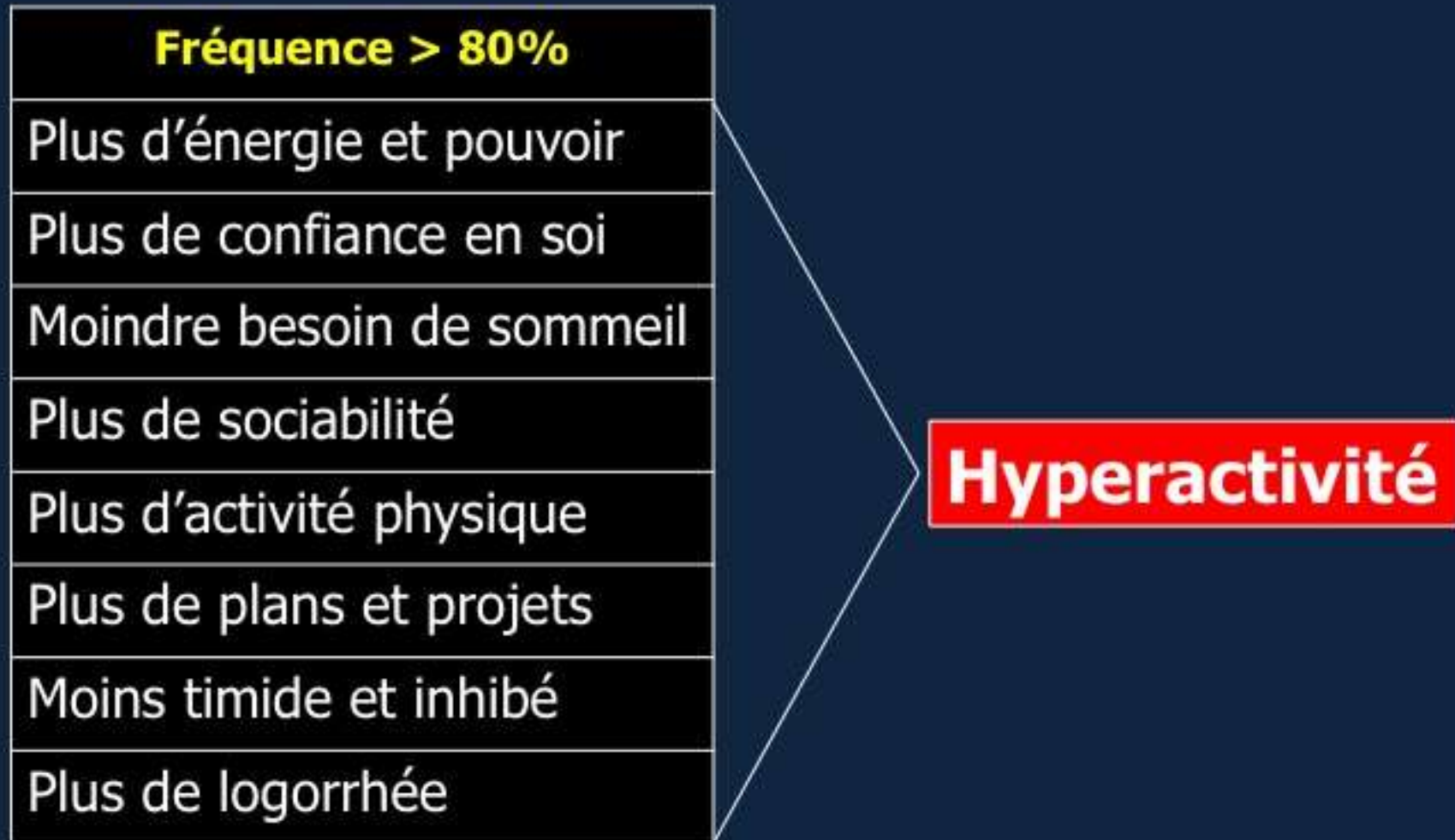
- **There is no gold standard for the diagnosis of BPD**
 - from DSM-III, DSM-IV to DSM-5 definitions
 - Broader concepts: minimum duration / sub-syndromal
 - Duration 1 day, 3/7 symptoms for Hypomania (Angst)
 - No priority for mood symptoms (euphoria, irritability)
- **DSM = valid criteria only for typical BP**
- **Categorical vs Dimensional definition**
- **Screening questionnaires for Hypomania** (MDQ, HCL...) / importance of self-rating Hypomania before searching for diagnostic criteria "2 step Diagnosis" (Hantouche 1998)

Changements apportés dans le DSM5

- Séparer les troubles de l'humeur dans deux chapitres distincts (confirmer l'approche de Leonnard contre Kraepelin)
- Tenir compte de la composante nucléaire de la manie/hypomanie (**Hyperactivité**)
- Introduire l'entité « **Dépression Mixte** » (même au sein du chapitre des troubles unipolaires !)
- Créer un « **autre groupe BP Spécifiés** »
 - Hypomanies brèves (< 4 jours)
 - Hypomanies sub-syndromiques
 - Hypomanies récurrentes sans dépression
 - Cyclothymie < 1 an



Symptômes nucléaires de l'Hypomanie



Etude dans une population de 1351 patients avec un trouble BP type II

Overdiagnosis of bipolar disorder

TABLE 1: Studies addressing the overdiagnosis of bipolar disorder.

Author/year	Sample	Gold standard	Findings
Ghaemi et al. (2000) [9]	Outpatients	SCID	Clinician-based diagnosis of BD: PPV of 34% and NPV of 95%
Stewart and El-Mallakh (2007) [10]	Outpatients from a substance abuse treatment program	DSM-IV criteria	Only 42.9% of patients diagnosed with BD actually met diagnostic criteria Only 33% of patients diagnosed with BD actually met criteria for that condition.
Goldberg et al. (2008) [11]	Dual diagnosis inpatients	SCID	Misdiagnosis associated with cocaine and polysubstance abuse
Zimmerman et al. (2008) [8]	Outpatients	SCID	Clinician-based diagnosis of BD: PPV of 37% and NPV of 95%
Ruggero et al. (2010) [12]	Outpatients	SCID	40% of patients with borderline personality disorder mistakenly diagnosed with BD
Zimmerman et al. (2010) [13]	Outpatients	SCID	Patients overdiagnosed with BD were significantly more likely to receive disability payments
Chilakamarri et al. (2011) [14]	Child outpatients	DSM-IV criteria	Minimum number of patients misdiagnosed with BD; underdiagnosis was common

BD: bipolar disorder, SCID: structured clinical interview for DSM-IV disorders; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Raisons pour lesquelles la BP serait sur-diagnostiquée ?

- Troubles de la personnalité notamment Diagnostic Borderline
- TDAH +++ (chevauchement / comorbidité / un seul trouble)
- Troubles qui ressemblent à la bipolarité comme TUS, SA, conditions somatiques...) = « Camouflage Bipolaire »
- Critères officiels des DSM qui ne sont pas assez sensibles (VPP assez faible - adaptés aux formes typiques de BP)
- Nosologie controversée du « Spectre Bipolaire »
- Diagnostics portés rapidement sans respecter la méthode à 3 étapes (comme TRAMES-BP : entretien de 2heures – auto-questionnaires – avis d'expert de BP)
- Raisons d'avoir un « diagnostic officiel » en vue de remboursement (AAH) ou reconnaissance handicap (RQTH)

Dépistage systématique BP avec MDQ: Les « *Faux positifs* » ?

- 843 personnes adressées à un centre de tr. de l'humeur
- Entretien avec SCID (DSM-IV TR) et MDQ
- MDQ : sensibilité 75% et spécificité 74% (VPP 55% et VPN 88%)
- **Cas non BP selon le SCID et positifs avec MDQ :**
 - SPT
 - Etat Limite
 - Rémission de Tr Abus de Substance
 - Histoire d'abus ou adversité dans l'enfance

Conditions partageant avec la BP des dimensions comme « Instabilité Affective » et « Impulsivité »

Figures Cliniques Complexes : Camouflage Bipolaire ?

HPI/HPE

Borderline

TOC,
Panique
Anx Sociale

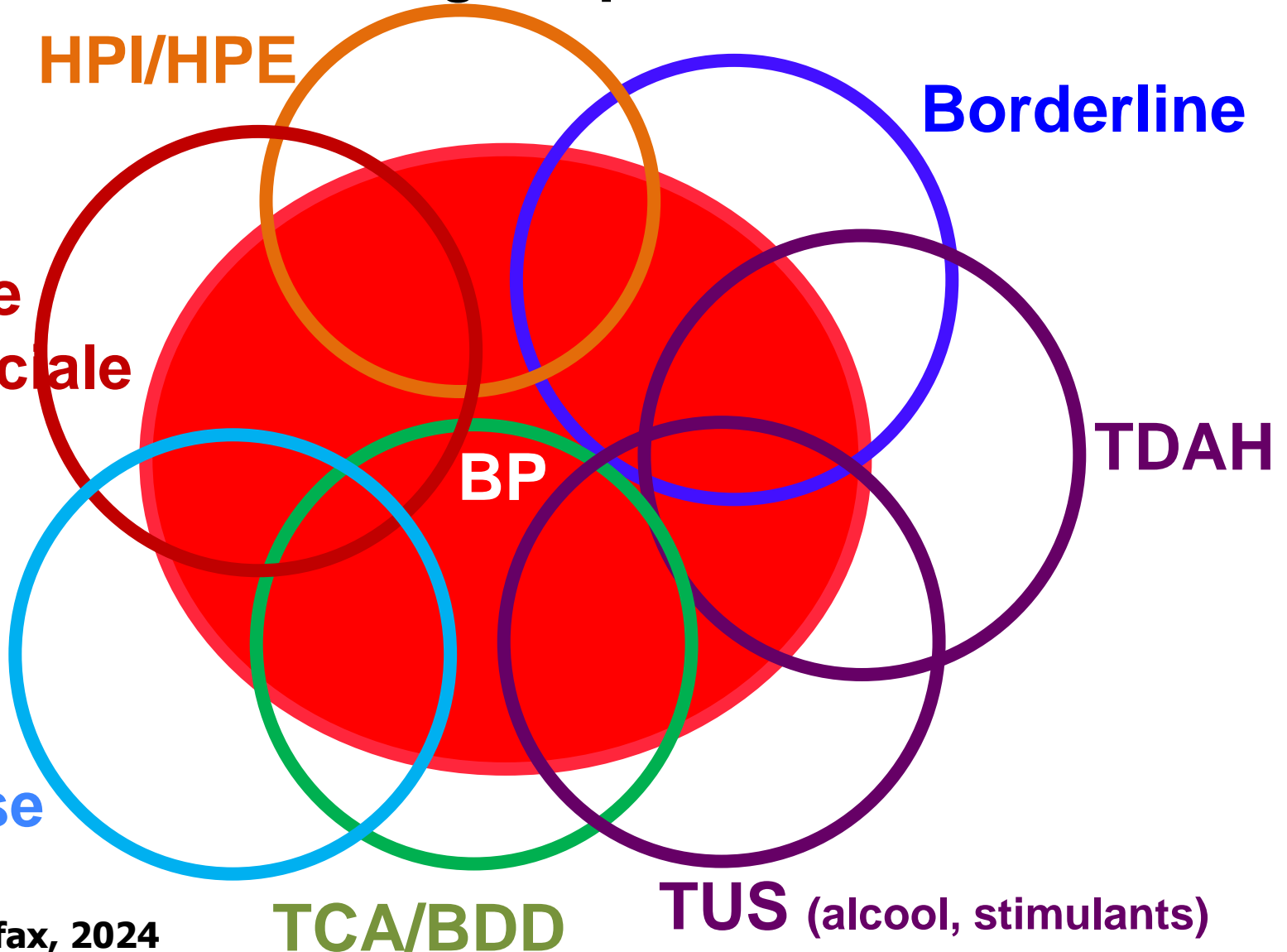
TDAH

BP

Psychose

TCA/BDD

TUS (alcool, stimulants)



Borderline & Bipolarité

- Etat Limite vs Diagnostic Limite (si la cyclothymie est négligée)
- 40 à 56% des BL ont été diagnostiqués comme Bipolaires
- Chevauchement clinique de plus de 80% des symptômes BL avec la cyclothymie surtout si « Temp. Cyclo + Irritable »
- Dans la pratique : c'est préférable d'être « Cyclo complexe » que « vrai borderline » (plus de pistes thérapeutiques)
- Equation = « Cyclo **et/ou** BL »
- Besoin de prise en charge psychologique plus intense et sophistiquée (côté traitement = besoin de régulateurs dans les 2 diagnostics)

Temperaments in young depressives at risk of bipolarity

Dominant Temperament	Psychopathology and Personality (NEO)
Cyclothymic / Irritable	<ul style="list-style-type: none">- Poor Prognosis / Impaired Functioning- Positive correlation with current Depressive intensity, Megalomania, Grandiosity, Impulsivity,- Borderline features- High level of Neuroticism- Negative correlation with Agreeableness and Conscientiousness
Hyperthymic	<ul style="list-style-type: none">- Positive correlation with Bipolar Spectrum, Hypomania, Megalomania, Grandiosity, Impulsivity- Extraversion / Openness
Depressive	<ul style="list-style-type: none">- Positive correlation with Depressive symptoms and Neuroticism / Agreeableness

Presence of Borderline features in Cyclothymic disorder

	Cyclo – BPD(+) N=8	Cyclo - BPD(-) N=9	P value
Nb BDI Domains	6,8 (1,3)	2,8 (1,2)	.0006
HCL-20 total	16,0 (4,0)	12,1 (4,0)	.07
- Sunny	10,8 (2,4)	8,4 (2,4)	ns
- Dark	4,8 (2,4)	3,2 (2,4)	ns
TEMPS-A			
-Cyclothymic	17,4 (2,7)	13,1 (6,2)	.19
- Irritable*	13,8 (4,0)	8,2 (3,2)	.009
-Hyperthymic	10,0 (4,4)	7,1 (4,9)	ns
-Depressive	12,9 (5,6)	12,2 (3,7)	ns

* Correlation with BDI score : $r=.71$, $p<.001$

Hantouche, IRBD, 2013

	Borderline	Euthymic BP-I	Control
Cyclothymic Temperament	9,34	3,96	1,21
Depressive Temperament	4,14	1,26	0,45
Irritable Temperament	3,38	1,91	1,10
Anxious Temperament	1,97	0,48	0,59
Hyperthymic Temperament	2,79	4,26	4,83
Life Schemas	BORDERLINE > BP = Control		
Insufficient Self control	BP > Control		

TDAH & Bipolarité

- Forte comorbidité chez les enfants
- Chevauchements cliniques : irritabilité, hyperactivité, impulsivité, agitation physique, troubles attentionnels, logorrhée, trouble oppositionnel...
- HF de Bipolarité + symptômes psychotiques en faveur de BPJ
- Résistance ou aggravation avec les stimulants en faveur de BPJ
- TDAH adulte = 15 études confirment la présence d'une Configuration Tempéramentale + Dérèglements Émotionnels communs avec la Cyclothymie ± Hyperthymie
- **Règle d'or = Toujours Thymorégulateurs avant les stimulants**

Temperament correlates in adult ADHD: A systematic review

- ❖ 15 papers that used the TCI and 6 papers that used the TEMPS-A.
- ❖ TCI studies: ADHD was associated with **high scores on Novelty Seeking and Harm Avoidance** & **low scores on Persistence**
- ❖ TEMPS-A studies: ADHD and Bipolar Disorders share some similarities in temperament scores, except for the hyperthymic temperament score.
- ❖ Majority of ADHD individuals share temperament traits such as **lability, irritability and excessiveness of emotional responses.**

Italian RIPOST-40 Study

	NON CLINICAL SAMPLE	CYCLOTHYMIC SAMPLE	ADHD SAMPLE	P
Affective Instability	29,2 (10,7)	40,1 (12,9)	42 (10,3)	0,00000
Negative Emotionality	30 (9,2)	39,8 (10,6)	38,9 (10,2)	0,00000
Emotional Impulsivity	20,8 (6,2)	26,8 (8,7)	29,6 (8,5)	0,00000
Positive Emotionality (10)	37,1 (8,9)	37,9 (9,3)	38,9 (9,8)	0,16
Negative Emotion Dysregulation (30)	80 (22,1)	106,8 (27,9)	110,8 (24,9)	0,00000

Temperament in ADHD without BP disorder

Ozdemiroglu et al, Psych Investigation, 2018; 1((3):266-71.

TEMPS-A	CHILDHOOD ADHD	ADULTHOOD ADHD	P
Depressive	9,82 (\pm 3,8)	11,44 (\pm 3,3)	0,052
Cyclothymic	12,13 (\pm 3,5)	14,5 (\pm 2,7)	0,002
Irritable	7,5 (\pm 3,7)	10,7 (\pm 3,2)	<0,0001
Anxious	13,5 (\pm 5,7)	15,7 (\pm 3,2)	0,042
Hyperthymic	8,64 (\pm 4,7)	8,00 (\pm 4,3)	0,53

Cyclothymic & Irritable Temp. = among core features of A-ADHD independent from BD

Cyclothymie : entre comorbidité et masques trompeurs

Borderline

Automutilations

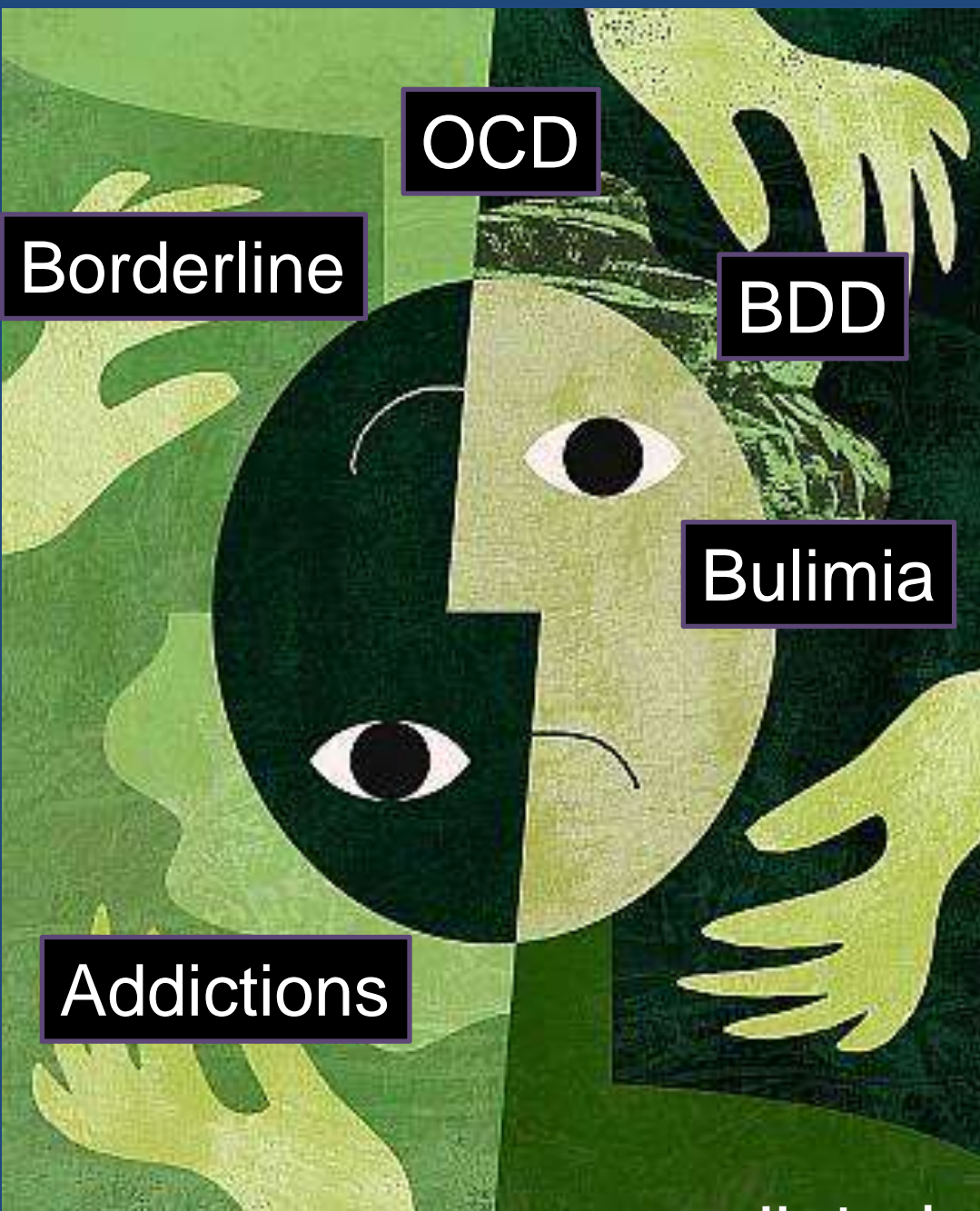
TOC

Boulimie

Troubles de
contrôle des
impulsions
(Achats,
Kleptomanie,
Trichotillomanie,
Dermatillomanie...)

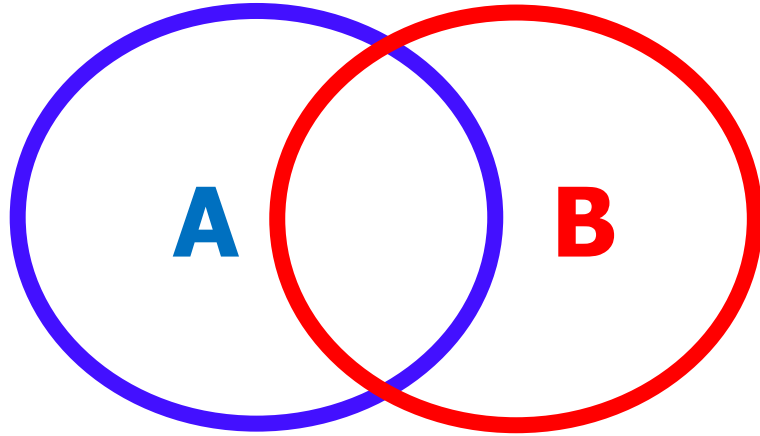
Dysmorphophobie

Addictions

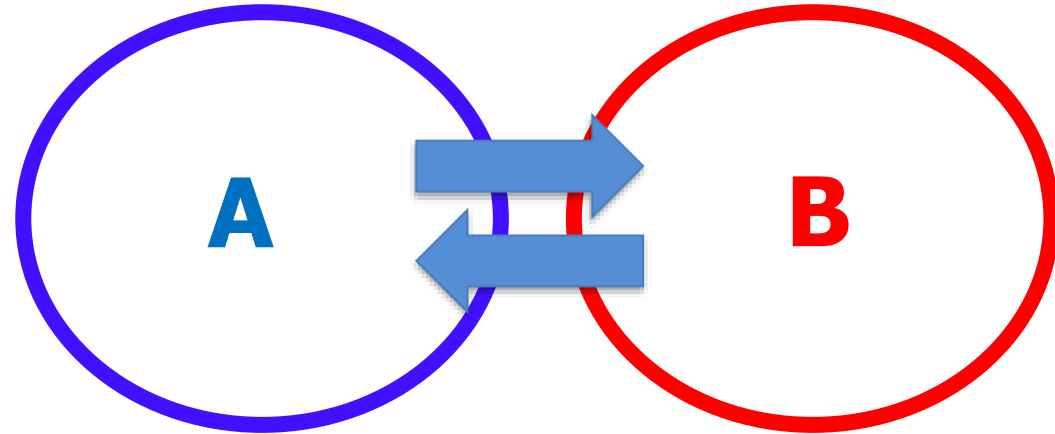


All the factors (boundaries, comorbidity...) that make Cyclothymic Bipolar disorder “Unseen” or “Invisible” represent in fact **the specific hallmark of the illness**

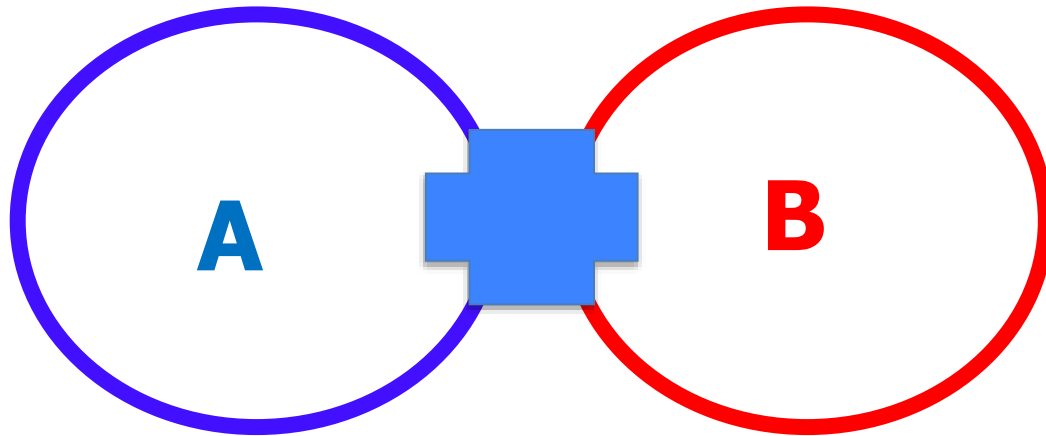
Hypothèses possibles



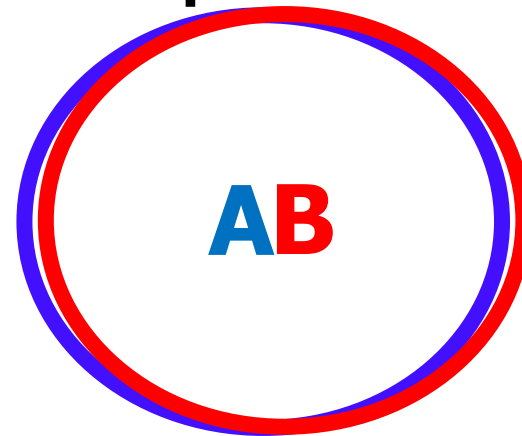
Chevauchement



Conséquences



Comorbidité (A + B)



AB ≠ A et/ou B

Table 1. Table of Association Between a Diagnostic Gold Standard and Screening Test

Screening Test	Gold Standard Diagnosis		Total
	Present	Absent	
Positive	a	b	a+b
Negative	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensitivity = $a/(a+c)$.

Specificity = $d/(b+d)$.

Positive predictive value = $a/(a+b)$.

Negative predictive value = $d/(c+d)$.

**Le
diagnostic
est simple, vous
êtes bipolaire !**



Redéfinir la Bipolarité:

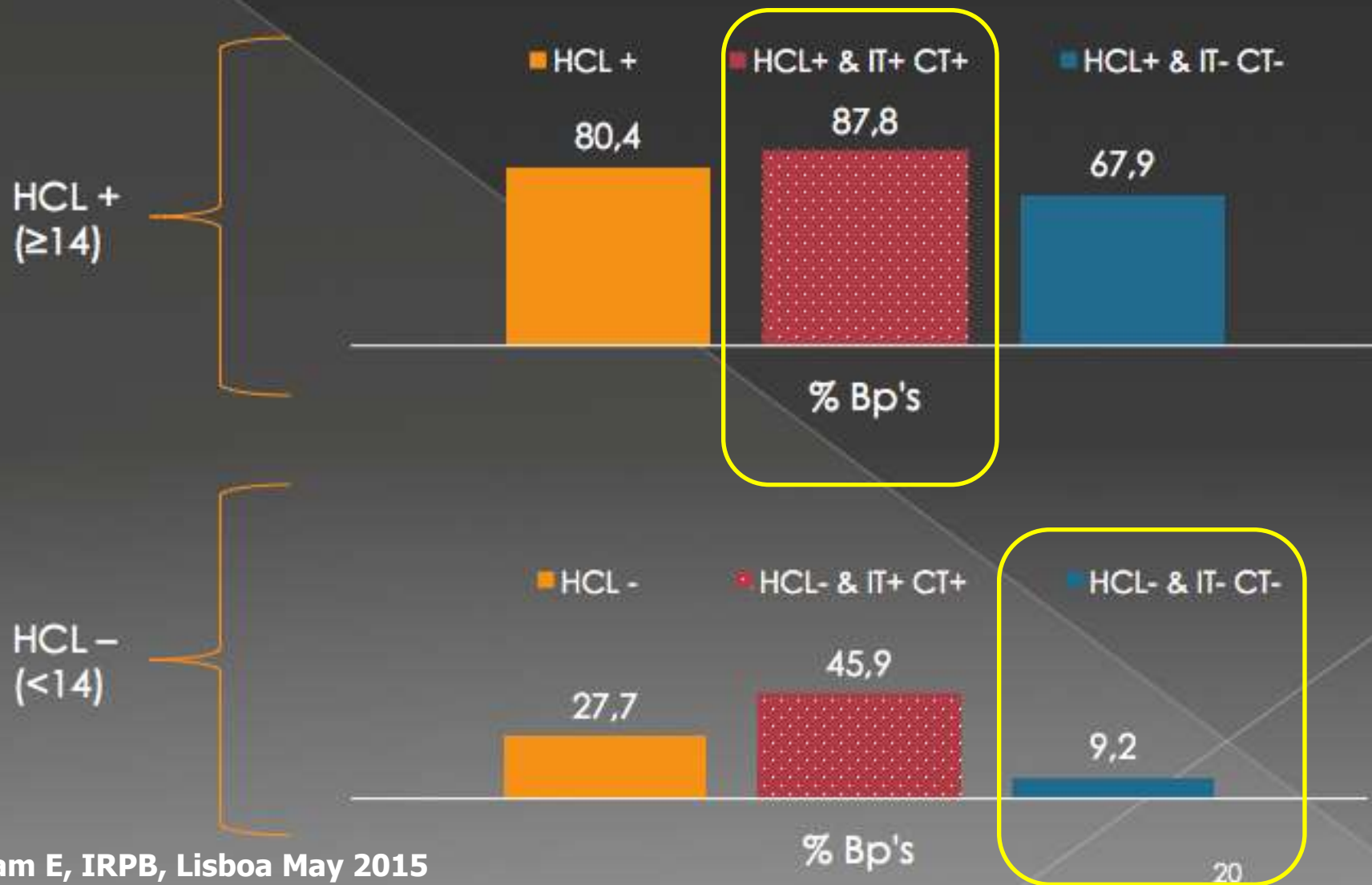
3 Critères fondamentaux oubliés dans les classifications

- Les liens intimes entre les épisodes (hypo)maniaques et dépressifs (ou *transitions intra- et inter-épisodes*)
- Les modes évolutifs au long cours (cyclicité / récurrence) ou « *marche de la maladie* »
- Les racines tempéramentales ou « *origines* » antérieures aux épisodes

**Dépistage systématique de
la bipolarité : au moins
passation de 2 outils :**

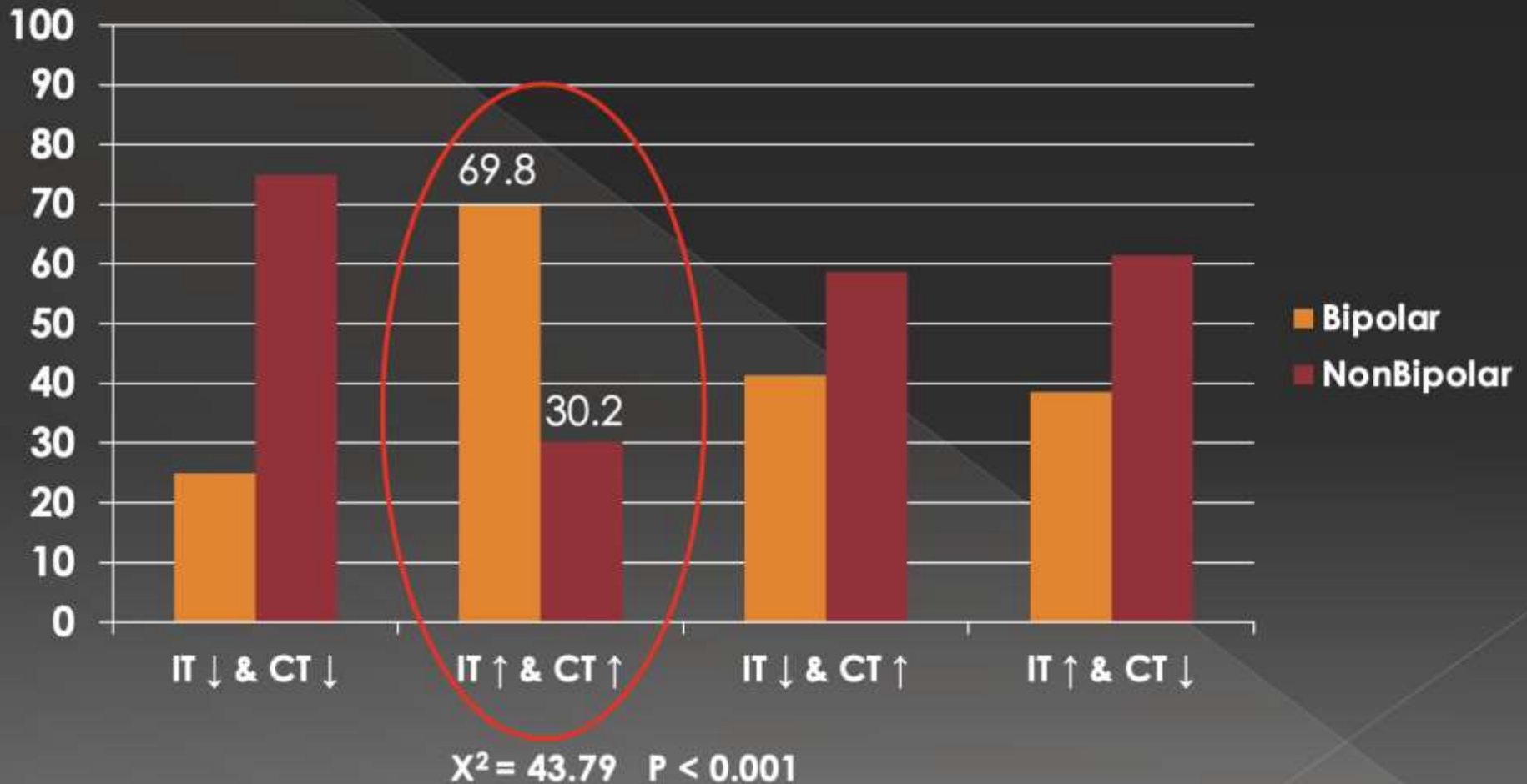
- La CLH-20 ou -32
- Le Quest. Tempérament
Cyclothymique / Irritable
(idéalement avant la recherche des
critères diagnostics)

Combining HCL & Temperament



Performance of Combining IT & CT

Clinical study 2030 consecutive out-patients / Data on first 500 patients



Karam, Sousse, 2019

Tempérament Hyperthymique

	Moy±1ET	>1ET,≤2ET	≥2ET
Pop. Gén. (N=1279)	65,1%	19,6%	0,0%
Patients Bipolaires (N=369)	77,0%	7,6%	0,3%

Tempérament Irritable

	Moy±1ET	>1ET,≤2ET	≥2ET
Pop. Gén. (N=1279)	86,1%	7,7%	6,2%
Patients Bipolaires (N=369)	25,2%	21,4%	52,6%

Tempérament Cyclothymique

	Moy±1ET	>1ET,≤2ET	≥2ET
Pop. Gén. (N=1279)	70,3%	11,2%	4,4%
Patients Bipolaires (N=369)	23,0%	32,2%	44,2%

Test sanguin de dépistage de la Bipolarité ?



Test sanguin de dépistage de la Bipolarité

myEDIT-B

1^{er} test sanguin pour différencier la dépression et les troubles bipolaires



UN PARCOURS RAPIDE ET SIMPLE



Évaluation clinique du psychiatre



Prescription de myEDIT-B
+ Fiche d'infos cliniques
+ Consentement du patient



Prise de sang au laboratoire SYNLAB (ou établissement de soins psychiatriques)



Séquençage de l'ARN



Analyse des données avec algorithme myEDIT-B



Sous 4 semaines

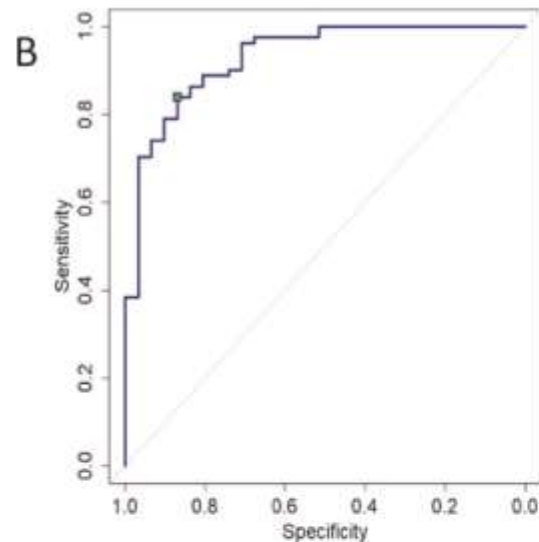
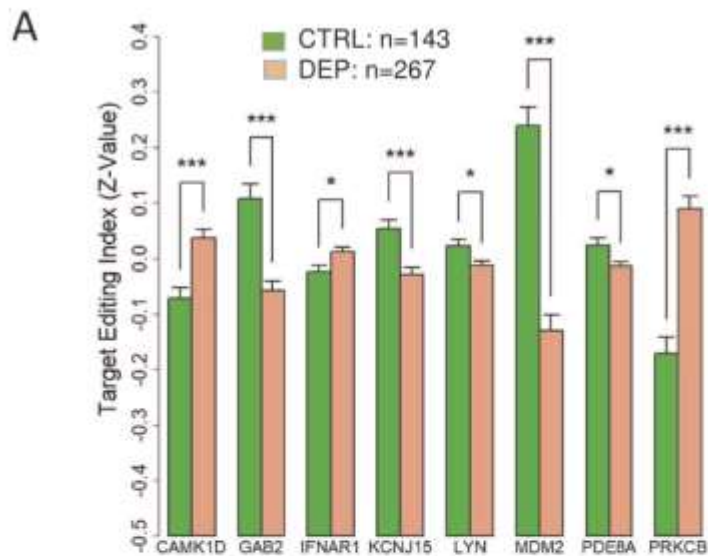
Résultats d'analyse envoyés au médecin



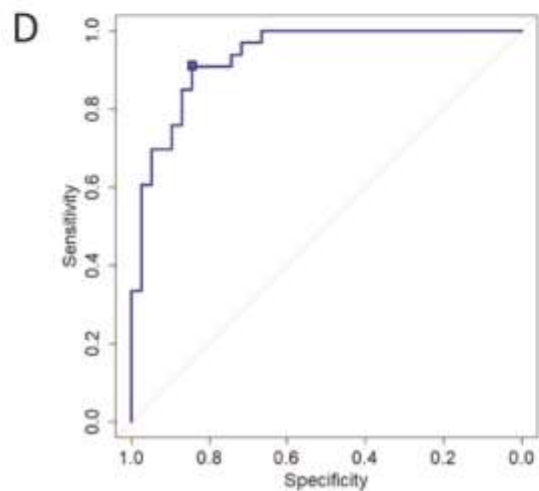
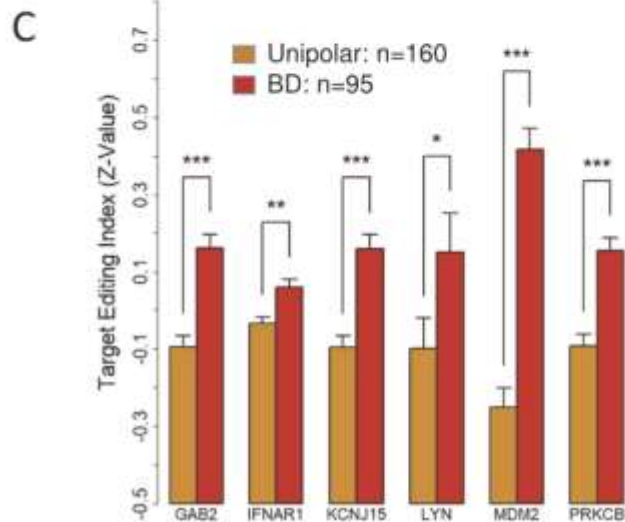
Annonce du diagnostic

Salvetat et al, 2022 « A Game Changer for Bipolar Disorder Diagnosis Using RNA Editing Bases Biomarkers »

N. Salvetat et al.



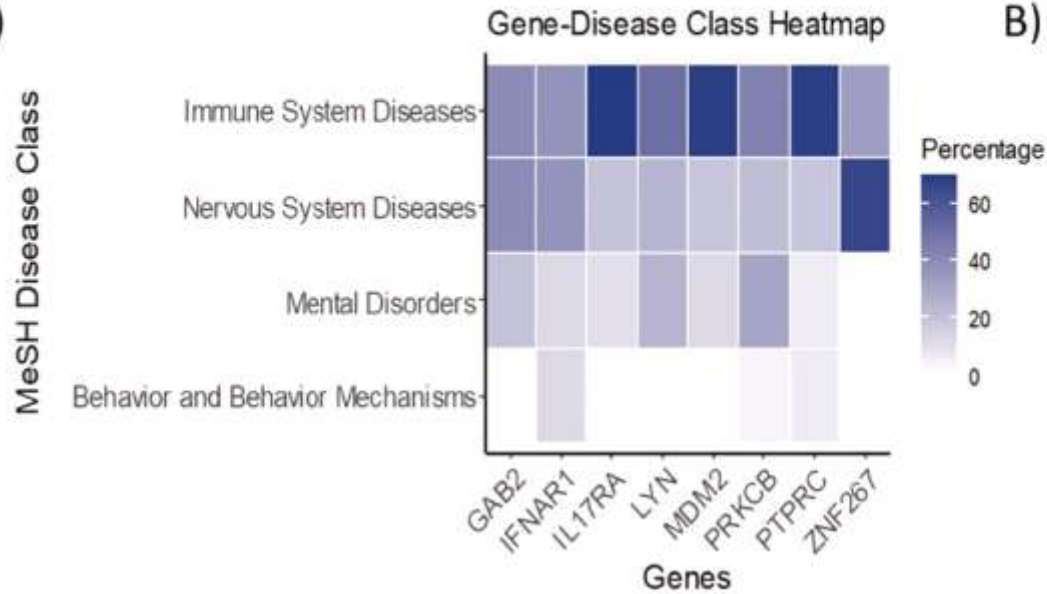
	Ctrl vs DEP
AUC ROC	0.930
CI 95%	[0.879 ; 0.982]
Se	84.0%
Sp	87.1%
PPV	94.4%
NPV	67.5%
Acc	84.8%
Threshold	0.50



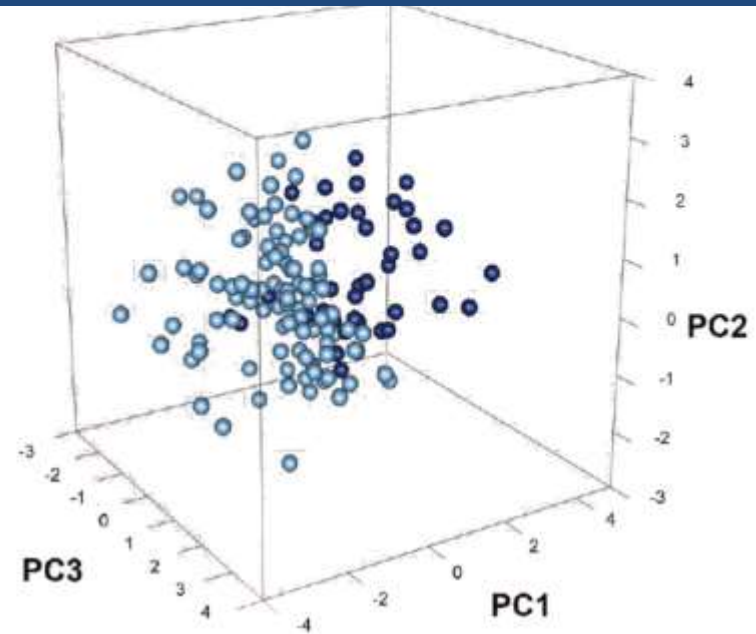
	Unipolar VS BD
AUC ROC	0.935
CI 95%	[0.882 ; 0.988]
Se	90.9%
Sp	84.6%
PPV	83.3%
NPV	91.7%
Acc	87.5%
Threshold	0.50

2ème étude du test de dépistage de la BP

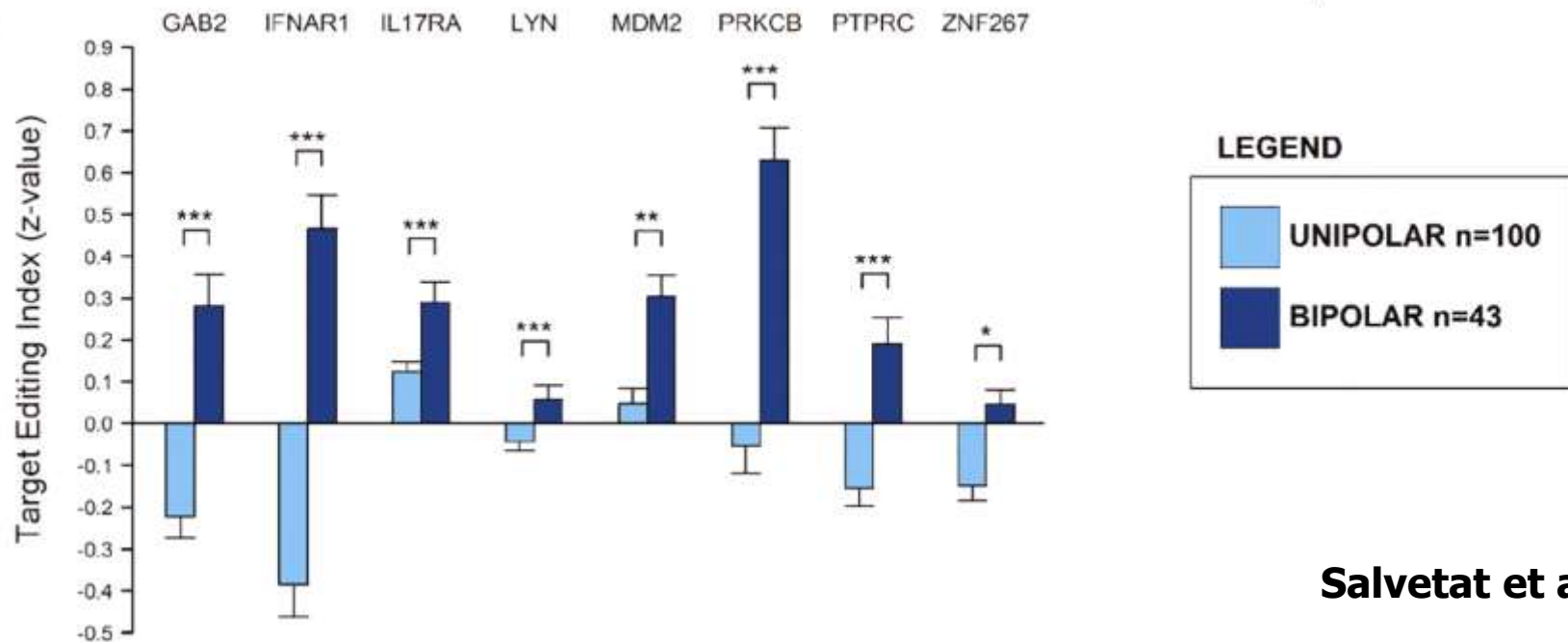
A)



B)



C)





CTAH-Recherche



Test sanguin pour le dépistage de la bipolarité : une vraie avancée ?

Par Dr Elie Hantouche

Récemment on a entendu et lu dans la presse grand public le lancement d'un test sanguin de dépistage de la bipolarité. Ce qui a, forcément, amené plein de patients à se poser la question « puis-je faire ce test pour confirmer que je suis bipolaire ? ». Mais la réponse à cette question ne me semble pas évidente et voilà les raisons qui expliquent cela. La méthodologie clinique du test ... **En voir plus**



myEDIT-B

1^{er} test sanguin pour
différencier la dépression
et les troubles bipolaires



Trouver les deux Erreurs ?

Test sanguin de dépistage de la Bipolarité



UN PARCOURS RAPIDE ET SIMPLE



Évaluation clinique du psychiatre



Prescription de myEDIT-B
+ Fiche d'infos cliniques
+ Consentement du patient



Prise de sang au laboratoire SYNLAB (ou établissement de soins psychiatriques)



Séquençage de l'ARN



Analyse des données avec algorithme myEDIT-B



Sous 4 semaines

Résultats d'analyse envoyés au médecin



Annonce du diagnostic

Points négatifs des deux études du test de dépistage de la BP

- Taille réduite du groupe BP (N = 133)
- Identification du diagnostic BP pas précisée – les 2 articles indiquent dans une seule phrase « la présence de BP a été évaluée par l'expertise d'un clinicien »
- Aucune donnée sur les formes cliniques de BP
- Absence totale de données sur l'histoire clinique ou réactivité aux AD (50% du groupe BP est sous AD !!)
- Pas de passation d'échelles ou de questionnaires comme la CLH ou le MDQ, ni le TEMPS !
- Pas d'exploration de nombre des épisodes ni de l'histoire familiale
- Elimination des dépressions mixtes (score faible sur échelle Manie de Young à l'inclusion dans l'étude)
- Le test sanguin a été fait une seule fois (en phase dépressive !)

Avis HAS N° 2024.0028 du 2 mai 2024

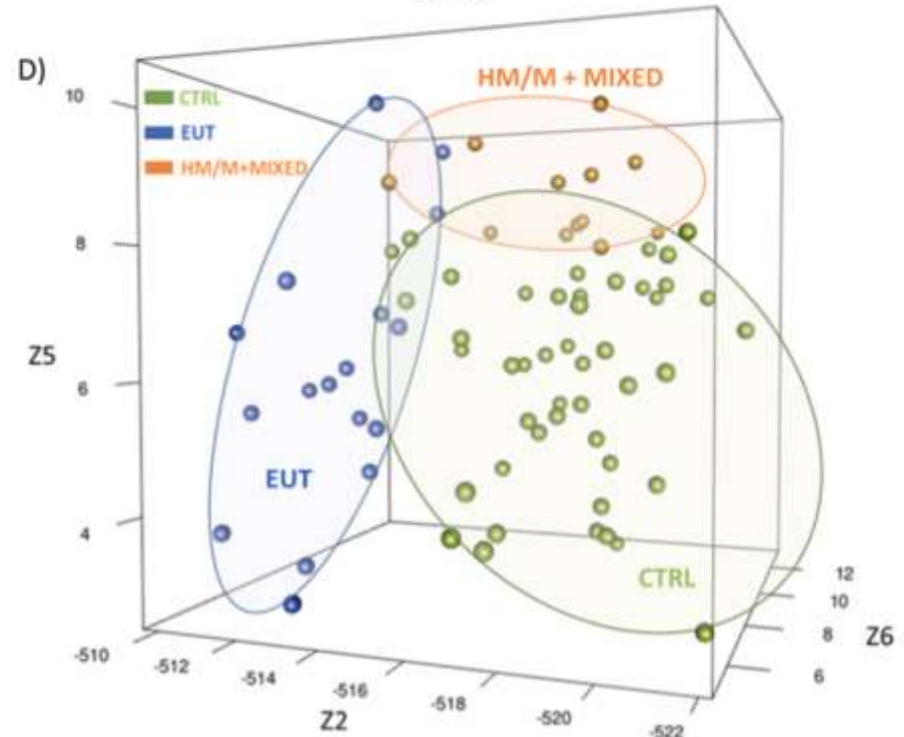
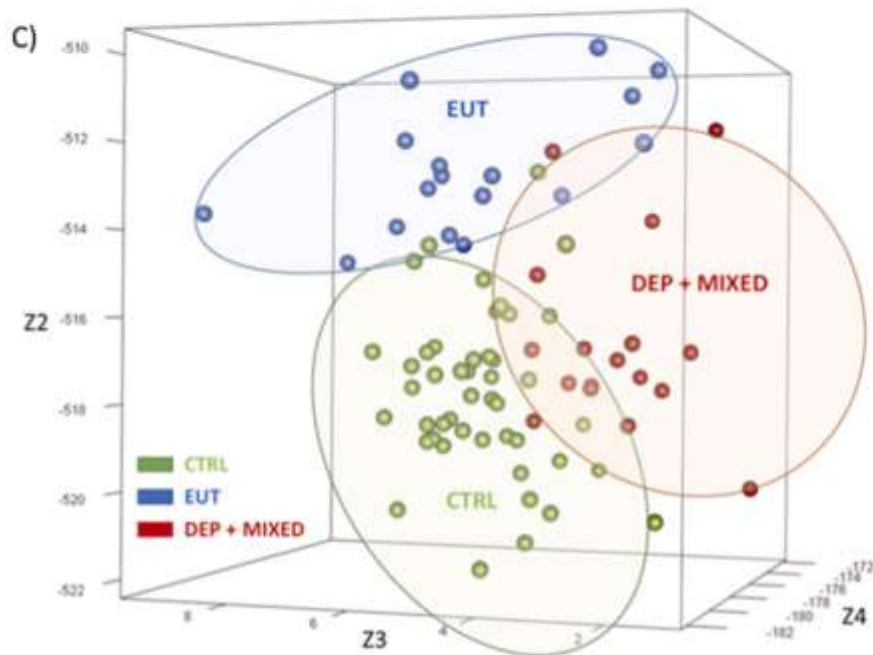
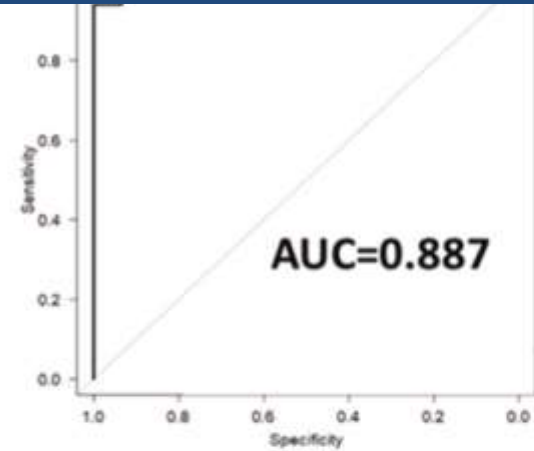
- Pour la HAS, les données cliniques disponibles à ce stade *« n'apportent pas de preuves suffisamment solides permettant d'attester que l'algorithme associé au test EDIT-B™ dans la version faisant l'objet de la demande, est validé, notamment en ce qui concerne ses performances diagnostiques »* .
- *« Ces données sont insuffisantes pour considérer qu'une étude d'utilité clinique puisse être engagée sur une population de patients »*
- En conséquence, *« le collège est défavorable à la prise en charge dérogatoire du dispositif médical de diagnostic in vitro EDIT-B™ »*.

Besoin d'un test de dépistage de la BP

- Confusion sur la nature bipolaire dans les cas dits « **atypiques** »
- Diagnostic différentiel épineux entre BP et trouble **schizo-affectif**
- Chevauchement complexe entre bipolarité et personnalité **Borderline**
- Hésitation entre bipolarité et **TDAH**
- **Dépression hautement récurrente** sans indices clairs d'épisode de manie ou hypomanie
- Dépression avec **tempérament cyclothymique**
- Dépression avec une **histoire familiale de BP**
- **Dépression mixte** (présence de signes maniaques au sein de l'épisode dépressif)
- Dépression qui **résiste aux AD** ou qui **s'aggrave avec les AD**
- Dépression qui commence **à bas âge** (avant 15 ans)
- Risque de devenir bipolaire (p. ex : un enfant avec un parent bipolaire)

3ème étude du test de dépistage de la BP

RNA editing biomarkers (TEI index)	Ctrl vs BP	Ctrl vs EUT	Ctrl vs DEP	Ctrl vs HM/M
CAMK1D, p value FDR	0.0007	0.0001	0.4109	0.0788
GAB2, p value FDR	<0.0001	<0.0001	0.0942	0.0139
IFNAR1, p value FDR	0.1549	0.0432	0.0021	0.0139
KCNJ15, p value FDR	0.0433	0.1084	0.0414	0.6022
LYN, p value FDR	0.5242	0.0201	0.0081	0.0068
MDM2, p value FDR	0.0060	0.0008	0.0081	0.0024
PDE8A, p value FDR	0.0143	0.0037	0.1978	0.7346
PRKCB, p value FDR	0.0007	0.0015	0.0017	0.0255



RNA editing biomarkers (TEI index)	Ctrl vs BP	Ctrl vs EUT	Ctrl vs DEP	Ctrl vs HM/M
CAMK1D, p value FDR	0.0007	0.0001	0.4109	0.0788
GAB2, p value FDR	<0.0001	<0.0001	0.0942	0.0139
IFNAR1, p value FDR	0.1549	0.0432	0.0021	0.0139
KCNJ15, p value FDR	0.0433	0.1084	0.0414	0.6022
LYN, p value FDR	0.5242	0.0201	0.0081	0.0068
MDM2, p value FDR	0.0060	0.0008	0.0081	0.0024
PDE8A, p value FDR	0.0143	0.0037	0.1978	0.7346
PRKCB, p value FDR	0.0007	0.0015	0.0017	0.0255

- Différences « BP Euthymique » versus « Contrôle » traduit **un effet de la maladie bipolaire** qui se maintient même chez les patients en rémission clinique.
- Différences « BP Euthymique » versus « BP Dépressif » signifie que le test sanguin traduit **un effet du traitement**.
- **Mais taille 40 = 17 BP-EUT / 11 BP-DEP / 7 BP-HM/M et 5 BP-MIX**

Conclusions

- La Bipolarité n'obéit pas à la loi « *to be BP or not BP* »
- La Bipolarité mérite d'être dépistée de la manière la plus affinée et complète (combinaison HCL et TEMPS-A)
- La Bipolarité est une affection par définition « hautement comorbide et complexe »
- Les pièges diagnostiques et les masques trompeurs sont multiples
- Besoin de « **modestie et souplesse cliniques** »
- Nécessité de mieux cerner les bases neurobiologiques
- Les Tests sanguins de dépistage méritent une meilleure méthodologie (**effets : maladie BP / épisode M/m ou D / forme clinique / dimension clinique / traitement...**)