

Évolution du trouble bipolaire

F. BELLIVIER⁽¹⁾

L'étude de l'évolution et du pronostic du trouble bipolaire s'appuie sur une importante littérature faite d'études à court et long terme. Ces études ont permis d'objectiver la fréquence des symptômes résiduels invalidants, la difficulté à obtenir des rémissions prolongées chez de nombreux patients, l'existence de troubles cognitifs d'aggravation progressives et la très grande fréquence de pathologies psychiatriques et somatiques comorbides, qui font du trouble bipolaire une maladie chronique handicapante. Ces études ont également permis de montrer la très grande hétérogénéité du trouble bipolaire du point de vue de l'évolution et du pronostic. La connaissance des profils évolutifs du trouble bipolaire apparaît donc un enjeu majeur pour la prise en charge des patients au long cours et pour le développement de recherches qui permettront de valider des stratégies de prévention des différents facteurs qui grèvent le pronostic de ces patients.

RETENTISSEMENT SOCIAL, PROFESSIONNEL ET FAMILIAL

Le handicap conféré par le trouble bipolaire a fait l'objet de plusieurs études qui ont permis de caractériser le retentissement social, professionnel et familial. Seul un patient sur cinq aurait un fonctionnement normal. Selon la *National Depression and Manic Depressive Association*, seulement 37 % des patients bipolaires en âge de travailler auraient un emploi aux États-Unis (31). Au Royaume-Uni, 46 % des patients bipolaires sont sans travail. Sur le plan familial et affectif, 4 patients bipolaires mariés sur 5, divorcent au moins une fois (11).

RETARD DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES ÉPISODES AIGUS

Le trouble bipolaire souffre d'un retard diagnostic moyen très important puisqu'il est fait en moyenne 8 ans

après le début de la maladie (31). Il est bien établi que ce retard diagnostic a un impact majeur sur le pronostic et l'évolution de la maladie, puisque c'est durant cette période que s'installent les principales complications sociales, familiales, professionnelles et la plupart des comorbidités du trouble bipolaire. Le développement de stratégies de dépistage précoce est un sujet récent d'intérêt qui vise à améliorer l'évolution et le pronostic du trouble bipolaire. D'autre part, bien que cela n'ait pas fait l'objet d'étude systématique, le diagnostic et le traitement adapté des premiers épisodes aigus du trouble bipolaire jouent un rôle dans l'évolution ultérieure. Ainsi, la prise en charge des différentes phases de l'épisode aigu (traitement curatif, traitement de consolidation, traitement prophylactique) et la mise en place précoce de mesures psycho-éducatives, en contribuant à diminuer le risque de rechutes précoces et d'épisodes multiphasiques paraissent déterminantes pour la stabilisation ultérieure.

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DU TROUBLE BIPOLAIRE

L'étude du pronostic du trouble bipolaire a fait l'objet de nombreuses études à court terme (coupe transversale de cohorte, principalement) et sur des études à long terme. Les études à court terme tendent à rapporter un pronostic moins bon que les études à long terme, probablement à cause du fait que la durée des épisodes thymiques majeurs est extrêmement variable et que ces études à court terme ont pris en compte des patients qui n'étaient pas encore en rémission. Ainsi, l'analyse de la littérature indique clairement que la durée des études est un artéfact prédictif d'un meilleur pronostic.

Les études de l'évolution et du pronostic du trouble bipolaire en fonction des caractéristiques générales du patient (âge, sexe, caractéristiques sociodémographiques) n'ont pas permis de montrer une quelconque valeur prédictive (2, 3, 18, 42, 46, 48, 70). Ces études s'accor-

(1) Département Universitaire de Psychiatrie Adulte (Professeur M. Leboyer), CHU Henri Mondor, Albert Chenevier, 94010 Créteil cedex.

dent, en revanche à faire le constat que le nombre d'épisodes antérieurs est un prédicteur robuste d'une évolution péjorative (43). Un bon fonctionnement prémorbide, le maintien d'une bonne insertion socioprofessionnelle, des rémissions de bonne qualité et une bonne compliance au traitement sont associés à un pronostic favorable (28, 33, 44, 64, 68, 69), tandis qu'un trouble de personnalité co-existant et des événements de vie stressants sont associés à une évolution défavorable. Enfin, il semblerait exister un sous-type de trouble bipolaire, marqué par de fréquentes rechutes dépressives et par la présence de symptômes résiduels dépressifs, qui sont associés à un moins bon pronostic (18, 57).

COURS ÉVOLUTIF EN FONCTION DE L'ÂGE DE DÉBUT

De nombreux arguments issus d'études récentes ont permis de démontrer l'existence de sous-groupes du trouble bipolaire en fonction de l'âge de début (8, 9, 61, 74). Comme dans d'autres pathologies multifactorielles complexes (cancer du sein, maladie d'Alzheimer, diabète de type II), le trouble bipolaire à début précoce serait associé à un moins bon pronostic avec des épisodes plus sévères, une moins bonne réponse aux régulateurs de l'humeur et une évolution plus fréquemment chronique (10, 23, 50, 61). Le handicap conféré par ces formes précoces paraît également en rapport avec les conséquences des épisodes majeurs sur le développement scolaire et affectif et se manifeste plus fréquemment par des troubles des conduites, des perturbations dans les relations interpersonnelles, des conduites suicidaires ou une addiction (13, 66). Enfin, le cours évolutif est volontiers chronique/continu plutôt qu'épisodique (13, 24, 50). Certaines particularités cliniques de ces formes à début précoce contribuent à cette évolution chronique. En effet, ces formes précoces sont caractérisées par la fréquence des épisodes maniaques, des cycles rapides, des épisodes mixtes, des troubles graves des conduites, des symptômes psychotiques au cours des épisodes thymiques et des troubles anxieux, addictifs et suicidaires comorbides (1, 7, 13, 26, 27, 50, 58, 60, 61, 77). Enfin, la comorbidité avec le trouble hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) paraît relativement spécifique du trouble bipolaire à début précoce avec 60 % à 90 % des enfants diagnostiqués bipolaires qui remplissent également les critères de THADA (76). L'ensemble rend compte d'un plus grand nombre d'hospitalisations dans ces formes à début précoce (14). Sur le plan dimensionnel, ces formes à début précoce seraient caractérisées par une plus grande réactivité et instabilité émotionnelle même durant les périodes d'euthymie (30, 62).

La réponse au traitement en fonction de l'âge de début a été relativement peu étudiée. Récemment, un traitement thymorégulateur a été recommandé en première intention dans les formes juvéniles de trouble bipolaire (53), en particulier le divalproex a fait l'objet d'études contrôlées montrant son intérêt (39, 72). Ces données paraissent en accord avec les données classiques qui suggéraient que les patients à début précoce répondaient moins bien aux

sels de lithium (65). D'autres études ont démontré l'efficacité des antipsychotiques dans les formes juvéniles de manie (25). Une augmentation de la fréquence des formes juvéniles de trouble bipolaire pourrait être attribuée à l'augmentation récente des prescriptions d'antidépresseurs et de stimulants dans ces classes d'âge pour des troubles dépressifs ou un THADA. Cette réflexion est née de l'observation d'une augmentation de fréquence des formes juvéniles de trouble bipolaire dans des cohortes de sujets nés entre 1940 et 1959 aux États-Unis (15), alors qu'une telle augmentation n'est pas mise en évidence dans une cohorte similaire au Pays-Bas (59). Une histoire familiale de trouble bipolaire doit donc faire éviter les prescriptions d'antidépresseurs et de stimulants chez ces enfants.

CYCLES RAPIDES

Le trouble à cycles rapides est défini par la survenue d'au moins quatre épisodes par an. Il s'agit d'une modalité évolutive extrêmement invalidante et difficile à traiter. Douze à 24 % des patients bipolaires sont concernés par cette situation au cours de leur vie (72). Il ne s'agit pas seulement d'une modalité évolutive après accélération des cycles, puisque ce diagnostic est porté d'emblée chez 20 à 27 % des patients (4, 29). De plus, des études récentes ont mis en évidence une fréquence encore supérieure, en reconnaissant la possibilité que certains patients puissent connaître ce diagnostic pendant quelques années puis voir leur cyclicité s'atténuer. Ce diagnostic est plus souvent porté chez les patients ayant commencé par un épisode dépressif et/ou ayant un épisode initial biphasique et chez les femmes (classiquement 66 %). Cependant, une méta-analyse récente a remis en question ce risque supérieur de cycles rapides chez les femmes (41). Le risque accru de cycles rapides chez les patients bipolaires II qui était décrit dans les études initiales, n'a pas été clairement confirmé par des études plus récentes (11). En revanche, le risque d'induction de cycles rapides par les antidépresseurs est beaucoup plus marqué chez les patients bipolaires I (40). Enfin, une association entre le trouble à cycle rapide et certaines comorbidités est bien documentée et concerne les comorbidités addictives, l'existence d'un trouble de personnalité associé (en particulier les personnalités émotionnellement labiles), une dysthyroïdie, un syndrome d'apnée du sommeil et une pathologie neurologique (AVC, Alzheimer, Parkinson) (17, 19, 29).

Le rôle des antidépresseurs dans cette évolution vers des cycles rapides est une notion classique qui a fait l'objet de nombreuses études ouvertes, rétrospectives et de cas rapportés. Cependant, le rôle des antidépresseurs est difficile à séparer du cours évolutif naturel du trouble bipolaire, puisque cette question n'a pas fait l'objet d'étude prospective contrôlée. Ce risque paraît particulièrement important avec les tricycliques et les IMAO [jusqu'à 51 % (733)]. Le moindre risque de virage maniaque associé aux antidépresseurs non tricycliques a fait considérer que ces molécules pourraient être moins à risque d'induire des

cycles rapides, mais ceci n'a pas fait l'objet d'études systématiques. De même, les neuroleptiques conventionnels, par leurs effets dépressogènes, pourraient jouer un rôle favorisant dans la survenue de périodes de cycles rapides, mais ceci n'a pas non plus fait l'objet d'études systématiques.

Une observation également classique et déjà rapportée par Dunner et Fieve en 1974 (22) concerne la mauvaise réponse aux traitements prophylactiques par les sels de lithium. Cette observation a été répliquée à maintes reprises en indiquant que 72 % à 82 % des patients à cycles rapides ne répondraient pas au lithium (12, 55). Des études récentes ont permis de démontrer que, quand bien même le lithium n'avait que peu d'effets prophylactiques chez certains patients à cycles rapides, il atténuait la sévérité des décompensations thymiques (notamment maniaques et hypomaniaques) et raccourcissait leur durée (6). De plus, il semblerait que la réponse au lithium soit meilleure chez ces patients lorsqu'on aurait pris soin de ne pas leur co-prescrire d'antidépresseurs. Enfin, l'idée que les sels de lithium n'ont pas de vertu dans le trouble à cycle rapide provient aussi d'observation d'échappement au lithium avec cycles rapides favorisés par une hypothyroïdie induite par le lithium (8 à 18 % des patients). La correction de cette hypothyroïdie permet souvent de retrouver un effet bénéfique du lithium. Au total, la prescription de lithium reste tout à fait légitime chez les patients à cycles rapides, le plus souvent en association avec d'autres thymorégulateurs. Il convient par prudence de limiter au maximum la prescription d'antidépresseurs.

Pour les patients qui présentent cette modalité évolutive, certains auteurs ont également suggéré le rôle des stress induits par la répétition de recurrences thymiques, suggérant que cette évolution survenait plus fréquemment chez des patients ayant fait un nombre important d'épisodes majeurs. Ainsi, l'hypothèse serait que la fréquence des recurrences thymiques augmenterait au cours de l'évolution du trouble par le biais de *kindling* et de *sensitization* (modèle neuropsychologique d'embrasement du cours évolutif lié à l'accumulation des stress induits par les décompensations thymiques) (38, 56). D'autres auteurs ont montré que l'accentuation de la fréquence des cycles s'opérait au début de l'évolution du trouble (4).

Au total, le trouble à cycle rapide apparaît principalement (80 % des cas) une modalité évolutive complexe, multifactorielle et difficile à prendre en charge.

ÉTAT MIXTE

Le manque de consensus pour le diagnostic d'épisode mixte rend difficile l'interprétation des chiffres d'incidence sur la vie entière, qui vont de 5-10 % avec des critères diagnostiques étroits (45) à près de 50 % en utilisant des critères plus larges (49, 54). L'ensemble de la littérature s'accorde cependant à montrer que les épisodes mixtes sont plus longs et plus difficiles à traiter (33, 34, 35, 36, 54, 64, 67, 69), en particulier en rapport avec la moins bonne réponse aux sels de lithium qui fait l'objet d'un consensus. Bien que

cette littérature postule un pronostic moins bon associé aux épisodes mixtes, ceci n'est pas clairement établi par des études récentes, dont certaines suggèrent même que les patients bipolaires ayant fait au moins un épisode mixte présentent une évolution, par certains aspects, plus favorable (54, 67).

VARIATIONS SAISONNIÈRES

Une rythmicité des épisodes majeurs et des hospitalisations en fonction des saisons a été rapportée par plusieurs études (5, 16, 21, 37). D'autres travaux ayant utilisé des méthodologies plus rigoureuses n'ont pu mettre en évidence une rythmicité saisonnière, type « hiver-dépression-été-manie » des épisodes majeurs dans le trouble bipolaire, dans l'hémisphère nord, comme dans l'hémisphère sud (20, 32, 52, 63, 75). Plusieurs travaux s'accordent cependant pour montrer une fréquence des rechutes dépressives en automne. Au total, il n'y a pas un consensus clair en faveur d'une influence déterminante des saisons sur l'évolution du trouble bipolaire. Tout au plus, ces facteurs joueraient un rôle dans un sous-groupe de patients bipolaires, qui reste aujourd'hui mal caractérisé.

TROUBLE SCHIZO-AFFECTIF

Là encore les études et leur comparaison souffrent du manque de consensus dans le diagnostic de trouble schizo-affectif. De plus, rares sont les études à moyen et long terme qui ont différencié les troubles schizo-affectifs unipolaires et bipolaires. Une exception est l'étude de cohorte de Cologne (46, 47, 48) dans laquelle les patients schizo-affectifs bipolaires ont plus d'épisodes majeurs (en moyenne 6 durant 25 ans) et ceux-ci ont tendance à être plus souvent polyphasiques. Ainsi, le mauvais pronostic à long terme du trouble schizo-affectif serait plus une caractéristique en rapport avec la fréquence des recurrences, qu'une caractéristique propre à ce sous-groupe de patients bipolaires.

COMORBIDITÉS ET COMPLICATIONS ÉVOLUTIVES DU TROUBLE BIPOLAIRE

Il s'agit d'un ensemble de problèmes qui contribue à une diminution importante de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients bipolaires. Le trouble bipolaire est la pathologie psychiatrique associée au plus fort risque de décès par suicide. À cette mortalité par suicide vient s'ajouter la mortalité liée à de nombreux autres facteurs : comorbidités somatiques, alcoolisme, mauvaise hygiène de vie, diabète, affections iatrogènes. L'importance de ces facteurs a fait l'objet d'une importante étude Suédoise qui a porté sur l'ensemble des patients bipolaires diagnostiqués bipolaires entre 1973 et 1995 (51). Le ratio standardisé de mortalité toutes causes confondues (SMR, qui est le rapport du nombre de décès attendus dans cette population et de celui observé dans une population du même

âge) est de 1,9 chez les hommes et de 2,1 chez les femmes bipolaires. Les mêmes chiffres chez les unipolaires sont respectivement de 1,5 et de 1,6.

CONCLUSIONS

Le trouble bipolaire apparaît donc comme une pathologie chronique, invalidante. L'analyse de la littérature fait apparaître que son évolution et son pronostic connaissent de très importantes variations interindividuelles, influencées par de nombreux facteurs liés aux caractéristiques de la pathologie elle-même et aux comorbidités fréquemment associées. La plupart de ces facteurs jouent ce rôle pronostic en influençant le risque de récurrences. Les données de la littérature indiquent clairement que le meilleur indicateur du risque de rechute ultérieure est le nombre d'épisodes antérieurs. De ce point vue, le pronostic de la maladie apparaît clairement lié à la prévention des récurrences, ce qui se joue dès les premiers épisodes.

Les conduites suicidaires et le suicide sont des modalités évolutives un peu à part dans la mesure où elles rencontrent des facteurs de risque pour partie, spécifiques. La connaissance et la prise en charge de ces différents facteurs apparaissent donc déterminantes dans la prise en charge du trouble bipolaire, la plupart de ces facteurs pouvant nécessiter des traitements spécifiques.

Références

1. ANGST J. Switch from depression to mania, or from mania to depression : role of psychotropic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1987 ; 23 : 66-7.
2. ANGST J, PREISIG M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995a ; 146 : 5-16.
3. ANGST J, PREISIG M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995b ; 146 : 17-23.
4. ANGST J, SELLARO R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000 ; 48 : 445-57.
5. AVASTHI A, SHARMA A, GUPTA N *et al.* Seasonality and affective disorders : a report from North India. *J Affect Disord* 2001 ; 64 : 145-54.
6. BALDESSARINI RJ, TONDO L, FLORIS G *et al.* Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord* 2000 ; 61 : 13-22.
7. BASHIR M, RUSSELL J, JOHNSON G. Bipolar affective disorder in adolescence : a 10-year study. *Aust N Z J Psychiatry* 1987 ; 21 : 36-43.
8. BELLIVIER F, GOLMARD JL, HENRY C *et al.* Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 : 510-2.
9. BELLIVIER F, GOLMARD JL, RIETSCHEL M *et al.* Age at onset in bipolar I affective disorder : further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 999-1001.
10. BIEDERMAN J, MICK E, FARAONE SV *et al.* Pediatric mania : a developmental subtype of bipolar disorder ? *Biological Psychiatry* 2000 ; 48 : 458-66.
11. CALABRESE JR, SHELTON MD, BOWDEN CL *et al.* Bipolar rapid cycling : focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry* 2001a ; 62 (Suppl 14) : 34-41.
12. CALABRESE JR, SHELTON MD, RAPPORT DJ *et al.* Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001b ; 67 : 241-55.
13. CARLSON GA. Classification issues of bipolar disorders in childhood. *Psychiatric Developments* 1984 ; 2 : 273-85.
14. CARLSON GA, KELLY KL. Manic symptoms in psychiatrically hospitalized children-what do they mean ? *J Affect Disord* 1998 ; 51 : 123-35.
15. CHENGAPPA KN, KUPFER DJ, FRANK E *et al.* Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1636-42.
16. CLARKE M, MORAN P, KEOGH F *et al.* Seasonal influences on admissions for affective disorder and schizophrenia in Ireland : a comparison of first and readmissions. *Eur Psychiatry* 1999 ; 14 : 251-5.
17. CORYELL W, ENDICOTT J, KELLER M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 126-31.
18. CORYELL W, TURVEY C, ENDICOTT J *et al.* Bipolar I affective disorder : predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* 1998 ; 50 : 109-16.
19. COWDRY RW, WEHR TA, ZIS AP *et al.* Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983 ; 40 : 414-20.
20. DANIELS BA, KIRKBY KC, MITCHELL P *et al.* Seasonal variation in hospital admission for bipolar disorder, depression and schizophrenia in Tasmania. *Acta Psychiatr Scand* 2000 ; 102 : 38-43.
21. D'MELLO S, TURZAI L, GIOIO A *et al.* Isolation and structural characterization of the bovine tyrosine hydroxylase gene. *J Neurosci Res* 1989 ; 23 : 31-40.
22. DUNNER DL, FIEVE RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974 ; 30 : 229-33.
23. FARAONE SV, BIEDERMAN J, MENNIN D *et al.* Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder : a familial subtype ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36 : 1378-87 ; discussion 1387-90.
24. FEINSTEIN SC, WOLPERT EA. Juvenile manic-depressive illness. Clinical and therapeutic considerations. *J Am Acad Child Psychiatry* 1973 ; 12 : 123-36.
25. FRAZIER JA, GIEDD JN, HAMBURGER SD *et al.* Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 : 617-24.
26. GELLER B, LUBY J. Child and adolescent bipolar disorder : a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36 : 1168-76.
27. GELLER B, SUN K, ZIMMERMAN B *et al.* Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents : a preliminary study. *J Affect Disord* 1995 ; 34 : 259-68.
28. GITLIN MJ, SWENDSEN J, HELLER TL *et al.* Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1635-40.
29. GOODWIN F, JAMISON K. *Manic-Depressive Illness*. New York : NY : Oxford University Press, 1990.
30. HENRY C, BELLIVIER F, SORBARA F *et al.* Bipolar sensation seeking is associated with a propensity to abuse rather than to temperamental characteristics. *European Psychiatry J Association European Psychiatrists* 2001 ; 16 : 289-92.
31. HIRSCHFELD RM, 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 : 161-74.
32. HUNT N, SAYER H, SILVERSTONE T. Season and manic relapse. *Acta Psychiatr Scand* 1992 ; 85 : 123-6.
33. KECK PE Jr, McELROY SL, STRAKOWSKI SM *et al.* 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998 ; 155 : 646-52.
34. KELLER MB. The course of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988 ; 49 (Suppl) : 4-7.
35. KELLER MB, BEARDSLEE WR, DORER DJ *et al.* Impact of severity and chronicity of parental affective illness on adaptive functioning and psychopathology in children. *Arch Gen Psychiatry* 1986 ; 43 : 930-7.

36. KELLER MB, LAVORI PW, CORYELL W. Bipolar I : a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993 ; 181 : 238-45.
37. KERR-CORREA F, SOUZA LB, CALIL HM. Affective disorders, hospital admissions, and seasonal variation of mania in a subtropical area, southern hemisphere. *Psychopathology* 1998 ; 31 : 265-9.
38. KESSING LV, MORTENSEN PB, BOLWIG TG. Clinical definitions of sensitisation in affective disorder : a case register study of prevalence and prediction. *J Affect Disord* 1998 ; 47 : 31-9.
39. KOWATCH RA, SUPPES T, CARMODY TJ *et al.* Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 ; 39 : 713-20.
40. KUPFER DJ, CARPENTER LL, FRANK E. Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 804-8.
41. KUPKA RW, LUCKENBAUGH DA, POST RM *et al.* Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder : a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 1483-94.
42. McQUEEN GM, YOUNG LT, JOFFE RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001 ; 103 : 163-70.
43. MAJ M, PIROZZI R, MAGLIANO L. Late non-response to lithium prophylaxis in bipolar patients : prevalence and predictors. *J Affect Disord* 1996 ; 39 : 39-42.
44. MAJ M, PIROZZI R, MAGLIANO L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder : a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998 ; 155 : 30-5.
45. MARNEROS A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 2001 ; 67 : 229-40.
46. MARNEROS A, DEISTER A, ROHDE A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. I. Bipolar diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990a ; 240 : 77-84.
47. MARNEROS A, DEISTER A, ROHDE A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. III. Bipolar and unipolar comparison. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990b ; 240 : 90-5.
48. MARNEROS A, ROHDE A, DEISTER A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. II. Unipolar diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990c ; 240 : 85-9.
49. McELROY SL, KECK PE Jr, POPE HG Jr *et al.* Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 : 1633-44.
50. McGLASHAN TH. Adolescent *versus* adult onset of mania. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 221-3.
51. OSBY U, BRANDT L, CORREIA N *et al.* Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 : 844-50.
52. PARTONEN T, LONNQVIST J. Seasonal variation in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1996 ; 169 : 641-6.
53. PAVULURI MN, JANICAK PG, CARBRAY J. Topiramate plus risperidone for controlling weight gain and symptoms in preschool mania. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2002 ; 12 : 271-3.
54. PERUGI G, AKISKAL HS, MICHELI C *et al.* Clinical subtypes of bipolar mixed states : validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997 ; 43 : 169-80.
55. POST RM, FRYE MA, DENICOFF KD *et al.* Emerging trends in the treatment of rapid cycling bipolar disorder : a selected review. *Bipolar Disord* 2000 ; 2 : 305-15.
56. POST RM, RUBINOW DR, BALLENGER JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986 ; 149 : 191-201.
57. QUITKIN FM, RABKIN JG, PRIEN RF. Bipolar disorder : are there manic-prone and depressive-prone forms ? *J Clin Psychopharmacol* 1986 ; 6 : 167-72.
58. REGIER DA, FARMER ME, RAE DS *et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama* 1990 ; 264 : 2511-8.
59. REICHART CG, NOLEN WA. Earlier onset of bipolar disorder in children by antidepressants or stimulants ? An hypothesis. *J Affect Disord* 2004 ; 78 : 81-4.
60. SCHULZE TG, MULLER DJ, KRAUSS H *et al.* Further evidence for age of onset being an indicator for severity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2002 ; 68 : 343-5.
61. SCHURHOFF F, BELLIVIER F, JOUVENT R *et al.* Early and late onset bipolar disorders : two different forms of manic-depressive illness ? *J Affect Disord* 2000 ; 58 : 215-21.
62. SIEVER LJ, DAVIS KL. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1647-58.
63. SILVERSTONE T, ROMANS S, HUNT N *et al.* Is there a seasonal pattern of relapse in bipolar affective disorders ? A dual northern and southern hemisphere cohort study. *Br J Psychiatry* 1995 ; 167 : 58-60.
64. STRAKOWSKI SM, KECK PE Jr, McELROY SL *et al.* Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : 49-55.
65. STROBER M, MORRELL W, BURROUGHS J *et al.* A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 1988 ; 15 : 255-68.
66. STROBER M, SCHMIDT-LACKNER S, FREEMAN R *et al.* Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness : a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 ; 34 : 724-31.
67. TOHEN M, HENNEN J, ZARATE CM Jr *et al.* Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 220-8.
68. TOHEN M, TSUANG MT, GOODWIN DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 : 1580-4.
69. TOHEN M, WATERNAUX CM, TSUANG MT. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 1106-11.
70. TURVEY CL, CORYELL WH, SOLOMON DA *et al.* Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999 ; 99 : 110-9.
71. WAGNER KD. Management of bipolar disorder in children and adolescents. *Psychopharmacology Bull* 2002 ; 36 : 133-50.
72. WEHR TA, GOODWIN FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness ? *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 1403-11.
73. WEHR TA, SACK DA, ROSENTHAL NE *et al.* Rapid cycling affective disorder : contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 179-84.
74. WEISSMAN MM, WICKRAMARATNE P, MERIKANGAS KR *et al.* Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 1136-43.
75. WHITNEY DK, SHARMA V, KUENEMAN K. Seasonality of manic depressive illness in Canada. *J Affect Disord* 1999 ; 55 : 99-105.
76. WOZNIAK J, BIEDERMAN J, KIELY K *et al.* Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 ; 34 : 867-76.
77. YILDIZ A, SACHS GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord* 2003 ; 74 : 197-201.