

## Troubles bipolaires de type I de l'adolescent : controverses et devenir à l'âge adulte

### Bipolar episodes in adolescents : diagnostic issues and follow-up in adulthood

D. Cohen<sup>\*(a, b)</sup>, J.-M. Guilé<sup>(a, b)</sup>, J. Brunelle<sup>(a)</sup>, N. Bodeau<sup>(a)</sup>, E. Louët<sup>(a)</sup>, R. Lucanto<sup>(a)</sup>, A. Consoli<sup>(a, b)</sup>

(a) AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent

(b) CNRS - UMR 8189 Psychologie et Neurosciences Cognitives, 47-83 Bd. de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13

#### MOTS CLÉS

Épisode maniaque ou mixte ; Adolescence ; Devenir ; Morbidité

**Résumé Contexte :** Le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent a donné lieu ces dernières années à de nombreuses controverses liées à l'usage extensif de ce diagnostic chez l'enfant prépubère. Pourtant, les études dans sa forme la mieux caractérisée - à savoir le trouble bipolaire de type I de l'adolescent - restent rares et les données sur le devenir à l'âge adulte limitées.

**Objectifs :** Décrire la phénoménologie des épisodes maniaques et mixtes de l'adolescent et leur devenir à l'âge adulte dans une cohorte française.

**Méthodes :** Quatre-vingt sujets, âgés de 12 à 20 ans, hospitalisés pour un épisode maniaque ou mixte entre 1994 et 2003 ont été recrutés. Les données cliniques et socio-démographiques de l'épisode index ont été colligées rétrospectivement sur dossier. Tous les patients ont été contactés en 2005-2006 pour une évaluation du devenir. Cinq ont refusé, 20 ont été perdus et 55 ont pu être évalués lors d'un examen standardisé (67 %) ou indirectement par téléphone et *via* leur psychiatre traitant (33 %).

**Résultats :** A l'épisode index, l'échantillon était caractérisé par une très grande sévérité, une proportion élevée de symptômes psychotiques (N = 50, 62.5 %), une durée d'hospitalisation longue (moyenne = 80,4 jours), et dans l'ensemble une bonne amélioration symptomatique à la sortie. Plus d'épisodes maniaques que mixtes ont été diagnostiqués chez les adolescents migrants et chez ceux présentant un retard cognitif.

À distance (en moyenne 5 années après leur sortie), 35 patients avaient toujours un diagnostic vie entière de trouble bipolaire. Huit ont changé de diagnostic pour un trouble schizoaffectif et 11 pour une schizophrénie. La mortalité et la morbidité sont apparues sévères puisqu'un sujet est décédé d'un arrêt cardiaque, et que 91 % des patients ont eu au moins une rechute. Les patients sans rechutes (N = 5) et ceux qui témoignaient du meilleur niveau de fonctionnement social (N = 19) appartenaient tous au groupe qui maintenait un diagnostic vie entière de bipolarité.

Bien que préliminaire, nos premières données suggèrent que l'examen psychologique associant évaluations cognitive et projective pourrait être un indice pronostique du risque de transition schizophrénique.

**Conclusion :** Ces données suggèrent que les épisodes maniaques et mixtes de l'adolescent nécessitent souvent une hospitalisation prolongée pour consolider l'amélioration en phase aiguë. Contrairement aux données de la littérature sur les formes moins sévères, des transitions du diagnostic vie entière vers les troubles du spectre de la schizophrénie sont fréquentes. Des analyses complémentaires sont en cours pour déterminer les facteurs pronostics de cette transition.

\* Auteur correspondant.

E-mail : [david.cohen@psl.ap.hop-paris.fr](mailto:david.cohen@psl.ap.hop-paris.fr)

L'auteur n'a pas signalé de conflits d'intérêts.

**KEYWORDS**

Manic/Mixed episode ; Adolescence ; Follow-up ; Morbidity

**Abstract Background :** Little is known on the phenomenology and potential prognosis factors of bipolar episodes in adolescents. In particular, very few studies examine this issue on inpatients in the European context of free access to care.

**Objective :** To assess the follow-up in adulthood of acute manic and mixed episodes in hospitalized adolescents and the predictive value of psychological testing.

**Methods :** 80 subjects, aged 12 to 20 years, consecutively hospitalized for a manic or mixed episode between 1994 and 2003, were contacted in 2005-2006 for a follow-up assessment. 5 patients refused, 20 were lost, 55 patients were assessed by direct and complete interview (67 %) or by phone and treating psychiatrist (33 %).

**Results :** At index episode, the sample was characterized by severe impairment, high rates of psychotic features (N = 50, 62,5 %), a long duration of stay (mean = 80,4 days), and an overall good improvement at discharge from hospital (86 % very much or much improved). Half had a psychological testing before discharge.

At follow-up (mean average 5 years), 35 patients still had a diagnosis of bipolar disorder. Eight changed life-time diagnosis for schizoaffective disorder and 11 for schizophrenia. Mortality and morbidity were severe with one subject who died from cardiac failure, and 91 % of patients who had at least one relapse. Patients without relapse (N = 5) and patients showing a good social functioning (N = 19) remained with a diagnosis of bipolar disorder. Using a clinical global impression method, psychological testing (blind with follow-up status) was significantly correlated with transition to schizophrenia spectrum disorder.

**Conclusion :** Contrarily to what is seen in less severe sample of bipolar disorder, changes in life time diagnosis can occur during follow-up after a manic or mixed episode in adolescence, as many patients are in the schizophrenia spectrum in adulthood.

Le trouble bipolaire de type I de l'adolescent est une entité bien reconnue depuis plus de vingt ans maintenant. Dans le champ de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à la suite des travaux de Barbara Geller et de Jo Biederman le concept de troubles bipolaires pédiatriques a donné lieu à de très nombreuses publications mais aussi de très nombreuses controverses [3, 4, 6, 10]. Sans entrer dans les détails, on s'oriente aujourd'hui vers une distinction de ces problématiques pour des raisons de validité clinique qui ont été bien précisées, et ce, très rapidement par Gabrielle Carlson (Tableau 1). On devrait retenir les propositions du NIH qui distinguent les « *severe mood dysregulation* » de l'enfant, des troubles bipolaires type I plus classiques de l'adolescent dit « *narrow phenotype* » [12].

Sans reprendre l'ensemble de la littérature récente, deux études méritent d'être détaillées. Le groupe de

Gabriele Masi, à Pise, a montré en utilisant une méthodologie rigoureuse et prospective que l'on pouvait distinguer parmi les enfants et adolescents présentant un trouble du spectre bipolaire (type I, type II ou NOS) les dimensions cliniques suivantes comme pertinentes pour séparer des sous groupes : humeur irritable *versus* élation de l'humeur ; présentations chroniques *versus* présentations épisodiques ; âge de début précoce *versus* âge de début tardif [13].

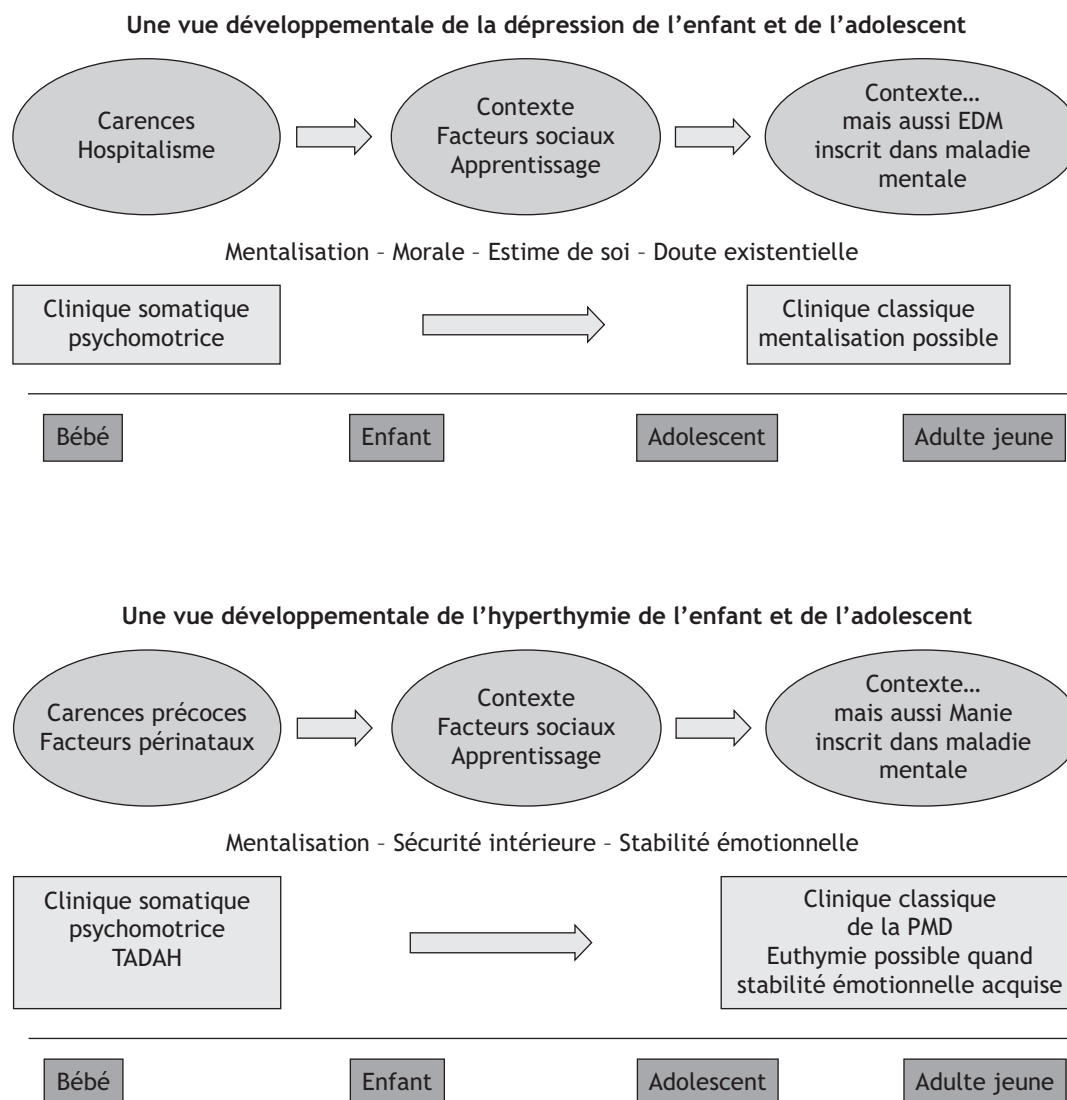
L'étude de Waxmonski et al [17] a elle montré que les enfants présentant une « *severe mood dysregulation* » se rapprochaient des enfants hyperactifs du point de vue de la réponse au traitement, que celui-ci soit médicamenteux (méthylphénidate) ou psychothérapeutique (camp d'été avec sessions de thérapie comportementale).

Au total, on peut faire un parallèle entre la symptomatologie dépressive chez l'enfant et l'adolescent d'un point

**Tableau 1** Symptômes maniaques chez l'enfant et l'adolescent : problèmes diagnostiques et controverses actuelles

Symptômes maniaques de l'enfant « Severe Mood Dysregulation »	Épisodes maniaques de l'adolescent « Bipolar disorder narrow phenotype »
Chronique et continu	Épisodique
Comorbidité élevée au TDAH	ATCDs de TDAH marginaux
Symptômes psychotiques exceptionnels	30 à 60 % de symptômes psychotiques
ATCDs familiaux très variés	ATCDs familiaux de bipolarité
Facteurs environnementaux au premier plan et troubles des apprentissages fréquents	Fonctionnement prémorbide souvent de bonne qualité

TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; ATCD : antécédent.



**Figure 1** Vue développementale des troubles de l'humeur selon la polarité dépressive ou maniaque.

EDM : épisode dépressif majeur ; TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; PMD : psychose maniaco-dépressive.

de vue développemental et la symptomatologie maniaque ou hypomaniaque selon la même perspective développementale : la clinique est toujours beaucoup plus psychomotrice quand l'enfant est jeune. Le contexte psychosocial est également presque toujours difficile et compliqué dans les formes précoces de troubles de l'humeur ; ce n'est qu'à l'adolescence que l'on voit apparaître des tableaux de type psychose maniaco-dépressive classique. La figure 1 résume cette vision développementale des troubles de l'humeur.

À partir de ce constat, l'équipe de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de la Pitié-Salpêtrière, a demandé au programme hospitalier de recherche clinique un financement (AOM 06-088) pour aborder de manière beaucoup plus spécifique les adolescents présentant un épisode maniaque ou mixte ayant nécessité une hospitalisation considérant qu'il s'agissait d'un groupe plus homogène beaucoup plus

sévère et qui permettrait d'aborder un certain nombre des questions de controverses de la littérature. Nous proposons ici d'en résumer les principaux résultats.

### Syndrome de Cotard à l'adolescence et bipolarité

Le syndrome de Cotard est un tableau psychiatrique paradigmatique de la nosographie classique du 19<sup>e</sup> siècle. Décrit par Jules Cotard il associe des idées délirantes de négation, de damnation, d'immortalité et d'énormité [7]. Il n'est pas reconnu dans la nosographie nord-américaine même si on retrouve des cas décrits dans toutes les cultures et les horizons. Dans la nosographie nord-américaine le concept retenu est un peu plus large et s'appelle « *nihilistic delusion* ». Dans

un premier travail de revue, nous avons isolé l'ensemble des cas de syndrome de Cotard rapportés dans la littérature depuis 1880 chez les sujets de moins de 25 ans. Cette revue nous a permis de constater qu'il s'agissait d'une pathologie gravissime puisque 10 des 21 patients avaient reçu un traitement par électroconvulsivothérapie (ECT) et qu'un adolescent de 15 ans était décédé en unité de soins intensifs. D'autre part, les quatorze observations de la littérature qui décrivaient le devenir à deux ans des jeunes ayant présenté un syndrome de Cotard, retrouvaient une évolution de type trouble bipolaire dans treize (93 %) de ces quatorze observations [14].

Ce chiffre tout à fait élevé, même si on ne peut pas exclure un biais de littérature, contraste avec les 25 à 30 % de virages maniaques décrits après des dépressions psychotiques de l'adolescent en particulier par le groupe de Strober [15].

À la suite de cette revue et en collaboration avec l'équipe de German Berrios à Cambridge nous avons réalisé une analyse stochastique de l'ensemble des cas publiés dans la littérature tenant compte de deux facteurs d'intérêt, l'âge de début d'une part et une évolution de type bipolaire d'autre part. L'analyse multi-variée a montré que les sujets jeunes étaient moins souvent hypocondriaques mais significativement beaucoup plus souvent négativistes ou bipolaires que les sujets dont le syndrome de Cotard avait débuté après vingt-cinq ans. Le lien entre bipolarité et syndrome de Cotard du sujet jeune reste significatif en

analyse multi-variée indépendamment du sexe, de l'hypocondrie et du négativisme. L'analyse stochastique [8] a permis de montrer que parmi les patients bipolaires et Cotard, on pouvait distinguer deux groupes d'âges en terme de début des troubles, l'un chez l'adolescent jeune-adulte (moyenne d'âge dix-huit ans) et l'autre beaucoup plus tardive (moyenne d'âge cinquante ans). L'implication clinique de ce travail est évidente puisque, même s'il est difficile de prescrire un thymorégulateur en l'absence de diagnostic affirmé de trouble bipolaire, il paraît légitime au vu de ces résultats de suivre très étroitement tout adolescent ayant présenté un syndrome de Cotard, d'être vigilant et d'informer les patients et familles du risque de transition vers une maladie bipolaire.

### Devenir à l'âge adulte, des adolescents ayant présenté un épisode maniaque ou mixte sévère ayant conduit à une hospitalisation

Ce travail constitue le cœur du PHRC. Nous sommes partis d'un travail rétrospectif incluant 80 adolescents ayant présenté un épisode maniaque ou mixte et hospitalisés entre 1993 et 2003. Le tableau 2 résume les principales données socio-démographiques, cliniques et l'évolution au cours de l'hospitalisation de ces patients [2].

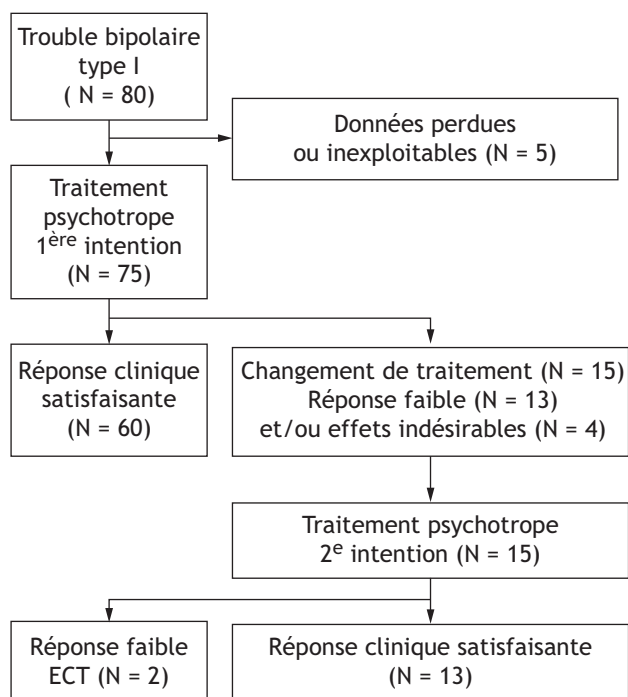
**Tableau 2** Caractéristiques cliniques et socio-démographiques des jeunes hospitalisés de 1993 à 2003 pour trouble bipolaire de type 1 dans un hôpital universitaire (N = 80)

<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>	
Sexe	45 F, 35 M
Age (moyenne ± SD) [min-max]	15.67 ± 1.89 [12-19]
Statut socio-économique : N (%) élevé et moyen	50 (63.3)
Origine paternelle : N (%) migrants	34 (44.2)
Origine maternelle : N (%) migrants	33 (43.4)
<b>Caractéristiques cliniques</b>	
Épisode actuel	49 Maniaque, 31 Mixte
Début brutal (≤ 10 jours) : N (%)	30 (37.5)
Traits psychotiques : N (%)	50 (63.8)
Traits catatoniques : N (%)	4 (5)
Retard mental : N (%)	17 (21.3)
Durée de séjour, (moyenne ± SD) [min-max]	80.4 ± 50.7 [17-245]
<b>Scores à l'entrée</b>	
GAF (moyenne ± SD) [min-max]	23 ± 7.9 [10-40]
CGI-S : N (%) sévèrement et extrêmement atteints	61 (76.3)
YMRS (moyenne ± SD) [min-max]	22.2 ± 6.5 [12-36]
<b>Scores à la sortie</b>	
GAF (moyenne ± SD) [min-max]	64 ± 14.4 [30-90]
CGI-I : très améliorés N (%)	18 (22.4)
améliorés N (%)	51 (63.8)
peu améliorés N (%)	11 (13.8)

<sup>a</sup> N = 31 ; <sup>b</sup> N = 42 ; <sup>c</sup> N = 42 ; QI = Quotient Intellectuel ; GAF = Global Assessment of Functioning scale ; CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale ; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale ; YMRS = Young Mania Rating Scale ; CGI-I = Clinical Global Impressions-Improvement.

Un rapide coup d'œil à ces données montre que 1) la sévérité clinique était tout à fait importante ; 2) près de 60 % des patients présentaient des caractéristiques psychotiques ; 3) au prix d'une durée d'hospitalisation suffisamment prolongée (moyenne à 80 jours), 85 % étaient très améliorés ou bien améliorés à la sortie. L'analyse multi-variée de cet échantillon nous a montré que les sujets avec retard mental, ou issus de familles migrantes ou de moins bons niveaux socio-économiques recevaient plus souvent un diagnostic de manie. Il est difficile avec cette méthodologie rétrospective d'interpréter la signification de ce lien.

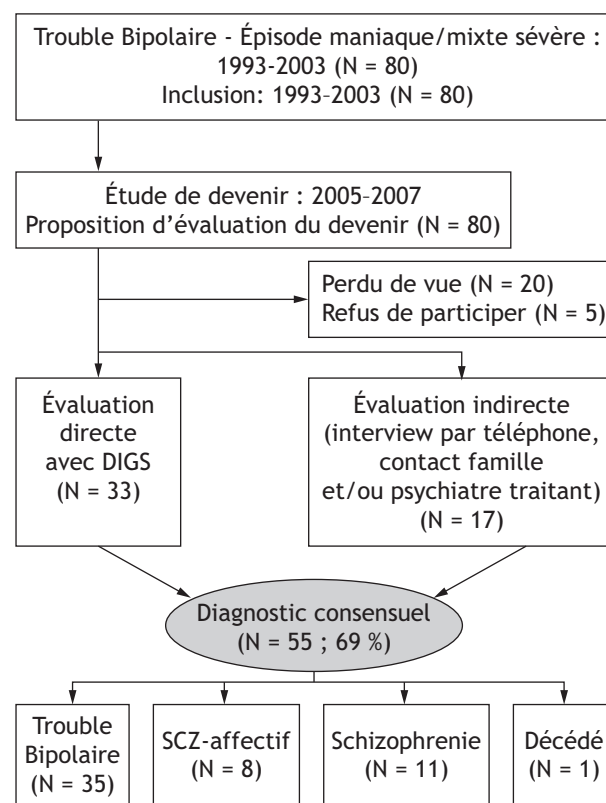
Au plan de la conduite du traitement, la figure 2 présente l'algorithme tel qu'il a pu être défini *a posteriori* sur les données de prescription à partir des dossiers infirmiers. D'une certaine façon les prescriptions sont assez classiques, thymorégulateur, antipsychotique classique et atypique et le plus souvent en combinaison. Quinze patients n'ont pas répondu au premier traitement reçu, ce qui a conduit au choix d'une deuxième option. Dans quelques cas cette seconde option était liée également à des effets secondaires. Au bout du compte deux patients de la série ont reçu un traitement par ECT [9].



**Figure 2** Algorithme des différentes options de traitement chez les adolescents présentant un trouble bipolaire de Type I hospitalisés dans un Service hospitalo-universitaire.

À partir de cette cohorte initiale, une étude de devenir a été réalisée avec entretien diagnostique et cotuteurs indépendants, et contact auprès des services cliniques, des familles, à la fois en direct et par téléphone selon les cas. La figure 3 présente le diagramme de l'étude ainsi que les diagnostics de devenir obtenus à partir des entretiens et des notes des psychiatres traitants selon une méthodologie dite de consensus après en moyenne cinq ans de devenir et pour 55 sujets au total.

Bien que nos résultats soient préliminaires on peut retenir d'un point de vue général que la morbidité est tout à fait sévère sur le plan du devenir : un sujet est décédé d'un arrêt cardiaque après son hospitalisation et 91 % des patients ont eu au moins un épisode de rechute au cours du devenir. Les patients qui n'ont pas montré de rechute (N = 5) et ceux qui ont montré un devenir social d'assez bonne qualité (N = 19), sont tous restés dans un diagnostic vie entière de trouble bipolaire. La figure 3 montre que près d'un tiers des adolescents ayant présenté un épisode maniaque ou mixte ont évolué vers un trouble du spectre de la schizophrénie (troubles schizo-affectif ou schizophrénie). Ce résultat n'est rapporté par aucune étude de devenir concernant des groupes d'enfants hypomaniaques prépubères [1].



**Figure 3** Devenir à 5 ans d'un épisode maniaque ou mixte sévère de l'adolescent : méthodologie et diagnostics vie entière.

## L'évaluation psychologique à l'épisode index : un possible outil pronostic ?

Devant la fréquence de transitions vers un trouble schizo-affectif ou une schizophrénie au cours du devenir dans cet échantillon, nous nous sommes interrogés sur les variables qui pourraient permettre de servir d'indices pronostics au moment de l'épisode index encore une fois dans cette cohorte d'adolescents maniaques ou mixtes hospitalisés. Dans la mesure où le service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent utilise, comme un certain nombre de services français, des évaluations psychologiques cognitives et projectives dans des situations de psychopathologie complexe de l'adolescent, nous nous sommes intéressés à ces données. Parmi les 80 patients de l'épisode index, 40 avaient eu une évaluation psychologique associant test d'intelligence de Wechsler (WISC-R ou WAIS-III) et évaluation projective du fonctionnement mental associant TAT (Thematic Apperception Test), et Rorschach, l'interprétation des bilans projectifs se faisant selon un protocole assez répandu en France développé par l'équipe de Catherine Chabert [5]. Dans la mesure où cette méthodologie n'implique pas de donnée quantitative facile à utiliser, nous avons choisi d'utiliser une méthode d'impression clinique globale abordant deux questions simples : le risque de désinsertion psychosociale et le risque de transition vers une pathologie psychotique clinique de type schizophrénie. Nous avons donc repris l'ensemble des dossiers des patients et proposé à un groupe de quatre psychologues experts, de donner un score d'impression clinique globale concernant ces deux risques. Ces quatre psychologues ont également défini une grille de cotation listant les indices aux différentes évaluations permettant de coter le risque psychosocial d'une part, et le risque de transition schizophrénique d'autre part. À titre indicatif, le risque de désinsertion psychosociale comprend les trois évaluations, c'est-à-dire l'évaluation cognitive ainsi que les deux évaluations projectives ; alors que le risque de transition schizophrénique ne repose que sur des indices issus des deux épreuves projectives. Deux autres psychologues indépendantes et en aveugle ont revu 16 dossiers de cet échantillon afin de calculer une corrélation intra-classe et un Kappa qui se sont avérés modérés pour le risque psychosocial (corrélation intra-classe = 0.53, Kappa = 0.53) et bon pour le risque de transition schizophrénique (corrélation intra-classe = 0.74, Kappa = 0.74).

Nous avons pu en analyse univariée analyser les 25 (62,5 %) patients qui ont eu un examen psychologique à l'épisode index et dont on dispose du devenir clinique à cinq ans. Bien que préliminaires, les résultats sont particulièrement intéressants puisque l'indice du risque de désinsertion psychosociale a une corrélation à 0.6 avec une transition diagnostique lors du devenir. De même, le score du risque de transition schizophrénique au test psychologique est corrélié à 0.5 avec la transition effective clinique vers une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif au cours du devenir. Bien que nous n'ayons pas fait d'analyse multivariée, il est utile de noter que l'un des principaux facteurs confondant, à savoir le sexe puisque la schizophrénie du sujet jeune est

particulièrement associée au garçon, ne sort pas corrélé dans cet échantillon en analyse univariée.

Au total, il semble que cette étude valorise la pratique clinique des bilans psychologiques, qui pourraient constituer un outil pronostic. D'autres analyses sur cet échantillon sont nécessaires pour valider ces résultats préliminaires, mais également d'autres études dans des situations de questionnement analogue comme les épisodes psychotiques brefs de l'adolescent, les troubles borderline résistants, ou les tableaux prodromiques à risque psychotiques puisque ce sont des variables rarement étudiées par les équipes anglo-saxonnes.

## Conclusion

Si l'on revient aux controverses actuelles, on peut donc conclure en terme de devenir de la manière suivante : les troubles bipolaires non spécifiés pédiatriques que l'on appelle volontiers « *severe mood dysrégulation* » montrent une clinique de type chronique et continue ; sont très comorbides avec l'hyperactivité et même confondus avec les formes sévères de l'hyperactivité déficit de l'attention pour certains ; sont associés à des facteurs environnementaux majeurs et des problèmes d'apprentissage importants. Ils évoluent le plus souvent à l'âge adulte vers des problématiques de type borderline, bipolaire type II et III, personnalité antisociale et persistance à l'âge adulte de troubles hyperactifs avec déficit de l'attention. Un nombre substantiel de ces situations peuvent aussi avoir un devenir assez bon [16].

Au contraire, les troubles bipolaires de l'adolescent sont beaucoup plus volontiers épisodiques ; ne sont pas si fréquemment associés à des antécédents de troubles hyperactifs avec déficit de l'attention ; sont associés dans 30 à 60 % des cas avec des caractéristiques psychotiques en particulier dans les formes hospitalisées ; et surviennent chez des jeunes qui peuvent avoir le plus souvent un fonctionnement prémorbide normal mais aussi une histoire familiale de troubles bipolaires [11].

Du point de vue du devenir, l'évolution vers une maladie maniaco-dépressive est majoritaire mais un nombre substantiel de ces formes sévères peuvent aussi évoluer vers un trouble schizo-affectif ou une schizophrénie. Par ailleurs, il s'agit presque toujours d'une pathologie sévère puisque un faible pourcentage montre un devenir clinique et une insertion sociale de bonne qualité.

## Références

- [1] Birmaher B, Axelson D, Strober M *et al.* Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry* 2006 ; 63 : 175-183.
- [2] Brunelle J, Consoli A, Tanguy ML *et al.* Phenomenology, socio-demographic factors and short-term prognosis of acute bipolar disorder in adolescents : a chart review. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2009 ; 18 : 185-193.
- [3] Carlson GA. Early Onset Bipolar Disorder : Clinical and Research Considerations. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 2005 ; 34 : 335-345.

- [4] Carlson GA. Trouble bipolaire à début précoce : considérations cliniques et de recherche. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2006 ; 54 : 207-216.
- [5] Chabert C. *Psychanalyse et méthodes projectives*. Paris : Dunod ; 1998.
- [6] Charfi F, Cohen D. Trouble hyperactif avec déficit de l'attention et trouble bipolaire sont-ils liés ? *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2005 ; 53 : 121-127.
- [7] Cohen D, Consoli A. Production of supernatural beliefs during Cotard's syndrome, a rare psychotic depression. *Behavioural and Brain Sciences* 2006 ; 29 : 468-470.
- [8] Consoli A, Soutanian C, Tanguy ML *et al.* Cotard's syndrome in adolescents and young adults is associated with an increased risk of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2007 ; 9 : 1-4.
- [9] Consoli A, Brunelle J, Bodeau N *et al.* Medication use in adolescents treated in a French psychiatric setting for acute manic or mixed episodes. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009 ; 18 : 231-238.
- [10] Harrington R, Myatt T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania ? A british perspective. *Biological Psychiatry* 2003 ; 53 : 961-969.
- [11] Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt T *et al.* Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder. *Archives of General Psychiatry* 2003 ; 60 : 709-717.
- [12] Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE *et al.* Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *American Journal of Psychiatry* 2003 ; 160 : 430-437.
- [13] Masi G, Perugi G, Toni C *et al.* The Clinical Phenotypes of Juvenile Bipolar Disorder : Toward a Validation of the Episodic-Chronic-Distinction. *Biological Psychiatry* 2006 ; 59 : 603-610.
- [14] Soutanian C, Perisse D, Revah-Levy A *et al.* Cotard's syndrome in adolescents and young adults : a possible onset of bipolar disorder requiring a mood stabilizer ? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2005 ; 15 : 706-711.
- [15] 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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1995 ; 34 : 724-731.
- [16] Strober M, Birmaher B, Ryan N *et al.* Pediatric bipolar disease : current and future perspectives for study of its long-term course and treatment. *Bipolar Disorders* 2006 ; 8 : 311-321.
- [17] Waxmonsky J, Pelham WE, Gnagy E *et al.* The efficacy and tolerability of methylphenidate and behaviour modification in children with attention deficit hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2008 ; 18 : 573-588.