



Evolution à trois ans des profils psychopathologiques dans la psychose débutante : analyse de transitions latentes

Philippe Golay, Luis Alameda
& Philippe Conus

Service de Psychiatrie
Générale, DP-CHUV



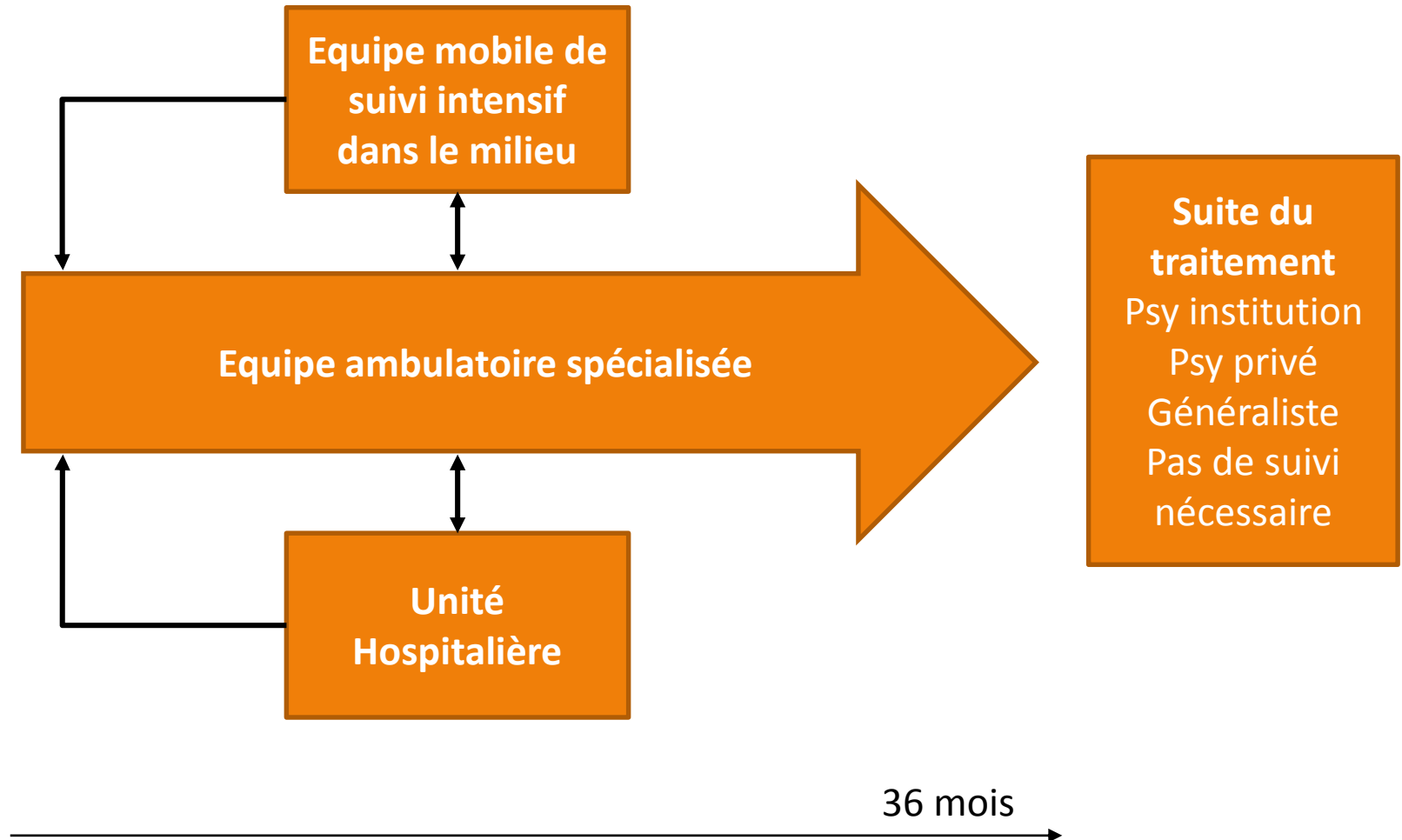
Plan

- Le programme TIPP & design de l'étude
- Approches « standards »
- « Ce que l'on aimerai également faire »
- Questionnement méthodologique
- Questionnement théorique

Programme TIPP

- Critères d'admission
 - Personnes âgées entre 18 et 35 ans vivant dans la région lausannoise
 - Présence d'hallucinations, d'idées délirantes et/ou de désorganisation de la pensée (pendant au moins une semaine, plusieurs fois par jour, tous les jours)
 - Moins de six mois de traitement neuroleptique
- Objectifs (Conus, 2007)
 - Identification précoce des sujets à risque et du prodrome
 - Diminution du délai jusqu'à l'instauration d'un traitement approprié (diminution durée de psychose non traitée)
 - Prévention du développement de traitement des pathologies co-morbides
 - Maintien du suivi par une attitude proactive
 - Développement de soins optimaux, soutenus et spécifiquement adaptés à la phase critique des premières années du trouble
 - Limitation de l'impact du premier épisode psychotique sur l'environnement psychosocial du patient
 - Encadrement et soutien des familles

Programme TIPP



Programme TIPP



Evaluation initiale :

Données socio-démographiques
Fonctionnement prémorbid
Activité et mode de vie
Insight
Symptomatologie
Consommation de substances
Fonctionnement

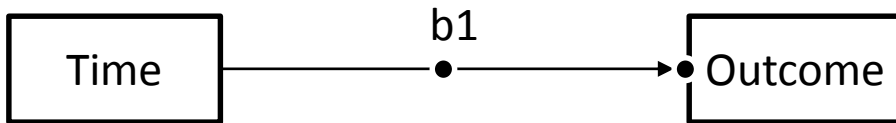
Evaluations continues :

Ajustement & fonctionnement
Consommation de substances
Qualité de vie
Activité et mode de vie
Insight
Adhésion au traitement
Fonctionnement
Symptômes positifs et négatifs
Dépression
Manie

Approches standards (1/2)

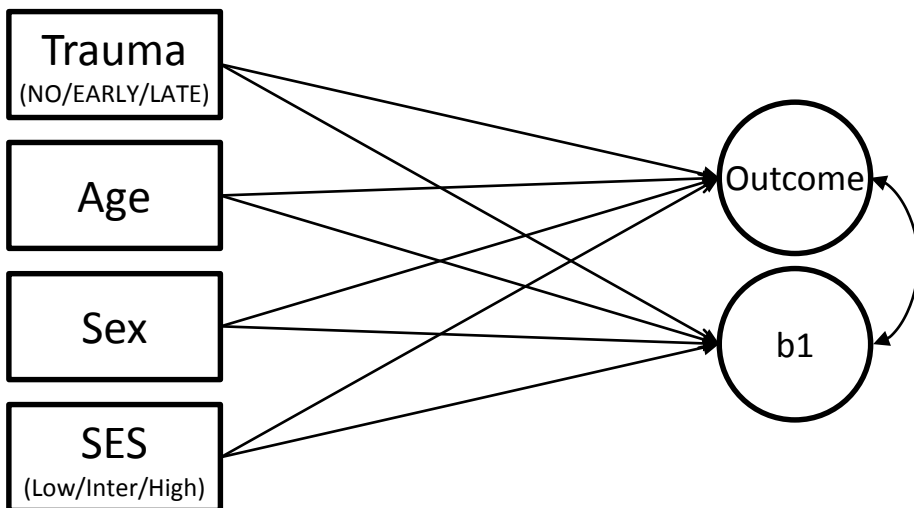
- Données longitudinales
 - Modèles multiniveaux
 - Courbes à croissances latentes
 - Mixed-effects models repeated measures analysis of variance (MMRM)
 - ...

Approches standards (2/2)

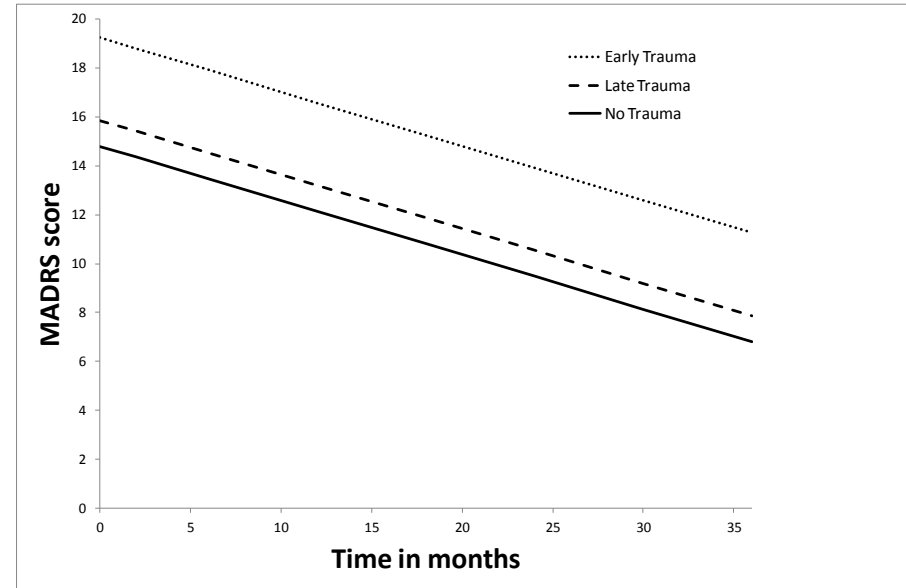


Level 1 - Within

Level 2 - Between



1c) MADRS scores



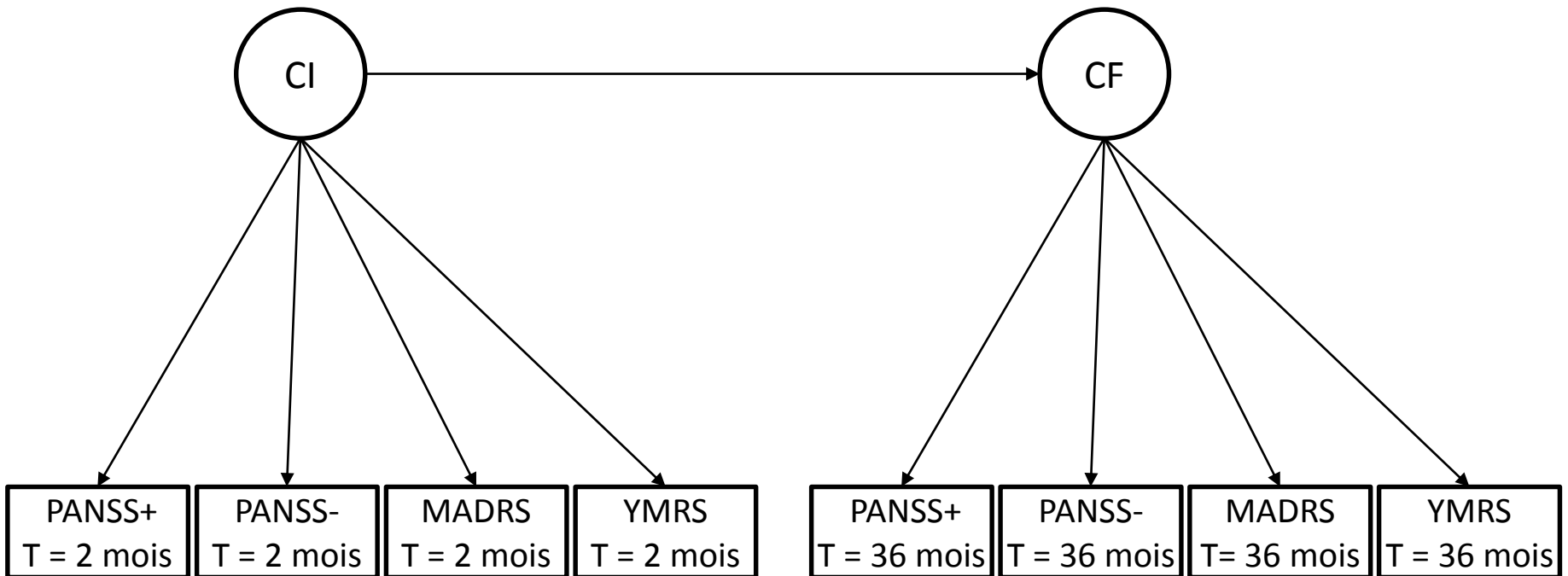
Alameda et al. (in press)

Ce que l'on a aussi envie de faire

- Approche « multivariée »
 - Description du changement sur plusieurs variables à la fois et de manière « intelligible »
- Approche « qualitative »
 - Niveau des symptômes → « Profil » des patients sur plusieurs variables
 - Notion de « groupes de patients » souvent évoquée
- Focus de départ : changement sur plusieurs variables
 - Analyse de transitions latentes

Analyse de transitions latentes

- Analyses de profils latents réalisées en début et fin de programme
- Analyse des transitions entre ces profils



CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (N = 229)

Age (années), <i>Moyenne</i>	24
Sexe, homme, %	69
Travail/occupation régulière à l'entrée, %	34
EGF Max vie, <i>Moyenne</i>	74
EGF Baseline, <i>Moyenne</i>	35
CGI Maximal, <i>Moyenne</i>	5.9
DUP en mois (<i>délai seuil de psychose – entrée TIPP</i>)	
• Moyenne	17
• Médiane	4
Diagnostic, %	
• Schizophrénie	62
• Tr schizophréniforme/ épisode psychotique bref	11
• Tr Schizo-affectif	10
• Dépression majeur avec symptômes psychotiques	4
• Troubles bipolaires	6
• Autres	7

Echantillon : ici N = 229
(janvier 2014)

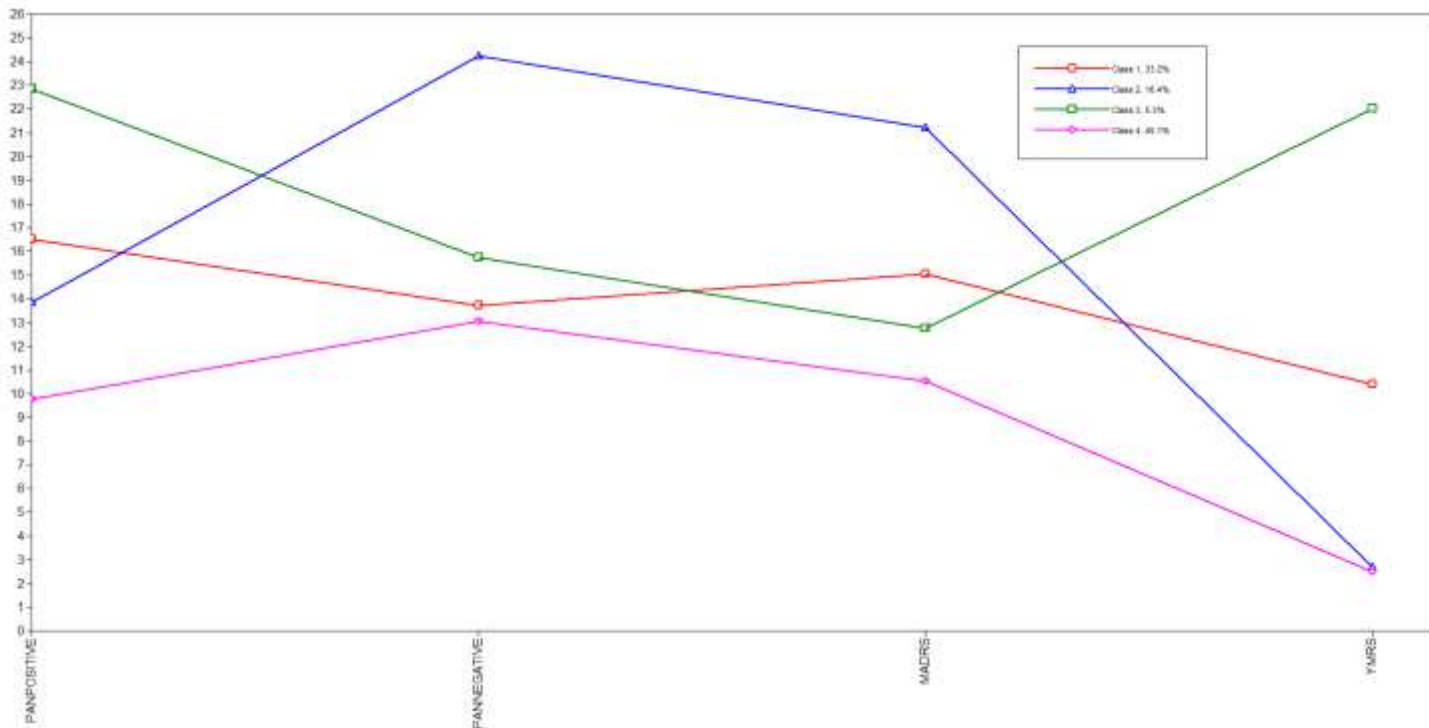
A venir (nouvelle exportation
2015) : N > 300

CARACTERISTIQUES PRE-MORBIDES ET FAMILIALES (N = 229)

Trauma, %	35
Antécédents psychiatriques, %	67
Tentative(s) de suicide dans le passé, %	15
Histoire familiale psychiatrique, %	66
Histoire familiale de schizophrénie, %	26

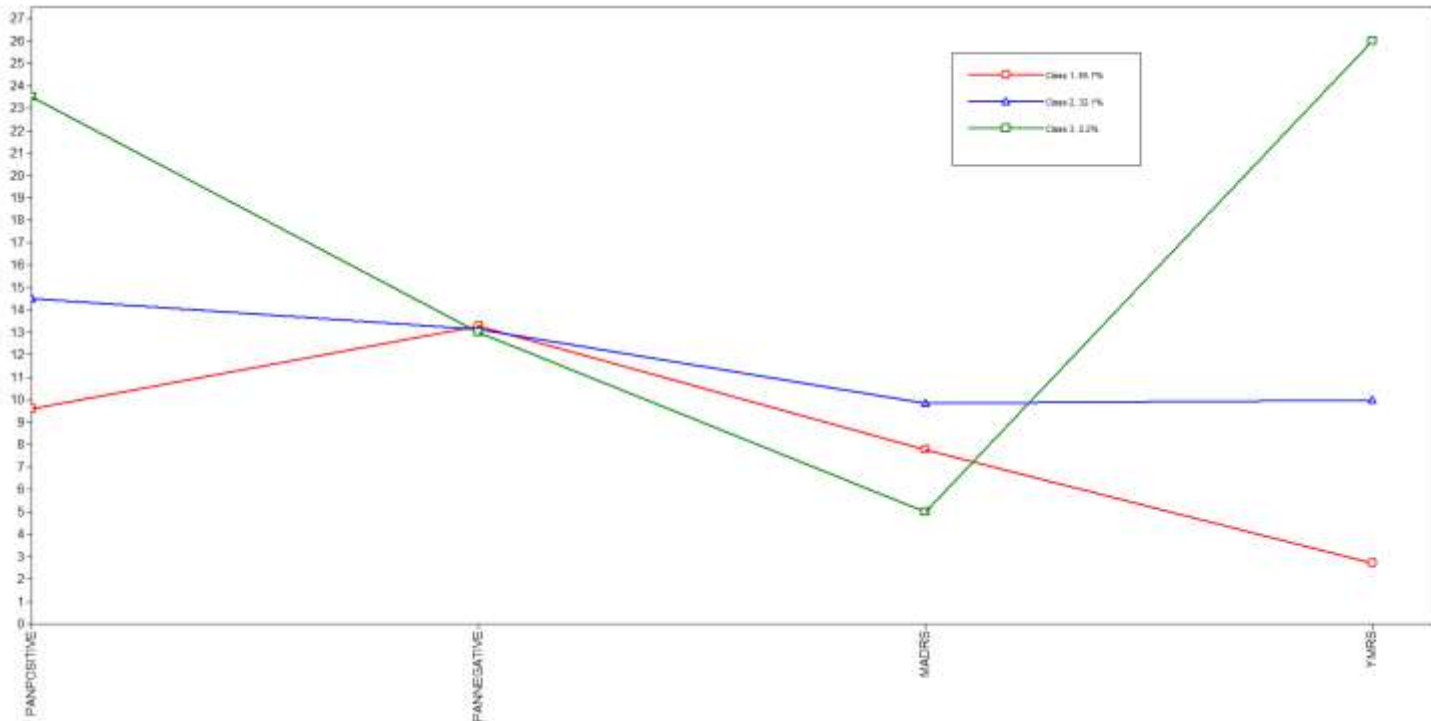
Résultats à 2 mois

- Nombre de classes : 4 classes (BIC & Parametric bootstrapped likelihood ratio test)
- Interprétation des classes
 - C1 : Profil plus aggravé que groupe majoritaire (33%)
 - C2 : Profil négatif et dépressif beaucoup plus élevé (16.4%)
 - C3 : Profil positif et manie beaucoup plus élevé (5.3%)
 - C4 : Groupe majoritaire (45%)



Résultats à 36 mois

- Nombre de classes : 3 classes (BIC & Parametric bootstrapped likelihood ratio test)
- Interprétation des classes
 - C1 : Groupe majoritaire (65.7%)
 - C2 : Profil positif et manie plus élevé (32.1%)
 - C3 : Profil positif et manie beaucoup plus élevé (2.2%)



Transition de 2 mois à 36 mois

- Approche « manuelle »
 - Obtenir une classification « most likely » par patient à $T = 2$ mois et à $T = 36$ mois
 - Réunir les classifications « à la main » pour obtenir les probabilités de transition d'une classe à l'autre
 - Problème :
 - On perd le degré d'incertitude relatif à la classification de chaque patient (ex. $P(c1) = .49$ et $P(c2) = .51 \rightarrow c2$)
 - Données manquantes car tout patient pas classé sur une des 2 occasions est perdu ! $106 \times 90 \rightarrow 45$

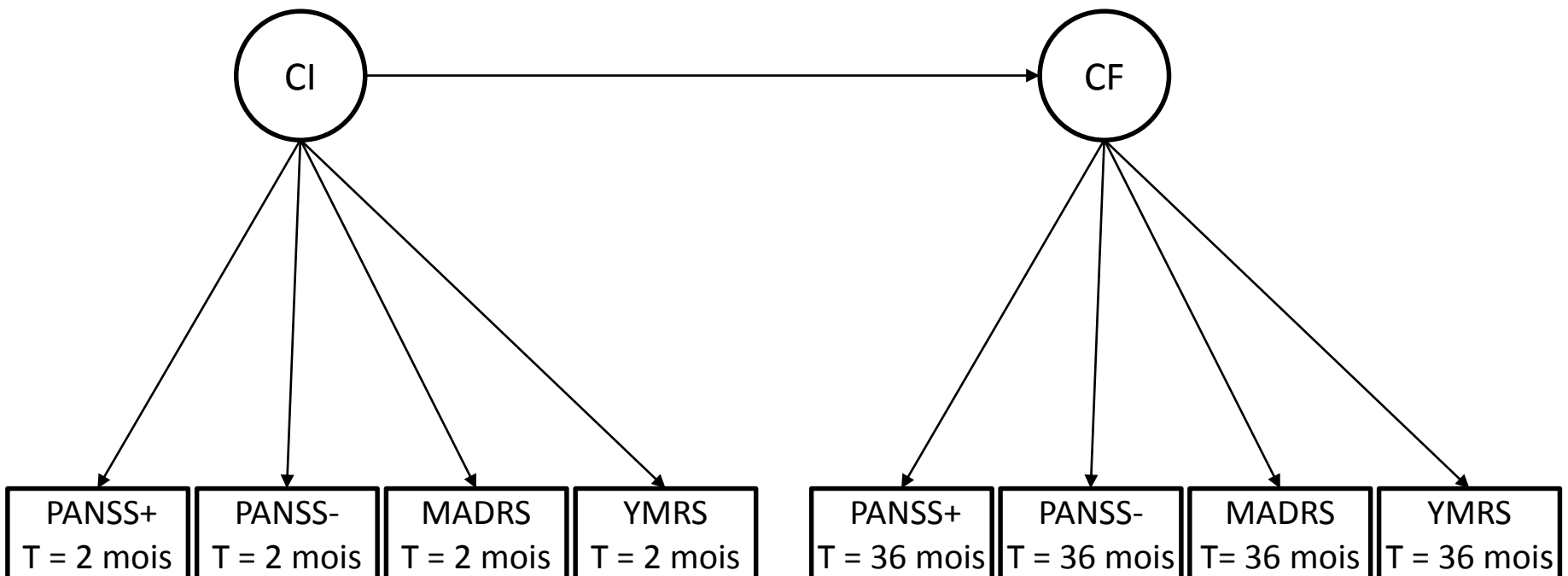
Transition de 2 mois à 36 mois

- Basé sur Most Likely Latent Class Membership
- N=45 (match entre N=106 classés à 2 mois et N=90 classés à 36 mois)

→→→→→→→→		36 mois		
		Groupe majoritaire	Profil positif et manie plus élevé	Profil positif et manie beaucoup plus élevé
2 mois	Profil plus aggravé que groupe majoritaire	69.2% (9)	30.8% (4)	0.0% (0)
	Profil négatif et dépressif beaucoup plus élevé	71.4% (5)	28.6% (2)	0.0% (0)
	Profil positif et manie beaucoup plus élevé	33.3% (1)	66.6% (2)	0.0% (0)
	Groupe majoritaire	68.2% (15)	27.3% (6)	4.5% (1)

Transition de 2 mois à 36 mois

- Approche Latent Transition Analysis
 - Permet d'estimer le modèle sur toute l'information disponible sans exclure certains sujets
 - Permet de conserver le degré d'incertitude dans chacune des classifications et d'en tenir compte dans l'estimation de la transition



Transition de 2 mois à 36 mois

- Latent transition probabilities based on the estimated model (N = 151)
- On a vérifié que les classes gardent la même interprétation

→→→→→→→→		36 mois		
		Groupe majoritaire	Profil positif et manie plus élevé	Profil positif et manie beaucoup plus élevé
2 mois	Profil plus aggravé que groupe majoritaire	62.9% (31)	37.1% (5)	0.0% (0)
	Profil négatif et dépressif beaucoup plus élevé	100% (15)	0.0% (0)	0.0% (0)
	Profil positif et manie beaucoup plus élevé	28.4% (1)	71.6% (4)	0.0% (0)
	Groupe majoritaire	66.1% (72)	29.3% (21)	4.6% (2)

A faire ensuite : étudier ce qui différencie les patients qui partent d'une même classe mais transitionnent différemment

Questionnement méthodologique

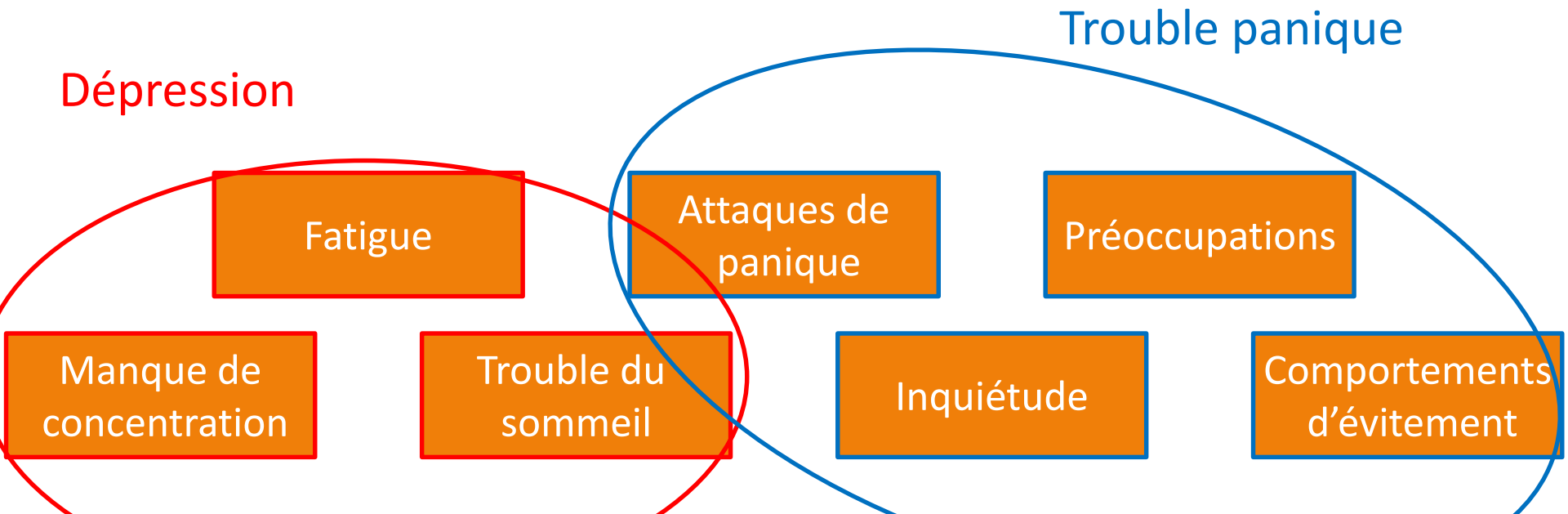
- Stratégie d'estimation des modèles
 - Imposer une invariance de mesure pour les deux occasions ne semblait pas faire de sens au niveau théorique (profils initiaux florides et finaux avec rémission)
 - Détermination du nombre de classes initiales et finales séparée ?
 - Modèle de transition
 - Fixer seulement le nombre de classes initiales et finales ?
 - Fixer d'autres paramètres pour garantir l'interprétation des classes ?
- Données manquantes
 - Matrice de transition
 - Patients classés sur une seule occasion de mesure sont classés sur l'autre à partir des probabilités de transition (purement pronostique, pas descriptif)

Questionnement théorique

- *Psychometric Perspective on Diagnostic Systems* (Borsboom, 2008)
 - Vue constructiviste
 - Vue diagnostique
 - Vue dimensionnelle
 - Vue en terme de système causal

Vision constructiviste

Les troubles sont vus comme des regroupements « commodes » (mais non arbitraires) de symptômes ayant une certaine consistance et stabilité

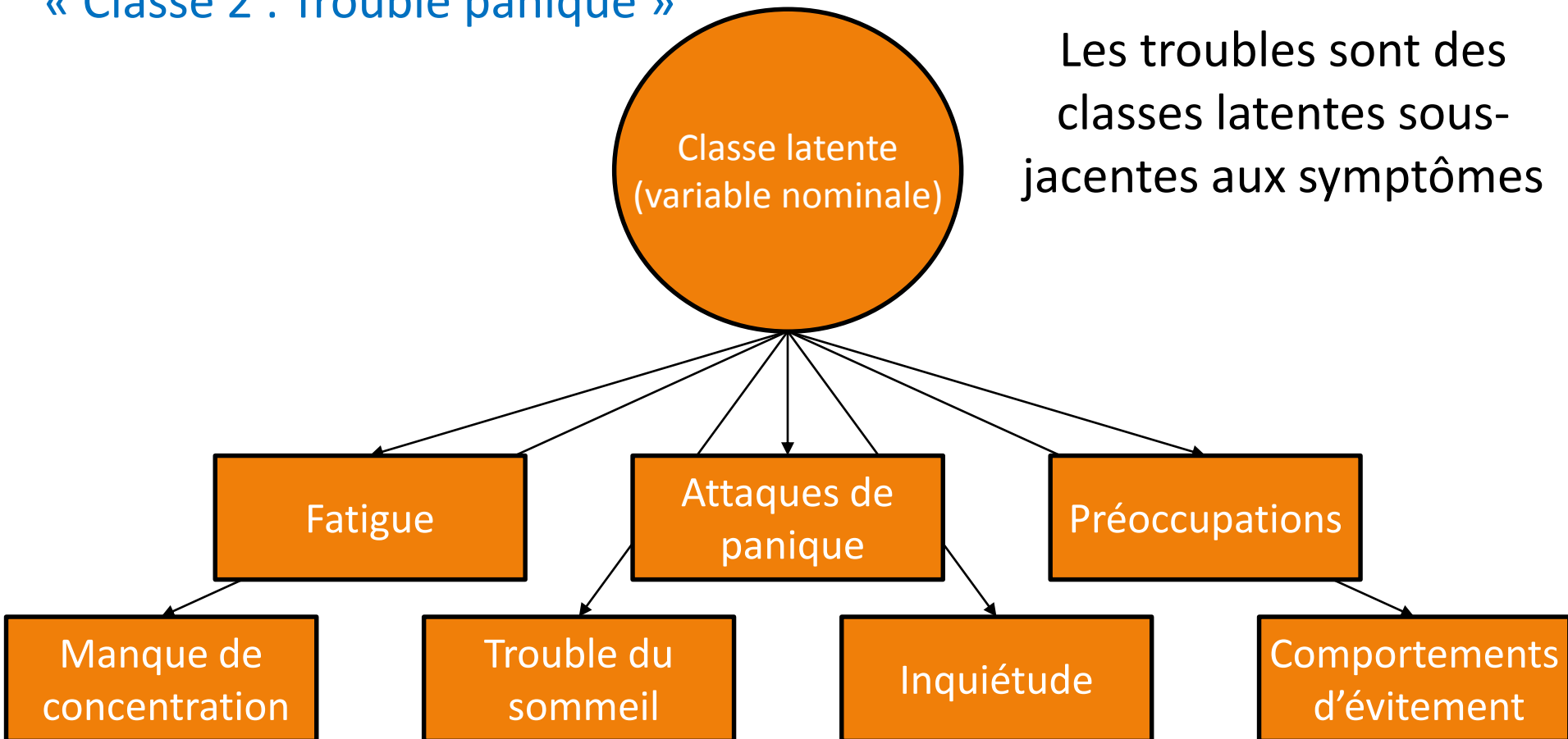


Vision diagnostique (cf. DSM)

« Classe 1 : Dépression »

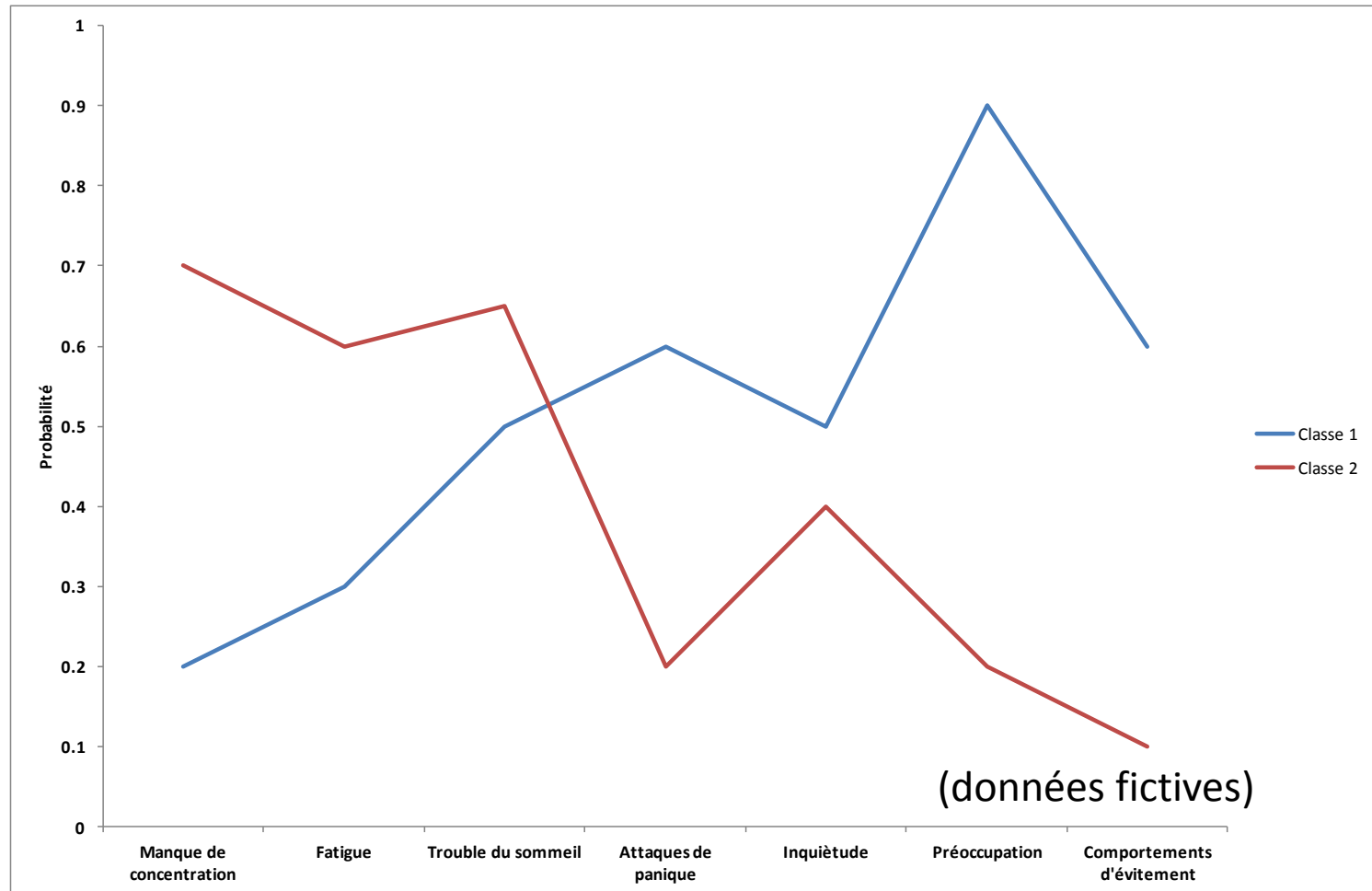
« Classe 2 : Trouble panique »

Les troubles sont des classes latentes sous-jacentes aux symptômes

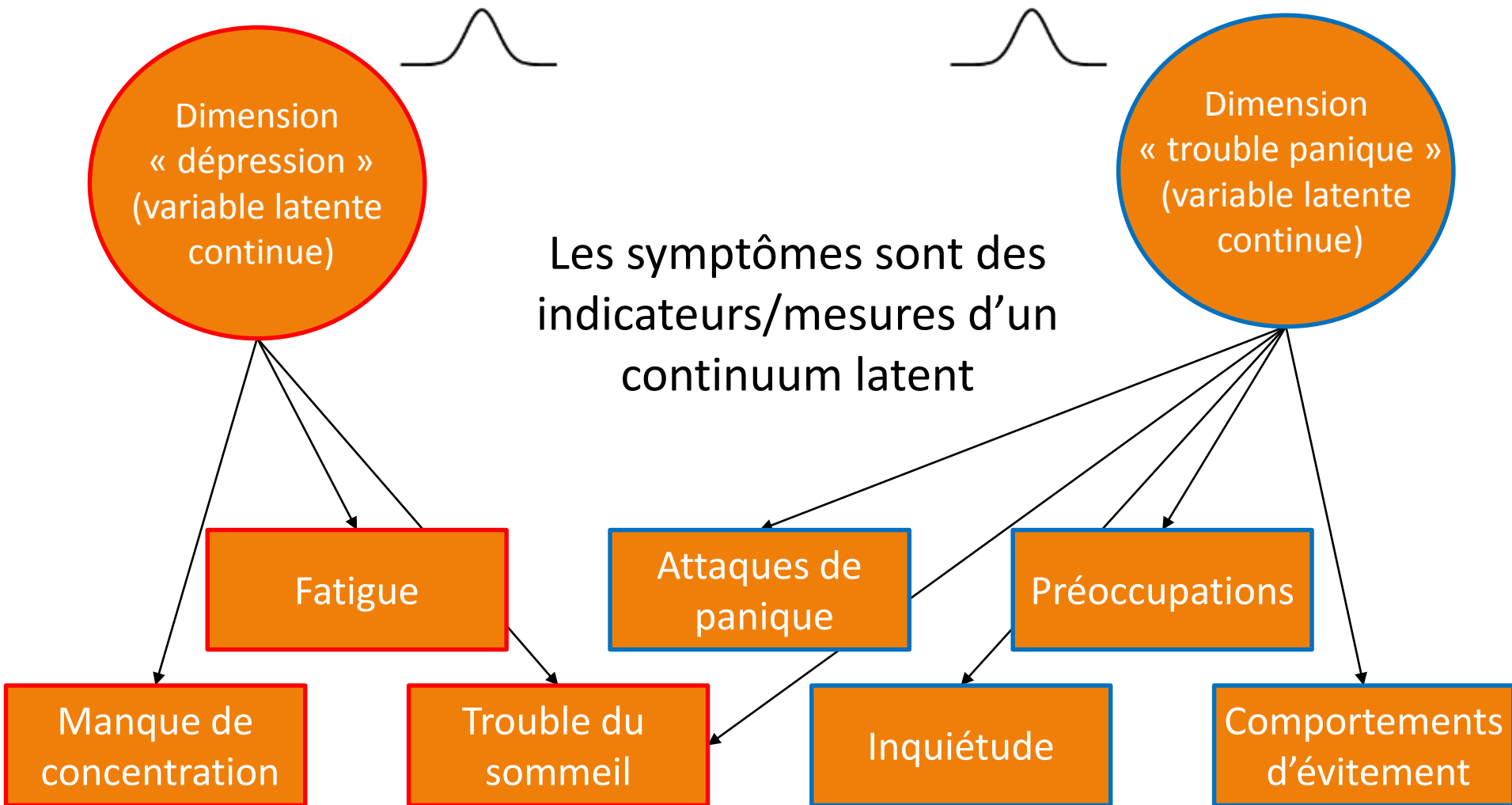


Vision diagnostique (cf. DSM)

« Classe 1 : Dépression » « Classe 2 : Trouble panique »



Vision dimensionnelle

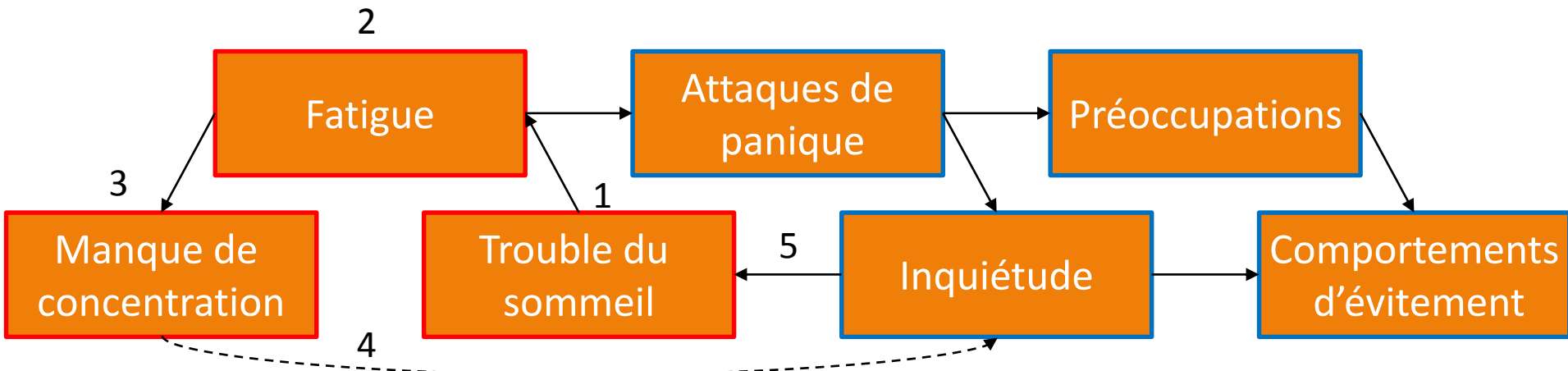


Vision réseau causal

Les troubles sont des réseaux causaux
comportant les symptômes et des relations
causales directes entre eux

Réseau Dépression

Réseau Trouble panique

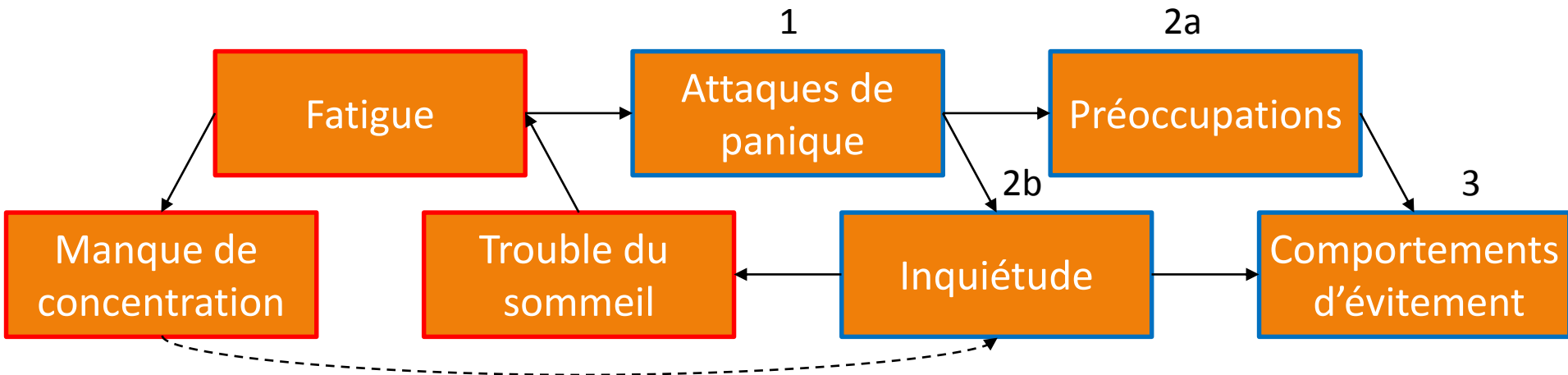


Vision réseau causal

Les troubles sont des réseaux causaux
comportant les symptômes et des relations
causales directes entre eux

Réseau Dépression

Réseau Trouble panique



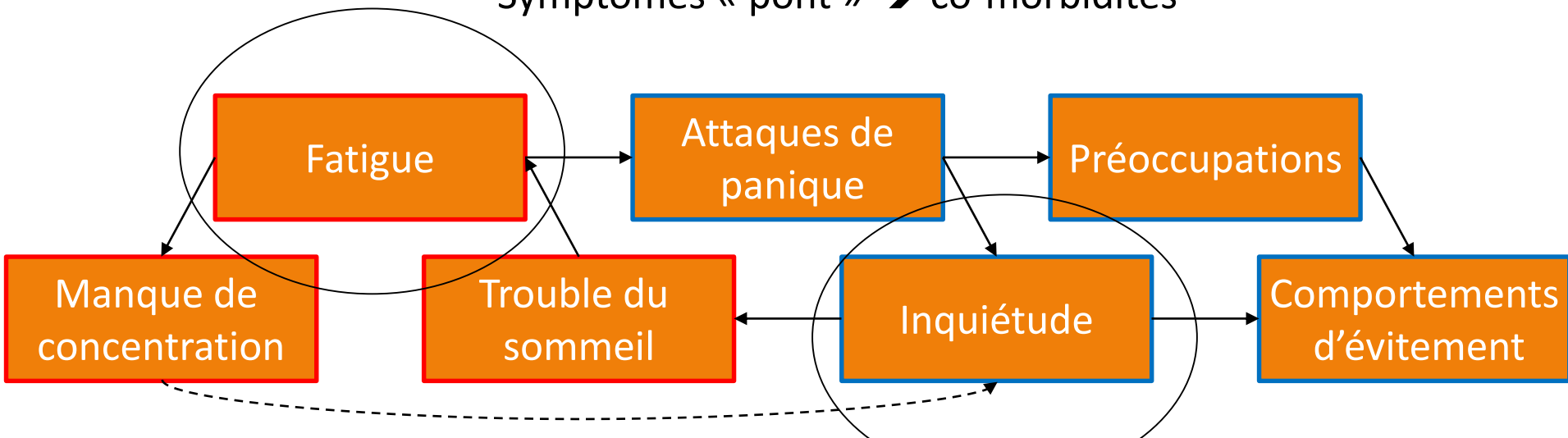
Vision réseau causal

Les troubles sont des réseaux causaux
comportant les symptômes et des relations
causales directes entre eux

Réseau Dépression

Réseau Trouble panique

Symptômes « pont » ➔ co-morbidités



Réseau causal dépression & anxiété

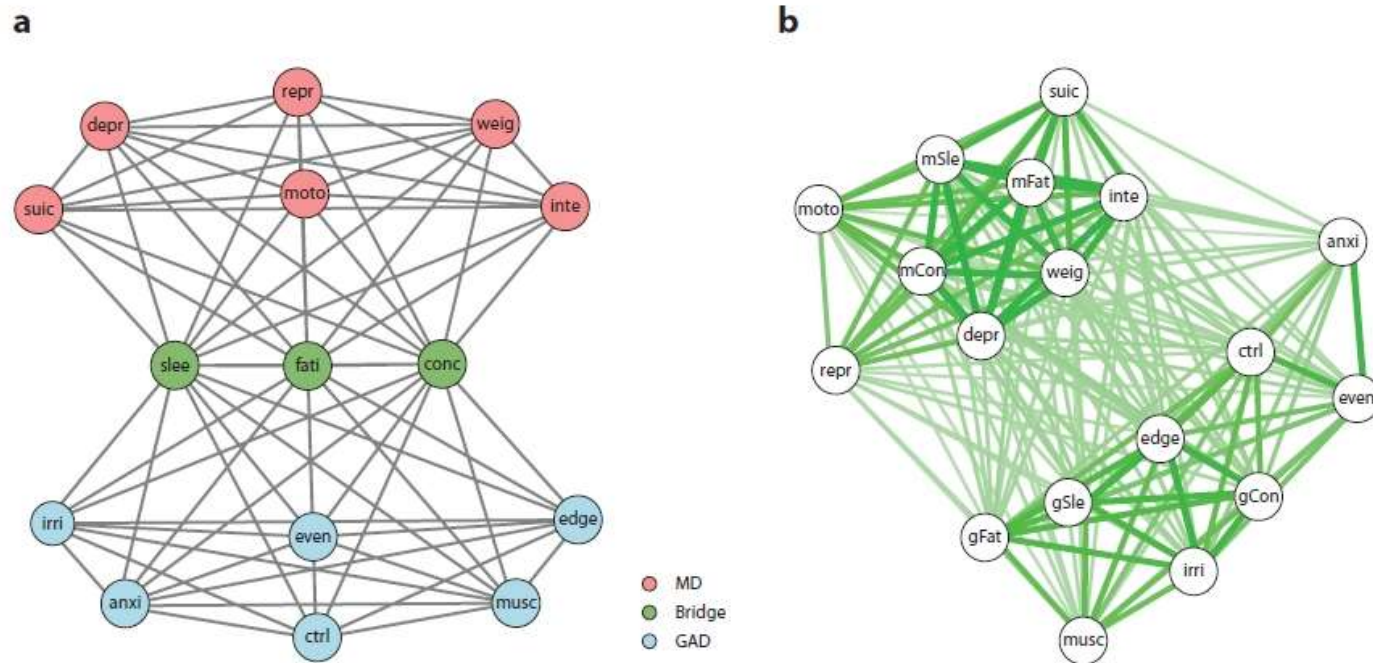


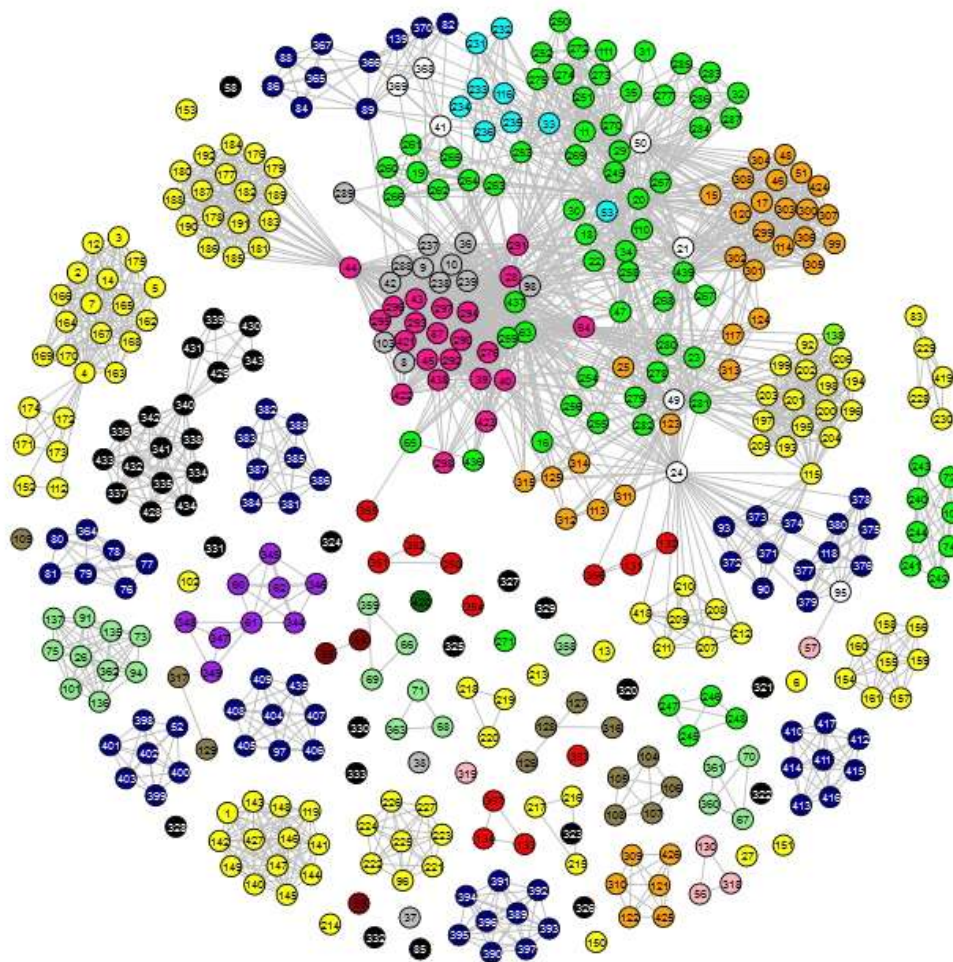
Figure 2

Networks for symptoms of major depression (MD) and generalized anxiety disorder (GAD) based on (a) the fourth edition of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) and (b) correlations based on the National Comorbidity Survey Replication data. (a) The symptoms of MD are placed at the top of the graph, bridge symptoms (i.e., symptoms that feature in both disorders) are in the middle, and GAD symptoms at the bottom. Symptoms are connected with a gray edge if they are part of the same disorder. Such a connection is coded in the adjacency matrix as a 1; no connection is coded as a 0. (b) The edges represent correlations. The higher the correlation, the thicker the edge. The position of the nodes in the network is based on an algorithm, which causes strongly correlated symptoms to cluster in the middle, whereas symptoms with weaker connections to other symptoms figure more in the periphery of the figure (Fruchterman & Reingold 1991).

Réseau causal (DSM-IV)

DSMgraph_full_1

Chapter of the DSM that feature the symptom the most



- Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood or adolescence
- Delirium, dementia, and amnesia and other cognitive disorders
- Mental disorders due to a general medical condition
- Substance-related disorders
- Schizophrenia and other psychotic disorders
- Mood disorders
- Anxiety disorders
- Somatoform disorders
- Factitious disorders
- Dissociative disorders
- Sexual and gender identity disorders
- Eating disorders
- Sleep disorders
- Impulse control disorders not elsewhere classified
- Adjustment disorders
- Personality disorders
- Symptom is featured equally in multiple chapters

Questionnement théorique (1/3)

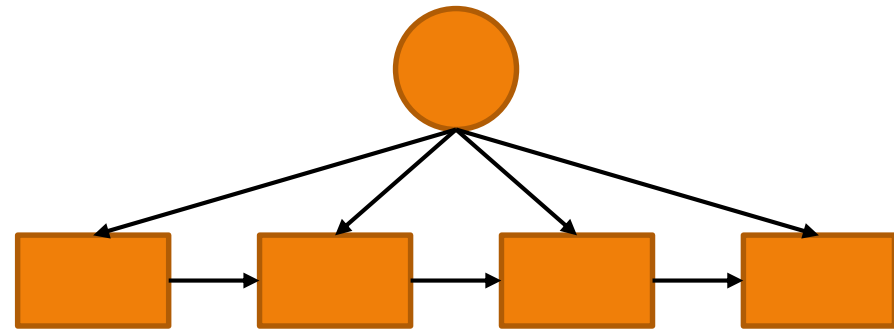
- L'approche en classes latentes ou par « groupes de patients » renvoie à une conception diagnostique des symptômes
 - Existence de telles classes ? (mécanisme sous-jacent nécessaire)
 - En porte-à faux avec la notion de continuité sain-pathologique
 - Implique certain degré d'homogénéité au sein des classes et difficulté d'intégrer la notion de rétablissement (sauf changement de classe)
- L'approche multi-niveau longitudinale renvoie à une conception dimensionnelle des symptômes
 - Approche privilégiée dans le cadre de la psychose débutante
 - Continuum sain-pathologique et définition de seuils pour définir les troubles
 - Au niveau des « symptômes/items » lorsque un certain niveau sur la dimension (trouble) est atteint, le symptôme va se développer (et non l'inverse)
 - Dimension sous-jacente est l'unique source de corrélation entre items qui est expliquée par une relation de causalité entre la dimension et les items/symptomes
 - Ne va pas de soi ! Explication causale nécessaire, pas seul ajustement statistique

Questionnement théorique (2/3)

- Prise en compte des réseaux causaux
 - Autre explication des corrélations
 - Contradiction de la notion de cause commune
 - Mutuellement exclusif ?

vulnérabilité

stress & environnement



Questionnement théorique (3/3)

- Prise en compte des réseaux causaux
 - Que devient l'activité diagnostique ?
 - Activation d'un système causal ou non
 - Où se situe le patient sur la chaîne causale
 - Mise en évidence de classes révèle-t-elle ces étapes ?
 - Variables centrales « ponts » liant plusieurs troubles (explication des co-morbidités)
 - Variables périphériques « ex. tentatives de suicide »
 - Quelles implications pour la mesure du changement ?

Conclusion

- Possible contradiction entre ce que l'on a envie de réaliser et vers cela quoi nous renvoie au niveau théorique
- Elargir la dialectique entre catégoriel et dimensionnel
- Combiner les approches ?

« Quanquam nobis in intima naturae mysteria penetrare, indeque veras causas Phaenomenorum agnoscere neutiquam est concessum: tamen evenire potest, ut hypothesis quaedam ficta pluribus phaenomenis explicandis aequae satisfaciat, ac si vera causa nobis esset perspecta. »



« Bien qu'il ne nous soit nullement concédé de pénétrer dans les mystères intimes de la nature et de discerner ainsi les vraies causes des phénomènes, il arrive parfois qu'une hypothèse fictive suffise pour expliquer plusieurs phénomènes aussi bien que si nous en avions deviné la vraie cause »

Leonhard Euler, 1782

Euler, L (1782). Coniectura circa naturam aëris, pro explicandis phaenomenis in atmosphaera observatis. Acta Academiae Scientiarum Petropolitanae, 1779(1), 162-187.

UN GRAND MERCI AUX PATIENTS ET AUX CASE-MANAGERS DU PROGRAMME TIPP

Contact : Philippe.Golay@Chuv.ch

Références

- Alameda, L., Golay, P., Baumann, P., Ferrari, C, Do, K., & Conus, P. (in press). Age at the time of exposure to trauma modulates the psychopathological profile in early psychosis patients. *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Borsboom, D. (2008). Psychometric perspectives on diagnostic systems. *Journal of clinical psychology*, 64(9), 1089-1108.
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. (2013). Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, 9, 91-121.
- Borsboom, D., Cramer, A. O., Schmittmann, V. D., Epskamp, S., & Waldorp, L. J. (2011). The small world of psychopathology. *PloS one*, 6(11), 1-11.
- Conus, P. (2007). Le programme TIPP. *Santé mentale*, 123, 44-47.