

Évaluation du score Alda via une approche par simulation

Armel AHOKPE^{1,2}, Emmanuel CURIS^{1,2,3}, Frank BELLIVIER¹

1. UMR 1144, INSERM-Paris Descartes-Paris Diderot, Paris, France.

2. Laboratoires de Biomathématiques, Faculté de Pharmacie, université Paris Descartes, Paris, France.

3. Département de biostatistiques et informatique médicales, Hôpital Saint Louis, APHP, Paris, France.

Email : emmanuel.curis@parisdescartes.fr

Contexte

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique caractérisée par une succession d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques ou hypomaniaques (1), séparés par des périodes normales. En France, la prévalence de ce trouble est estimée entre 1 % et 2,5 % dans la population générale (2).

Le lithium (Li⁺) est le traitement de référence de ce trouble. Cependant, les patients y répondent de façon variable. Cette réponse peut être évaluée au moyen du score Alda. Ce score contient deux composantes liées à des aspects très différents : l'une (A) évalue l'amélioration des symptômes, l'autre (B1 à B5) tente d'estimer l'importance de la prise de lithium dans cette amélioration. Les interdépendances entre elles n'ont cependant pas encore été complètement évaluées à ce jour. Or, elles pourraient engendrer un mauvais classement des patients en termes de répondeur ou non répondeur.

Méthode

Pour évaluer les conséquences de ces dépendances sur le classement, nous proposons une approche par simulation : nous allons modéliser les trajectoires (succession de crises) des patients avant et après la mise sous lithium, sur une période de 10 ans, et les utiliser pour prédire le score Alda. La classification en fonction de ce score Alda sera comparée au statut réel des patients dans la simulation.

Les trajectoires sont modélisées par une chaîne de Markov à temps discret (de pas une semaine) et à 3 états (normal, maniaque et dépressif), de matrice de transition T. Dans une première étape, chaque patient aura une trajectoire de 5 ans sans Li⁺ (état initial « normal », T identique pour tous les patients et constante) puis de 5 ans avec Li⁺ (par changement de T lors de l'introduction du lithium).

En l'absence de lithium, T est déterminée à partir des durées moyennes de chaque état observées dans l'expérience des cliniciens (détermination de p_{ij}). Les trois autres probabilités de transition nécessaires ont été choisies arbitrairement, en vérifiant avec les cliniciens que la distribution stationnaire ainsi obtenue était crédible.

L'introduction du lithium diminue les probabilités de transitions vers les états de crise (effet préventif), mais augmente celles vers l'état normal (effet curatif). Ces variations sont d'autant plus importantes que le patient est répondeur au lithium (efficacité, e) et observant (o) ; e et o sont tirés selon une loi uniforme sur $[0 ; 1]$. Par exemple, pour une probabilité de transition diminuée, $p_{ij}' = p_{ij} (1 - e \cdot o)$. Un patient est considéré bon répondeur si $e \geq 0,7$, mauvais répondeur si $e \leq 0,3$ et répondeur partiel sinon.

Les caractéristiques de chaque trajectoire permettent de calculer les différentes composantes du score Alda : le score A est déduit du nombre de crises avant et après l'introduction du lithium ; les scores B1 et B2 se déduisent du nombre et de la fréquence des crises avant la mise sous lithium ; B3 se déduit de la durée du traitement (et vaut ici toujours 0, pour 5 ans de traitement), B4 est lié à l'observance du patient. Le score B5 (utilisation d'un médicament secondaire) vaut toujours 0 dans nos simulations, la prise d'autres traitements n'étant pas modélisée pour l'instant. Le score total est calculé comme $A_T = A - (B1 + B2 + B3 + B4 + B5)$. Un patient sera classé bon répondeur si $A_T \geq 7$, mauvais répondeur si $A_T \leq 3$, répondeur partiel sinon.

Les simulations ont été faites à l'aide du package « Markov Chain » du logiciel R.

Résultats

Les cliniciens ont validé l'allure des trajectoires simulées, semblables à celles typiquement observées (« lifechart ») ; la distribution stationnaire, en l'absence de lithium, est (0,36 ; 0,17 ; 0,47), compatible avec les observations cliniques. Après l'introduction du lithium, la distribution stationnaire varie d'un patient à un autre. Comme attendu, chez un bon répondeur observant elle est modifiée en faveur de l'état normal, alors qu'elle est peu modifiée chez un mauvais répondeur.

Pour une simulation de 500 patients, voici le tableau de concordance entre classification réelle et obtenue par le score Alda :

	Alda	Bons répondeurs	Répondeurs partiels	Mauvais répondeurs
Simulation				
Bons répondeurs		102	30	20
Répondeurs partiels		95	60	41
Mauvais répondeurs		23	53	76

Sur un total de 500 patients, plus de 50% sont mal classés.

Références

1. Goodwin FK, Jamison KR (2007) *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.

2. Hamon M. « Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire. Recommandations formalisées d'experts (RFE) » [éditorial]. *L'Encéphale* 2010;36(Suppl 4):S77-S8.