

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 75

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en PSYCHIATRIE

par

Jennyfer AUGY

née le 13 Octobre 1982, à Saint Nazaire

Présentée et soutenue publiquement le 21 Septembre 2010

**ENJEUX CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES TROUBLES BIPOLAIRES.
A PARTIR D'UNE ETUDE SUR L'EVALUATION COGNITIVE DE
PATIENTS BIPOLAIRES VIEILLISSANTS.**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marie VANELLE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne SAUVAGET

« Il faut regarder toute la vie avec des yeux d'enfants ».

Henri Matisse.

Table des matières

Liste des Abréviations.....	8
INTRODUCTION	9
PARTIE I :.....	11
TROUBLES BIPOLAIRES ET SUJET ÂGE, UN ENJEU CLINIQUE.....	11
A. Généralités sur les troubles bipolaires : un spectre clinique hétérogène.....	12
A.1. Epidémiologie clinique des troubles bipolaires : un ensemble nosographique hétérogène et fréquent.....	12
A.1.1. Une pathologie transculturelle à la prévalence stable.....	12
A.1.2. La morbi-mortalité des troubles bipolaires : le suicide et les comorbidités somatiques en première ligne.	14
A.1.2.1. Le suicide des patients bipolaires : une association inévitable ?	14
A.1.2.2. Les comorbidités somatiques : les cibles de la prévention.	15
A.2. Les troubles bipolaires : un cadre nosographique en plein remaniement.	16
A.2.1. L'apport sémiologique de Kraepelin.....	16
A.2.2. Le « spectre bipolaire » : de la profusion symptomatique catégorielle à l'approche dimensionnelle.....	18
A.2.3. Le modèle plurifactoriel de vulnérabilité neuro-développementale.....	20
A.2.3.1. Les courants de pensée psychiatrique : des interprétations psychopathologiques hétérogènes.....	20
A.2.3.2. L'apport des neurosciences : les données en faveur d'une pathologie plurifactorielle.....	21
A.2.3.2.1. Les facteurs de prédisposition identifiés : les facteurs génétiques et neurobiologiques de vulnérabilité.....	21
A.2.3.2.2. Les facteurs précipitants : les facteurs de stress agissant sur la vulnérabilité.....	23
A.2.4. Les classifications internationales : vers un consensus international catégoriel.....	24
A.2.4.1. Le DSM-IV-TR.....	24
A.2.4.2. La Classification Internationale des Maladies (CIM 10).....	26
A.2.4.3. Vers l'élaboration du DSM V : un retour vers une approche dimensionnelle ?.....	27
B. Les troubles bipolaires du sujet âgé : l'expression de symptômes thymiques dans le contexte du vieillissement somatique et cognitif.....	27
B.1. Diagnostiquer un trouble bipolaire du sujet âgé : des configurations différentes aux écueils cliniques spécifiques.....	27
B.1.1. L'évolution d'un trouble bipolaire du sujet jeune.....	28
B.1.2. L'émergence d'un trouble bipolaire après soixante ans : l'importance de l'analyse diachronique des symptômes thymiques.....	28
B.1.2.1. Le tempérament inter-critique : des signes sub-syndromiques d'orientation clinique.....	29
B.1.2.2. Les échelles d'évaluation du trouble bipolaire : une orientation non spécifique du sujet âgé.....	30
B.2. L'expression clinique des épisodes thymiques : le masque somatique.....	31
B.3. Les diagnostics différentiels à éliminer : l'urgence somatique au premier plan.....	32
B.4. Les comorbidités associées : le risque de méconnaissance d'un trouble bipolaire primaire.....	34

B.5. L'évolution des troubles bipolaires : les symptômes résiduels et les troubles cognitifs : un impact sur la qualité de vie à prendre en considération.	37
B.5.1. Les symptômes résiduels : l'annonce d'une rechute dans un contexte de tolérance.....	37
B.5.2. Les troubles cognitifs associés aux troubles bipolaires : une association qui suscite l'intérêt.	38
PARTIE II :	40
LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES AUX TROUBLES BIPOLAIRES.	40
A. Les Troubles cognitifs liés aux Troubles bipolaires : marqueurs-trait ou marqueurs-état de la maladie ?	41
A.1. Au-delà de la mémoire : les différentes fonctions cognitives mises en jeu. ...	41
A.1.1. Le modèle structural hiérarchisé de la mémoire selon Tulving : le modèle SPI (Sérial Parallèle Indépendant).	41
A.1.2. Les fonctions exécutives au cœur de la mémoire de travail.....	45
A.1.3. Les effets du vieillissement : le modèle d'une atteinte cognitive physiologique normale.....	47
A.1.3.1. Une atteinte disparate des fonctions cognitives.....	47
A.1.3.2. La réserve cognitive : hypothèse explicative de l'hétérogénéité des atteintes cognitives liées à l'âge.....	48
A.1.4. Les différentes épreuves d'évaluation des fonctions cognitives : spécificités et limites.....	48
A.1.4.1. Le dépistage en pratique courante.	48
A.1.4.2. Les tests plus spécifiques d'évaluation : le dépistage, une orientation selon les troubles constatés afin d'aider au diagnostic.	49
A.1.4.2.1. L'évaluation de la mémoire épisodique verbale chez les patients bipolaires : l'impact des troubles exécutifs.	50
A.1.4.2.2. L'évaluation de la mémoire de travail et des fonctions exécutives : le pivot central des troubles cognitifs liés aux troubles bipolaires.....	51
A.1.4.2.3. L'attention et la vitesse de traitement : des facteurs confondants à évaluer ?	54
A.2. Les troubles cognitifs des patients bipolaires : d'un constat clinique aux endophénotypes.	55
A.2.1. « Troubles cognitifs, démence et bipolarité » : les données épidémiologiques en faveur d'une association.	55
A.2.2. Les atteintes cognitives spécifiques des phases d'état : les marqueurs-états, ou symptômes, de la maladie bipolaire.....	56
A.2.2.1. Dépression et symptômes cognitifs : le masque du ralentissement psycho-moteur.	56
A.2.2.2. La manie et l'hypomanie : les troubles de l'inhibition cognitive au premier plan.....	57
A.2.2.3. Les symptômes psychotiques : un effet quantitatif sur l'atteinte cognitive.....	58
A.2.2.4. La phase euthymique : l'argument princeps d'une atteinte cognitive comme marqueur- trait de la maladie.	58
A.2.3. Les données neuro-anatomiques : les arguments d'une atteinte cérébrale constitutionnelle.....	60
A.2.3.1. Les constats cliniques : des signes neurologiques non spécifiques mais plus fréquents que dans la population générale.	60
A.2.3.2. Les données de l'imagerie cérébrale : vers une cartographie des zones concernées ?.....	61

A.2.4. Les facteurs confondants dans l'évaluation des troubles cognitifs.....	64
A.2.4.1. Les facteurs internes influençant l'évolution cognitive.....	64
A.2.4.1.1. Le diagnostic de trouble bipolaire : l'influence du type sur l'expression symptomatique cognitive.....	64
A.2.4.1.2. La sévérité de la maladie : un facteur pronostic péjoratif sur l'évolution cognitive.....	65
A.2.4.2. Les facteurs environnementaux : un impact direct ou des marqueurs de sévérité ?	66
A.2.4.2.1. Les comorbidités des troubles bipolaires : des facteurs fréquents péjoratifs non linéaires.....	66
A.2.4.2.2. Les traitements du trouble bipolaire : prévenir les rechutes peut-il avoir un effet cognitif délétère ?	67
A.2.4.2.3. L'histoire de vie des patients bipolaires : le rôle de la famille sur l'évolution cognitive.....	71
A.2.4. Les endophénotypes cognitifs : les troubles cognitifs comme marqueurs-traités des troubles bipolaires.....	72
A.2.4.1. Les apparentés de premier degré : une première étape vers l'héritabilité des troubles cognitifs.....	73
A.2.3.2. Les endophénotypes cognitifs : l'héritabilité des troubles cognitifs au cœur de la « psychose » ?.....	75
A.2.5. Comparaison des atteintes cognitives entre les patients bipolaires et schizophrènes : le retour à une approche dimensionnelle de la psychose aux perspectives cliniques intéressantes.....	76
A.2.5.1. Les données cliniques : vers un continuum syndromique.....	76
A.2.5.2. Les données de l'imagerie : vers un continuum fonctionnel.....	78
B. Troubles cognitifs des bipolaires et vieillissement : un enjeu diagnostique.....	80
B.1. Le retour de la démence vésanique.....	80
B.2. Les troubles cognitifs selon les états thymiques.....	82
B.2.1. Les troubles cognitifs associés à la phase euthymique : l'effet du vieillissement naturel ?	82
B.2.2. Les états thymiques aigus : une majoration ponctuelle des troubles.....	83
B.3. Les facteurs aggravant l'évolution cognitive liée à l'âge.....	83
B.4. Les conséquences des troubles cognitifs spécifiques au trouble bipolaire : l'institutionnalisation et les pièges diagnostiques.....	84
B.5. Les outils de dépistage des troubles cognitifs chez les patients bipolaires âgés : le défi de conjuguer spécificité et faisabilité pour une population psychiatrique.....	88
B.5.1. Des échelles peu nombreuses, peu sensibles et peu spécifiques.....	88
B.5.2. L'apport de la recherche centrée sur la schizophrénie : l'exploitation du continuum neurocognitif entre bipolarité et schizophrénie.....	89
B.5.2.1. Le constat des cliniciens et des chercheurs : le besoin d'homogénéité dans les outils d'évaluation de pratique courante.....	89
B.5.2.2. La <i>Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia (BACS)</i> : une échelle prometteuse associant faisabilité, validité et sensibilité.....	90
B.6. Etude préliminaire sur les intérêts et limites de l'utilisation de la BACS pour l'évaluation cognitive de patients bipolaires de plus de 60 ans.....	93
B.6.1. Conception et déroulement de l'étude.....	94
B.6.1.1. Méthodologie de l'étude.....	94
B.6.1.2 Critères d'inclusion et non-inclusion des sujets.....	94
B.6.1.2.1. Critères d'inclusion.....	94

B.6.1.2.2. Critères de non inclusion.....	95
B.6.1.3. Critères d'évaluation.....	96
B.6.1.3.1. Critère de jugement principal.....	96
B.6.1.3.2. Critères de jugement secondaires.....	96
B.6.1.4. Déroulement pratique.....	98
B.6.1.5. Analyses statistiques.....	99
B.6.2. Résultats de l'étude.....	100
B.6.2.1. Description des groupes.....	100
B.6.2.1.1. Le groupe de patients bipolaires.....	100
B.6.2.1.2. Le groupe de patients schizophrènes.....	101
B.6.2.1.3. Le groupe des sujets contrôles.....	101
B.6.2.2. Comparaisons de moyennes entre les différents groupes.....	104
B.6.2.2.1. Comparaisons entre les patients bipolaires et les sujets contrôles.....	104
B.6.2.2.2. Comparaisons entre les patients bipolaires et les patients schizophrènes.....	105
B.6.2.3. Analyses en sous-groupes au sein des patients bipolaires.....	106
B.6.2.3.1. Sous-groupes selon la lithiothérapie.....	106
B.6.2.3.2. Sous-groupes selon la sismothérapie.....	109
B.6.2.3. Les facteurs confondants à prendre en compte.....	109
B.6.2.3.1. L'âge.....	109
B.6.2.3.2. Le niveau d'études.....	110
B.6.2.3.3. La sévérité du trouble bipolaire.....	110
B.6.2.3.4. Les traitements du trouble bipolaire.....	111
B.6.2.4. Corrélations entre les résultats à la BACS et les résultats aux autres épreuves cognitives : évaluation de la pertinence de l'utilisation de la BACS.....	112
B.6.2.4.1. Le score global de la BACS : l'utilisation de la BACS pour le dépistage.....	112
B.6.2.4.2. Corrélations entre les sous-scores de la BACS et les autres tests : l'évaluation de la pertinence des tests employés dans la BACS....	113
B.6.2.4.3. Corrélations entre la BACS et le fonctionnement psycho-social : l'enjeu fonctionnel.....	115
B.6.3. Discussion : intérêts et limites de l'étude.....	117
PARTIE III :.....	123
PREVENTION DES TROUBLES COGNITIFS :.....	123
LA QUALITE DE VIE AU CŒUR DU DEBAT.....	123
A. L'évolution cognitive des troubles bipolaires : un impact sur la qualité de vie et le fonctionnement psycho-social à prendre en considération.....	124
A.1. Le fonctionnement psycho-social : des champs concernés spécifiques.....	125
A.1.1. Les compétences sociales et familiales : vers un <i>burn-out</i> des aidants.....	125
A.1.2. Les difficultés professionnelles placées au-delà des compétences des patients.....	126
A.2. Des facteurs de risque spécifiques : vers une prise en charge préventive de la qualité de vie ?.....	127
B. La prévention des troubles cognitifs : un enjeu sociétal aux moyens d'action disparates.....	130
B.1. La prévention primaire : le diagnostic précoce comme seul levier ?.....	131
B.2. La prévention secondaire : le levier des actions préventives.....	131
B.2.1. La prise en charge du patient : la clef de voûte de la prévention.....	132

B.2.1.1. Les groupes de soutien : sortir de l'isolement.....	132
B.2.1.2. La psychoéducation : compliance et prévention de la rechute.	133
B.2.1.3. Les thérapies cognitivo-comportementales : travailler sur les schémas cognitifs.....	134
B.2.1.3.1. Les principes de la thérapie cognitivo-comportementale adaptés aux troubles bipolaires.	134
B.2.1.3.2. Les thérapies cognitivo-comportementales adaptées aux patients bipolaires âgés.	136
B.2.1.3.3. Les perspectives de recherche : l'essor des dérivés de la thérapie cognitivo-comportementale.	137
B.2.2. L'entourage du patient : un levier thérapeutique et préventif à préserver.	138
B.3. La prévention tertiaire : les perspectives de recherche à partir des modèles de la schizophrénie et des démences neuro-dégénératives.	140
CONCLUSION.....	142
ANNEXES	145
SOMMAIRE	151
BIBLIOGRAPHIE.....	152
RESUME	169

Liste des Abréviations

AdasCog: Alzheimer's disease assessment scale
ADL: activities of daily living
AVQ: activités de la vie quotidienne
BACS: Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia
Bcl-2: B cell lymphoma 2
BDNF: brain derived neurotrophic factor
BFSQ: bipolar functional status questionnaire
BREF : batterie rapide d'évaluation frontale
BSDS: bipolar spectrum diagnostic scale
CANTAB: Cambridge neuropsychological test automated battery
CCA : cortex cingulaire antérieur
CIM : classification internationale des maladies
COWAT: controlled oral word association test
CPT: continuous performance test
CREB: response element binding protein
CSIS: cognitive screening instrument for schizophrenia
CVLT: California verbal learning test
DCL: démence à corps de Lewy
DFT: démence fronto-temporale
DRS : dementia rating scale ou échelle de Mattis
DSM: diagnostic and statistical manual
ECT: électro-convulsivo-thérapie
EDM : épisode dépressif majeur
EGF : échelle d'évaluation du fonctionnement global
FACE : programme de facilitation des ajustements cognitifs et émotionnels
FAST: fonctionnal adaptation skills training
FE : fonctions exécutives
FV : fluence verbale
GCF : échelle d'évaluation globale cognitive
GSK-3: glycogen synthase kinase 3
HCL: hypomania check-list
HDRS : Hamilton depression rating scale
HTA : hypertension artérielle
IADL: Instrumental-ADL
IPRST : thérapie interpersonnelle et du rythme social
IRM: imagerie par résonance magnétique
ISBD-BANC: International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition
JNK: Jun N-terminal kinase
MA: maladie d'Alzheimer
MADRS: échelle de dépression de Montgomery et Asberg
MAS: échelle de manie de Bech et Rafaelson
MATRICS: Neurocognition Committee for the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

MBCT: mindfulness based cognitive therapy
MCCB: Matrics consensus cognitive battery
MCI-A: mild cognitive impairment-Amnestic
MDQ: mood disorder questionnaire
MINI : mini international neuropsychiatric interview
MMSE: mini mental state examination
MOS-SF-12: medical outcome study-short form
MSS: mood swing survey
NAA: N-Acétyl-Aspartate
NMDA: N-Méthyl-D-Aspartate
NICE: national institute for clinical excellence
PANSS: positive and negative syndrome scale
PET: tomographie par émission de positons
POP: programmes d'objectifs personnels
PST: problem solving therapy
r-QCT: revised quick cognitive screening test
QI: quotient intellectuel
RAVLT: rey auditory verbal learning test
RBANS: repeatable battery for the assessment of neuropsychological status
RL/RI 16 : épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items
S-ADL: Social- ADL
SAS: social attainment survey
SB: substance blanche
SCIPS: screen for cognitive impairment in psychiatry
ScoRS: Schizophrenia cognition Rating Scale
SG: substance grise
SOPT: self ordered pointing test
SPECT : tomographie par émission monophotonique
SRP : système de représentation perceptive
SUD: substance use disorder
TAG : trouble anxieux généralisé
TB : troubles bipolaires
TCC : thérapie cognitivo-comportementale
TDA/H : trouble déficit de l'attention/hyperactivité
TF : thérapie familiale
TOC : trouble obsessionnel compulsif
TMT : trail making test
TP : trouble de la personnalité
TS: tentative de suicide
UPSA-B: brief University of California San Diego performance based skills assessment
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
WAIS-R: Wechsler adult intelligence scale Revised
WCST: Wisconsin card sorting test
YMRS: Young mania rating scale

INTRODUCTION

Depuis l'Antiquité, les symptômes thymiques sont connus et reconnus de tous. C'est au XIX^{ème} siècle que la notion des troubles bipolaires actuels a émergé. Avec une prévalence mondiale moyenne de 1%, également répartie selon toutes les latitudes et les différents contextes culturels, les troubles bipolaires représentent la 6^{ème} cause de handicap au niveau mondial, du fait de conséquences sociales, professionnelles, familiales, médico-légales et économiques, mais aussi en termes de mortalité. C'est pourquoi, désormais, la prise en charge des patients bipolaires fait partie intégrante des missions de santé publique et suscite de nos jours de multiples recherches sur leur étiopathogénie et leur évolution, mais aussi sur les différents types de prise en charge à leur proposer.

La clinique des troubles bipolaires n'a de cesse de s'enrichir et l'émergence du « spectre bipolaire » est venue remettre, au cœur des débats, leurs critères diagnostiques. De plus, l'apparition de thérapeutiques plus adaptées a permis une certaine stabilisation thymique. Malgré cela, certains patients bipolaires présentent encore des symptômes résiduels inter-critiques, de tonalité dépressive ou hypomaniaque.

Avec le vieillissement de la population, de nouvelles formes cliniques sont apparues et l'évolution de la maladie a pu être mieux appréhendée. Ainsi, les troubles cognitifs font désormais partie, comme dans la schizophrénie, des symptômes fréquemment associés aux troubles bipolaires. Ils suscitent un champ de recherche nouveau et bénéficient de l'émergence d'outils, spécifiques, standardisés et reproductibles, d'évaluation cognitive.

De plus, si l'atteinte cognitive est liée à la maladie en elle-même, il ne peut être exclu qu'elle puisse être également la conséquence de ses traitements spécifiques. En effet, l'existence de troubles cognitifs d'origine iatrogène semble désormais admise de tous, quelles que soient les molécules dispensées, en particulier en cas de surdosage. Cependant, d'autres facteurs aggravants semblent intervenir comme le

nombre d'épisodes thymiques, les symptômes actifs au moment de la passation des tests cognitifs, les symptômes résiduels dépressifs et les comorbidités, en particulier addictives.

C'est donc, dans ce contexte, d'une part de préoccupations de santé publique avec l'augmentation prévisible de la population des patients bipolaires âgés, et d'autre part du développement d'outils d'évaluation cognitive de plus en plus précis que les chercheurs se sont penchés sur l'existence d'une atteinte cognitive spécifique chez les patients bipolaires. Cette démarche semblait d'autant plus nécessaire, qu'il s'agit d'éviter que ces patients ne soient diagnostiqués à tort, avec l'âge, de « déments de type Alzheimer », diagnostic trop répandu dans cette population et dommageable puisque les thérapeutiques et prises en charge ne sont pas identiques. A partir des résultats de ces études, des prises en charge adaptées ont pu émerger afin d'en limiter les impacts essentiellement sociaux, familiaux et professionnels.

Ainsi, dans un premier temps, un bref rappel des connaissances générales actuelles sur la bipolarité vous sera proposé afin de bien appréhender la problématique des troubles cognitifs associés et notamment des facteurs extérieurs qui doivent aussi être pris en compte.

Par la suite, une synthèse, faite à partir des données récentes de la littérature, sur ces troubles spécifiques, le rôle des facteurs environnementaux et leur comparaison avec ceux retrouvés chez les patients schizophrènes vous sera soumise. A l'heure actuelle, nous manquons encore de données spécifiques aux patients bipolaires âgés, les études s'intéressant précisément à cette tranche d'âge étant peu nombreuses. C'est pourquoi nous vous présenterons les résultats de notre étude, sur l'évaluation cognitive de patients bipolaires âgés.

Enfin, l'impact des troubles cognitifs associés, sur la qualité de vie des patients et de leur entourage, sera abordé. Les différents types de prise en charge préventive pourront alors faire l'objet d'une discussion sur leurs modalités, leurs intérêts pratiques et leur efficacité.

PARTIE I :
TROUBLES BIPOLAIRES ET SUJET
ÂGE, UN ENJEU CLINIQUE.

A. Généralités sur les troubles bipolaires : un spectre clinique hétérogène.

Les troubles bipolaires représentent un ensemble nosographique étendu dont la définition clinique et les hypothèses psycho-pathologiques ne cessent d'évoluer. Les classifications internationales permettent d'apporter un consensus diagnostique, nécessaire aux études épidémiologiques.

A.1. Epidémiologie clinique des troubles bipolaires : un ensemble nosographique hétérogène et fréquent.

A.1.1. Une pathologie transculturelle à la prévalence stable.

Des études sur les troubles bipolaires (TB), menées dans plusieurs pays, montrent bien que cette pathologie est transculturelle [151, 159, 163], c'est-à-dire indépendante des latitudes et des différents contextes culturels. Cependant, les prévalences varient, d'un pays à l'autre (pouvant aller de 1 à 7.6 %, voire 24%), selon la définition utilisée au diagnostic, notamment selon l'importance donnée au « spectre bipolaire ». Ainsi, la prévalence du TB de type I est de 0.3 à 3%, celle de la cyclothymie de 0.5 à 2.8% est celle de l'hypomanie de 2.2 à 5.7%. De plus, il semble important de souligner qu'entre 25 à 50% des patients présentant un trouble dépressif récurrent seraient en fait des patients bipolaires non diagnostiqués.

Ainsi, la prévalence moyenne, au sein de la population générale, sur un an, est de 0,12 à 1,7 % [156]. Cette prévalence passe à 10% dans la fratrie d'un patient bipolaire (2 à 4% en cas de TB à début tardif, 30% en cas de TB à début précoce [13, 114, 120]). Le ratio dépression/ manie- hypomanie est de 3 pour 1.

En consultation de psychiatrie, la prévalence passe à 10 à 15 %. Les TB représentent ainsi 50% des consultations psychiatriques pour trouble de l'humeur (45% des patients ont un TB de type II, 4% un type I et le reste sont « unipolaires »).

Le sex ratio est de 1 [42]. Cependant, la présentation clinique peut être différente selon le genre, les femmes présentant plus d'épisodes dépressifs et les hommes plus de manies isolées.

L'âge de début des troubles se situe classiquement entre 20 et 30 ans, mais des formes à début précoce comme tardif ne sont pas exceptionnelles. A partir d'une étude, Broadhead et Jacoby (1990) avaient montré que le deuxième pic de survenue se situe vers 72 ans [2,176]. L'étude de Bellivier et *al.* (2005) [14], reproduite par plusieurs équipes internationales, a précisé les âges de début des troubles avec finalement trois pics : à 17.4, 25.1 et 40.4 ans. Suite à cette étude, de façon consensuelle, les TB à début précoce correspondent à un début des troubles avant l'âge de 18 ans et les TB à début tardifs à un début des troubles après l'âge de 45 ans.

Les TB purement affectifs représentent seulement un tiers de la population des patients bipolaires. En effet, près de 60% d'entre eux vont présenter un épisode de type « schizo-affectif », c'est-à-dire avec des éléments psychotiques non congruents à l'humeur. De la même façon, près de 40% des patients bipolaires débutent la maladie par un tel épisode.

Enfin, 50% de tous les bipolaires confondus ont une polarité prédominante sur leur vie entière : soit dépressive avec un retard diagnostique plus important, un nombre de tentatives de suicides et d'évènements de vie stressants plus important ; soit maniaque avec un plus grand nombre d'hospitalisations, des symptômes psychotiques plus fréquents, une comorbidité addictive plus importante et des troubles cognitifs plus marqués. Certains suggèrent même que la polarité du premier épisode pourrait être un facteur prédictif évolutif du TB [154].

Concernant la population des bipolaires de plus de 65 ans, leur nombre va être multiplié par 3 en 20 ans. Ainsi, près d'un tiers des patients bipolaires auront plus de 65 ans. Actuellement, les TB représentent environ 10% des patients de gérontopsychiatrie et 20% des troubles thymiques du sujet âgé. La moitié d'entre eux présentent des troubles cognitifs spécifiques. Le sex-ratio est de 2 femmes pour 1 homme.

Les TB à début tardif ont une prévalence de 0.1 à 1.6 %. Cette prévalence est quatorze fois moins élevée que pour la dépression et trois fois moins que dans la schizophrénie. Cependant, elle décroît de façon similaire, avec l'âge, dans ces trois pathologies. Ce diagnostic est difficile à poser du fait des comorbidités associées, du

diagnostic différentiel avec la démence fronto-temporale, mais aussi de l'absence de grille spécifique d'évaluation. Cependant, il représente environ 25% des TB, tous types confondus.

Les TB sont des pathologies mentales fréquentes. Leurs conséquences en termes de morbi-mortalité sont lourdes et suscitent désormais de nombreuses recherches dans le domaine de la prévention.

A.1.2. La morbi-mortalité des troubles bipolaires : le suicide et les comorbidités somatiques en première ligne.

La mortalité des patients bipolaires est 3 fois plus élevée que dans la population générale du fait des conduites à risques (addictives et comportementales), des suicides et des comorbidités somatiques (maladies cardio-vasculaires en tête).

A.1.2.1. Le suicide des patients bipolaires : une association inévitable ?

Au sein de la population des suicidés, la bipolarité est la pathologie mentale la plus fréquemment retrouvée. De plus, les TB présentent le plus haut risque de suicide, au sein de la population des patients de psychiatrie. Ce risque est multiplié par 15 chez les hommes et par 22 chez les femmes, par rapport à la population générale. Un patient sur deux fera une tentative de suicide (TS) et un sur cinq un suicide réussi. Le ratio suicide / nombre de TS est élevé. Par ailleurs, les TS sont associées à des hospitalisations et des arrêts de travail. Dans certains cas, des handicaps physiques secondaires nécessiteront une mise en invalidité, voire une institutionnalisation.

Les facteurs de risque de suicide sont bien connus. Sont ainsi concernés :

- Le TB à début précoce.
- Le sujet âgé.
- Le jeune homme célibataire.
- Les antécédents personnels de TS et de passages à l'acte violents.
- L'épisode dépressif majeur (EDM), l'épisode mixte, les cycles rapides.
- Le TB II qui est plus à risque de suicide que le TB I.
- Le virage thymique sous antidépresseur.

- Les comorbidités addictives et anxieuses.
- Les troubles de la personnalité associés, les antécédents de traumatisme crânien, de traumatisme dans l'enfance et d'abus sexuels.
- Les antécédents familiaux de suicide et d'addiction.

Ces facteurs de risque aident le clinicien à identifier lesquels de ses patients bipolaires sont plus à risque de faire un passage à l'acte suicidaire, afin de leur proposer une prise en charge adaptée.

A.1.2.2. Les comorbidités somatiques : les cibles de la prévention.

Les facteurs de risque cardio-vasculaires sont associés aux troubles bipolaires, en particulier dans les formes à début tardif et avec une incidence croissante avec l'âge [16, 75, 176, 201]. Cependant, ils sont corrélés aux TB, indépendamment de l'âge du patient.

Ainsi, le TB est un authentique facteur de risque de développer une hypertension artérielle (HTA), un diabète, une dyslipidémie, un syndrome métabolique, une obésité et une maladie cardio-vasculaire, de l'ordre de 44% de plus que pour un patient schizophrène.

L'espérance de vie des patients bipolaires diminue de sept ans en cas d'HTA associée et de quatre ans, en cas d'association à un trouble cardio-vasculaire.

La recherche et la prévention de ces facteurs doivent donc être attentives afin d'en limiter les complications (par exemple, les accidents vasculaires cérébraux et les démences vasculaires) et les conséquences en terme de morbidité et de mortalité.

Par ailleurs, l'association d'un TB à certaines pathologies endocriniennes (diabète, mais aussi dys-thyroïdie) et migraineuses est fréquente.

De plus, ces comorbidités somatiques vont évoluer pour leur compte, avec leurs conséquences propres. La recherche et la prévention, tout particulièrement du risque cardio-vasculaire, prend alors toute son importance.

Les données épidémiologiques des TB insistent sur l'importance de leur prévalence, mais aussi sur leurs conséquences en termes de morbi-mortalité pour les patients.

Comme nous l'avons déjà souligné, ces études reposent sur des critères diagnostiques précis, issus d'un consensus international. Cependant, avant l'émergence de ces classifications, les symptômes cliniques des TB avaient déjà été bien identifiés.

A.2. Les troubles bipolaires : un cadre nosographique en plein remaniement.

Les troubles bipolaires sont apparus au XIX^{ème} siècle, dans les manuels de psychiatrie. Cependant, ils sont décrits depuis l'Antiquité, avec Hippocrate [52, 88, 140]. A partir de 1883, avec Ritti et son « *Traité clinique de la folie à double forme* », les types évolutifs de cette maladie, notamment les stades « terminaux » que sont le suicide et la démence, vont susciter l'intérêt des cliniciens [87].

A.2.1. L'apport sémiologique de Kraepelin.

Dans ce contexte d'intérêt croissant pour la « folie à double forme » de l'époque, Kraepelin va apporter un nouvel éclairage psycho-pathologique et nosographique [25, 56, 65, 68, 138].

Pour Kraepelin, l'unité d'une maladie repose sur son évolution. Il introduit alors une « approche dimensionnelle » des troubles psychiques au sein de laquelle il propose une description clinique en sous-catégories de symptômes.

Il va ainsi s'intéresser à la « folie maniaco-dépressive » qu'il définit en 1899, comme une entité nosologique unique dont la clinique peut varier au fil du temps. Il précise que le trouble est composé d'une alternance de phases d'excitation et d'inhibition. Les accès sont donc de « coloration » différente, opposée (une phase puis l'autre) ou en « mixtion ».

Dans son « *Sixième Traité de Psychiatrie* », en 1913, il insiste sur le fait qu'il s'agit, pour lui, d'une forme de psychose, dans le sens d'une pathologie chronique et endogène. Son évolution « n'obéit à aucune règle, même approximativement ». Cependant, il constate que les manies se retrouvent plus chez le sujet jeune, que les dépressions augmentent avec l'âge et que les personnes âgées présentent plus de formes délirantes. Il identifie alors la mélancolie d'involution, forme mélancolique

spécifique des patients âgés, avec des éléments psychotiques, qu'il différencie de cette folie maniaco-dépressive.

Il reconnaît l'existence de formes tardives dont l'évolution est de plus mauvais pronostic, c'est-à-dire évoluant vers une démence.

Kraepelin définit quatre états cliniques, retrouvés dans cette maladie. Les états dépressifs, maniaques et mixtes étaient déjà clairement définis. Les « états fondamentaux » représentent le quatrième état lié à cette pathologie. Il constate alors que l'asymptomaticité totale n'existe pas entre les différents épisodes. Pour lui, ces états fondamentaux correspondent à un premier degré de la folie maniaco-dépression. Dès lors, le patient peut présenter entre les phases aiguës une de ces quatre constitutions : celle dépressive qui correspond à une dysphorie constitutionnelle ; celle maniaque ; celle irritable qui correspond à un mélange des deux précédentes et celle cyclothymique qui correspond à des oscillations fréquentes plus ou moins régulières de l'état thymique, dans un sens maniaque ou dépressif. La forme cyclothymique est fréquente puisqu'elle représente alors 4% des patients atteints de cette folie maniaco-dépression.

Pour Kraepelin, les différences sémiologiques qu'il existe entre la folie maniaco-dépressive et la Dementia praecox (future schizophrénie), sont ténues. Selon lui, seule l'analyse diachronique permettra de trancher entre ces deux diagnostics, en recherchant une cyclicité des troubles et des antécédents familiaux de folie maniaco-dépressive.

De plus, il constate qu'à la différence de la Dementia Praecox, le devenir démentiel de la folie maniaco-dépressive est rare, mais peut survenir du fait de rechutes successives qui vont amener le patient à un état « terminal déficitaire c'est-à-dire asilaire » (ce qui correspondait à l'époque à une nécessité d'institutionnalisation du patient jusqu'à son décès). Il définit ainsi ce déclin cognitif : « c'est une expérience universelle [...] : les attaques de la folie maniaco-dépressive [...] ne conduisent jamais à une démence profonde, même quand elles continuent toute la vie presque sans interruption » [68]. Il précise que cet état démentiel correspond à « un affaiblissement psychique très léger, d'une nature toute particulière, qui est commun à toutes les formes qu'on a réunies ici et qui se distingue de la démence qu'on observe dans d'autres psychoses » [107]. Cependant, il ne détaille pas précisément la nature de cet « affaiblissement ».

Dans la continuité de ce travail, en 1907, Deny et Camus remplacent la folie maniaco-dépressive par la psychose maniaco-dépressive, insistant sur l'évolution épisodique et réversible des troubles (au contraire de la schizophrénie).

A partir de 1980, le Diagnostic and Statistical Manual (DSM) parle de TB dans lesquels différents types sont identifiés. Depuis, la sémiologie n'a cessé de s'affiner et les hypothèses psycho-pathologiques se sont enrichies des données neurobiologiques.

A.2.2. Le « spectre bipolaire » : de la profusion symptomatique catégorielle à l'approche dimensionnelle.

Dans cette perspective de recherche clinique, les psychiatres ont progressivement mis à jour de nouvelles formes syndromiques des troubles bipolaires [24, 66, 141].

Il est ainsi admis de tous que l'essence même des TB présuppose des variations thymiques avec des niveaux de sévérité allant de la dépression simple en passant par l'épisode dépressif majeur, la mélancolie, la dépression atypique, les états dépressifs récurrents, la dépression chronique (c'est-à-dire qui dure depuis au moins deux ans) à l'épisode hypomaniaque et maniaque. De la même façon, les états mixtes ou manies dites dysphoriques sont bien reconnus.

Les troubles instinctuels et du sommeil associés aux états thymiques sont aussi précisément identifiés.

Les symptômes psychotiques, quant à eux, qu'ils soient congruents ou non à l'humeur, signent une sévérité clinique sans pour autant faire rediscuter le diagnostic.

Par contre, d'autres formes cliniques, comme la cyclothymie, les formes à cycles rapides (plus de quatre épisodes par an), les formes circulaires (c'est-à-dire sans intervalle libre) et les formes à cycles ultra-rapides, avec un virage thymique toutes les 48 heures en moyenne, posent encore question.

C'est donc dans ce contexte de profusion symptomatique que les cliniciens ont éprouvé le besoin d'élargir la définition des TB, afin que leurs constats sémiologiques puissent s'inscrire dans une démarche diagnostique et thérapeutique. Le « spectre bipolaire », dont l'étendue varie selon les auteurs, a ainsi émergé. Akiskal et Pinto,

puis Angst et ses collaborateurs, dans leur étude de Zürich (2003), font tous le constat d'un continuum dimensionnel entre les deux polarités des TB [2, 55].

Ainsi, dans sa définition la plus large, s'inscrivent dans le spectre bipolaire :

- Les formes épisodiques incluant les troubles bipolaires de type I, II, III et le trouble schizo-affectif.
- Les formes intermittentes et persistantes incluant la cyclothymie, l'hyperthymie (c'est-à-dire « l'hypomanie chronique »), la dysthymie sub-affective anciennement « personnalité dépressive », le tempérament irritable et les états mixtes prolongés.
- Les formes rémittentes et celles à cycles rapides.
- La manie chronique.
- La mélancolie chronique.

Ainsi, le « spectre bipolaire » propose aux cliniciens une approche dimensionnelle, au plus près des constats cliniques de pratique courante. Les chercheurs se sont aussi appropriés cette approche dimensionnelle afin de les aider dans leurs hypothèses psycho-pathologiques.

A.2.3. Le modèle plurifactoriel de vulnérabilité neuro-développementale.

Les modèles explicatifs des troubles bipolaires restent encore incertains. Cependant, les apports des différentes branches de la psychiatrie, que ce soient les courants de pensée ou la neuropsychiatrie, vont tous dans le sens d'un modèle de vulnérabilité aux troubles bipolaires.

A.2.3.1. Les courants de pensée psychiatrique : des interprétations psychopathologiques hétérogènes.

Les différentes écoles psychiatriques se sont, à tour de rôle, penchées sur la question des troubles bipolaires [25, 87]. La psychanalyse, depuis Freud avec la « *Psychologie collective et analyse du Moi* » (1921) jusqu'à Lewin (1950), s'est intéressée aux variations thymiques, comme mécanismes de défense face aux tensions entre le Moi et l'Idéal du Moi, puis entre le Moi et le Surmoi cruel. Il s'agit de lutter contre la perte de l'objet, puis d'en faire le deuil.

La phénoménologie sous l'égide de Tellenbach décrit le « *typus melancholicus* ». Cette entité correspond à des sujets « normaux à l'excès ». Ils se caractérisent par un attachement excessif à l'ordre, la norme, la famille et le travail. Au contraire, ils s'intéressent peu aux loisirs. Ils ont une hyper-identification au rôle et une hypemomie (intolérance à l'ambiguïté). Leur peur de faillir et leur culpabilité quand ils n'atteignent pas leurs idéaux, font qu'ils supportent mal les conflits. Pour Tellenbach, le *typus melancholicus* est un caractère fondamental d'un état pré-dépressif. Pour lui, ces sujets sont prédisposés à développer des mélancolies dès que leur système établi se fragilise et qu'ils ne peuvent plus répondre à leurs exigences d'efficacité et de productivité. Au contraire des personnalités obsessionnelles, ils n'imposent pas leurs règles mais attachent beaucoup d'importance au regard des autres.

Enfin, le cognitivisme, avec en particulier Beck, s'attacha à décrire les schémas cognitifs dépressogènes centraux, comme la baisse de l'estime de soi, l'image négative du monde et du futur, entraînant des difficultés de socialisation. Cependant, il souligne que ces schémas cognitifs négatifs sont nécessaires, mais pas seuls responsables du développement de la dépression. Ces données restent spécifiques de la dépression. Cependant, elles ont orienté les recherches, mais aussi les prises

en charge thérapeutiques, notamment de type cognitivo-comportemental, dans le domaine de la bipolarité.

La plupart de ces courants reconnaissent désormais la composante biologique des TB. L'apport des neurosciences et de la génétique a permis de faire émerger récemment un nouveau modèle étio-pathogénique des troubles bipolaires.

A.2.3.2. L'apport des neurosciences : les données en faveur d'une pathologie plurifactorielle.

Actuellement, aucune cause unique organique ni génétique ne suffit à expliquer l'émergence de tels symptômes. Cependant, les recherches se multiplient et un nouveau modèle de vulnérabilité avec des facteurs de prédisposition et des facteurs précipitants est apparu.

A.2.3.2.1. Les facteurs de prédisposition identifiés : les facteurs génétiques et neurobiologiques de vulnérabilité.

Les études des apparentés de premier degré d'un patient bipolaire ont démontré une prévalence accrue de TB, par rapport à la population générale [141]. En effet, 6 à 8% des apparentés présentent eux aussi un TB. De plus, cette association est d'autant plus fréquente qu'il s'agit d'un TB à début précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 18 ans. Les études réalisées auprès d'enfants adoptés présentant un TB retrouvaient, quant à elles, plus d'antécédents de bipolarité auprès des parents biologiques qu'adoptifs [141].

De la même façon, des études sur des jumeaux [141] ont montré que le risque de développer un TB chez le jumeau sain était plus élevé en cas de jumeaux monozygotes qu'en cas de jumeaux dizygotes. Cependant le risque était inférieur à 100%, ce qui présuppose l'importance d'autres facteurs notamment environnementaux.

L'hérédité n'est donc pas mendélienne. Il s'agirait plus d'une hétérogénéité génétique et/ou d'une hérédité polygénique. Les gènes candidats sont nombreux, aucun ne faisant, à l'heure actuelle, consensus. On peut alors évoquer seulement le rôle des gènes codant pour la tyrosine hydroxylase, celui du transporteur de la

sérotonine, celui de la tryptophane hydroxylase ou celui de la monoamine oxydase A [13].

Plusieurs neurotransmetteurs ont aussi été étudiés [150]. Le système cholinergique avec l'acétylcholine aurait une action dépressogène et anti-maniaque et explique en partie l'efficacité du Lithium. Celui de la dopamine dont les taux augmenteraient au cours de l'accès maniaque et diminueraient au cours de la dépression a été aussi exploré.

Celui du système GABA-ergique est connu pour être impliqué dans l'efficacité du traitement thymorégulateur par l'acide valproïque, mais n'a pas encore trouver sa place dans l'explication de la pathologie [15, 98]. Enfin, celui de la noradrénaline fait encore débat.

En parallèle de la recherche moléculaire, les données de la neuro-imagerie évoquent une hyper-connectivité entre les différentes zones impliquées dans le TB, à savoir le cortex cingulaire antérieur (CCA), les cortex pré-frontaux et orbito-frontaux, l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus et l'hypothalamus [122] (Annexe 1). Le rôle des neuromédiateurs sur ces réseaux neuronaux, ainsi que leur régulation restent encore un mystère.

Enfin, les données neurobiologiques et d'imagerie des études au sein de la population des TB pédiatriques retrouvent des données similaires à celles des adultes, mais incomplètes, avec une atteinte notamment plus localisée à l'hippocampe. L'ensemble de ces données semble donc plus en faveur d'une hypothèse neuro-développementale, dans laquelle s'intègrent parfaitement des facteurs précipitants l'émergence d'un TB chez un patient vulnérable, du point de vue neurobiologique [77].

A.2.3.2.2. Les facteurs précipitants : les facteurs de stress agissant sur la vulnérabilité.

Les facteurs précipitants peuvent être divers et multiples, uniques ou associés. Les deux types de facteurs actuellement décrits dans la littérature sont environnementaux (les facteurs externes) et métaboliques (les facteurs internes).

Les facteurs environnementaux regroupent les facteurs de stress social ou sociétaux, positifs comme négatifs (par exemple, le surmenage, le manque de sommeil, les modifications de rythme de vie, les conflits, la prise de toxiques, une promotion professionnelle) mais aussi de stress induit par une pathologie organique (pathologie cancéreuse, auto-immune, vasculaire..) [42].

Ils pourraient aussi agir comme des facteurs de fragilisation avec notamment l'importance des interactions familiales précoces (deuils et séparations) et de l'environnement dans la petite enfance (carences affectives, abus sexuels).

De plus, ils soulèvent la question des capacités de résilience des patients bipolaires qui ne présenteront pas nécessairement une rechute à chaque événement de vie.

Concernant les facteurs métaboliques, peu de données sont encore concluantes. Les somatostatine, béta-endorphine et lipoprotéine semblent être des éléments prometteurs qui nécessitent d'autres études [15].

Ce modèle neuro-développemental et plurifactoriel rend donc bien compte des multiples interactions intra-personnelles et environnementales qui sont au cœur de cette pathologie. De plus, il permet ainsi de bien appréhender la richesse sémiologique et évolutive des TB.

A.2.4. Les classifications internationales : vers un consensus international catégoriel.

De façon générale, on retrouve dans la littérature jusqu'à six types de troubles bipolaires, indépendamment du spectre bipolaire. Certains se retrouvent dans le DSM, d'autres comme le type VI ne font pas l'unanimité. En effet, certains auteurs, comme Bernardo et *al.*, envisagent même un TB VI, à partir d'observations cliniques [17]. Ils ont constaté que certains patients âgés, sans antécédent connu de trouble bipolaire et présentant un déclin cognitif associé à une labilité émotionnelle, s'amélioraient sous thymo-régulateurs et/ou antipsychotiques atypiques alors que leur état s'aggravait sous antidépresseur comme sous traitement anti-cholinestérasique et autres traitements spécifiques des démences. Ils ont alors posé l'hypothèse d'un authentique TB à masque démentiel et souligné l'importance de rechercher des antécédents familiaux et personnels de troubles et variations thymiques.

Ainsi, devant cette profusion nosographique, les classifications internationales, bien qu'athéoriques, ont l'avantage de permettre à tous les cliniciens de se comprendre entre eux. Les deux classifications internationales les plus utilisées sont la dixième version de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) et la quatrième version révisée du DSM (DSM-IV-TR).

A.2.4.1. Le DSM-IV-TR.

Dans le DSM-IV-TR [50], concernant les troubles bipolaires, on retrouve :

- Le trouble bipolaire de type I dont le diagnostic repose sur la présence d'un épisode maniaque isolé ou associé à un épisode dépressif majeur. Les troubles ne sont pas mieux expliqués par une schizophrénie, un trouble schizo-affectif, un trouble délirant ni un trouble psychotique non spécifié. Cette classification s'explique par le fait que plus de 90% des patients ayant eu un épisode maniaque vont présenter dans l'évolution de la maladie un autre trouble thymique.
- Le TB de type II nécessite des épisodes dépressifs majeurs récurrents avec des épisodes hypomaniaques. Sont exclus les épisodes mixtes et maniaques.

De la même façon que pour le trouble bipolaire de type I, les diagnostics différentiels ont été auparavant éliminés. Il faut alors spécifier la clinique de l'épisode actuel ou le plus récent.

- Le TB de type III est dû à une affection médicale générale qu'il faut préciser ou par une substance dont il faut donner le type. De plus, il faut notifier si le trouble a débuté au cours de l'intoxication ou pendant le sevrage. Enfin, il faut spécifier le type, c'est-à-dire avec caractéristiques dépressives ou épisode d'allure de dépression majeure ou caractéristiques maniaques ou caractéristiques mixtes.

Le TB III est donc un trouble de l'humeur induit par des médicaments (dont les antidépresseurs, mais aussi d'autres médicaments somatiques comme les corticoïdes, certains anti-hypertenseurs centraux, les oestroprogestatifs, certains toxiques comme la cocaïne, le LSD...) ou une affection médicale générale endocrinienne (comme une dysthyroïdie, une dysparathyroïdie, un trouble hypophysio-surrénalien), neurologique (comme la maladie de Parkinson, l'épilepsie temporale, une tumeur cérébrale, un accident vasculaire cérébral), métabolique (comme la maladie de Wilson), infectieuse (comme le VIH, la neurosyphilis, la maladie de Creutzfeldt Jakob), cardio-vasculaire. Il existe de plus des antécédents familiaux de bipolarité.

- Episode maniaque isolé. Il faut de plus spécifier si l'état est mixte.
- Episode le plus récent hypomaniaque, maniaque, mixte, dépressif ou « non spécifié ».
- Trouble cyclothymique.
- Trouble bipolaire et Trouble de l'humeur non spécifiés.

Cette classification permet aussi de coter la sévérité des troubles en léger, moyen, sévère, avec ou sans symptômes psychotiques, auxquels la notion de congruence à l'humeur s'ajoute ; en rémission partielle ou complète et non spécifiée. Se surajoutent à cela les notions de chronicité ; de caractéristiques catatoniques, mélancoliques ou atypiques ; de début des troubles dans le post-partum ; de

guérison complète ou partielle entre les épisodes ; de caractère saisonnier et enfin de présence ou non de cycles rapides.

A.2.4.2. La Classification Internationale des Maladies (CIM 10).

Dans la CIM 10 [38], on ne retrouve pas de différenciation des troubles bipolaires en sous types. Sont retrouvés :

- L'épisode maniaque (F.30). Il s'agit d'un épisode isolé. La présence de symptômes psychotiques, congruents ou non à l'humeur, doit être précisée.
- Le trouble affectif bipolaire (F.31). Il faut spécifier la polarité de l'épisode actuel (dépressive, maniaque, mixte) et si le patient présente des symptômes psychotiques, congruents ou non à l'humeur. La classification F.31.7 correspond à un TB en rémission.
- Les épisodes dépressifs (F.32). Ils sont classés en trois sous-types : léger, moyen et sévère. Pour les épisodes moyen et sévère, ils sont côtés différemment selon la présence, ou non, de symptômes psychotiques.
- Le trouble dépressif récurrent (F.33). Il s'agit d'un trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs caractérisés (c'est-à-dire répondant aux critères F.32), en l'absence d'antécédent de manie. Le trouble dépressif récurrent doit être côté selon la présentation symptomatique actuelle du patient (léger, moyen, sévère ; avec ou sans symptômes psychotiques ou en rémission).
- Les troubles de l'humeur (affectifs) persistants (F.34) correspondent soit à la cyclothymie, soit à la dysthymie.
- Les autres troubles de l'humeur (affectifs) (F.35). Il s'agit de tous les troubles de l'humeur dont la sévérité ou la durée est insuffisante pour justifier un classement F.30 à F.34.
- Le trouble de l'humeur (affectif), sans précision (F.36).

A.2.4.3. Vers l'élaboration du DSM V : un retour vers une approche dimensionnelle ?

A l'heure actuelle, le DSM V est en cours d'élaboration et il est très probable que les troubles bipolaires soient modifiés de façon importante avec notamment un retour vers la vision de Kraepelin en ce sens que les états fondamentaux pourraient être mis en exergue avec l'absence possible de phases normothymiques entre les accès dits aigus. De plus, les comorbidités, notamment anxieuses, pourraient être directement incluses dans les TB.

Ainsi, ces classifications internationales offrent des critères diagnostiques standardisés afin que tous, cliniciens, chercheurs et patients puissent se comprendre. Cependant, dans ces classifications, aucun item ne semble tenir compte des spécificités cliniques liées à l'âge du patient. En effet, les épisodes maniaque et dépressif du sujet âgé n'auront pas nécessairement les mêmes présentations cliniques affectives et comportementales que chez de l'adolescent et l'adulte jeune.

B. Les troubles bipolaires du sujet âgé : l'expression de symptômes thymiques dans le contexte du vieillissement somatique et cognitif.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population, l'intérêt pour les pathologies gériatriques s'est développé. Le trouble bipolaire, initialement l'apanage des sujets jeunes, n'a pas échappé à cette évolution. Les spécificités du TB du sujet âgé ont ainsi attiré progressivement l'attention des cliniciens puis des chercheurs [16].

B.1. Diagnostiquer un trouble bipolaire du sujet âgé : des configurations différentes aux écueils cliniques spécifiques.

Le trouble bipolaire du sujet âgé concerne, dans la littérature, les patients âgés de plus de soixante ans. Le TB peut s'inscrire dans la continuité d'une pathologie débutée des années auparavant, qu'elle ait été diagnostiquée ou non, comme être une forme à début tardif [45, 78, 115].

B.1.1. L'évolution d'un trouble bipolaire du sujet jeune.

S'il s'agit d'un trouble ancien connu, la symptomatologie ne variera que peu des épisodes antérieurs bien qu'elle ait tendance à s'émousser en particulier pour les états maniaques. De la même façon, un effet d'extinction est décrit avec une diminution du nombre de récurrences.

Il semble important de souligner, pour la prise en charge du patient bipolaire âgé, que le profil évolutif du TB à début précoce est de moins bon pronostic avec une moins bonne réponse au Lithium, plus d'hospitalisations et de suicides, une plus grande présence de cycles rapides et plus de comorbidités addictives (aux produits et comportementales, notamment la boulimie) [36, 177, 172] .

La principale difficulté diagnostique, dans le cas d'un TB connu vieillissant, réside alors dans le risque de méconnaissance d'une pathologie intercurrente au TB. Ainsi, l'apparition d'un nouveau symptôme devra, *a contrario*, faire rechercher une autre étiologie notamment neurologique, métabolique ou iatrogène.

B.1.2. L'émergence d'un trouble bipolaire après soixante ans : l'importance de l'analyse diachronique des symptômes thymiques.

Le diagnostic de trouble bipolaire peut être posé après soixante ans soit devant l'apparition *de novo* de symptômes thymiques, soit en raison de symptômes thymiques antérieurs méconnus.

Un patient peut être diagnostiqué bipolaire à un âge avancé bien qu'on retrouve dans ses antécédents des symptômes thymiques d'intensité et de durée variables. En moyenne, il faut dix à vingt ans de symptômes affectifs et plus de trois antécédents de dépression avant que le diagnostic soit établi dans cette population. Sept patients sur dix recevront, en moyenne, au moins un diagnostic erroné, tels que la dépression simple, une addiction ou l'entrée dans un processus démentiel.

La tolérance familiale face à certains symptômes comme la logorrhée, l'euphorie, l'hyperactivité, ou au contraire, la discrétion, le manque d'entrain, peut être importante. De la même façon, certains symptômes comme un besoin de sommeil réduit ou l'hyperactivité, peuvent être valorisés au niveau socioprofessionnel. Cela

peut expliquer, en partie, la latence diagnostique avec un diagnostic posé souvent après le passage à la retraite.

Les troubles à début tardif sont plus rares et concerneraient environ 10% des patients bipolaires âgés. Ils sont de moins bon pronostic, tout particulièrement sur les plans cognitif et du fonctionnement psycho-social. Les récurrences se font très souvent par des états maniaques. Les symptômes psychotiques sont fréquemment retrouvés. De plus, les épisodes durent plus longtemps et la durée de l'intervalle libre inter-critique est plus courte, avec une plus grande résistance aux traitements. Les antécédents neurologiques et cardio-vasculaires, indépendamment de l'âge, sont, par ailleurs, plus fréquents. De plus, certains troubles de la personnalité ont été retrouvés chez les patients avec forme à début tardif, ce qui rejoint le *typus melancholicus* de Tellenbach.

Ainsi, la démarche diagnostique actuelle repose, dans un premier temps, sur une évaluation clinique au moment de la consultation et sur l'analyse diachronique des symptômes et des antécédents personnels du patient. La recherche d'un *typus melancholicus* et l'évaluation du tempérament pré-morbide peuvent aussi s'avérer utiles [189].

B.1.2.1. Le tempérament inter-critique : des signes sub-syndromiques d'orientation clinique.

Le tempérament est la façon que l'on a de gérer nos émotions. Contrairement à la personnalité qui s'intéresse à « l'ensemble des caractéristiques psychologiques permanentes, manifestées par un individu de façon régulière au cours de son existence » [40], le tempérament aurait en plus un arrière plan physique, biologique et génétique.

Les tempéraments affectifs sont, en effet, considérés, à l'heure actuelle, comme des troubles thymiques sub-syndromiques, ce qui renvoie aux états fondamentaux décrits par Kraepelin. Selon Akiskal et Mallya [3,64], quatre tempéraments affectifs peuvent, à l'heure actuelle, être discutés :

1. Le tempérament cyclothymique. Il s'agit d'une personne qui présente, avant 20 ans, des fluctuations thymiques soudaines et rapides avec une euthymie possible. Le comportement est explosif avec des changements de domiciles,

des conduites à risque (consommations de toxiques, alcool et médicaments), des échecs sentimentaux répétés et un mauvais rendement scolaire ou professionnel.

2. Le tempérament hyperthymique correspond aux personnes dites « hypomaniaques chroniques intermittentes », c'est-à-dire présentant une hypomanie constitutionnelle. Ces personnes seraient plus à risque de présenter des épisodes maniaques et des virages de l'humeur sous antidépresseurs.
3. Le tempérament dysthymique ou dépressif. Ce sont des défaitistes chroniques, en permanence pessimistes. Ce tempérament correspond à l'ancienne personnalité dépressive. Les sujets seraient plus à risque d'EDM et de tentatives de suicide. Ils auraient aussi plus de comorbidités anxieuses associées avec une moins bonne réponse aux traitements anticonvulsivants.
4. Le tempérament irritable. L'humeur est changeante sans véritable euthymie. Il s'agit d'un tempérament qui associe les traits des tempéraments hyperthymique et dysthymique (de la même façon que l'état pathologique mixte).

Afin d'étayer son diagnostic, le clinicien peut aussi utiliser certaines échelles d'évaluation.

B.1.2.2. Les échelles d'évaluation du trouble bipolaire : une orientation non spécifique du sujet âgé.

Depuis plusieurs années, les chercheurs ont tenté de proposer des échelles d'évaluation diagnostique à partir d'auto-questionnaires [55]. Les plus utilisés chez l'adulte sont : le Mood Disorder Questionnaire (MDQ), la Mood Swing Survey (MSS), la Hypomania Check-list (HCL) à 20 items et la Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS). Angst et son équipe ont élaboré, quant à eux, une échelle de dépistage de l'hypomanie, à 32 items.

Afin de différencier le TB I, le TB II et le spectre bipolaire, Ghaemi propose un outil diagnostique, en onze indices. Les indices précisent l'âge de début des troubles (avant 25 ans), le type d'EDM (atypique, de durée inférieure à trois mois, avec des éléments psychotiques, du post-partum), le nombre d'EDM (supérieur à trois), l'efficacité des antidépresseurs (virage, épuisement de l'effet et inefficacité malgré au moins trois antidépresseurs différents, à dose efficace).

Sachs a, quant à lui, développé, en 2004, un index de bipolarité (variant de 0 à 100), dans une approche dimensionnelle, avec un cut-off à 60, posant alors l'indication d'un traitement thymorégulateur.

Malgré l'émergence de ces nouveaux outils, force est de constater qu'aucun n'est spécifique au TB à début tardif et aux patients vieillissants en général.

Après cette analyse diachronique, la recherche de symptômes antérieurs auprès de l'entourage, et d'antécédents familiaux peuvent conforter le clinicien dans son diagnostic. Le diagnostic de TB du sujet âgé repose donc sur une analyse fine de la symptomatologie actuelle et passée. Cette analyse devra être d'autant plus précise que les symptômes thymiques des patients bipolaires peuvent évoluer avec l'âge.

B.2. L'expression clinique des épisodes thymiques : le masque somatique.

Quelle que soit la situation, la symptomatologie des épisodes peut être la même que chez le sujet jeune. Cependant, il est habituel que les troubles thymiques de la personne âgée soient masqués par des problèmes somatiques ou par des formes dites atypiques.

Ainsi, les symptômes mixtes sont ceux les plus fréquemment retrouvés. De plus, dans 8% des cas, ils sont inauguraux d'un TB à début tardif.

Les épisodes maniaques existent toujours même si 17 à 43% des manies du sujet âgé sont secondaires à un trouble organique. 30% des sujets âgés maniaques ont un antécédent d'EDM. Ainsi, 5 à 19% des hospitalisations, en psychiatrie, de patients âgés, sont dues à un épisode maniaque. Les hommes auraient un gradient

croissant d'incidence maniaque jusqu'à 80 ans. Il est de règle plus fréquent, comparé aux sujets jeunes, que les épisodes maniaques soient immédiatement après suivis d'épisodes dépressifs.

Les épisodes dépressifs sont fréquents et passent trop souvent inaperçus, mis sur le compte du vieillissement. Leur diagnostic peut être délicat en raison d'une part de l'hostilité qui peut être au premier plan, d'une alexithymie fréquente, d'une anhédonie isolée, mais aussi du fait des différents masques qu'ils peuvent revêtir [45]. Le syndrome de Cotard est, de plus, fréquent.

La mortalité est élevée et le risque suicidaire majeur. En effet, les personnes âgées réussissent souvent leur suicide et ne font part de leurs intentions que très rarement. Enfin, les formes paranoïdes sont plus fréquentes que chez le patient jeune.

Dans tous les cas, l'épisode thymique du sujet âgé s'intrique dans un contexte de vieillissement somatique et cognitif. La poly-médication et la poly-pathologie sont aussi à prendre en compte. En effet, 20% des bipolaires âgés ont au moins sept pathologies associées, notamment le diabète et les maladies cardio-vasculaires. Ainsi, les écueils diagnostiques, en plus de ceux spécifiques aux TB en général, sont augmentés par l'ensemble des pathologies intercurrentes à prendre en considération.

B.3. Les diagnostics différentiels à éliminer : l'urgence somatique au premier plan.

Il semble alors indispensable de réaliser un bilan somatique, biologique, voire d'imagerie avant de confirmer le diagnostic d'épisode thymique chez un sujet âgé. Ainsi, les principaux diagnostics à évoquer sont :

- La confusion mentale.

La présence d'éléments psychotiques, l'apparition progressive des symptômes et leur persistance sur la durée orientent plus vers un trouble de l'humeur.

- Les atteintes cérébrales tumorales et vasculaires.

Les symptômes maniaques sont, en effet, souvent retrouvés lors d'une atteinte de l'hémisphère droit, plus particulièrement au niveau frontal. De plus, à tout âge, l'apparition d'un épisode maniaque, *de novo* ou dont la clinique est différente des symptômes habituellement présentés par le patient, doit faire rechercher les causes de manies secondaires (à savoir toxique, infectieuse, métabolique, neurologique...).

- Les troubles métaboliques et endocriniens et les carences vitaminiques, potentiellement favorisés par la poly-médication des patients âgés.
- Le contexte post-opératoire.

Il peut être un facteur de stress précipitant, mais aussi un facteur de risque de confusion mentale et de micro-embolies cérébraux.

- L'émergence d'un syndrome démentiel : la Maladie d'Alzheimer, la Maladie de Parkinson, la Démence Fronto-Temporale (en particulier en cas de symptômes maniaques), la Démence à Corps de Lewy et la Démence Vasculaire (notamment en cas de labilité émotionnelle) [6, 113, 198, 201, 202].

En effet, les symptômes dépressifs peuvent se rencontrer dans ces dernières pathologies. De plus, l'apathie est un symptôme fréquemment retrouvé dans la démence, mais aussi dans la dépression. La perte de l'estime de soi, l'anhédonie et le désespoir apparaissent comme de bons indicateurs de dépression dans ce contexte.

De la même façon, les symptômes psychotiques peuvent aussi apparaître dans le cadre de la démence. Cependant, le polymorphisme et la stabilité des hallucinations d'une part et l'importance de la participation affective associée d'autre part, orientent plus vers un épisode psychiatrique.

Un bilan neuropsychologique pourra aider au diagnostic, à distance de tout épisode aigu.

- Les causes infectieuses, plus rares, comme la syphilis, le VIH et l'encéphalite grippale.

Certains diagnostics psychiatriques pourront être discutés, après avoir éliminé les diagnostics différentiels somatiques, comme :

- La schizophrénie tardive, le trouble schizo-affectif et le délire paranoïaque tardif.

Dans certaines formes de TB avec des symptômes psychotiques, seule l'évolution au long cours et l'état clinique intercurrent permettra au clinicien de trancher.

- Une consommation de substance psycho-active, qu'il s'agisse d'une intoxication aiguë ou d'un sevrage.

L'évaluation en période d'abstinence et la précision chronologique de l'émergence des symptômes (primauté des symptômes thymiques) aideront au diagnostic.

- Le trouble de la personnalité (TP) de type borderline, en particulier devant un TB II.

Il faudra alors s'attacher à différencier les variations thymiques, propres au TB, de celles émotionnelles de l'état limite.

Ainsi, le diagnostic de TB est résolument un diagnostic clinique, délicat à poser. D'une part, seuls le temps et l'évolution clinique permettront, dans certains cas, de différencier un TB d'un autre diagnostic. D'autre part, les comorbidités peuvent en masquer la symptomatologie.

B.4. Les comorbidités associées : le risque de méconnaissance d'un trouble bipolaire primaire.

Les comorbidités associées aux troubles bipolaires sont de différents types : les comorbidités psychiatriques et les comorbidités somatiques que nous avons déjà évoquées. Les comorbidités psychiatriques les plus fréquemment retrouvées, y compris chez la personne âgée, sont :

- ✘ Le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H), retrouvé dans l'enfance chez 30% des patients bipolaires adultes [4].

- ✘ Les troubles addictifs (Substance Use Disorder- SUD) retrouvés chez 60% des bipolaires type I et II confondus et chez 22% des bipolaires au sens large [32].

Les TB à début précoce sont les plus concernés par cette association comorbide [53]. 29% des bipolaires âgés présentent un SUD associé. La présence de symptômes thymiques dans le cadre d'un SUD peut faire évoquer un TB d'une part, si les manifestations thymiques sont apparues avant le SUD et d'autre part, si elles persistent plus d'un mois après le sevrage.

La consommation d'alcool est la plus répandue, notamment dans un but d'automédication. La dépendance au cannabis, aux amphétamines et à la cocaïne ne sont pas rares. Les consommations de LSD, d'hallucinogènes et d'opiacés sont, par contre, moins fréquentes. En parallèle, les patients bipolaires présentent, tout âge confondu, dans 10% des cas, en phase inter-critique, un trouble du comportement alimentaire de type boulimie et dans 20% des cas une hyperphagie.

Certains auteurs mettent alors le TB et le SUD en lien avec l'impulsivité. Les facteurs de risque de développer un SUD, pour un patient bipolaire, sont :

- Les épisodes maniaques et mixtes, les cycles rapides.
- Les femmes présentant un TB II sont plus à risque de développer une addiction à l'alcool.
- L'association à un trouble anxieux.
- Les facteurs de stress socioprofessionnels qui peuvent précipiter la marginalisation et la désocialisation du patient.

Par ailleurs, l'association comorbide TB et SUD augmente le nombre d'hospitalisations, avec plus de tentatives de suicide et des rémissions thymiques plus lentes. Les difficultés socioprofessionnelles et les conséquences médico-légales sont aussi multipliées. De plus, les capacités de compliance aux soins sont limitées, la comorbidité devenant alors un facteur aggravant et d'entretien du TB [63].

✘ Les troubles anxieux.

Ils concernent un tiers des patients bipolaires, tous âges confondus. 15 à 20% des patients bipolaires âgés vont présenter un trouble anxieux, sur la vie entière. 7 à 12% des patients bipolaires âgés auront présenté un tel trouble sur les douze derniers mois.

L'Etat de Stress Post Traumatique est particulièrement représenté chez les personnes âgées. Le Trouble Anxieux Généralisé (TAG) est présent chez 6 à 32% des patients et serait, de plus, souvent associé à un TB avec des symptômes psychotiques et des tentatives de suicide répétées. Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) est retrouvé chez 10% des patients bipolaires, tout âge confondu, et serait plus fréquemment associé en cas de TB II (50% des patients concernés) et de cyclothymie (80% d'entre eux). Le trouble panique est présent chez 16% des patients, la phobie sociale chez 9 à 16% d'entre eux.

✘ Les troubles de la personnalité.

Ainsi, les patients bipolaires présentent un TP de type borderline dans 41% des cas, de type narcissique dans 20,5 % des cas, de type dépendante dans 12,8 % des cas et de type histrionique dans 10,3% des cas. Les patients bipolaires TB II auraient plus souvent des comorbidités associées de la lignée de « l'impulsivité » [186].

Ainsi, tous âges confondus, 36% des patients bipolaires ont une pathologie de l'axe I associée, abus d'alcool en tête puis troubles anxieux. Sur la vie entière, 65% des patients vont présenter au moins une de ces pathologies, 42 % au moins deux et 24% au moins trois d'entre elles.

Les comorbidités psychiatriques, mais aussi somatiques, viennent donc s'associer aux symptômes thymiques qu'elles peuvent masquer. Cette présentation clinique atypique du patient bipolaire âgé peut expliquer, en partie, la latence diagnostique. Cependant, cette latence diagnostique va influencer le profil évolutif et la qualité de vie des patients.

B.5. L'évolution des troubles bipolaires : les symptômes résiduels et les troubles cognitifs : un impact sur la qualité de vie à prendre en considération.

L'évolution des troubles bipolaires est faite de rechutes et de rémissions. A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus international pour définir la rémission symptomatique d'un épisode bipolaire ni son corollaire, à savoir la phase inter-critique.

B.5.1. Les symptômes résiduels : l'annonce d'une rechute dans un contexte de tolérance.

Quelle que soit la définition et les échelles utilisées, la rémission totale ne va pas de soi. Ainsi, 20 à 30% des patients bipolaires présenteraient une rémission incomplète avec des symptômes résiduels sub-dépressifs ou hypomaniaques. Or, les symptômes résiduels, s'ils font peu parler d'eux, ont des conséquences sur la qualité de vie des patients.

En effet, suite à une rechute, seulement 40% des patients, tout âge confondu, retrouvent leur fonctionnement psycho-social prémorbide.

Le fonctionnement psycho-social regroupe plusieurs domaines de compétences, à savoir :

- ✘ La capacité à prendre des décisions pour soi.
- ✘ L'autonomie dans les actes de la vie quotidienne (AVQ). Sont considérés comme des AVQ :
 - L'hygiène (personnelle corporelle).
 - L'alimentation
 - L'habillement
 - La continence
 - La mobilité (capacités à se déplacer chez soi et en dehors, capacités à utiliser, seul ou accompagné, les moyens de transport).
- ✘ La capacité à entretenir des relations sociales et affectives.
- ✘ La capacité à avoir des activités (professionnelles et de loisirs).

Les symptômes dépressifs résiduels, chez un patient TB, représentent un des facteurs de risque d'altération de leur fonctionnement psycho-social.

Ainsi, une attention toute particulière est désormais portée, par les chercheurs et les cliniciens, à l'identification de ces symptômes résiduels et à leur prise en charge, afin de préserver au mieux la qualité de vie des patients bipolaires. Cet objectif passe aussi par la prévention des troubles cognitifs associés aux TB.

B.5.2. Les troubles cognitifs associés aux troubles bipolaires : une association qui suscite l'intérêt.

80% des patients bipolaires, tous âges confondus, se plaignent de leur mémoire ou de leurs capacités attentionnelles. De la même façon, deux patients bipolaires sur trois font état d'une plainte mnésique en phase de rémission.

A l'heure actuelle, les recherches se concentrent sur les troubles cognitifs présentés par ces patients, en phase d'état, comme en phase de rémission, afin d'en spécifier les caractéristiques et l'étiopathogénie. Les données récentes de la littérature démontrent l'émergence de troubles cognitifs spécifiques aux TB, indépendamment de l'âge et des comorbidités associées, comme nous allons le voir par la suite. Cette atteinte des capacités cognitives des patients bipolaires va alors influencer leurs capacités d'autonomie, leur qualité de vie, mais aussi leur compliance thérapeutique, avec un risque accru de rechute et de passage à l'acte suicidaire et médico-légal.

Ainsi, les TB représentent la 6^{ème} cause de handicap au niveau mondial, au sein de la population des 15-44 ans, du fait de ses conséquences multiples : socioprofessionnelles, économiques, médico-légales, cognitives et sur l'espérance de vie. En d'autres termes, cela représente 1% des années vécues avec un handicap de la population mondiale [151, 159, 163]. De plus, l'espérance de vie globale d'un patient bipolaire sans traitement est diminuée de neuf ans, comparée à la population générale et de six ans et demi sous traitement adapté.

Les spécificités cliniques du TB rendent le diagnostic difficile à poser, tout particulièrement chez les sujets âgés pour lesquels le vieillissement et les comorbidités somatiques se surajoutent aux symptômes thymiques.

C'est pourquoi la prise en charge des patients bipolaires fait désormais partie intégrante des missions de santé publique, avec trois principaux axes de développement : la prise en charge des symptômes thymiques associés aux troubles du sommeil, celle des comorbidités somatiques et enfin, celle des troubles cognitifs associés. Nous allons désormais axer notre propos sur les troubles cognitifs secondaires aux TB.

PARTIE II :
LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES
AUX TROUBLES BIPOLAIRES.

Les données récentes de la littérature sont en faveur d'une atteinte cognitive inhérente à la pathologie bipolaire. Cependant, cette atteinte cognitive semble spécifique, mais aussi hétérogène.

Ainsi, toutes les fonctions cognitives ne sont pas concernées. De plus, tous les patients ne présentent pas les mêmes troubles et pour un même patient, le bilan cognitif peut varier selon les moments de sa passation. Plusieurs facteurs externes vont intervenir, que ce soient les phases thymiques, les comorbidités psychiatriques et somatiques, mais aussi les traitements.

L'hétérogénéité des profils cognitifs au sein de la population des patients bipolaires est donc aussi bien interpersonnelle qu'individuelle.

A. Les Troubles cognitifs liés aux Troubles bipolaires : marqueurs-trait ou marqueurs-état de la maladie ?

Les cliniciens constatent d'une part, une atteinte cognitive au décours des phases thymiques aiguës. Progressivement, ces troubles cognitifs s'intègrent dans la définition sémiologique des épisodes thymiques, comme des marqueurs d'un état clinique. D'autre part, certains déficits cognitifs perdurent en phase inter-critique et peuvent alors être considérés comme des marqueurs de vulnérabilité au TB. Ces marqueurs de vulnérabilité, encore appelés des marqueurs-traits, pourraient éventuellement faire l'objet d'un dépistage afin d'aider au diagnostic.

A.1. Au-delà de la mémoire : les différentes fonctions cognitives mises en jeu.

Le champ des troubles cognitifs est très vaste. Ainsi, il semble indispensable de préciser les fonctions qui peuvent être altérées du fait d'un TB afin de mieux en appréhender les implications cliniques.

A.1.1. Le modèle structural hiérarchisé de la mémoire selon Tulving : le modèle SPI (Sérial Parallèle Indépendant).

Le modèle de la mémoire de Tulving, présenté en 1995 et modifié en 2002, fait actuellement référence. Ainsi, la mémoire humaine peut être décomposée en trois grands types, à savoir :

1. La mémoire déclarative ou explicite ou mémoire à long terme.

Elle correspond à l'ensemble des souvenirs conscients du sujet. Le sujet peut alors avoir accès aux informations stockées, de façon volontaire. C'est le principe du « je m'en souviens ».

La mémoire déclarative se décompose en deux sous-types :

- La mémoire épisodique ou auto-noétique.

Il s'agit de l'ensemble des souvenirs propres au sujet. Par souvenir propre, on entend l'ensemble des connaissances personnelles et autobiographiques, datées et précises (dans le temps et l'espace) du sujet. Ainsi, il peut volontairement, consciemment ou par stimulation, revivre l'expérience du souvenir, c'est-à-dire qu'il peut refaire l'expérience du contexte dans lequel il a acquis ce souvenir. La mémoire épisodique est verbale ou visuelle. On l'appelle aussi la mémoire auto-noétique.

Par exemple, on peut demander à un sujet s'il associe un souvenir à la date du 11 Septembre. La plupart du temps, la personne pourra l'associer aux attentats de New York et préciser ce qu'il faisait au moment où il a appris la nouvelle.

Les études récentes s'intéressent à la mémoire émotionnelle. Il s'agit d'explorer les capacités d'encodage, en mémoire épisodique, selon la valence émotionnelle associée au contexte d'encodage. Par exemple, les sujets dépressifs retiendraient mieux les informations encodées dans un contexte émotionnel chargé négativement.

- La mémoire sémantique ou noétique.

Comme la mémoire épisodique, elle appartient à la mémoire déclarative. Cependant, il s'agit de l'ensemble des connaissances conceptuelles et générales sur le monde, partagées par tous. Elle ne concerne que des données impersonnelles. Elle est indépendante du contexte spatio-temporel d'encodage. Ainsi, le sujet sait qu'il sait, mais ne se souvient plus du contexte dans lequel il a appris l'information. On l'appelle aussi la mémoire noétique. Dans le cadre du vieillissement ou d'une pathologie neuro-dégénérative, la mémoire sémantique est la mémoire qui est préservée la plus longtemps.

Par exemple, la personne sait que la capitale de la France est Paris, mais il ne se souvient plus du jour ni du contexte dans lequel il l'a appris.

2. La mémoire implicite, non déclarative.

La restitution d'informations stockées dans la mémoire implicite ne fait pas appel à une démarche volontaire, intentionnelle ou consciente du sujet. Cette mémoire implicite se décompose en deux sous parties, selon Tulving.

- Le système de représentation perceptive (SRP).

Le SRP est responsable des effets d'amorçage (*priming*). Il traite les informations liées à la forme et à la structure, pas au sens. Il n'implique pas le souvenir volontaire du passé mais reflète plus l'influence du passé sur le présent (expérience préalable). Par exemple, il intervient dans l'enrichissement du lexique par des mots issus de la télévision.

Le SRP ainsi que les autres types de mémoire explicite, permettent de générer les représentations mentales.

- La mémoire procédurale.

Elle correspond au système d'action de la mémoire. Ainsi, il s'agit des habiletés acquises, perceptives ou procédurales, comme faire du vélo, faire ses lacets... Elle est inconsciente et n'implique donc aucun souvenir. Elle peut aussi être définie comme a-noétique.

3. La mémoire de travail ou mémoire à court terme.

Il s'agit des capacités personnelles à retenir une information, sur une courte durée. Elle est donc limitée dans le temps et en quantité. Elle implique aussi le traitement de l'information stockée temporairement. Elle se traduit par la capacité d'empan qui varie de 7 à +/- 2 éléments.

Par exemple, la mémoire à court terme intervient quand nous devons retenir un numéro de téléphone avant de le composer ou de l'écrire.

Dans le modèle de Tulving, la mémoire explicite (épisode et sémantique) et la mémoire de travail sont conscientes, contrairement à la mémoire implicite. Par conscientes, Tulving entend que le sujet doit décider volontairement de retrouver une information stockée dans ces systèmes.

Ce modèle de la mémoire est pyramidal. Ainsi, chacune des différentes mémoires va apparaître selon un ordre précis, lié au développement cérébral de la personne. Ainsi, la mémoire procédurale est la première à apparaître et ainsi la dernière à être atteinte par le vieillissement. A contrario, celle épisodique arrive plus tard dans le développement, mais elle est aussi la plus évoluée. Elle sera alors la première à être atteinte par le vieillissement.

Par ailleurs, ce modèle pyramidal peut aussi être mis en parallèle avec le modèle de la profondeur de traitement de Craik et Lockhart, proposé en 1972. En effet, ils ont démontré que plus le traitement de l'information est profond, plus les traces mnésiques sont importantes. La profondeur du traitement est alors définie par le type d'information stockée : perceptif (qui correspondrait au SRP), lexical et sémantique (qui correspondraient aux mémoires sémantique et de travail) et en référence à soi (qui fait référence à la mémoire épisodique).

De plus, Tulving précise les différentes étapes de mémorisation.

L'encodage est sériel, allant du SRP à la mémoire sémantique puis à la mémoire de travail et enfin à la mémoire épisodique : l'encodage d'un système supérieur dépend de la qualité du stockage dans le système inférieur.

Le stockage des informations est parallèle : le cerveau humain peut stocker plusieurs informations en même temps.

La récupération est indépendante : on peut récupérer des informations dans un système, sans en récupérer dans un autre.

Les zones cérébrales impliquées sont différentes. Ainsi, la mémoire à long terme s'appuie sur le cortex temporo-médial et celle à court terme, sur le cortex pré-frontal. De plus, l'encodage et la récupération font appel aux circuits frontal et temporo-hippocampique. A partir de ce modèle, les chercheurs ont tenté de préciser les fonctions mises en jeu dans certains systèmes, en particulier celui de la mémoire de travail. Les données de la neuro-imagerie viennent aider à la recherche moléculaire.

Ainsi, les données les plus récentes font état d'un déficit, dans le TB, de la prise de décision et d'une atteinte de la régulation des émotions, associée à des manifestations comportementales.

D'une part, le cortex cingulaire antérieur, correspond au centre des cognitions.

D'autre part, les cortex pré-frontaux dorso-médial, dorso-latéral et ventro-latéral, en lien avec l'hypothalamus, seraient impliqués dans la régulation automatique, mais aussi volontaire, des émotions. De plus, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus, jouant un rôle dans la perception des émotions, seraient aussi impliqués.

Enfin, le thalamus serait associé aux manifestations comportementales.

Cependant, ces différentes régions vont aussi partager certaines fonctions. En effet, le cortex orbito-frontal, le thalamus, l'hypothalamus et l'hippocampe vont aussi participer à la mise en place des fonctions cognitives [28, 146]. (Annexes 2 et 3)

Les données de l'imagerie fonctionnelle de patients en phase maniaque, retrouvent une hyper-activation du CCA et du cortex pré-frontal sub-guénal, associée à une hypo-activation du reste du cortex pré-frontal. L'hypothèse actuelle fait alors état d'un trouble de la connectivité entre les différents centres régulant ces fonctions. De plus, si le cortex préfrontal, et plus précisément celui dorso-latéral, est impliqué dans la régulation émotionnelle, il est aussi impliqué dans la mémoire de travail et les fonctions exécutives.

A.1.2. Les fonctions exécutives au cœur de la mémoire de travail.

Baddeley propose, depuis 1986, de décomposer la mémoire de travail en trois sous-systèmes :

1. La boucle articulatoire qui permet le traitement du matériel verbal.
2. Le calepin visuo-spatial qui traite des informations visuelles (vues ou en imagerie mentale).
3. L'organisateur central qui a pour rôle la planification des tâches et l'allocation des ressources attentionnelles. Il correspond alors à l'ensemble des fonctions dites exécutives.

Les fonctions exécutives (FE) permettent effectivement la planification, mais aussi la prise de décision, la résolution de problèmes, l'adaptation à la nouveauté, le contrôle des activités dirigées dans un but précis et la régulation de la réponse émotionnelle.

A partir de cet organisateur central, peut s'articuler le modèle bifactoriel de la mémoire, reposant, selon Cattell (1967), sur la dichotomie entre l'intelligence verbale ou cristallisée, correspondant à la mémoire épisodique et celle fluide, visuo-spatiale correspondant aux FE. Ce modèle inclut alors dans les FE, les capacités de raisonnement, de résolution de problèmes et d'adaptation à une nouvelle situation.

Miyake propose, quant à lui, en 2000, un nouveau modèle des FE. Ainsi, il les classifie en trois grandes fonctions :

1. La flexibilité mentale ou shifting.

Il s'agit de la capacité à générer des réponses diversifiées, en changeant de stratégies, spontanément ou en réponse à des stimuli extérieurs environnementaux.

2. La mise à jour des informations.

Il s'agit des capacités à supprimer une information non pertinente dans le contexte de l'activité en cours pour réactiver une information plus adaptée et donc pertinente.

3. L'inhibition cognitive.

Elle correspond à la capacité de supprimer activement une réponse automatique. Ainsi, la mémoire est un système complexe, faisant appel à différentes fonctions. Les troubles mnésiques peuvent alors prendre plusieurs sens et symptômes, selon que l'on parle d'une atteinte de la mémoire épisodique, de travail, sémantique ou procédurale. Le vieillissement normal va de plus intervenir et modifier physiologiquement les performances de certains de ces systèmes.

A.1.3. Les effets du vieillissement : le modèle d'une atteinte cognitive physiologique normale.

Le vieillissement cérébral normal s'accompagne d'une diminution de la performance de certains des systèmes mnésiques.

A.1.3.1. Une atteinte disparate des fonctions cognitives.

En effet, la mémoire épisodique va être la première touchée. Ainsi, les capacités de restitution de l'information vont être diminuées. Craik et Mc Dowd ont montré, en 1987, que cette altération est alors en lien avec la diminution des ressources attentionnelles avec l'âge.

La restitution peut être améliorée par la qualité du support environnemental. Les sujets âgés vont avoir des performances altérées aux épreuves de rappel libre, c'est-à-dire sans aucun support pour aider au rappel, par rapport aux sujets jeunes. Cependant, le rappel indicé va augmenter leurs capacités de restitution.

Enfin, la reconnaissance, c'est-à-dire le fait de reconnaître le stimulus déjà présenté, parmi plusieurs stimuli comprenant la cible, va nettement accroître leurs performances, les rendant alors comparables aux sujets jeunes.

Les fonctions exécutives vont être altérées par le vieillissement. Cette atteinte pourrait en partie expliquer celle de la mémoire épisodique. En effet, l'atteinte des FE pourrait être responsable d'un défaut de planification et d'organisation de la récupération stratégique d'informations spécifiques. Plus précisément, l'atteinte des capacités de mise à jour serait en lien avec cette altération de la mémoire auto-noétique.

Par ailleurs, la mémoire implicite est préservée quel que soit l'âge du sujet. Ainsi, les sujets âgés sont aussi performants que les sujets jeunes, si on fait abstraction du temps de réalisation de l'épreuve. En effet, Salthouse a mis à jour, en 1982, le ralentissement, lié au vieillissement normal, du traitement de l'information. Ce dernier est relatif à une atteinte plus spécifique des ganglions de la base, notamment du globus pallidus et du noyau caudé.

Cependant, force est de constater que toutes les personnes âgées ne vieillissent pas de la même façon. C'est à partir de ce constat que les chercheurs ont développé l'hypothèse de la réserve cognitive.

A.1.3.2. La réserve cognitive : hypothèse explicative de l'hétérogénéité des atteintes cognitives liées à l'âge.

La réserve cognitive est un concept développé par Stern, en 2002. Il s'agit des capacités à surmonter les effets délétères d'une lésion cérébrale ou d'une dégénérescence cérébrale (dont le vieillissement) en utilisant les stratégies les plus efficaces et en recrutant les réseaux neuronaux cérébraux alternatifs quand les réseaux habituellement actifs ne sont plus efficaces.

Cette réserve cognitive serait dépendante du niveau d'études. Ainsi, les troubles cognitifs deviendraient manifestes plus tardivement. Le corollaire à cette apparition tardive est que l'évolution des troubles serait par la suite plus rapide, comme s'ils devaient atteindre un niveau de base commun à tous les sujets âgés.

Ainsi, les troubles mnésiques normaux des sujets âgés sont hétérogènes et peuvent être évalués par différents tests neurocognitifs et échelles.

A.1.4. Les différentes épreuves d'évaluation des fonctions cognitives : spécificités et limites.

A.1.4.1. Le dépistage en pratique courante.

L'évaluation cognitive globale, en pratique courante, repose sur le *Mini Mental State Examination (MMSE)*, l'échelle de Mattis ou *Dementia Rating Scale (DRS)* et l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale (AdasCog)*. Elles évaluent le fonctionnement global du patient et permettent d'objectiver l'évolution des troubles.

Cependant, les résultats du *MMSE* dépendent de l'âge et du niveau d'étude. Ainsi, une valeur seuil au *MMSE* risque de sur-estimer l'atteinte chez la personne âgée et au contraire, de les sous-estimer chez les sujets jeunes. Il manque donc de spécificité et de sensibilité.

La *DRS* n'a d'intérêt que pour les atteintes de type sous-cortico-frontales. Elle a cependant l'avantage de ne pas avoir d'effet plafond.

L'âge et le niveau d'études vont influencer les résultats de l'*AdasCog*. De plus, elle n'est pas standardisée.

Des tests plus spécifiques sont aussi utilisés pour le dépistage.

L'épreuve des 5 mots de Dubois permet un dépistage d'éventuels troubles de l'encodage, donc de la mémoire épisodique. Il reste cependant peu spécifique.

Le test de l'Horloge évalue les capacités visuo-constructives. Cependant, les troubles constatés peuvent aussi plus se rattacher à un défaut d'organisation. Il manque donc de spécificité, mais aussi de sensibilité.

Le *Trail Making Test (TMT)*, dans sa partie A, évalue la vitesse de traitement de l'information. Il est standardisé et normé. Il présente aussi une bonne sensibilité. La question de l'effet des traitements reste toujours en suspens, sans que ce test soit discriminant.

Le *TMT*, dans sa partie B, permet une évaluation des FE et plus particulièrement de la flexibilité mentale. Il est aussi standardisé et normé. De plus, il est rapide à faire passer.

Ces tests, bien que peu spécifiques pour la plupart, sont faisables en pratique courante et permettent d'alerter le clinicien sur d'éventuels troubles cognitifs chez son patient. Si tel est le cas, un bilan neurocognitif plus exhaustif et spécifique pourra alors lui être proposé.

A.1.4.2. Les tests plus spécifiques d'évaluation : le dépistage, une orientation selon les troubles constatés afin d'aider au diagnostic.

Les tests d'évaluation spécifiques sont nombreux. Nous allons nous concentrer sur ceux relatifs aux fonctions qui semblent altérées du fait d'un trouble bipolaire, à savoir la mémoire épisodique verbale, l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire de travail et les FE, au sens large du terme.

A.1.4.2.1. L'évaluation de la mémoire épisodique verbale chez les patients bipolaires : l'impact des troubles exécutifs.

La mémoire épisodique verbale s'évalue par les tests d'organisation sémantique, mais aussi par le *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*.

Chez les patients bipolaires, le premier est anormal avec une atteinte des fluences verbales sémantique et phonémique tandis que le second est normal, les deux tests n'utilisant pas la même stratégie. Certains auteurs ont alors émis l'hypothèse que les patients bipolaires présentent plus un trouble de l'acquisition de l'information que de la restitution [152] ; et que l'atteinte de la mémoire verbale serait une conséquence des troubles des FE [151, 152].

De façon plus spécifique, le rappel différé serait à explorer chez les patients bipolaires. Pour certains auteurs, de cette fonction dépendrait l'issue fonctionnelle des « psychoses chroniques ». Par le terme de « psychoses chroniques », les auteurs entendent la définition de Kraepelin, c'est-à-dire des pathologies chroniques et endogènes. Cette définition n'est pas admise de tous, les TB ne faisant plus partie des psychoses dans les classifications internationales. Quoiqu'il en soit, il reste certain que l'intégrité des capacités de restitution d'un sujet, quel que soit sa pathologie, va intervenir sur son pronostic fonctionnel, notamment au niveau de l'autonomie (dans le sens des capacités à pouvoir se gérer seul).

Le *California Verbal Learning Test (CVLT)* est le plus utilisé. Il permet d'évaluer les rappels immédiat et différé, l'apprentissage stratégique, la reconnaissance par rapport à un choix. Le degré de réussite permet de connaître l'accès au stock sémantique (*cluster*) pour le rappel. Il teste donc l'encodage et la restitution.

L'atteinte du *CVLT* serait alors en lien avec la durée de la maladie, le nombre de rechutes, la consommation d'alcool, la présence de symptômes psychotiques et un antécédent d'hospitalisation pour rechute thymique datant de moins de 5 ans avant la passation du test.

Le *RAVLT* correspond au *CVLT* mais sans que les listes de mots soient organisées en catégories de concepts.

Il est, lui aussi, touché chez les patients bipolaires mais dépendrait du nombre d'épisodes et de l'absence de symptômes en périodes inter-critiques. Enfin, la

performance lors de l'apprentissage fait appel aussi bien à l'attention soutenue qui ne varie pas selon l'âge, qu'à la mémoire verbale mais aussi à la rapidité des processus mis en jeu. Cette performance relève alors d'une activation corticale qui est stimulée lors des tests de différenciation de tâches et nécessaire pour répondre à cette demande de performance. Cependant, cette activation va atteindre un seuil au-delà duquel la performance va diminuer. Cela est particulièrement vrai pour les tâches, de difficulté croissante, s'intéressant à la mémoire de travail en général. Cette boucle d'activation serait donc particulièrement sensible à la demande de réalisation de tâches spécifiques. De plus, elle serait dépendante de la dopamine.

Le *RL/RI 16* (Rappel Libre/Rappel Indiqué) de Gröber et Buschke permet d'évaluer les capacités d'encodage et de récupération. Cependant, il a peu été évalué chez les patients bipolaires, en raison de sa durée de passation.

De la même façon, la liste des *15 mots de Rey* permet une évaluation de la mémoire à court terme, par un apprentissage à partir d'un support visuel. Cependant, il ne permet pas de différencier des troubles de l'encodage, de ceux de la restitution, n'explorant pas le rappel indicé. En effet, seules les capacités d'évocation et de reconnaissance sont explorées. Cependant, sa passation est rapide.

C'est pourquoi, selon certains, un dysfonctionnement exécutif d'origine dopaminergique serait central aux troubles cognitifs liés aux TB, entraînant une atteinte de la mémoire verbale et de l'apprentissage. Par ailleurs, les facteurs prédictifs de la performance d'apprentissage seraient alors l'âge de début des troubles, le niveau d'études et la lithiémie.

A.1.4.2.2. L'évaluation de la mémoire de travail et des fonctions exécutives : le pivot central des troubles cognitifs liés aux troubles bipolaires.

La mémoire de travail s'évalue au travers des empan de chiffres et de lettres, mais aussi par le *Dot Test* (qui consiste à utiliser la mémoire visuo-spatiale pour retrouver une tâche) et le *Digit Subtest* (qui consiste à retenir une série de nombres en ordre puis en ordre inverse). Les tests d'empan, notamment, sont standardisés et normés.

Au sein de la mémoire de travail, les FE sont plus spécifiquement atteintes. Les tests d'évaluation des FE sont possibles uniquement en cas d'attention soutenue intacte et

font appel aux nouveautés. Ils ne peuvent donc pas être répétés à l'identique, afin de limiter l'effet « test-re-test ».

Ils s'intéressent alors aux allocations de ressources attentionnelles, aux stratégies mises en place lors des tâches mnésiques, à la réalisation simultanée de deux tâches, à l'inhibition ou à la suppression de réponses inappropriées mais aussi au monitoring de la détection et des réponses face aux erreurs.

Le *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* est l'un des tests le plus souvent employé pour évaluer ces fonctions exécutives. Les résultats au *WCST* seraient altérés chez les patients bipolaires, y compris en phase euthymique, et ce d'autant plus qu'il y aurait plus d'antécédents d'hospitalisations, d'évènements psychotiques et d'éthylisme chronique. Pour certains, le nombre de persévérations retrouvées serait ainsi corrélé au nombre d'hospitalisations, à la sévérité de la maladie, à la consommation d'alcool et à la chronicisation de la maladie. De plus, les scores sont moins bons si les patients ne sont pas traités, avec plus d'erreurs de persévérations et de réponses persévératives. Cependant, le *WCST* manque de spécificité puisqu'il fait appel à plusieurs types de FE simultanément.

Le *Set Shifting* permet aussi d'évaluer ces fonctions, avec le même manque de spécificité.

1. La flexibilité cognitive peut être explorée par le *TMTB*, la fluence verbale, le *Digit Subtest* et l'élaboration de concepts.

Le *TMTB* permet de plus d'évaluer les aptitudes visuo-motrices dont l'atteinte serait, pour certains auteurs, corrélée à la sévérité de la maladie et au nombre d'épisodes.

La fluence verbale (*FV*) est de deux types : sémantique (catégorielle) ou phonétique (alphabétique). En France, les catégories explorées sont les animaux et le supermarché, les lettres employées sont le M et le S. Il faut bien rappeler le fait que la *FV* catégorielle explore la mémoire sémantique, impliquant donc le cortex temporal et que celle alphabétique explore les FE, impliquant le cortex pré-frontal.

La *FV* alphabétique permet ainsi d'explorer les stratégies de récupération de mots mis en place, mais aussi les associations sémantiques et phonologiques (par

exemple, mots cités selon des sous-catégories : mots issus de l'environnement, de l'alimentation, catégories des verbes ou encore associations par assonance).

L'évaluation des capacités de conceptualisation et d'abstraction est un moyen simple d'évaluation la flexibilité mentale. Cependant, elle est plus difficilement quantifiable et dépend, pour une grande part, du niveau d'étude. Ces compétences sont déjà appréhendées dans la *DRS*. Il est aussi intéressant de souligner qu'elles peuvent aussi être cotées dans l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (*PANSS*) (item N-5) qui peut être utilisée chez les patients bipolaires.

2. La mise à jour est explorée par des tâches de génération aléatoire de nombres (sans suite ni répétition) et le test du *N back*, avec une bonne spécificité.
3. L'inhibition cognitive. Elle s'intéresse à la dissociation fonctionnelle des mécanismes d'inhibition entre les résultats au *Stroop* et au *Self Ordered Pointing Test (SOPT)*.

Le *Stroop* serait corrélé, pour certains, à la durée de la maladie bipolaire et à l'âge pour la partie inhibition.

L'atteinte du *SOPT* montrerait plus d'erreurs non persévératives et plus d'erreurs en fin de test. Certains auteurs ont mis cela en lien avec un déficit dans le contrôle et la stratégie mnésique, avec un trouble du contrôle exécutif et du fonctionnement visuo-spatial de la mémoire de travail.

Les autres tests utilisés sont le test de Hayling qui évalue les capacités d'inhibition verbale dans un contexte de complèment de phrases [95] et la Tour de Londres.

Par ailleurs, les capacités visuo-spatiales, s'intégrant aux FE, selon Catell, peuvent être explorées par la copie de la *figure de Rey*. Cet exercice donne une bonne évaluation des capacités d'organisation et de planification visuelles. Elle est rapidement réalisée et cotée. De plus, une épreuve de rappel est possible, évaluant ainsi la mémoire visuelle, dont l'atteinte semble corrélée au nombre d'hospitalisations.

Enfin, il est important de souligner que l'atteinte exécutive est fréquente. Ainsi, près de 45% des patients euthymiques sont concernés. Cependant, l'atteinte n'est pas globale. Ainsi, les capacités de raisonnement semblent préservées.

En parallèle de ces troubles exécutifs, l'attention et la vitesse de traitement de l'information vont aussi jouer un rôle sur la performance globale aux tests.

A.1.4.2.3. L'attention et la vitesse de traitement : des facteurs confondants à évaluer ?

Ainsi, l'attention va influencer les résultats de la plupart des autres tests, notamment ceux évaluant la mémoire de travail et l'inhibition cognitive, mais aussi la mémoire épisodique verbale avec une altération de l'acquisition de nouvelles informations.

L'attention se compose de l'alerte (qui permet de détecter un stimulus), de l'attention soutenue (qui permet de focaliser l'attention sur un temps long), de l'attention sélective (qui permet de focaliser son attention en ignorant les distracteurs) et de l'attention divisée utilisée pour partager les ressources attentionnelles entre les différents messages simultanés.

Le *Continuous Performance Test (CPT)* avec un intérêt particulier pour les erreurs d'omissions et d'intrusions, et un test plus spécifique de l'attention soutenue sont alors très opportuns pour évaluer les ressources attentionnelles des patients.

L'atteinte de l'attention soutenue serait indépendante des symptômes psychotiques et concernerait 13.7% des patients euthymiques.

Le *CPT*, quant à lui, montrerait plus d'erreurs d'intrusions en cas de manie et d'éléments psychotiques. Sa durée serait corrélée à l'âge du patient.

La vitesse de traitement peut s'explorer par le *TMT A*. De plus, le temps passé à réaliser l'ensemble des tests est en soi un bon indicateur. Cette donnée est à prendre en compte dans l'interprétation globale des résultats, une lenteur pouvant surestimer les troubles. De plus, les traitements des TB peuvent amener à un ralentissement moteur et être ainsi des facteurs confondants dans l'évaluation cognitive des patients bipolaires.

Ainsi, les troubles cognitifs représentent un champ clinique éclectique, reposant sur des circuits neuronaux et des zones cérébrales spécifiques. Leur estimation repose sur des tests spécifiques qui, pour certains, évaluent conjointement plusieurs fonctions à la fois. Cela peut, en partie, expliquer l'hétérogénéité des atteintes cognitives retrouvées, chez les patients bipolaires, par les différentes études menées au niveau international. Cependant, les données actuelles de la littérature convergent vers l'authentification d'une atteinte cognitive associée aux troubles bipolaires, dont les spécificités et l'évolution semblent progressivement se préciser.

A.2. Les troubles cognitifs des patients bipolaires : d'un constat clinique aux endophénotypes.

Les cliniciens ont depuis très longtemps constaté qu'un trouble thymique pouvait être un mode d'entrée dans une démence, mais aussi un facteur de risque en soi de développer une démence.

A.2.1. « Troubles cognitifs, démence et bipolarité » : les données épidémiologiques en faveur d'une association.

[39, 57, 77, 104, 135] L'étude PAQUID montre qu'une dépression au-delà de 65 ans augmente le risque de démence de plus de 60%. Pour les hommes en particulier, cela multiplie le risque d'une maladie d'Alzheimer par 3. De la même façon, le risque relatif de développer une démence en cas d'épisode maniaque est 1.46 fois supérieur qu'en cas de dépression.

Ainsi, à chaque épisode thymique, le risque relatif augmente de 6%, indépendamment du nombre d'hospitalisations et de la durée de l'intervalle libre.

A partir de ces données, les chercheurs se sont intéressés plus particulièrement aux troubles bipolaires. Ainsi, le risque relatif de présenter une démence en cas de trouble bipolaire est de 1.92 et serait corrélé au nombre d'épisodes dépressifs majeurs.

De façon générale, les auteurs constatent des capacités cognitives des patients bipolaires similaires à celles de la population générale jusqu'à 45 ans environ. Ils soulignent bien le fait que le quotient intellectuel (QI) pré-morbide est normal [59]. Au-delà de 45 ans, leurs capacités cognitives se détériorent progressivement jusqu'à

une véritable cassure vers 65 ans au-delà de laquelle les troubles se majorent rapidement [81, 151]. De plus, les états démentiels rapportés ne correspondent pas à ceux rencontrés dans la maladie d'Alzheimer. Le profil cognitif s'apparente ainsi plus à celui des démences sous-cortico-frontales

C'est à partir de ces constats que l'intérêt pour les profils cognitifs spécifiques des patients bipolaires a grandi depuis environ vingt ans. Les études se sont alors tournées vers les populations de patients en phases euthymiques et aigües, mais aussi de leurs apparentés.

L'hétérogénéité des patients bipolaires et des troubles cognitifs constatés est importante. Les questions de l'âge de début, de la sévérité de la maladie avec une toxicité éventuelle des épisodes thymiques, des traitements et des comorbidités associées sont encore débattues.

Il est important de souligner que toutes les études ont utilisé les classifications internationales dans un but de transparence et d'acceptation générale des diagnostics. C'est pourquoi les études actuelles discutent essentiellement des troubles cognitifs des patients bipolaires de type I voire, plus rarement, de type II.

Par ailleurs, il n'y a, pour l'instant, que peu d'études s'intéressant spécifiquement aux patients bipolaires âgés.

A.2.2. Les atteintes cognitives spécifiques des phases d'état : les marqueurs-états, ou symptômes, de la maladie bipolaire.

Dans un premier temps, les chercheurs se sont attachés à mieux identifier les fonctions cognitives qui pouvaient être altérées du fait d'une décompensation aigüe du trouble bipolaire [126].

A.2.2.1. Dépression et symptômes cognitifs : le masque du ralentissement psycho-moteur.

Lors d'une dépression chez un patient bipolaire, l'atteinte cognitive est en général globale. Tous les tests sont touchés du fait d'un ralentissement psychomoteur. La plainte mnésique des patients est alors plus importante qu'en phase hypomaniaque ou maniaque. Une altération constante, mais plus ou moins marquée, du fonctionnement psycho-social est aussi constatée.

Au-delà du ralentissement, les mémoires verbale, visuelle et émotionnelle (qui correspond à la capacité d'encoder des stimuli à valence émotionnelle neutre, positive et négative), mais aussi les FE sont altérées avec une atteinte plus particulière des capacités visuo-spatiales, de la flexibilité mentale et des fluences verbales. Ainsi sont altérés les tests de FV sémantique et catégorielle, du *Stroop*, de la vitesse de lecture, du temps de réaction, du *TMTA*, du *CVLT*, du *WCST* [58] et du *Digit Subtest*.

Les tentatives de suicide, marquant une sévérité de l'EDM, seraient plus spécifiquement associées à une atteinte attentionnelle et de la vitesse d'exécution des tests, mais aussi des FV.

Pour certains auteurs, l'atteinte mnésique serait due à la libération de glucocorticoïdes pendant l'EDM qui serait responsable d'une diminution de volume de l'hippocampe.

A.2.2.2. La manie et l'hypomanie : les troubles de l'inhibition cognitive au premier plan.

Lors d'une phase maniaque ou hypomaniaque, le fonctionnement psycho-social est moins touché qu'en cas de dépression. Cependant, les troubles cognitifs associés semblent plus importants. De plus, ils sont au cœur même du diagnostic clinique, notamment par le défaut d'inhibition cognitive aussi bien verbal que comportemental.

Plus spécifiquement, on retrouve une atteinte de la production sémantique, de la mémoire de travail, de celle verbale et de la rapidité psycho-motrice. Des troubles de l'attention sont présents avec une atteinte spécifique de la reconnaissance et du rappel.

Ainsi, les patients en phase haute font plus d'erreurs dans les épreuves d'inhibition cognitive et présentent plus d'intrusions dans les tests de la mémoire émotionnelle.

A.2.2.3. Les symptômes psychotiques : un effet quantitatif sur l'atteinte cognitive.

En cas de symptômes psychotiques, on retrouve une atteinte des fonctions exécutives globales et de la mémoire déclarative, en particulier celle épisodique verbale, et notamment au niveau du rappel différé (avec et sans interférences). L'atteinte de l'encodage, de la consolidation et de la catégorisation semble la plus probable et indépendante de la sévérité de la maladie et de la congruence ou non des phénomènes psychotiques à l'humeur.

Le *WCST* est alors aussi bien altéré dans la réussite globale qu'au niveau des persévérations. Plus précisément, la flexibilité mentale est touchée [22].

Le *CVLT* est moins bon que pour un patient bipolaire sans antécédent personnel psychotique, de même que la *FV* sémantique.

L'effet des symptômes psychotiques, sur le profil cognitif des patients bipolaires, semble donc bien quantitatif et non qualitatif. De plus, le nombre d'épisodes psychotiques serait corrélé à une majoration des troubles cognitifs rencontrés.

Quelles que soient la polarité et la gravité de la rechute thymique, le patient va présenter des troubles cognitifs d'intensité variable. C'est pourquoi, l'atteinte cognitive, en phase critique, est désormais considérée comme l'un des symptômes de la rechute, c'est-à-dire comme un marqueur-état de la maladie.

A.2.2.4. La phase euthymique : l'argument princeps d'une atteinte cognitive comme marqueur- trait de la maladie.

Le fonctionnement global est évalué par l'échelle d'évaluation du fonctionnement global (*EGF*). Cette échelle prend en compte le fonctionnement psychologique ou le fonctionnement social et professionnel du sujet. Elle repose sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ses résultats sont indépendants de facteurs limitants d'ordre physique ou environnementaux.

Les patients bipolaires ont un fonctionnement global, en phase euthymique, dans la norme. Cependant, leur *QI* de performance est altéré, a contrario leur *QI* verbal est préservé. Cette atteinte du *QI* de performance serait en lien avec les troubles visuo-spatiaux.

Plusieurs études [33, 74, 76, 108, 129] et une méta-analyse, en 2006, se sont attachées à évaluer plus précisément les atteintes cognitives des patients euthymiques [151].

Les fonctions exécutives, notamment la flexibilité mentale (dont la FV alphabétique) et l'inhibition cognitive, mais aussi la mémoire verbale, avec les rappels immédiat et différé, et la FV sémantique étaient touchées, d'autant plus en cas d'interférences lors de la passation de ces épreuves (l'attention est alors dirigée sur autre chose que le test en lui-même) et avec une atteinte croissante parallèlement à l'âge [11, 60]. Ainsi, les patients bipolaires présentent des difficultés d'encodage avec un nombre plus élevé d'intrusions, par rapport à la population générale.

Par ailleurs, l'attention soutenue semble le pivot de l'atteinte des capacités mnésiques, d'apprentissage et visuo-spatiales. Enfin, un ralentissement global est aussi rapporté.

Ces troubles sont indépendants de la prise de thymorégulateurs et n'ont pas de lien avec une hyper-cortisolémie ni avec une prise de toxiques.

De plus, cette méta-analyse introduit les symptômes résiduels, notamment dépressifs, comme facteurs corrélés à ce profil cognitif, soulignant ainsi la réalité clinique de phases euthymiques sub-symptomatiques. Ces symptômes résiduels, quelle qu'en soit la polarité, diminueraient les capacités attentionnelles des patients, en particulier pour l'attention soutenue [154]. Les symptômes résiduels dépressifs vont, plus particulièrement, majorer l'atteinte de la mémoire verbale.

D'autres données viennent compléter ces données [80, 129, 184, 185]. Pour certains auteurs, la mémoire sémantique ne serait pas atteinte, impliquant un fonctionnement hémisphérique gauche préservé. Certains suggèrent alors l'hypothèse d'un fonctionnement hémisphérique asymétrique dans les TB.

De plus, la mémoire émotionnelle a été explorée. Ainsi, les patients bipolaires, même en phase dite euthymique, auraient plus tendance à interpréter de façon traumatisante les événements de vie, ce qui pourrait expliquer, en partie, l'association fréquente entre les rechutes thymiques et les événements de vie. Ainsi, ils perçoivent plus, comme chargés émotionnellement, des événements et des visages neutres. Ils rappellent aussi moins d'informations que les contrôles. L'amygdale interviendrait dans cette dys-régulation émotionnelle [97, 194].

Les TB sont associés à des troubles cognitifs, même en période inter-critique, véritables marqueurs-traités de la maladie bipolaire. L'atteinte est essentiellement de type dys-exécutive. Les données neuro-anatomiques viennent s'ajouter à l'hypothèse d'un trouble de la connectivité, notamment au niveau frontal, inhérent aux TB.

A.2.3. Les données neuro-anatomiques : les arguments d'une atteinte cérébrale constitutionnelle.

Si l'atteinte dys-exécutive retrouvée chez les patients bipolaires a été explorée par les bilans neuropsychologiques, elle a aussi été l'objet de nombreuses études tant cliniques, explorant alors les signes neurologiques associés, que morphologiques et fonctionnelles, avec l'imagerie cérébrale.

A.2.3.1. Les constats cliniques : des signes neurologiques non spécifiques mais plus fréquents que dans la population générale.

Goswami et *al.* (2006) [81] se sont interrogés sur la présence de signes neurologiques chez les patients bipolaires en phase euthymique. Ainsi, les auteurs ont mis à jour une atteinte au niveau du cortex frontal [135] avec un grasping et un réflexe de succion, mais aussi au niveau des noyaux de la base avec des atteintes motrices, présentes même chez les patients sans traitement neuroleptique, de type dyskinésies, parkinsonisme et akathisie. De plus, une atteinte fronto-striato-thalamique avec une anomalie des mouvements oculaires, des syndromes extrapyramidaux et des atteintes des habiletés cognitives a été retrouvée. Les auteurs précisent que ces atteintes ne sont pas pathognomoniques et se retrouvent chez 94% des personnes du groupe contrôle. Cependant, ils soulignent bien le fait que chez les patients bipolaires la sévérité de ces troubles est quatre fois supérieure à celle du groupe contrôle et que ces troubles conditionnent aussi le fonctionnement social. De plus, ils constatent que ces troubles ne se majorent pas avec l'âge, pondérant ainsi l'hypothèse neuro-dégénérative des TB [130]. Par ailleurs, ces troubles seraient en lien avec une atteinte des ganglions de la base.

Les données de l'imagerie sont venues compléter ces constats cliniques.

A.2.3.2. Les données de l'imagerie cérébrale : vers une cartographie des zones concernées ?

Altshuler et *al.* (2004) [4] ont constaté la présence d'une atteinte du lobe frontal déjà présente à l'adolescence chez 60% des patients bipolaires adultes.

Une hypoactivation du cortex pré-frontal a aussi été retrouvée lors de la passation de certains tests, mais sans atteinte significative des résultats même de ces tests [132].

Pour Matsuo et *al.* (2004) [133], cette hypo-frontalité bilatérale serait en lien avec une atteinte vasculaire. Cette hypothèse a été étayée par les données de l'imagerie fonctionnelle. Cependant, certains auteurs, comme Agarwal et *al.* (2008) [1] retrouvent plus une augmentation de la perfusion et du métabolisme pré-frontal limbique gauche, temporal gauche et de l'hémisphère gauche en général, en SPECT et PET. De plus, cette hyper-perfusion était corrélée, dans leur étude, aux troubles des FE.

Ainsi, l'atteinte du fonctionnement frontal, son type et son origine, restent encore débattus.

Quoiqu'il en soit, l'augmentation du volume ventriculaire et la diminution du volume cérébral dans la bipolarité sont des données récentes qui font actuellement consensus. La diminution de la population des cellules gliales et de la densité neuronale pourrait en être à l'origine [92]. De plus, ces modifications cérébrales seraient indépendantes de la durée de la maladie et progressives.

Plusieurs méta-analyses ont permis de faire le point sur les atteintes cérébrales des patients bipolaires [8, 103]. Depuis, plusieurs études sont venues confirmer ses données. Ainsi, il est désormais admis que :

- Les volumes des ventricules latéraux, du ventricule droit et du troisième ventricule sont augmentés quel que soit l'âge du patient et la durée de la maladie, avec une augmentation du volume du liquide céphalo-rachidien. Le volume de la substance blanche (SB) de l'hémisphère gauche est diminué.
- Des hyper-intensités [106] sont retrouvées à l'IRM au niveau de la substance grise (SG) sous corticale et de la SB profonde indépendamment de l'âge, de la durée de la maladie et de la prise de Lithium.

Elles sont aussi présentes au niveau des hémisphères gauche et droit et des lobes frontaux et pariétaux. Les zones péri-ventriculaires sont épargnées.

De plus, ces hyper-intensités sont retrouvées dès le premier épisode de la maladie et dans les formes à début précoce. Elles sont, par ailleurs, plus importantes que celles retrouvées dans la schizophrénie.

- Le volume du corps calleux est diminué, par diminution du nombre de ses fibres. L'impact sur le fonctionnement et la structure de l'amygdale et le rôle du cortex pré-frontal dans ces mécanismes restent encore débattus.

Par ailleurs, les résultats des imageries par tenseur de diffusion montrent une anomalie des faisceaux de fibres de la capsule interne adjacente au striatum et au thalamus surtout au niveau du cortex orbito-frontal. Cette atteinte serait alors corrélée, selon Stanfield et *al.* (2009) [173] à l'atteinte de la flexibilité mentale, de l'inhibition et des capacités à prendre une décision.

- L'âge ne serait pas un facteur confondant [160]. Ainsi, les atteintes retrouvées seraient indépendantes de l'âge du patient, bien qu'elles se majorent avec le vieillissement normal du cerveau, notamment en ce qui concerne la diminution de la SG.

Cependant, une dys-régulation cortico-limbique et une augmentation du volume para-hippocampique et du cortex pré-frontal dorso-latéral, plus importantes que chez les patients bipolaires jeunes, ont été retrouvées par Brooks III et *al.*, en 2009 [28]. Cette dernière serait alors corrélée à la diminution des performances de rappel, en mémoire verbale, des patients bipolaires âgés.

De plus, ils ont corrélié l'atteinte pré-frontale ventro-latérale et subgénérale et du cortex orbito-frontal médial, plus marquée que chez les bipolaires jeunes, avec un défaut de l'attention soutenue plus important chez les bipolaires âgés [144].

Par ailleurs, les TB à début tardif auraient des spécificités à l'imagerie avec une augmentation des hyper-intensités de la SB profonde au niveau frontal, pariétal et des ganglions de la base et une anomalie de la connectivité majorée au niveau orbito-frontal [182].

- De la même façon que l'âge a été pris en compte, comme facteur confondant, les traitements ont été étudiés afin d'évaluer leur impact sur la morphologie et le fonctionnement cérébraux.

Ainsi, le traitement par Lithium pourrait masquer une diminution de l'hippocampe, de l'amygdale et du CCA droit par son action neuro-protectrice. Le traitement par Lithium aurait aussi tendance à augmenter le volume total de la SG.

De la même façon, les données actuelles d'imagerie retrouvent aussi une modification cérébrale liée aux traitements par anti-convulsivants de type valproate et carbamate. Ainsi, ils augmenteraient le volume de la SG au niveau du cortex cingulaire gauche. De plus, Germana et *al.* (2010) [69], retrouvent qu'ils seraient responsables, au contraire, d'une diminution du volume de la SB et d'une augmentation du volume du liquide céphalo-rachidien.

Enfin, les anti-psychotiques pourraient aussi influencer les résultats d'imagerie, notamment l'olanzapine qui minimiserait l'hypotrophie au niveau du cortex pré-frontal.

Ainsi, les résultats d'imagerie sont bien en faveur d'une atteinte cérébrale chez les patients bipolaires. Il s'agirait alors en priorité d'une dissociation inter-hémisphérique. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ses données et mieux comprendre leur étio-pathogénie. Cependant, elles ont l'avantage d'ouvrir des pistes de compréhension dans la physiopathologie des TB et des troubles cognitifs associés. De plus, elles ont toutes pointé l'effet confondant de certains facteurs environnementaux, comme les traitements, et soulèvent ainsi la question des autres facteurs confondants qu'il faut prendre en considération dans l'évaluation des troubles cognitifs associés au TB.

A.2.4. Les facteurs confondants dans l'évaluation des troubles cognitifs.

Plusieurs types de facteurs peuvent influencer l'estimation des troubles cognitifs, qu'ils soient relatifs au TB lui-même ou environnementaux.

A.2.4.1. Les facteurs internes influençant l'évolution cognitive.

Les données récentes de la littérature sont en faveur d'une influence, sur l'évolution cognitive, du type de TB et de son pronostic. Le sexe et l'ethnie ne semblent pas intervenir.

A.2.4.1.1. Le diagnostic de trouble bipolaire : l'influence du type sur l'expression symptomatique cognitive.

Ainsi, plusieurs études ont comparé, spécifiquement, les troubles cognitifs entre les patients bipolaires de type I et ceux de type II [90, 128, 174].

Les patients TB de type I présentent une atteinte cognitive dans 24% des cas [170]. Leur mémoire verbale est atteinte avec un trouble au niveau du rappel, de la reconnaissance et de l'apprentissage. Le *CVLT* est perturbé. Ce trouble est plus important que pour les bipolaires de type II. De plus, l'attention soutenue et dirigée ainsi que les fonctions exécutives sont aussi touchées. Ce profil se rapproche de celui des patients schizophrènes.

L'atteinte cognitive des patients TB de type II est moins fréquente [186]. Elle ne concerne que 7 à 13 % des patients. L'attention serait normale. Les fonctions exécutives seraient moins touchées. On retrouve par contre une atteinte de la mémoire verbale, de la fluence verbale et du contrôle des interférences. Le *CVLT* est identique à celui des patients bipolaires de type I. Ce profil se rapproche de celui observé chez les patients présentant un trouble dépressif récurrent (anciennement appelés « unipolaires »).

Ces deux profils sont distincts et semblent indépendants de la durée de la maladie, du nombre d'hospitalisations et de tentatives de suicide, de la présence d'évènements psychotiques et de la prise récente de cannabis.

Les autres types de TB n'ont pas fait l'objet, à l'heure actuelle, d'études spécifiques sur leurs troubles cognitifs associés.

Ainsi, le patient TB I présentera une atteinte cognitive plus marquée que celui TB II. D'autres facteurs internes doivent aussi rentrer en considération, en particulier ceux relatifs à la sévérité et au pronostic du TB.

A.2.4.1.2. La sévérité de la maladie : un facteur pronostic péjoratif sur l'évolution cognitive.

Les études récentes soulignent toutes que la course évolutive du TB, indépendamment du type, va influencer, en plus du pronostic vital, le pronostic cognitif. Cette influence ne peut cependant être quantifiée en raison du manque d'études longitudinales. Cependant, les facteurs qui semblent, à l'heure actuelle, les plus péjoratifs sont liés directement à la sévérité clinique du TB.

Les troubles cognitifs seraient donc d'autant plus manifestes que la maladie est ancienne, notamment au niveau de la mémoire verbale, de l'inhibition cognitive et des capacités visuo-spatiales. De la même façon, le TB à début précoce serait un facteur aggravant. La chronicité semble donc être un facteur péjoratif.

Un nombre élevé d'hospitalisations et d'épisodes thymiques majorerait les troubles cognitifs. Les récurrences semblent donc aggraver le pronostic cognitif, avec un effet cumulatif, tout particulièrement en cas de TB à cycles rapides.

De plus, la sévérité clinique des épisodes va aussi intervenir. Le nombre de tentatives de suicide et la présence de symptômes psychotiques semblent ainsi influencer négativement les symptômes cognitifs [127, 161].

Enfin, la présence de symptômes résiduels dépressifs semble atteindre tout particulièrement la mémoire verbale.

Ainsi, le type de TB et son profil évolutif thymique semblent être des facteurs à prendre en compte dans l'évaluation des troubles cognitifs, afin d'aider le clinicien à mieux appréhender les diagnostics différentiels de pathologies démentielles neuro-dégénératives. En effet, la présence d'une atteinte cognitive importante, de type dys-exécutif, pouvant faire évoquer une démence fronto-temporale par exemple, n'alertera pas le médecin de la même façon, si le patient est TB I avec de multiples antécédents d'hospitalisations et d'épisodes thymiques psychotiques, ou s'il est TB II avec peu de récurrences. De la même façon, plusieurs facteurs environnementaux sont à rechercher pour cette évaluation cognitive.

A.2.4.2. Les facteurs environnementaux : un impact direct ou des marqueurs de sévérité ?

Les facteurs environnementaux sont de trois types : comorbides, thérapeutiques et anamnestiques.

A.2.4.2.1. Les comorbidités des troubles bipolaires : des facteurs fréquents péjoratifs non linéaires.

Les conduites addictives sont fréquentes et modifient la clinique des troubles bipolaires, mais aussi leur évolution avec plus d'hospitalisations et de tentatives de suicide. Ainsi, les consommations de substances psycho-actives peuvent avoir en elles-mêmes des conséquences cognitives, qui peuvent alors masquer les troubles liés à la bipolarité, mais aussi induire une majoration des troubles liés à la maladie bipolaire *per se* en influençant sur sa sévérité [63, 102, 167, 190]. De la même façon, les atteintes cognitives peuvent aussi s'associer, les tableaux cliniques retrouvés étant alors atypiques. Différencier les étiologies dans ces cas particuliers devient alors particulièrement ardu.

La dépendance à l'alcool a été la plus étudiée [117, 190]. Elle majorerait les troubles de la mémoire verbale (rappel immédiat et différé sans interférence), mais surtout des FE (le *WCST*, le *TMTB* et le *CVLT*, au niveau des catégories, sont plus touchés, avec une corrélation avec l'âge de début des consommations pour les deux premiers tests). Plus précisément, la dépendance alcoolique serait un facteur de risque de précipitation de l'atteinte de l'intelligence fluide chez les patients bipolaires. De plus, les patients bien que bipolaires peuvent tout à fait présenter aussi, en plus de leur bipolarité, une démence alcoolique.

De la même façon, l'état de stress post traumatique va aussi atteindre la mémoire verbale et les capacités attentionnelles des patients bipolaires, mais aussi favoriser les rechutes thymiques potentiellement délétères, en elles-mêmes, sur le profil cognitif du patient.

Enfin, les facteurs de risque cardio-vasculaires, particulièrement chez les patients présentant un TB à début tardif, mais aussi chez tous les patients bipolaires âgés, vont évoluer pour leur propre compte, avec un risque notamment d'atteintes

vasculaires cérébrales aux conséquences cliniques spécifiques tant neurologiques (accidents vasculaires cérébraux, démence vasculaire) que psychiatriques (récidives thymiques maniaque et dépressive).

Ainsi, les comorbidités peuvent intervenir sur le profil cognitif des patients bipolaires selon deux axes : celui qui leur est propre et spécifique, et celui qui favorise les rechutes thymiques et alourdit alors le pronostic global de la maladie psychiatrique. C'est pourquoi, leurs dépistage et prévention spécifiques sont désormais devenus des priorités cliniques et thérapeutiques afin de limiter les altérations cognitives des patients bipolaires.

De la même façon que les comorbidités vont jouer sur les troubles cognitifs, les traitements spécifiques du TB sont d'autres facteurs à prendre en considération.

A.2.4.2.2. Les traitements du trouble bipolaire : prévenir les rechutes peut-il avoir un effet cognitif délétère ?

Les traitements des troubles bipolaires ont pour objectif principal de diminuer le nombre de rechutes. La monothérapie, si elle est recherchée, n'est pas la règle générale et les associations de psychotropes sont fréquentes. Les sujets âgés, en raison des comorbidités somatiques, liées au TB et au vieillissement, bénéficient en plus d'autres traitements. La poly-médication est donc fréquente et les interactions médicamenteuses sont, dès lors, potentiellement multipliées. Ces interactions peuvent agir sur les fonctions cognitives, soit dans le sens d'une amélioration, soit dans le sens d'une altération.

Dans ce contexte, établir précisément l'impact d'un traitement sur les troubles cognitifs semble difficile. C'est pourquoi les données de la littérature ne vont pas toutes dans le même sens [89, 174, 181].

A.2.4.2.2.1. Le Lithium : le traitement le plus étudié et controversé.

Le Lithium aurait des propriétés neuroprotectrices et de régénération de l'hippocampe [35, 138, 139, 168]. En effet, il agit comme un inhibiteur de la *Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3)* qui est une tau-protéine kinase et prévient le développement des plaques amyloïdes s'il est instauré précocement. De plus, il diminue les plaques préexistantes au long cours. Il agirait aussi contre l'hypoxie au

niveau frontal, de l'hippocampe, du cervelet et du putamen s'il est pris au long cours [142]. Certains auteurs l'ont même proposé comme traitement des taupathies.

Les données chez le rat mettent en évidence que le Lithium diminuerait le nombre de récepteurs au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) qui sont activés par le glutamate. Cela va alors influencer l'expression de certains promoteurs cellulaires. Ainsi, il induirait l'expression de facteurs de cyto-protection, comme le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) qui intervient dans les réactions au stress et à l'environnement dans le cadre de la neurogénèse du gyrus denté de l'hippocampe, le CREB (*response element binding protein*), le JNK (*Jun N-Terminal kinase*) et le B cell lymphoma 2 (Bcl-2) qui est un facteur anti-apoptotique. Le lithium serait alors un promoteur de la neurogénèse en augmentant l'expression du N-Acétyl-Aspartate (NAA) et de certaines kinases (p53 et Akt). *A contrario*, il inhiberait l'expression de protéines pro-apoptotiques (p53 et Bax).

Ainsi, une étude a permis de montrer une augmentation de la substance grise après 4 semaines de traitement, chez des sujets sains [137].

Le Lithium pourrait donc agir, selon certains auteurs, comme un facteur protecteur de démence [118, 157]. Cette hypothèse est soutenue par le fait que le *MMSE* est moins altéré en cas de traitement actuel ou passé par Lithium [176]. Cependant, la lithiothérapie au long cours implique des fonctions cardiaques et rénales préservées, des capacités de compliance élevées ainsi que des règles hygiéno-diététiques de vie à respecter. C'est pourquoi, d'autres auteurs soulignent bien le fait que si les troubles cognitifs semblent parfois moins manifestes en cas de traitement par Lithium, cela pourrait aussi s'expliquer par le profil des patients qui serait moins sévère.

Par ailleurs, le Lithium ne restaure pas la mémoire de travail [31] et va même altérer la mémoire verbale ainsi que l'alerte et la rapidité d'exécution. Certains auteurs évoquent même une amnésie antérograde modérée qui serait résolutive à l'arrêt du traitement.

En parallèle, une étude faite sur des sujets sains sous Lithium retrouve que les capacités d'apprentissage qui utilisent la mémoire explicite à long terme sont diminuées [175]. C'est-à-dire que le Lithium augmenterait le délai d'apprentissage par répétitions. La question de l'atteinte de l'attention soutenue fait encore débat.

Enfin, il est important de souligner les effets délétères du Lithium sur le plan cognitif en cas de surdosage. Une surveillance rigoureuse de la lithiémie est indispensable et en particulier en cas d'associations médicamenteuses pouvant la faire varier.

Ainsi, les effets cognitifs, protecteurs ou aggravants, du traitement par Lithium font encore débat, ce qui n'enlève en rien son efficacité sur le plan de la stabilité clinique.

A.2.4.2.2.2. Les autres thymorégulateurs : peu de données mais beaucoup d'attentes.

Les autres thymorégulateurs ont été moins étudiés [168]. Cependant, les données actuelles d'imagerie retrouvent un effet traitements par anticonvulsivants de type valproate et carbamate sur l'expression de la NAA, ce qui pourrait expliquer leur effet sur le volume de la SG.

- Le valproate.

Un traitement au long cours par valproate provoquerait un ralentissement et une atteinte plus importante de la mémoire, de l'attention soutenue et des processus affectifs. Il serait, lui aussi, un inhibiteur de la GSK-3.

- La carbamazépine.

Un traitement de fond par carbamazépine diminuerait les capacités liées à l'apprentissage et la pratique, les capacités mnésiques visuelles, le traitement de l'information visuo-spatiale, mais pas la vitesse motrice.

Les nouveaux antiépileptiques, utilisés comme thymo-régulateurs, auraient des effets similaires.

A.2.4.2.2.3. Les autres molécules : des perspectives de recherche.

- Les neuroleptiques de première génération.

Ils affaiblissent les aptitudes visuo-spatiales et les capacités d'apprentissage verbal et non verbal. Ils sont par contre bénéfiques au long cours sur l'attention sélective comme soutenue, ce qui n'est pas le cas lors d'un traitement ponctuel au décours d'une phase aiguë.

- Les antipsychotiques conventionnels.

Ils n'amélioreraient pas la mémoire de travail. Au contraire, ils altèreraient les capacités de flexibilité mentale. La mémoire verbale, l'attention soutenue et la rapidité visuo-motrice seraient diminuées par ces traitements. Le *WCST* est plus atteint en cas de traitement par des antipsychotiques.

- Les antipsychotiques atypiques.

Les antipsychotiques atypiques seraient bénéfiques, notamment sur l'attention, mais leur rôle est moins évident dans les TB, que dans la schizophrénie. Plus spécifiquement, la clozapine préserverait les capacités cognitives. La rispéridone augmenterait les performances cognitives mais aggraverait les *TMTA et B* et les capacités occupationnelles, tandis que l'olanzapine pourrait avoir des effets protecteurs en augmentant l'expression de la NAA dans le cortex pré-frontal ce qui modifierait ainsi l'apoptose dans cette région.

- Les antidépresseurs.

Les tricycliques seraient responsables, chez les patients bipolaires, d'un déficit attentionnel mais pas de la performance globale. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seraient spécifiquement bénéfiques sur l'attention et la vigilance, chez les bipolaires.

- Les benzodiazépines.

Elles auraient aussi des effets mnésiques qui sont, à l'heure actuelle, peu étudiés chez les patients bipolaires.

A.2.4.2.2.4. L'électro-convulsivo-thérapie : des plaintes mnésiques difficiles à explorer.

De la même façon, l'électro-convulsivo-thérapie (ECT) a été peu étudiée chez les patients bipolaires [124, 171]. Cependant, 29 à 55% des patients bipolaires ont une plainte mnésique, essentiellement de type autobiographique, post-ECT.

De plus, indépendamment de l'indication de l'ECT, les patients peuvent présenter des troubles mnésiques de type antérogrades (autobiographiques, mais aussi sur leurs connaissances générales) ainsi qu'une atteinte des capacités visuo-

constructives et attentionnelles, normalement tous résolutifs entre 3 à 6 mois après la dernière séance (avec une récupération plus tardive des informations les plus récemment acquises). La pratique d'ECT unilatérales droites serait un facteur aggravant sur l'attention, mais pas sur la mémoire.

De la même façon, quel que soit le diagnostic ayant motivé l'indication, l'ECT d'entretien induit des troubles visuo-constructifs 90 minutes après la séance, mais spontanément résolutifs [148]. Plus spécifiquement, l'ECT d'entretien, chez les patients bipolaires, est corrélée avec des troubles de la mémoire épisodique et des FE (notamment sur les tâches de dissociation). Cependant, comme le soulignent les auteurs, l'ECT, en général (curative et d'entretien), signe une sévérité clinique du TB. La corrélation avec les troubles cognitifs ne semble donc pas linéaire.

Ainsi, les traitements semblent pouvoir agir sur le profil cognitif des patients bipolaires. Cependant, les données actuelles de la littérature ne sont pas formelles, en raison des multiples paramètres à prendre en compte (le type de traitement, son dosage, sa durée, son efficacité, la compliance et la poly-médication). Quoiqu'il en soit, bien qu'ils puissent avoir un effet cognitif délétère direct, il est important de souligner leur efficacité sur la prévention des rechutes et de ce fait, sur le pronostic vital et l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leur entourage. C'est alors par ce biais qu'ils peuvent aussi avoir des effets cognitifs indirects, cette fois-ci protecteurs.

Enfin, le dernier type de facteur à prendre en compte dans l'évaluation cognitive des patients bipolaires est relatif à leur histoire de vie.

A.2.4.2.3. L'histoire de vie des patients bipolaires : le rôle de la famille sur l'évolution cognitive.

Près de 50% des patients bipolaires adultes auraient subi, dans leur enfance, des traumatismes physiques (abus sexuels et violences physiques notamment) ou psychiques (négligences et violences de type émotionnel), c'est-à-dire des formes de maltraitance. C'est pourquoi, certaines études se sont intéressées au rôle de ces traumatismes vécus dans l'enfance sur les troubles cognitifs présents chez des patients bipolaires adultes [162]. Ainsi, ils seraient responsables d'une atteinte plus importante des mémoires verbale, de rappel et visuelle ; de la fluence verbale et de la flexibilité cognitive. De plus, ces facteurs seraient corrélés à une atrophie

hippocampique gauche plus importante. Cependant, il ne faut pas oublier que bien souvent les parents à l'origine de ces traumatismes sont eux-mêmes bipolaires, ce qui soulève alors la question de l'impact des antécédents familiaux sur la maladie bipolaire en général et plus précisément sur les troubles cognitifs associés.

Ainsi, plusieurs études ne sont concentrées sur cet impact des antécédents familiaux de TB sur le profil cognitif des apparentés eux aussi bipolaires. Une corrélation entre les antécédents familiaux et la mémoire verbale des patients a pu être identifiée. De la même façon, la corrélation entre les antécédents familiaux psychotiques (schizophrénie, trouble schizo-affectif et TB de type I) et les FE (en particulier la flexibilité mentale), l'attention, la rapidité et le fonctionnement global du patient est désormais reconnue [180]. Les antécédents familiaux semblent donc bien jouer un rôle dans l'évolution cognitive des patients [5].

C'est ainsi que les chercheurs se sont intéressés aux profils cognitifs des apparentés de premier degré des patients bipolaires, afin d'étayer l'hypothèse d'une atteinte cognitive inhérente à la maladie bipolaire.

A.2.4. Les endophénotypes cognitifs : les troubles cognitifs comme marqueurs-traités des troubles bipolaires.

Un endophénotype est l'indicateur d'un processus biologique sous-jacent, faisant le lien entre le génotype et le phénotype. Pour remplir les critères d'un marqueur-traité, l'endophénotype doit être présent avant le début de la maladie, mais doit aussi être héréditaire [37, 61]. L'endophénotype est donc le symptôme d'une vulnérabilité, indépendamment de l'état thymique du sujet, c'est-à-dire qu'il est aussi présent en phase inter-critique.

Dans un premier temps, les chercheurs ont exploré les profils cognitifs des apparentés de premier degré des patients bipolaires afin d'apprécier l'héritabilité des troubles cognitifs retrouvés.

A.2.4.1. Les apparentés de premier degré : une première étape vers l'héritabilité des troubles cognitifs.

Les apparentés de premier degré de patients bipolaires présentent des bilans neurocognitifs altérés par rapport aux groupes contrôle, mais sont plus performants que les patients eux-mêmes. L'atteinte concerne essentiellement la mémoire verbale, l'attention et les FE, c'est-à-dire les mêmes domaines altérés que chez leur parent malade [9].

En plus de ces atteintes, un déficit global du traitement de l'information proprioceptive, portant à la fois sur l'amplitude de l'onde P300, l'augmentation globale de la latence des potentiels évoqués et les temps de réaction, a été mise à jour [12]. Cependant, ces atteintes ne sont pas spécifiques. En effet, des anomalies des ondes P300 se retrouvent aussi chez les apparentés des patients schizophrènes. D'autre part, la fréquence de ces atteintes chez les apparentés des patients bipolaires n'a pas encore été établie.

Par ailleurs, des études ont été réalisées auprès d'enfants de patients bipolaires qui retrouvent, comme chez les patients, une différence entre le QI verbal et de performance, en comparaison avec les groupes contrôles, ainsi que des difficultés à lire, épeler et en arithmétique, mais aussi une augmentation des temps de réaction lors de la passation de tâches visuelles [152].

Les études de jumeaux monozygotes ont été précieuses [82, 152]. Elles ont comparé deux groupes de jumeaux monozygotes. Dans le premier groupe, un des jumeaux est bipolaire, l'autre est sain. Dans le second groupe, tous les jumeaux sont sains. Ces études ont mis en exergue un déficit d'attention, des capacités visuo-spatiales, des mémoires de travail, verbale et visuelle, des jumeaux sains du premier groupe, comparés aux sujets du deuxième groupe. La mémoire verbale à long terme est atteinte de la même façon chez les jumeaux du premier groupe. Par contre, la mémoire à court terme est plus détériorée chez le jumeau bipolaire, en comparaison à son propre jumeau.

Enfin, les données de l'imagerie retrouvent une diminution du volume de la SB et de la SG au niveau du striatum ventral et du CCA, zones cérébrales identifiées comme intervenant dans la physiopathologie des TB. De plus, les apparentés présenteraient

une hyper-activation du cortex frontal médial. Certains suggèrent alors que cette hyper-activation viendrait compenser la vulnérabilité au dysfonctionnement émotionnel et marquerait ainsi une forme de résilience face à la maladie bipolaire.

Il reste encore à réaliser des études auprès de sujets sains dont un parent et un enfant présentent un trouble bipolaire, mais aussi des études auprès des apparentés de patients bipolaires de type II pour lesquels la question des atteintes cognitives fait encore débat. En effet, les résultats d'une atteinte moindre chez les apparentés d'un patient TB II, par rapport à ceux d'un patient TB I, doivent être confirmés.

Cependant, les données actuelles sont en faveur d'une atteinte cognitive qualitativement similaire entre les patients et leurs apparentés, pour la mémoire verbale, les FE et l'attention.

En parallèle de ces résultats, les endophénotypes cognitifs des patients schizophrènes ont suscité l'intérêt des chercheurs à partir du constat suivant. Les jumeaux monozygotes non malades présentent, eux aussi, une atteinte comparable à leurs jumeaux malades sur le QI, la vigilance et l'attention, la motricité, les mémoires verbale et visuelle et enfin sur les FE. De la même façon, les apparentés de premier degré sont aussi moins performants aux épreuves de mémoire verbale, visuelle et de travail.

Les endophénotypes retrouvés dans la schizophrénie ont été, par la suite, bien identifiés. Ainsi, le ralentissement, le défaut d'attention soutenue (avec une augmentation de la reconnaissance des fausses alarmes et une diminution de la détection de la cible), les capacités d'inhibition et l'atteinte des FV sont désormais considérés comme des marqueurs héréditaires de la schizophrénie.

C'est pourquoi, à partir des données relatives aux schizophrènes et des atteintes cognitives retrouvées chez les jumeaux monozygotes sains et les apparentés de premier degré de patients bipolaires, les chercheurs se sont intéressés à l'existence d'endophénotypes cognitifs spécifiques liés à la bipolarité.

A.2.3.2. Les endophénotypes cognitifs : l'héritabilité des troubles cognitifs au cœur de la « psychose » ?

Une méta-analyse récente, menée par Bora et *al.* (2009) [21] fait le point sur les endophénotypes cognitifs des patients bipolaires euthymiques et de leurs apparentés de premier degré. Ils consistent en une atteinte :

1. Des fonctions exécutives, avec notamment un trouble de la flexibilité mentale et de la réponse à l'inhibition cognitive. Les traitements et la sévérité de la maladie n'entrent pas en considération.

Cependant, l'atteinte de la flexibilité mentale peut être limitée par les stratégies compensatrices que les sujets vont mettre en place.

La diminution des capacités d'inhibition cognitive serait plus importante en cas de manie, de comorbidités addictives, de trouble de la personnalité associé et d'antécédents de tentative de suicide. De la même façon, les traitements antipsychotiques viennent majorer cette atteinte. Ces troubles de l'inhibition cognitive seraient corrélés à la diminution des capacités attentionnelles. En effet, les troubles de l'inhibition cognitive, des patients TB, sont spécifiques aux épreuves de détection d'une cible (contrairement aux endophénotypes cognitifs des patients schizophrènes qui concernent la détection de la cible, mais aussi les fausses alarmes), avec une diminution de la performance et une augmentation du temps de réaction.

Ainsi, les réseaux corticaux fronto-temporaux, fronto-limbiques d'une part, et les zones préfrontales ventrale et dorsale d'autre part, seraient altérés de façon constitutionnelle par le TB. De plus, ces anomalies cérébrales seraient héréditaires.

2. De la mémoire verbale avec notamment les fluences sémantiques. Un manque de précision et une augmentation du temps de réaction sont constatés. Cette atteinte serait d'autant plus marquée que le patient présente un TB à début précoce, qui, comme nous l'avons souligné auparavant, est une forme particulièrement héréditaire des TB.
3. De l'attention soutenue. Cette atteinte peut être majorée par le traitement.

Cette méta-analyse pose alors la question de la flexibilité cognitive comme marqueur de vulnérabilité des TB. Cependant, l'atteinte de la flexibilité cognitive dépendrait de

l'état thymique initial (c'est-à-dire au début de la maladie) et de l'évolution de la pathologie. Les événements psychotiques, le nombre d'épisodes maniaques et la durée de la maladie auraient aussi tendance à la perturber.

Enfin, il est indispensable de souligner que les fonctions altérées et leurs circuits neuronaux sont communs entre les endophénotypes des TB et des schizophrènes. Ainsi, l'atteinte de la flexibilité mentale et de la mémoire verbale, sous-tendue par une anomalie des circuits fronto-limbiques et fronto-sous-corticaux seraient des traits communs à ces deux formes de « psychoses ». C'est pourquoi, certains auteurs évoquent la possibilité d'endophénotypes cognitifs communs à toutes les formes de « psychose », indépendamment du diagnostic précis.

A.2.5. Comparaison des atteintes cognitives entre les patients bipolaires et schizophrènes : le retour à une approche dimensionnelle de la psychose aux perspectives cliniques intéressantes.

Les données de la littérature constatent que les troubles cognitifs des patients bipolaires sont moindres que ceux des patients schizophrènes. La différence entre leurs profils cognitifs semble donc plus quantitative que qualitative [4, 29, 44, 47, 109, 121, 147, 158, 187].

A.2.5.1. Les données cliniques : vers un continuum syndromique.

L'écart entre les profils cognitifs, des patients bipolaires et des patients schizophrènes, serait réduit en cas de symptômes psychotiques chez les patients bipolaires, avec une atteinte plus importante de la mémoire verbale, de la mémoire déclarative et de la flexibilité mentale. Certains auteurs parlent alors d'un continuum neurocognitif entre les patients bipolaires à éléments psychotiques, les patients schizo-affectifs et les patients schizophrènes.

De plus, les bipolaires âgés, quelle que soit la forme du trouble bipolaire, auraient un profil cognitif également plus proche de celui des patients schizophrènes.

Les deux pathologies ont une atteinte similaire dans la résolution de problèmes, le raisonnement et au niveau des mémoires verbale et visuelle. En effet, la mémoire verbale et le *Set Shifting* sont tous les deux atteints dans toutes les formes de « psychoses ». Il n'y a pas d'atteinte ni du *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAISR) vocabulary*, ni du *Boston Naming Test* dans ces deux maladies.

Les tests du *Stroop*, *WCST*, *TMT* et des FV sémantique et phonémique mettent en évidence des différences significatives.

Les patients bipolaires réussissent mieux le *WCST* pour les épreuves de congruence et ce quel que soit l'existence actuelle ou passée d'une lithiothérapie. Les atteintes du *TMT* seraient moindres chez les bipolaires. Les patients TB auraient donc une meilleure flexibilité mentale que ceux schizophrènes.

L'atteinte du *Stroop*, pour les bipolaires, est limitée à la partie incongruente alors qu'elle est générale pour les schizophrènes (c'est-à-dire pour les parties congruente et incongruente). Les patients bipolaires ont un trouble de détection de la cible tandis que les patients schizophrènes ont un trouble de la sensibilisation à la cible et de fausse alarme.

L'atteinte des FV des schizophrènes est plus importante et plus catégorielle, corrélée à la présence des symptômes négatifs et correspondant à un trouble de l'encodage phonologique et sensoriel. Cette atteinte est aussi retrouvée chez les apparentés de patients schizophrènes.

De la même façon, le test de *Hayling* serait plus atteint chez les patients schizophrènes pour la partie inhibition et la latence des réponses, avec plus d'erreurs que les patients bipolaires. Leurs résultats seraient corrélés à l'item P-2 de la *PANSS*. Les patients bipolaires, quant à eux, essaient de respecter la consigne et mettent ainsi plus de temps à répondre que les sujets contrôles, mais font alors moins d'erreurs que les patients schizophrènes.

De plus, les patients bipolaires auraient une meilleure performance en vitesse de traitement de l'information, c'est-à-dire sur les capacités attentionnelles et en techniques verbales. Ainsi, pour certains auteurs, l'atteinte du *CPT* serait même un facteur de vulnérabilité à la schizophrénie, mais seulement un trait d'un état bipolaire. La mémoire de travail serait aussi moins atteinte sauf pendant les accès maniaques.

Par ailleurs, pour certains auteurs, les patients bipolaires auraient aussi des connaissances, antérieures aux troubles, supérieures à celles des patients schizophrènes. En effet, les QI des patients schizophrènes seraient inférieurs à ceux du groupe contrôle, tandis que les QI des patients bipolaires et du groupe contrôle seraient comparables. Cependant, ces deux populations de patients auraient aussi des QI statistiquement comparables [59].

Enfin, quelques rares études se sont intéressées à la théorie de l'esprit chez les patients TB, qui fait désormais partie des endophénotypes cognitifs de la schizophrénie [20]. Leurs conclusions sont en faveur d'une atteinte commune de la théorie de l'esprit, comme marqueur de la « psychose ». Cependant, si la théorie de l'esprit fait appel aux FE et à la mémoire de travail, elle fait aussi appel à la cognition sociale, domaine qui reste encore peu exploré quant aux fonctions cognitives qui lui sont rattachées.

Les deux profils cognitifs semblent donc qualitativement comparables et quantitativement différents. De plus, les patients bipolaires n'ont pas exactement les mêmes atteintes cérébrales que les patients schizophrènes, bien que les régions concernées soient les mêmes.

A.2.5.2. Les données de l'imagerie : vers un continuum fonctionnel.

Les patients bipolaires auraient une diminution de volume du globus pallidus, du ventricule latéral gauche, du troisième ventricule et de l'amygdale plus importante que les patients schizophrènes. Par contre, l'hippocampe serait de taille supérieure chez les patients bipolaires comparés à ceux schizophrènes.

De plus, l'amygdale, impliquée dans l'encodage et les capacités attentionnelles et perceptuelles, serait plus volumineuse et active, mais dysfonctionnelle, dans les phases aiguës du TB.

A contrario, dans ces deux pathologies, on retrouve une diminution des gyrifications au niveau du cortex pré-frontal, au niveau ventral pour les patients TB et au niveau dorsal pour les patients schizophrènes [125]. Cette atteinte serait corrélée aux troubles cognitifs en général ce qui sous-tend l'hypothèse d'une anomalie de la connectivité du cortex pré-frontal dans ces deux maladies. Ainsi, certains suggèrent même l'existence d'une dissociation dans l'activation des lobes frontaux et temporaux, lors des tests de FV, chez les patients schizophrènes [59]. Cette dissociation ne se retrouverait pas chez les patients bipolaires. Cette hypothèse reste cependant à confirmer.

Ainsi, les profils cognitifs de ces deux pathologies présentent tous les deux une atteinte des FE, de la mémoire verbale et des fonctions perceptuo-motrices. Les

différences semblent alors plus quantitatives que qualitatives. Les régions cérébrales impliquées semblent être aussi communes, à savoir le cortex frontal et pré-frontal et le lobe temporal, bien que les anomalies fonctionnelles soient différentes. Les similitudes semblent d'autant plus marquées que le patient bipolaire présente des symptômes psychotiques ou tout simplement qu'il vieillit, indépendamment des caractéristiques cliniques propres au TB. Par ailleurs, les traitements proposés à ces deux populations de patients, hormis pour les thymorégulateurs, appartiennent aux mêmes classes pharmacologiques avec les neuroleptiques, les antipsychotiques atypiques, les anxiolytiques, les hypnotiques et les antidépresseurs.

De plus, une étude récente de Lichtenstein et *al.* (2009) [119] retrouve une héritabilité des TB de l'ordre de 59 % avec une association génétique entre les TB et la schizophrénie. Ainsi, un apparenté de premier degré d'un patient bipolaire serait à plus haut risque de développer une schizophrénie avec une corrélation génétique forte (0.6).

On comprend ainsi mieux pourquoi certains auteurs se rapprochent de la vision kraepelinienne de la « psychose », dans une approche dimensionnelle centrée sur les symptômes cognitifs.

Comme nous venons de le voir, les troubles cognitifs des patients bipolaires sont désormais considérés comme partie intégrante de la maladie. Si plusieurs facteurs internes et environnementaux sont à prendre en considération lors de l'interprétation d'un bilan cognitif, il n'en demeure pas moins qu'ils sont des marqueurs spécifiques de la maladie, mais aussi de la vulnérabilité au TB. De plus, ils doivent désormais être aussi intégrés à la clinique, comme symptômes des états thymiques auxquels ils peuvent être associés [111].

Les atteintes de la mémoire verbale et des FE semblent donc bien associées au TB, sans pour autant être spécifiques, pouvant notamment exister, de façon similaire, chez les patients schizophrènes, soulevant ainsi l'hypothèse d'un continuum dimensionnel entre les TB et la schizophrénie.

Cette hypothèse ouvre alors de nombreuses perspectives de recherche, notamment sur les outils spécifiques d'évaluation cognitive à développer, mais aussi sur les stratégies préventives que l'on pourrait proposer aux patients bipolaires, à partir de celles développées pour la schizophrénie, comme la remédiation cognitive [123]. Les données les plus récentes de la littérature pointent une atteinte cognitive d'autant

plus comparable que les patients bipolaires et schizophrènes sont âgés. C'est pourquoi nous allons désormais concentrer notre propos sur les troubles cognitifs des patients bipolaires âgés et développer ainsi les perspectives envisageables pour leur dépistage et prévention.

B. Troubles cognitifs des bipolaires et vieillissement : un enjeu diagnostique.

Les troubles bipolaires peuvent évoluer vers une forme de démence particulière, anciennement appelée « démence vésanique », dans 19% des cas. La prévalence de la démence au sein de la population bipolaire varie, selon les études, de 1.7 à 4.5%. Actuellement, l'intérêt des chercheurs se tourne vers l'évolution cognitive des patients bipolaires vieillissants, c'est-à-dire âgés de plus de 60 ans.

B.1. Le retour de la démence vésanique.

La démence vésanique est apparue dans le langage des psychiatres français, à l'époque d'Esquirol. A cette époque existait une notion unitaire de la folie, c'est à dire de l'insanité. La démence vésanique ou « démence des insensés » en était le stade terminal. Il s'agissait d'une forme de détérioration intellectuelle, évolutive, présentée par les sujets délirants chroniques et âgés. Elle était donc causée par une psychose fonctionnelle. Progressivement, les cliniciens constatent que les troubles cognitifs sont réversibles, à n'importe quel âge, et qu'il existe de nombreux facteurs soit accélérateurs, soit gênants la guérison, notamment l'âge du sujet, son niveau d'études et son niveau socioculturel. En 1900, la démence vésanique disparaît au profit de la « pseudo-démence », atteinte cognitive réversible de certaines psychoses.

Les données récentes de la littérature vont plutôt dans le sens d'un retour à la démence vésanique avec une atteinte cognitive inhérente aux TB et évolutive avec l'âge. Ainsi, dans l'étude de Deep et *al.* (2008) [49], un tiers des patients TB, avec une moyenne d'âge de 58 ans, suivis à 4 ans, présentaient une modification de leurs profils cognitifs avec l'avancée en âge. Gildengers et *al.* (2009) [70] retrouvaient, quant à eux, un déclin cognitif plus rapide chez les patients bipolaires de plus de 50 ans, que chez les contrôles.

Cette forme de démence s'apparenterait à une démence fronto-temporale (DFT), mais avec une évolution plus lente (perte de 0.5 point au *MMSE* par an) et des symptômes comportementaux, essentiellement de type apathique, antérieurs à l'apparition de la démence proprement dite.

Les atteintes cognitives se porteraient alors essentiellement sur les FE (notamment les *TMT A* et *B*, l'épreuve de *Code*, la FV catégorielle et l'épreuve des concepts) et les capacités visuo-spatiale et visuo-constructive, sous-tendues par un trouble de la planification. Ces dernières seraient altérées de façon progressive. Parfois, une négligence spatiale avec un trouble du raisonnement spatial peut émerger. Si les troubles visuo-spatiaux et constructifs sont au premier plan, le profil rencontré peut alors faire évoquer une démence à Corps de Lewy (DCL).

De plus, le profil mnésique serait plus de type sous-cortical, avec une amélioration à l'indiçage. Enfin, les troubles du comportement associés présenteraient des caractéristiques frontales. L'apathie est au premier plan, l'indifférence affective est rare. De rares hallucinations transitoires et préférentiellement visuelles peuvent survenir.

La diminution de la substance grise au niveau du lobe frontal et le rôle du BDNF ont été mis en cause dans l'apparition de ces troubles.

Avant de présenter cet état démentiel, les patients bipolaires vieillissants vont présenter des atteintes cognitives spécifiques à la maladie bipolaire, mais aussi à leur âge [83, 112]. Il faudrait, en moyenne, trente ans d'évolution du TB, avant que la démence ne s'installe. Ainsi, plus de 50% des patients bipolaires âgés présenteraient des troubles cognitifs avérés. Plus spécifiquement, 42 % des patients âgés TB de type I présentent des troubles cognitifs. Comme pour le sujet jeune, leurs caractéristiques vont sensiblement varier selon l'état thymique du sujet âgé.

B.2. Les troubles cognitifs selon les états thymiques.

Les troubles cognitifs du patient bipolaire âgé, comme chez le bipolaire jeune, vont sensiblement différer selon que son état thymique (euthymie ou épisode aigu).

B.2.1. Les troubles cognitifs associés à la phase euthymique : l'effet du vieillissement naturel ?

Les patients bipolaires âgés présentent les mêmes atteintes que les sujets bipolaires jeunes, mais de façon plus marquée, se rapprochant ainsi du profil cognitif des patients schizophrènes, en particulier au niveau du rappel différé et de la catégorisation [43, 47, 67, 72, 200].

Le *MMSE* est longtemps préservé, la *DRS* est plus sensible pour rechercher une atteinte cognitive. On ne retrouve pas de désorientation spatio-temporelle ni d'atteinte de la mémoire épisodique.

De plus, il existe une plus grande variabilité individuelle, de l'atteinte cognitive à court terme, sans pour autant qu'il y ait une aggravation au long cours pour le même patient, en comparaison aux sujets de même âge des groupes contrôle et schizophrène [49]. Cependant, le déclin cognitif global sera plus marqué, chez les patients bipolaires âgés, que dans la population générale, par une atteinte de la réserve cognitive.

Ainsi, le ralentissement est au premier plan. L'atteinte de la mémoire verbale est plus importante, comme celle de la mémoire de travail. Les FE sont touchées de façon plus globale, avec une atteinte tout particulièrement de l'inhibition cognitive, présente chez 56% des patients de cette tranche d'âge. Enfin, l'attention soutenue est aussi perturbée (Annexe 4).

A contrario, les signes neurologiques et l'atteinte de la FV sont stables quel que soit l'âge du patient [79].

Finalement, les atteintes qui semblent se majorer, avec l'âge du patient, sont les mêmes fonctions qui vont s'altérer avec le vieillissement normal de la population générale. C'est pourquoi certains auteurs soulèvent l'hypothèse d'une certaine

stabilité évolutive des troubles cognitifs, directement associés au TB, l'âge devenant alors un facteur confondant.

B.2.2. Les états thymiques aigus : une majoration ponctuelle des troubles.

En phase maniaque [85], les troubles de l'inhibition cognitive, comme chez les sujets jeunes, sont majorés. Cependant, à la différence des patients jeunes, les épisodes maniaques du sujet âgé sont fréquemment associés à des accidents vasculaires cérébraux asymptomatiques, altérant alors en plus certaines fonctions cognitives selon le territoire cérébral lésé. De plus, les résultats ne seront pas les mêmes si le dernier épisode maniaque ou hypomaniaque est récent par rapport à la passation du bilan neurocognitif.

En phase dépressive, le fonctionnement global va être touché et plus particulièrement la mémoire explicite, la FV sémantique et la rapidité d'exécution des tâches.

Ainsi, les troubles cognitifs des patients bipolaires vont suivre la même course évolutive que la population vieillissante générale, avec une majoration des atteintes avec l'âge. Cependant, ce vieillissement se produit sur un terrain déjà fragilisé ce qui explique la plus grande fréquence des troubles cognitifs constatés. De plus, certains facteurs peuvent aussi venir précipiter cette altération cognitive.

B.3. Les facteurs aggravant l'évolution cognitive liée à l'âge.

Comme nous l'avons déjà souligné, certains facteurs vont venir se surajouter aux troubles cognitifs liés au TB, quel que soit l'âge du patient, comme la sévérité de la maladie, la iatrogénie médicamenteuse et les comorbidités associées. Cependant, avec le vieillissement, les effets de certains de ces facteurs seront plus manifestes.

Ainsi, la sévérité de la maladie, notamment sur un TB à début précoce, sera d'autant plus manifeste que le patient est âgé et aura présenté plus d'épisodes thymiques et d'hospitalisations [165, 188]. En effet, le taux de démence augmenterait de 6% après chaque hospitalisation pour rechute thymique. De plus, le TB à début précoce est corrélé à un ralentissement plus marqué et une atteinte plus importante de l'attention sélective et de la FV chez un patient bipolaire âgé.

De la même façon, les patients âgés, toutes pathologies confondues, sont à risque de poly-médication et d'interactions médicamenteuses pouvant favoriser en soi l'émergence de troubles cognitifs transitoires, voire au long cours.

Les comorbidités addictives et anxieuses ne sont pas moins fréquentes avec l'âge et s'associent, en plus, à celles somatique. Nous ne reviendrons pas sur l'impact des comorbidités sur le profil cognitif d'un patient TB dont nous avons déjà parlé. Cependant, il semble important de souligner que leur fréquence semble s'accroître avec l'âge du patient et de ce fait, leurs effets cognitifs associés aussi.

Enfin, certains facteurs cliniques, spécifiques du TB, semblent être d'authentiques facteurs de risque d'une évolution démentielle, à savoir : la survenue précoce d'un premier épisode maniaque (avant 40 ans), l'apparition tardive d'un premier EDM (après 50 ans) et les facteurs de risque cardio-vasculaires [164, 188].

Ainsi, les troubles cognitifs évoluent avec l'âge du patient, mais aussi selon les facteurs environnementaux qui l'entourent. L'évolution cognitive globale d'un patient bipolaire vieillissant peut cependant être modélisée afin de limiter les erreurs diagnostiques, notamment celles relatives aux pathologies démentielles neuro-dégénératives.

B.4. Les conséquences des troubles cognitifs spécifiques au trouble bipolaire : l'institutionnalisation et les pièges diagnostiques.

25 % des patients bipolaires âgés vont aller en maison de retraite et 7.2 % vont être hospitalisés au long cours en psychiatrie. Les principaux facteurs de risque, identifiés à l'heure actuelle, de ces deux formes d'institutionnalisation sont l'isolement social et la présence de troubles cognitifs [10]. En effet, les troubles cognitifs associés au TB sont un facteur de risque reconnu d'augmentation du nombre des hospitalisations en général, en comparaison aux patients TB sans trouble cognitif, indépendamment de l'état thymique. De plus, le fonctionnement psycho-social est plus altéré que chez les jeunes bipolaires avec une diminution des IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*).

Les troubles cognitifs liés au TB, comme ceux associés à d'autres étiologies, sont donc des facteurs favorisant la perte d'autonomie et l'institutionnalisation. Leur

dépistage semble d'autant plus important qu'il s'agit de leur proposer des prises en charge adaptées et spécifiques. Les écueils de ce dépistage sont nombreux. D'une part, l'élimination des diagnostics différentiels est indispensable afin de ne pas les confondre avec des démences neuro-dégénératives. D'autre part, la difficulté réside dans l'absence d'échelles d'évaluation spécifiques à cette population psychiatrique.

Le bilan neurocognitif permet, en plus de la clinique et des antécédents personnels et familiaux, d'éliminer, dans un premier temps, les diagnostics différentiels que sont la maladie d'Alzheimer (MA), la DFT (Annexe 5) et plus rarement le *Mild Cognitive Impairment-Amnestic* (MCI-A) et la démence à Corps de Lewy (DCL).

Le patient TB dément va ainsi présenter un profil mnésique sous-cortical avec une amélioration des résultats par l'indiçage (mais qui ne se normalisent pas pour autant) et peu d'intrusions, contrairement à la MA. De la même façon, le test de mémoire de reconnaissance visuelle à choix forcé, le *DMS-48*, semblerait sensible pour différencier le TB de la MA, avec une sensibilité aux stimuli visuels abstraits chez les patients TB [183]. Les anomalies au test de l'*Horloge* et à la copie de la *figure de Rey* seront aussi un argument en défaveur d'une MA débutante. Par contre, les *TMT* et *Stroop* ne permettraient pas de les différencier.

Pour différencier un TB dément d'une DFT, l'anamnèse sera précieuse, le profil cognitif étant dans les deux cas de type frontal. Le délai d'apparition des troubles psycho-comportementaux sera plus à distance des troubles cognitifs en cas de TB. De plus, le patient TB ne présentera pas d'hyper-oralité ni d'absence d'empathie, symptômes psycho-comportementaux en faveur d'une DFT. Les troubles visuo-spatiaux, visuo-constructifs, de la reconnaissance et de la mémoire verbale sont absents en cas de DFT et orienteraient donc plus vers un TB, bien qu'ils ne soient pas tous systématiquement associés au TB. Dans les cas les plus litigieux, l'interrogatoire de la famille pourra donner des renseignements sur le fonctionnement antérieur, afin de rechercher des arguments en faveur d'un TB (type de tempérament, antécédents personnels et familiaux de troubles de l'humeur). L'imagerie cérébrale montrera une atrophie frontale et une hypofixation des lobes frontaux et temporaux sensiblement plus marquées dans la DFT. Pour illustrer ces difficultés diagnostiques, nous vous proposons une vignette clinique.

Vignette Clinique :

Monsieur F., 73 ans, est adressé par son médecin traitant en consultation spécialisée de géro-psycho-geriatrie pour des symptômes inhabituels, chez un patient TB III connu (virage hypomaniaque sous anafanil, à l'âge de 27 ans), à type de désinhibition sexuelle, faisant suspecter une DFT.

Dans ses antécédents, on retrouve deux facteurs de risque cardio-vasculaires, à savoir une HTA et un diabète non insulino-dépendant. Il présente une insuffisance rénale secondaire au traitement par Lithium, qu'il a reçu pendant 33 ans. On ne relève pas d'antécédent de consommation chronique d'alcool. A noter qu'une de ses sœurs est aussi bipolaire.

Monsieur F. est veuf depuis 3 mois, sa femme étant décédée d'un myélome. Monsieur F. a deux enfants avec lesquels il a de bons rapports. Il participe au groupe de marche de sa ville avec beaucoup d'intérêt. C'est un ancien monteur frigoriste.

Son traitement par psychotropes, au moment de la consultation spécialisée, comprenait du valproate et un antidépresseur sérotoninergique.

Suite au décès de sa femme, Monsieur F. a présenté une euphorie avec une désinhibition sexuelle qui s'est majorée avec une recherche compulsive d'une nouvelle compagne. Monsieur F. demandait alors à ce qu'on lui « trouve absolument une femme » pour se « consoler ». Quand il voyait son médecin traitant, il lui parlait de trouble de l'érection et quand un suivi psychologique lui a été proposé, il s'est exclamé « non, urologique ! ». De la même façon, il s'est mis à solliciter de façon inadaptée, afin d'obtenir des faveurs sexuelles, l'épouse d'un couple d'amis puis leur fille. Il était alors très familier et se plaignait d'oublis antérogrades. Il ne décrivait pas de troubles du sommeil ni d'achats inhabituels. Son médecin traitant a alors évoqué un diagnostic de DFT devant ce tableau et l'a adressé en consultation spécialisée.

Au moment de la consultation spécialisée, Monsieur F. présente un état mixte, avec une familiarité, une dispersion de la pensée, une excitation psychique et une connivence, mais aussi une labilité émotionnelle avec des pleurs et des propos récurrents autour de la mort. L'antidépresseur est arrêté. Au vu des antécédents, le diagnostic de manie de deuil est très probable. Cependant, un bilan neurocognitif est réalisé afin d'éliminer une DFT.

Le bilan réalisé retrouve alors :

- *MMSE* à 24/30 avec des difficultés essentiellement en calcul.
- *TMT A et B* : normaux.
- *FV* : performant notamment en catégoriel.
- *RL/RI 16* : aidé par l'indigage.
- Epreuve de dénomination orale (*DO*) : 80/80.

- Echelle rapide d'évaluation frontale (*BREF*, Dubois et al., 2000) 9/18 avec des difficultés au niveau des abstractions et des persévérations sur les épreuves motrices.
- Praxies réflexives : difficultés dans l'orientation des mains ou doigts lors du croisement.

- Test de l'*Horloge* : illisible mais arrive à placer 14H45.
- *Figure de Rey* : reconnaissance inférieure à la moyenne, au dixième percentile.

Par la suite, Monsieur F. va présenter une symptomatologie dépressive avec un ralentissement psychique, des questionnements autour de la mort et de sa dépendance psychique. Il dit lui-même souhaiter retourner à un état hypomane qui lui permettrait de retrouver une compagne. Mr F. consommera alors, pendant trois mois, une bouteille de vin par jour ce qui est tout à fait nouveau dans l'histoire de ce patient. La thymie va s'améliorer. Cependant, on retrouvera des symptômes dépressifs résiduels.

Un bilan neurocognitif est réalisé, à distance de la décompensation thymique (un an après l'épisode). Les résultats sont similaires au premier bilan. L'évaluation neurocognitive permet donc d'éliminer le diagnostic de DFT, les troubles cognitifs retrouvés sont alors mis en lien avec le trouble bipolaire.

Cette vignette clinique illustre bien les difficultés sémiologiques que le thérapeute peut rencontrer pour différencier un TB d'une DFT. De la même façon, d'autres questions diagnostiques peuvent se présenter.

La DCL est caractérisée par une atteinte sous-cortico-frontale fluctuante. Les capacités d'orientation spatio-temporelle et de mémorisation à long terme vont présenter des fluctuations. De la même façon, des hallucinations, notamment visuelles, bien détaillées et en noir et blanc, peuvent apparaître au décours de l'évolution avec une participation affective modérée. Le profil cognitif peut donc être très différent, comme dans la bipolarité, d'un bilan à l'autre. Cependant, le syndrome dysautonomique, les chutes et les épisodes confusionnels sont plus fréquents dans la DCL et les hallucinations n'apparaissent pas nécessairement dans un contexte thymique particulier. De plus, certains syndromes hallucinatoires seraient plus spécifiques d'une démence neuro-dégénérative que d'un TB, à savoir le syndrome de Capgras (identification de sosies), celui de Fregoli (fausses reconnaissances de plusieurs personnes, sans ressemblance, comme étant la même personne) et l'intermétamorphose (plusieurs individus différents sont reconnus comme incarnés dans le même corps). Comme pour la DFT, l'anamnèse et l'évolution sur le temps guideront le clinicien.

Le patient MCI-A va présenter une atteinte exclusive de la mémoire épisodique à la différence du patient TB qui présente une atteinte de la mémoire verbale et des FE [169].

Ainsi, les patients bipolaires sont à risque d'erreurs diagnostiques dès lors qu'ils présentent des troubles cognitifs manifestes. Ce risque est alors associé à celui d'une erreur thérapeutique qui peut avoir des conséquences en termes d'interactions médicamenteuses et de iatrogénie. C'est pourquoi, il semble désormais indispensable de développer des outils de dépistage spécifique des troubles cognitifs chez les patients bipolaires vieillissants.

B.5. Les outils de dépistage des troubles cognitifs chez les patients bipolaires âgés : le défi de conjuguer spécificité et faisabilité pour une population psychiatrique.

Plusieurs échelles ont été développées pour l'évaluation cognitive des patients psychiatriques. Nous ne citerons que les plus utilisées dans les études publiées.

B.5.1. Des échelles peu nombreuses, peu sensibles et peu spécifiques.

La *PANSS* présente plusieurs items relatifs au fonctionnement cognitif (orientation temporo-spatiale et capacités d'abstraction et de conceptualisation). Ce sous-score cognitif serait corrélé aux résultats au *WCST*. Cependant, il manque de spécificité et de sensibilité [41].

La *Revised Quick Cognitive Screening Test (r-QCT)* est utilisée pour le dépistage des troubles cognitifs chez tous les sujets âgés [131]. Elle se passe en 10 à 15 minutes et permet de différencier les profils neurologiques, traumatiques et psychiatriques. Ses résultats sont corrélés à l'*ADASCog*, au *MMSE* et aux *TMT A* et *B*. Cependant, les résultats sur l'attention verbale et visuelle et sur la négligence spatiale ne différencient pas les patients psychiatriques des contrôles. De plus, plusieurs domaines sont explorés qui ne semblent pas pertinents pour la population des patients TB (comme l'orientation temporo-spatiale, la mémoire non verbale, le vocabulaire, la dénomination et les praxies constructives). A l'inverse, les FE sont peu explorées par cette batterie, ce qui la rend peu pertinente pour le dépistage des troubles cognitifs chez les patients TB âgés.

La *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)* s'intéresse essentiellement aux fonctions concernées par le circuit fronto-striatal, à savoir la mémoire de travail spatiale, la flexibilité mentale et la résolution de problèmes [179]. Elle ne prend donc pas en compte les troubles de l'inhibition cognitive, de la mémoire verbale et de l'attention. De plus, son format informatisé peut rendre son utilisation délicate au sein d'une population âgée. Elle ne semble donc pas s'inscrire dans le dépistage courant.

La *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIPS)* est une échelle de dépistage qui équivaut au *MMSE* en psychiatrie [84, 153]. Elle se passe en 15 minutes et évalue les mémoires de travail et verbale, la FV et la rapidité d'exécution. Son *cut-off* est à 70. Cependant, elle manque de sensibilité pour différencier les patients TB des schizophrènes et ne semble pas faire la différence entre des troubles cognitifs modérés et avérés. Les sous-scores seraient plus sensibles que le score global. De plus, aucune norme n'est encore disponible. Cette échelle semble donc prometteuse pour le dépistage en pratique courante, mais doit encore être validée. De la même façon, à partir de la *Cognitive Screening Instrument for Schizophrenia (CSIS)*, la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)* a été développée pour l'évaluation cognitive des patients âgés. Elle se passe en 10 minutes et explore la mémoire, le langage et les capacités visuo-perceptives. Cependant, elle présente un effet plafond et semble surtout utile dans le cadre de la MA.

Ainsi, les échelles actuellement proposées pour le dépistage des troubles cognitifs des patients bipolaires semblent limitées tant par leur sensibilité que leur spécificité.

B.5.2. L'apport de la recherche centrée sur la schizophrénie : l'exploitation du continuum neurocognitif entre bipolarité et schizophrénie.

L'hypothèse actuelle d'un continuum neurocognitif entre les troubles bipolaires et la schizophrénie suscite l'intérêt des chercheurs. Tous soulignent l'importance de développer des outils d'évaluation cognitive communs à ces deux pathologies, afin d'explorer cet axe de recherche.

B.5.2.1. Le constat des cliniciens et des chercheurs : le besoin d'homogénéité dans les outils d'évaluation de pratique courante.

Une publication récente de l'*International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)* (2010) [199] propose alors d'appliquer les échelles disponibles, pour les patients schizophrènes, aux patients TB. Leurs arguments s'appuient d'une part sur le continuum neuro-cognitif entre ces deux pathologies et d'autre part, sur le besoin d'harmoniser les données afin de mettre en place des études multicentriques pour mieux comprendre les TB. Les auteurs

proposent alors de s'appuyer sur le travail de la *Matrices Consensus Cognitive Battery (MCCB)*, issue du travail du *Neurocognition Committee for the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)*.

Selon les auteurs, 5 des 10 sous-tests de la *MCCB*, regroupés en quatre fonctions à explorer, semblent très pertinents chez les patients TB :

- La rapidité avec l'épreuve de Code,
- Les FE avec les FV sémantique et alphabétique,
- L'attention avec le *TMT A* et le *CPT*,
- L'apprentissage visuel, avec le *Brief Visuospatial Memory Test Revised*.

3 autres sous-tests semblent intéressants, explorant deux fonctions :

- La mémoire de travail avec l'empan spatial et les séquences chiffres-lettres.
- La mémoire verbale avec le *Hopkins Verbal Learning Test*.

De plus, ils suggèrent d'y associer des épreuves d'inhibition, comme le *TMT B*, le *Stroop*, le *Test de Hayling* ou la *Tour de Londres*.

La *Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia (BACS)* semble répondre à ces exigences, sauf pour l'apprentissage visuel qu'elle n'explore pas.

B.5.2.2. La *Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia (BACS)*: une échelle prometteuse associant faisabilité, validité et sensibilité.

La *BACS* a été développée en 2004 par l'équipe de Keefe [101]. Elle s'inscrit dans le projet *MATRICES*. La *BACS* a ainsi été proposée afin de permettre une évaluation cognitive standardisée, pour la population des patients schizophrènes.

Elle a été, dans un premier temps, validée auprès de 150 patients schizophrènes et de 150 sujets contrôles appariés sur l'âge, le sexe, l'ethnie et le niveau d'éducation parentale. La *BACS* se décompose en 6 sous-échelles :

- La mémoire verbale : apprentissage d'une liste de 15 mots, établie à partir de celle standardisée des *15 mots de Rey*. Le sous-score correspond au nombre total de mots retrouvés, au bout des 5 essais par répétition.

- La mémoire de travail, à partir d'une tâche d'empan: il s'agit de répéter les chiffres lus, en les remettant dans l'ordre croissant. Le sous-score correspond au nombre total de séries de chiffres correctement répétées.
- La fonction motrice et l'attention, à partir de l'épreuve des jetons. Le sujet doit mettre simultanément dans un récipient deux jetons (un dans chaque main). Le sous-score est établi sur le nombre de jetons correctement mis dans le récipient (c'est-à-dire le nombre de jetons dans le récipient auxquels on retire ceux non mis simultanément).
- Les FV sémantique (catégorie du supermarché en anglais, et des animaux en langue française) et alphabétique (lettres F et S en anglais, M et S en français). Le sous-score est la somme de tous les mots corrects donnés.
- La rapidité psychomotrice avec l'épreuve du code, tirée de l'épreuve du code de *Wechsler*. Le sujet doit faire correspondre, le plus rapidement possible, des symboles à des chiffres, à partir de l'exemple donné. Le sous-score est le nombre de chiffres correctement attribués en 90 secondes.
- La flexibilité mentale avec l'épreuve de la Tour de Londres. Son sous-score est le nombre de bonnes réponses.

Sa durée totale (passation et cotation comprises) est de 30 à 45 minutes. Le sujet n'a besoin que d'un crayon, il n'y a en effet aucune épreuve nécessitant l'utilisation d'un ordinateur.

Afin de la valider, les auteurs l'ont comparée à des échelles standardisées à savoir le *RAVLT* et le *Controlled oral word association test (COWAT)* ; le *Dot Test* ; les *TMT A* et *B* ; le *WCST* ; le *CPT* ; le *Symbol Coding* et le *Block Design*, tous les deux issus de l'*Adult Intelligence Scale*, 3^{ème} édition. De plus, ils ont associé à ces tests une évaluation du QI à partir de l'échelle de *Wechsler*, 3^{ème} édition ; une épreuve de mémoire logique, de lecture, de mémoire de travail (*Letter-Number test of Auditory*) et le *Wide Range Achievement Test*, 3^{ème} édition.

La BACS a ainsi montré une bonne consistance interne et une bonne validité. En effet, les patients avaient des résultats à -1.49 déviation standard (SD) pour le score global composite de la BACS et à -1.61 DS pour le score composite de la batterie de tests standard.

De plus, elle ne présente pas d'effet test/re-test et peut donc être répétée pour un même patient. Cependant, les auteurs suggèrent d'utiliser, pour un même sujet, les différentes versions disponibles. En effet, huit versions sont disponibles pour l'épreuve de mémoire verbale et deux pour la Tour de Londres.

Les résultats des sous-scores sont spécifiques, mais de façon moins significative pour l'Empan et la Tour de Londres. Une corrélation a été démontrée entre le score global de la BACS et le fonctionnement psycho-social du sujet.

En 2007, Keefe et *al.* ont réalisé une étude auprès de 404 sujets contrôles afin de proposer des normes et donc de standardiser les résultats de la BACS, pour la population des patients schizophrènes âgés de 20 à 79 ans [99]. Ils ont constaté que les sujets âgés sont moins performants que les sujets jeunes. De la même façon, le niveau d'étude est aussi corrélé aux résultats. Le sexe n'explique que 2% de la variance, même si des profils distincts émergent avec une atteinte moindre, chez les femmes, aux épreuves de mémoire verbale et des jetons.

Ainsi, la BACS semble être un outil intéressant pour l'évaluation cognitive des patients schizophrènes, sensible, valide et faisable en pratique courante. Depuis la parution de l'article princeps, elle a été validée dans plusieurs langues [7], dont en français, en 2006, par l'équipe de Bralet et *al.* [26, 27]. Ces derniers retrouvaient alors un score composite global allant de -2 à -1.5 DS, dans leur population de 50 patients schizophrènes.

En raison des similarités rencontrées dans les profils cognitifs des patients bipolaires et schizophrènes vieillissant, des domaines testés par la BACS et de sa simplicité d'utilisation, cette dernière semble alors tout à fait intéressante à utiliser pour l'évaluation standardisée des fonctions cognitives chez les patients bipolaires âgés. Il n'existe toutefois, à ce jour, aucune donnée et valeur de référence pour cet outil dans une population clinique âgée de plus de 79 ans. De plus, la BACS fait l'objet d'un *copyright*. L'auteur, R. Keefe, donne facilement son accord pour la diffuser dans le

cadre de la recherche clinique. Elle n'est cependant pas encore disponible dans tous les services, en raison de son coût d'achat.

B.6. Etude préliminaire sur les intérêts et limites de l'utilisation de la BACS pour l'évaluation cognitive de patients bipolaires de plus de 60 ans.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la faisabilité et la pertinence de l'utilisation de la *BACS* sur la population de patients bipolaires vieillissants.

C'est pourquoi les résultats obtenus à la *BACS*, par l'échantillon des patients bipolaires de plus de 60 ans, vont être comparés aux scores obtenus par les patients schizophrènes et par les sujets contrôles, tous âgés de plus de 60 ans. Il s'agit donc de vérifier que les données retrouvées, avec l'utilisation de la *BACS*, vont dans le même sens que les données de la littérature. D'une part, nous allons contrôler que le profil cognitif des sujets bipolaires est intermédiaire entre le profil cognitif des contrôles et le profil cognitif des schizophrènes. D'autre part, nous nous attendons à ce que les différences retrouvées, sur les profils cognitifs, entre les patients bipolaires et les patients schizophrènes, soient plus quantitatives que qualitatives.

Dans un second temps, des analyses de corrélation, au sein de la population des bipolaires, seront réalisées entre les différents sous-scores de la *BACS* et les autres échelles habituelles de dépistage d'une atteinte cognitive. L'enjeu est de savoir si les sous-échelles de la *BACS* évaluent bien les mêmes fonctions cognitives que les tests classiques. Ces analyses de corrélation constituent une première étape avant une analyse factorielle. D'autres analyses de corrélation entre les sous-scores de la *BACS* et certains des facteurs confondants déjà définis, seront proposées afin d'estimer la sensibilité de la *BACS* à ces facteurs spécifiques. Enfin, des analyses de corrélation entre les scores de la *BACS* et l'évaluation du fonctionnement global, de l'autonomie et de la qualité de vie seront réalisées.

B.6.1. Conception et déroulement de l'étude.

B.6.1.1. Méthodologie de l'étude.

Cette étude est une étude pilote, transversale, non interventionnelle, portant sur l'évaluation cognitive de patients bipolaires de plus de 60 ans.

Trois groupes de sujets sont constitués : soit de patients bipolaires, soit de patients schizophrènes, soit de sujets contrôles, tous âgés de plus de 60 ans. Tous les patients recrutés sont suivis dans l'un des services de psychiatrie participant à l'étude.

Dans le cadre habituel d'une prise en charge géro-psycho-geriatrique, les patients sont amenés à bénéficier d'un bilan neuropsychologique standard, l'évaluation des fonctions cognitives constituant une étape importante du diagnostic (diagnostic différentiel avec les pathologies démentielles), mais également un critère de jugement de l'efficacité et de la tolérance du traitement. L'intégration des modules d'évaluation neuropsychologique de la *BACS*, dans le suivi des patients, ne semble pas constituer un changement significatif dans la prise en charge habituelle des patients. Il n'existe pas de risque connu spécifique à la passation de ces épreuves cognitives, par rapport aux épreuves usuelles de référence. En ce sens, ce protocole nous semble relever d'une étude en soins courants, non interventionnelle, conformément aux articles L-1121-1, R-1121-1 et R-1121-2 du Code de Santé Publique.

B.6.1.2 Critères d'inclusion et non-inclusion des sujets.

B.6.1.2.1. Critères d'inclusion.

- Sujets de 60 ans et plus.
- Consentement du sujet.
- Patients répondant aux critères diagnostics DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV modifiée, 1994) de Schizophrénie ou de Troubles Bipolaires.
- Validation du diagnostic par le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI, Sheehan et coll., Version française 5.0.0, Lecrubier et coll., 1992, 1994, 1998).

- Sujets contrôles ne présentant pas d'antécédent psychiatrique de trouble de l'humeur, ni de trouble schizophrénique, ni de dépendance à une substance psycho-active autre que le tabac. Ce critère est confirmé par le MINI.

B.6.1.2.2. Critères de non inclusion.

- Refus du sujet.
- Langue maternelle autre que le français.
- Diagnostic non confirmé par le MINI pour les patients.
- Maladie intercurrente et antécédents pouvant altérer en eux-mêmes les fonctions cognitives (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, épilepsie actuelle, maladie de Parkinson, MA, métastases cérébrales, troubles métaboliques ou endocriniens non équilibrés, HTA non équilibrée).
- Antécédent d'ECT dans les 20 semaines précédant la passation des tests.
- Dépendance à une substance psycho-active, à l'exclusion du tabac, dans les 6 derniers mois.
- Intoxication aiguë à une substance psycho-active dans le mois précédant la réalisation du bilan cognitif.
- Episode thymique ou psychotique déterminé par les seuils de la littérature aux échelles d'évaluation clinique suivantes :
 - ✗ MADRS > 6 : Echelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS, 1979, Traduction française de Lempière, 1984)
 - ✗ HDRS > 8 : Hamilton Depression Rating Scale (HDRS, Williams, 1960, Traduction française de Guelfi, 1981)
 - ✗ MAS > 5 : Echelle de manie de Bech et Rafaelson (MAS, 1978, traduction française de Chambon, Poncet et Kiss, 1989)
 - ✗ YMRS > 8 : la Young Mania Rating Scale (YMRS, Young, 1978, Traduction française, Favre et coll., 2003).
 - ✗ Le score composite à la PANSS inférieur à -15 ou supérieur à +11 (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Kay, Opler, Fiszbein, 1986, Traduction française de Lépine, 1989, 1990).

B.6.1.3. Critères d'évaluation.

B.6.1.3.1. Critère de jugement principal.

Les scores obtenus à la *BACS* constituent le critère de jugement principal. Les différents scores de la *BACS* sont les :

1. Score composite global.
2. Sous-scores des différents épreuves :
 - Mémoire verbale
 - Empan
 - Epreuve des jetons
 - Les Fluences Verbales :
 - ✗ Totales
 - ✗ Sémantique
 - ✗ Catégorielle
 - L'épreuve du Code
 - La Tour de Londres.

B.6.1.3.2. Critères de jugement secondaires.

Les critères de jugement secondaires doivent permettre de répondre aux objectifs secondaires de corrélation d'une part, entre les scores obtenus à la *BACS* et les scores obtenus aux échelles cognitives standards, et d'autre de part entre les scores de la *BACS* et certains des facteurs confondants identifiés dans la littérature internationale, mais aussi entre les scores de la *BACS* et les scores aux échelles d'évaluation du fonctionnement psycho-social.

- Scores aux tests standards d'évaluation cognitive :
 - Le MMSE (Version consensuelle française du GRECO, 1999) : coté sur 30,
 - L'épreuve des 5 mots (Dubois, 2002) : cotée sur 10,
 - Le test de l'Horloge (Sunderland et coll., 1989 ; cotation de Montani) : coté sur 34,
 - Le test de Hayling (Burgess et Shallice, 1997)
 - Les TMT A et B (Reitan, 1955, 1958 ; Heron et Chown, 1967, Traduction française, Poitrenaud, 1972) : coté chacun sur 10,

- La DRS : cotée sur 144,
- La Figure de Rey (Rey, 1942 ; Cotation, Osterrieth, 1945), cotée sur 36.
 - Scores aux échelles d'évaluation des symptômes psychiatriques :
- PANSS
- MADRS et HDRS
- MAS et YMRS
 - Données anamnestiques : ce sont les variables relevées auprès des patients et dans le dossier médical.
- L'âge et le sexe.
- Le niveau d'études et le nombre d'années travaillées.
- La présence d'une mesure de protection (sauvegarde de justice, curatelle et tutelle).
- Le nombre d'années vécues en institution (foyer logement, maison de retraite, hospitalisation en psychiatrie au long cours).
- Le type de TB.
- L'âge de début de la maladie, correspondant au premier contact avec la psychiatrie (hospitalisation ou mise en place d'un traitement en ambulatoire).
- Le nombre d'hospitalisations et leur durée totale en jours.
- La présence et le type de comorbidités somatiques et psychiatrique.
- Le nombre d'année sous lithiothérapie.
- Les antécédents d'ECT.
 - Evaluation du fonctionnement psycho-social :
- EGF (1987, Traduction française, Guelfi, 1989) cotée sur 90,
- Medical Outcome Study Short Form (MOS SF-12, Gandek, 1998), coté sur 63,
- Echelles d'activités de la vie quotidienne : ADL, cotée sur 30 ; I-ADL (instrumentales), cotée sur 36 et S-ADL (sociales), cotée sur 24 (Katz et coll., 1963 ; Lawton et Brody, 1969, Traduction française Israël et Waintraub, 1986).

- L'auto-questionnaire de plainte mnésique (d'après le questionnaire de Mc Nair, 1983, Traduction française du GRECO), coté sur 45.

Pour réaliser cette étude, tous les questionnaires, tests et échelles nécessaires ont été mis à notre disposition par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, le Centre Hospitalier Spécialisé de Montbert, le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Tours et la Clinique Psychiatrique Universitaire de Tours.

B.6.1.4. Déroulement pratique.

Le recueil d'informations s'est déroulé de Février à Juillet 2010, soit sur une durée de 5 mois. Il s'agit d'une étude pilote préliminaire, aucune publication récente n'a fait état d'une validation de la *BACS* au sein de la population des bipolaires âgés. Ainsi, le nombre de patients à inclure, en tenant compte des délais de l'étude, a été fixé arbitrairement à un minimum de 10 sujets par groupe.

L'étude a été présentée au patient au cours d'une consultation avec son psychiatre référent, sur l'un des établissements participant au recrutement (clinique psychiatrique universitaire à Tours, hôpital Saint Jacques et clinique du Parc à Nantes, centre hospitalier spécialisé de Montbert).

Chaque patient a reçu une information complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, au décours de la consultation avec son psychiatre et au moment des évaluations. Le consentement libre et éclairé du patient a été recueilli et tracé dans le dossier.

Les témoins ont été recrutés via le Centre d'Investigation Clinique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours.

Tous les recrutements se sont faits sur la base du volontariat, reposant sur un consentement libre et éclairé.

L'évaluation globale s'est déroulée en deux temps, sur les sites habituels de consultations des patients et à la clinique psychiatrique universitaire pour les témoins, afin de limiter les biais liés à la fatigabilité et limiter l'impact anxiogène de la passation des tests.

Lors du premier entretien, le consentement signé a été consigné dans le dossier.

Les tests alors réalisés ont été

- Le MINI.
- Le *MMSE*, l'épreuve des *5 mots*, le test de l'*Horloge*, les *TMT A* et *B*, le test de *Hayling* et la *DRS*.
- L'auto-questionnaire de plainte mnésique, l'*EGF*, la *MOS SF 12*, les *ADL*.

Lors du second entretien, les tests réalisés ont été :

- La *BACS*.
- La *Figure de Rey*.
- La *MADRS*, la *HDRS*, la *MAS*, la *YMRS* et la *PANSS*.

Les deux évaluations ont été espacées d'au moins 24 heures et au maximum de deux semaines.

Au cours de ces deux évaluations, les données autobiographiques ont été recueillies. Les données manquantes ont été, par la suite, recherchées dans le dossier médical.

B.6.1.5. Analyses statistiques.

Le logiciel SAS a été employé pour l'analyse des données. En raison de la taille des échantillons, les explorations les plus sécurisantes, à partir de tests non paramétriques, ont été utilisées.

Les comparaisons de moyennes ont été faites avec le test de Wilcoxon. Les valeurs significatives ont été retenues pour une valeur de p inférieure à 0.05.

L'analyse de corrélation de Spearman, avec un ajustement de Fisher, a été utilisée. Les données sont considérées comme significatives pour un facteur de corrélation (z) supérieur à 0.3, associé à une valeur de p inférieure à 0.05.

Etant donné les résultats contradictoires de la littérature sur l'impact des facteurs confondants que peuvent être les ECT et la lithiothérapie, une analyse en sous-groupes sera proposée, au sein des patients bipolaires (groupes avec / sans Lithium ; groupes avec/ sans ECT).

En raison du caractère exploratoire de cette étude pilote, nous nous sommes limités aux analyses uni-variées afin d'évaluer uniquement la pertinence de l'utilisation de la

BACS, au sein des patients bipolaires vieillissants, et non sa validité ni sa consistance interne.

B.6.2. Résultats de l'étude.

42 patients bipolaires, 15 patients schizophrènes et 10 sujets témoins, répondant aux critères d'inclusion, ont participé à l'étude.

B.6.2.1. Description des groupes.

B.6.2.1.1. Le groupe de patients bipolaires.

L'effectif des patients bipolaires a un âge moyen de 70,15 ans (60-80). Le sex ratio est de deux femmes pour un homme.

Les TB précoces représentent 9.52 % de l'effectif et les TB à début tardif 45.24 %.

Les TB de type I sont prédominants (64.29 %).

38.09 % des patients n'ont pas le niveau du certificat d'études et seulement 16.67 % ont dépassé le baccalauréat.

Environ un patient sur cinq bénéficie d'une mesure de protection. Moins de 20 % d'entre eux a été ou est en institution (foyer logement, maison de retraite). L'*EGF* moyenne est de 65.21 (30 -90).

Les comorbidités associées sont fréquentes. Moins d'un tiers des patients bipolaires est indemne de toute comorbidité somatique. Près d'un tiers sont poly-vasculaires (28.57 %), c'est-à-dire avec au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire. Les troubles anxieux associés concernent plus d'un patient sur cinq (23.81 %) et l'abus de substance, sans dépendance, concerne moins de 5 % d'entre eux (44.76 %).

Plus d'un patient sur quatre a bénéficié d'un traitement par sismothérapie (26.19 %) et 50 % de l'effectif a bénéficié d'une lithiothérapie. 50% des patients en ont fait au moins une tentative de suicide.

La plainte mnésique moyenne auto-estimée est de 10.19 (0-32). Le *MMSE* moyen est de 26.02 (18-30), le score moyen à la *Mattis* est de 126.55 (88-144) et celui à la *BACS* est de 160.64 (57-275).

Les scores moyens aux échelles d'évaluation psychiatrique sont respectivement de : 4.09 (0-13) pour la HDRS ; 3.9 (0-8) pour la MADRS ; 1.74 (0-5) pour la MAS ; 3.5 (0-11) pour la YMRS et -2 pour le score composite de la PANSS (-12 ; +10).

B.6.2.1.2. Le groupe de patients schizophrènes.

L'âge moyen est de 68.8 ans (60-80.7, médiane 70.35). Le sex ratio est de deux femmes pour trois hommes.

14.29 % des patients ont une forme précoce de schizophrénie et 14.29 % ont une forme tardive.

60 % n'ont pas le certificat d'études et à peine plus d'un patient sur cinq a fait des études supérieures (20.67 %).

Plus de deux tiers des patients sont sous mesure de protection. 40 % ont été ou sont actuellement en institution. L'*EGF* moyenne est de 45.07 (21-70).

Un tiers de l'effectif est poly-vasculaire (33.3 %) et un patient sur cinq présente un trouble anxieux associé. Aucun patient schizophrène ne présente d'abus de substance psycho-active.

Tous ont un traitement par neuroleptiques ou anti-psychotiques. Deux patients ont eu des séances d'ECT (6.7 %) et trois patients ont au moins un antécédent de TS.

La plainte mnésique est quantifiée, en moyenne, à 10.8 (1-22). Le score moyen au *MMSE* est de 23.8 (11-29), à la *Mattis* de 111.93 (68-142) et à la *BACS* de 127.67 (28-222).

Les scores moyens aux échelles d'évaluation psychiatrique sont respectivement de : 4.93 (1-8) pour la HDRS ; 2.53 (0-7) pour la MADRS ; 1.07 (0-5) pour la MAS ; 2.73 (0-8) pour la YMRS et -1.33 pour le score composite de la PANSS (-10 ; +6).

B.6.2.1.3. Le groupe des sujets contrôles.

L'âge moyen du groupe est de 66.2 ans (61.6-84, médiane à 72.9). Le sex ratio est de 1.

Seul un sujet n'a pas le certificat d'études (10%) et sept ont fait des études supérieures (70 %). Aucun des sujets n'est sous mesure de protection. L'*EGF* moyen est de 90.

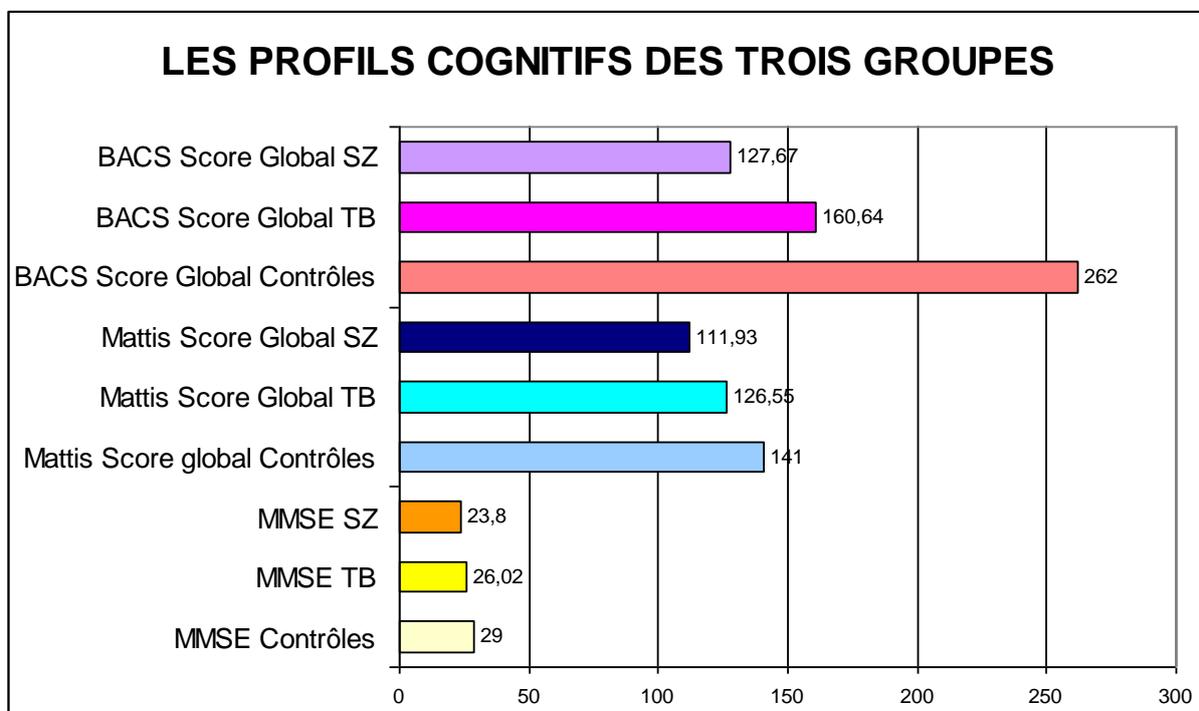
Un sujet sur cinq est poly-vasculaire et un seul présente un trouble anxieux. Aucun n'abuse de substance psycho-active.

La plainte mnésique rapportée est évaluée, en moyenne, à 8.8 (3-15). Le *MMSE* moyen est de 29 (27-30). Le score moyen à la *Mattis* est 141 (1136-144) et à la *BACS* de 262 (215-290).

Les scores moyens aux échelles d'évaluation psychiatrique sont respectivement de : 1.1 (0-6) pour la HDRS ; 0.3 (0-2) pour la MADRS ; 0.3 (0-2) pour la MAS ; 0.4 (0-2) pour la YMRS et + 0.1 pour le score composite de la PANSS (-1 ; +1).

Les résultats aux tests cognitifs des trois groupes figurent sur le schéma 1. Les données descriptives des trois groupes figurent dans le tableau 1. Les données spécifiques à la *BACS* sont rapportées sur le schéma 2.

Schéma 1 : Résultats aux tests cognitifs des trois groupes : les profils cognitifs.



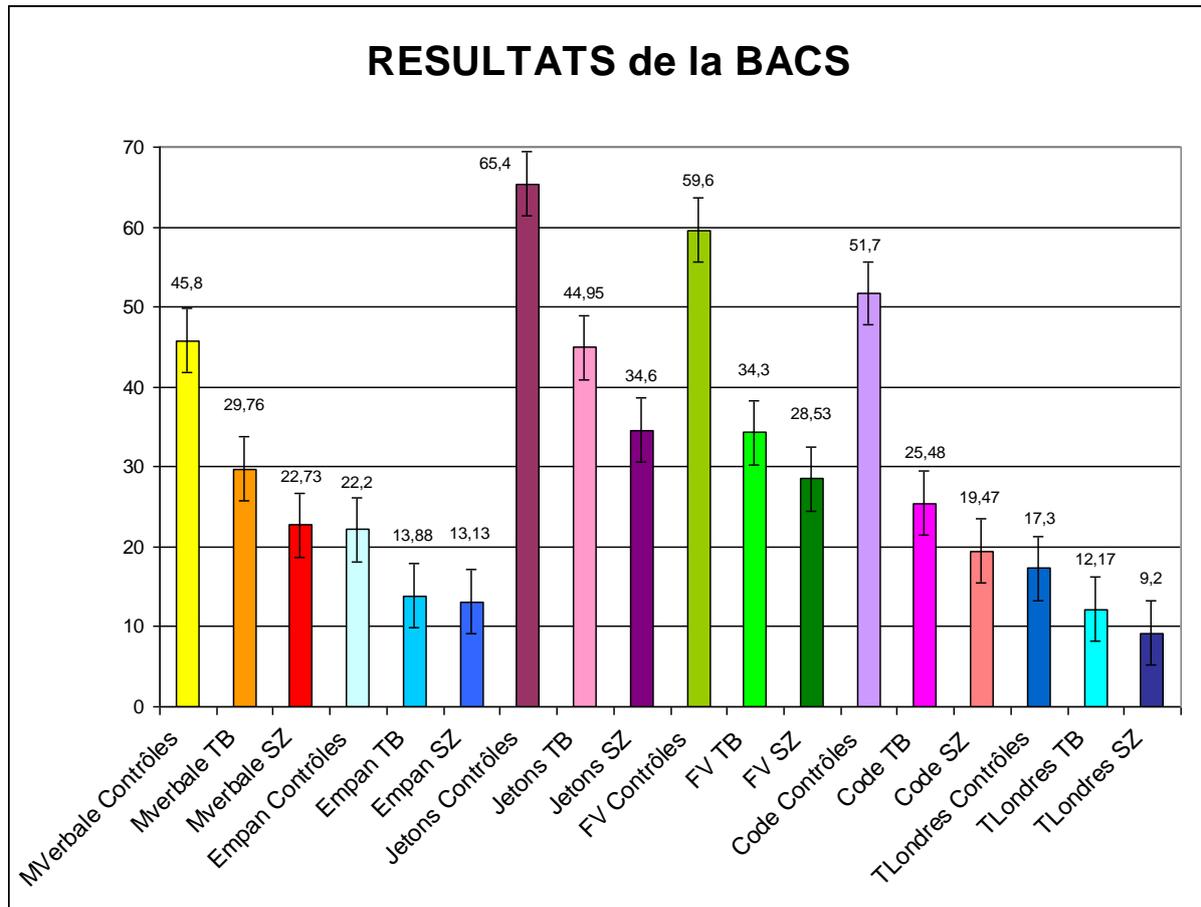
TB= groupe des patients bipolaires ; SZ = groupe des patients schizophrènes.

Tableau 1. Données descriptives des groupes.

	BIPOLAIRES	SCHIZOPHRENES	CONTROLES
Sex ratio (femme/homme):	2 /1	2 /3	1
Age (années):	70.16 [7.19]	68.76 [7.4]	66.15 [6.75]
Age au diagnostic (années) :			
• Moyen	41.2 [17.62]	28.43 [11.43]	-
Type de diagnostic (%) :			
• Précoce	9.52	14.29	-
• Tardif	45.24	14.29	-
Hospitalisations :			
• Nombre moyen	11.01 [12.92]	15.8 [16.06]	-
• Durée moyenne (jours)	651.62 [1103.65]	2143.93 [3454.52]	-
Niveau d'études :			
• Moyen	8.76 [3.8]	7.87 [4.67]	14.1 [4.58]
Niveau d'études (%) :			
• < 8	38.09	60	10
• 12	45.24	20.67	70
Nombre d'années travaillées :	26.28 [14.81]	14.39 [12.42]	37 [5.17]
Mesure de protection (%) :			
• Aucune	78.57	33.33	100
• Curatelle	14.29	26.7	0
• Tutelle	7.14	40	0
ATCD somatiques (%) :			
• Aucun	30.95	40	30
• Poly-vasculaire	28.57	33.3	20
• Dys-thyroïdie	16.67	13.3	10
• Cancer	19.05	20	10
ATCD psychiatriques (%) :			
• Aucun	35.71	20	90
• Troubles anxieux	23.81	20	10
• Trouble obsessionnel compulsif	7.14	0	0
• Abus de substances	4.76	0	0
Traitements (%) :			
• ECT	26.19	6.7	-
• Neuroleptiques	64.29	100	-
• Lithiothérapie (ATCD ou actuel)	50	0	-
Nombre moyen d'années sous Lithium :	8.18 [12.38]	0	0
ATCD de TS (%) :	50	20	0
Nombre de TS :	0.95 [1.23]	0.27 [0.59]	0
EGF :	65.21 [17.1]	45.07 (21-70) [18.03]	90 [0]
Plainte Mnésique :	10.19 [6.66]	10.8 (1-22) [6.18]	8.8 [4.16]

[Standard Deviation] = écart type.

Schéma 3 : Les résultats des trois groupes à la BACS.



TB= patients bipolaires ; SZ= patients schizophrènes ; MVerbale= Mémoire verbale ; FV= Fluences Verbales ; TLondres= Tour de Londres.

B.6.2.2. Comparaisons de moyennes entre les différents groupes.

B.6.2.2.1. Comparaisons entre les patients bipolaires et les sujets contrôles.

Le niveau d'études, le nombre d'années travaillées, l'EGF sont significativement plus élevés chez les sujets contrôles. Les I-ADL et les S-ADL sont plus altérées chez les patients bipolaires. Le score aux ADL est plus élevé chez les bipolaires, mais de façon non significative ($p=0.08$).

Cependant, le score global à la MOS-SF 12 est statistiquement comparable.

Le score composite à la PANSS est comparable entre ces deux populations ($p=0.08$). Par contre, les sous scores de la PANSS et les scores aux échelles

d'évaluation de la dépression et de la manie sont significativement plus élevés pour les patients bipolaires.

Le groupe de bipolaires a un MMSE plus bas. Les scores aux TMT A, au TMT B et au test de l'Horloge sont plus faibles. Les bipolaires font plus d'erreurs à l'épreuve d'inhibition du test de Hayling.

Les patients bipolaires sont moins performants que les contrôles à la Mattis, sauf pour la partie évaluant les capacités constructives. La différence la plus significative porte sur le sous-score évaluant la mémoire.

L'épreuve de la Figure de Rey est significativement moins réussie par les patients bipolaires. La partie évaluant le rappel montre une différence nettement significative.

Le score global à la BACS est significativement plus bas chez les bipolaires. Tous les sous-scores suivent cette tendance. L'épreuve du Code est la plus significative (tableau 2).

B.6.2.2.2. Comparaisons entre les patients bipolaires et les patients schizophrènes.

Les patients schizophrènes ont significativement moins travaillé que les patients bipolaires. Ils bénéficient plus d'une mesure de protection. L'EGF est plus élevé chez les bipolaires. Les scores aux I-ADL et S-ADL sont plus élevés chez les schizophrènes.

Le score composite de la PANSS est statistiquement comparable entre les deux groupes. Les sous-scores sont plus élevés pour les schizophrènes. Les scores aux échelles d'évaluation de la dépression et de la manie sont statistiquement comparables.

Parmi les tests de dépistage standards, seuls le test de Hayling montre une différence significative entre les deux populations. Les bipolaires sont plus rapides à réaliser la première partie du test et ils font moins d'erreurs lors de la partie d'inhibition. Les scores aux TMT A MMSE et TMT B sont plus élevés chez les bipolaires, sans que la différence soit significative.

Le score à la Mattis est significativement plus élevé chez les bipolaires. Ils sont plus performants aux sous-épreuves de construction et de mémoire. Les tests évaluant les capacités d'initiation sont mieux réussis par les bipolaires, sans que la différence soit significative ($p=0.56$).

Les deux groupes réussissent, de façon comparable, l'épreuve de la figure de Rey.

Le score global à la BACS est significativement plus élevé pour les patients bipolaires. Les épreuves de mémoire verbale et des jetons sont les plus significatives de cette différence. L'épreuve de la Tour de Londres est mieux réussie par les bipolaires, mais la différence n'est pas significative (tableau 3).

Afin d'estimer l'imputabilité de la sismothérapie et du Lithium dans les résultats observés, nous allons comparer les résultats au sein même du groupe des bipolaires, en les répartissant en sous-groupes (avec/sans antécédent d'ECT ; avec/sans lithiothérapie).

B.6.2.3. Analyses en sous-groupes au sein des patients bipolaires.

B.6.2.3.1. Sous-groupes selon la lithiothérapie.

Les patients bipolaires à début précoce ont été significativement plus traités par du Lithium ($p=0.02$). Les bipolaires ayant bénéficié d'une lithiothérapie ont été plus souvent hospitalisés ($p=0.002$) et leurs hospitalisations sont plus longues ($p=0.004$). De plus, ils ont plus souvent été aussi traités par ECT, mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.09$). Ils ont moins travaillés que les bipolaires qui n'ont pas eu de Lithium ($p=0.006$).

Les patients avec des antécédents de Lithium sont significativement moins performants aux épreuves conceptuelles de la Mattis ($p=0.02$). Ils réussissent moins bien l'épreuve de l'Horloge, sans que la différence soit significative ($p=0.06$).

Le score global à la BACS est statistiquement comparable. L'épreuve des jetons de la BACS est mieux réussie par les patients sans antécédent de lithiothérapie, mais la différence observée n'est pas significative ($p=0.07$).

Tableau 2 : Comparaisons entre le groupe des bipolaires et des témoins.

Domaines Explorés	BIPOLAIRES	TEMOINS	P-Value
Niveau d'études :	8.76 [3.8]	14.1 [4.58]	**
Nombre d'années travaillées :	26.28 [14.81]	37 [5.17]	*
Aucune mesure de protection (%) :	78.57	100	NS
MMSE :	26.02 [3.09]	29 [0.94]	**
TMTA score :	4.5 [2.28]	7.9 [1.66]	***
TMTB score :	3.6 [2.54]	8.4 [2.12]	***
Horloge :	25.8	32.1 [2.18]	**
Hayling :			
• 1 ^{ère} partie- temps (secondes)	58.1 [12.66]	46 [4.64]	**
• Inhibition-erreurs (nombre)	4.36 [4.58]	0.3 [0.95]	***
Mattis :			
• Score global	• 126.55 [12.51]	• 141 [2.67]	• ***
• Attention	• 35.43 [1.21]	• 36.7 [0.67]	• ***
• Initiation	• 30.95 [6.69]	• 36.7 [0.67]	• **
• Construction	• 5.76 [0.62]	• 5.9 [0.32]	• NS
• Concepts	• 33.17 [4.62]	• 37.6 [1.78]	• **
• Mémoire	• 21.24 [2.68]	• 25.1 [1.85]	• ***
Figure de Rey :			
• Copie-score	• 28.68 [6.11]	• 34.8 [1.99]	• ***
• Rappel-score	• 9.89 [5.96]	• 20.75 [6.18]	• ***
• Copie-temps (secondes)	• 346.9 [286.05]	• 122.6 [54.02]	• ***
BACS :			
• Score global	• 160.64 [50.61]	• 262 [25.32]	• ***
• Mémoire verbale	• 29.77 [10.93]	• 45.8 [7.02]	• ***
• Empan	• 13.88 [5.24]	• 22.2 [2.74]	• ***
• Jetons	• 44.95 [14.05]	• 65.4 [10.33]	• ***
• Fluence verbale	• 34.33 [14.05]	• 59.6 [12.44]	• ***
○ Catégorielle	○ 17.55 [6.71]	○ 29 [6.68]	○ ***
○ Phonétique	○ 16.79 [8.35]	○ 30.6 [7.43]	○ ***
• Code	• 25.48 [13.75]	• 51.7 [7.9]	• ***
• Tour de Londres	• 12.17 [3.38]	• 17.3 [2.4]	• **
EGF :	65.21 [17.1]	90 [0]	***
ADL :	6.64 [1.27]	6 [0]	NS
I-ADL :	15.6 [6.32]	9.1 [0.32]	***
S-ADL :	9.76 [4.02]	6 [0]	**
MOS SF12 :	46.24 [6.75]	49.5 [3.14]	NS

[écart type]

NS= non significatif – $p > 0.1$; NS= $0.1 < p < 0.05$; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

Tableau 3 : Comparaisons entre les bipolaires et les schizophrènes.

Domaines Explorés	BIPOLAIRES	SCHIZOPHRENES	P-Value
Niveau d'études :	8.76 [3.8]	7.87 [4.67]	NS
Nombre d'années travaillées :	26.28 [14.81]	14.39 [12.42]	*
Aucune mesure de protection (%) :	78.57	33.33	**
MMSE :	26.02 [3.09]	23.8 [4.78]	NS
TMTA score :	4.5 [2.28]	3.27 [2.05]	NS
TMTB score :	3.6 [2.54]	2.33 [2.09]	NS
Horloge :	25.8 [8.34]	21.93 [10.75]	NS
Hayling :	58.1 [12.66]	72.2 [18.27]	**
• 1 ^{ère} partie- temps (secondes)	4.36 [4.58]	8.33 [5.22]	**
• Inhibition-erreurs (nombre)			
Mattis :			
• Score global	• 126.55 [12.51]	• 111.93 [23.05]	• *
• Attention	• 35.43 [1.21]	• 33.6 [3.58]	• NS
• Initiation	• 30.95 [6.69]	• 26.2 [7.95]	• NS
• Construction	• 5.76 [0.62]	• 4.53 [2.33]	• *
• Concepts	• 33.17 [4.62]	• 29.67 [7.56]	• NS
• Mémoire	• 21.24 [2.68]	• 17.93 [4.89]	• **
Figure de Rey :			
• Copie-score	• 28.68 [6.11]	• 22.47 [13.24]	NS
• Rappel-score	• 9.89 [5.96]	• 8.43 [6.31]	NS
• Copie-temps (secondes)	• 346.9 [286.05]	• 298.93 [208.37]	NS
BACS :			
• Score global	• 160.64 [50.61]	• 127.67 [57.1]	• NS
• Mémoire verbale	• 29.77 [10.93]	• 22.73 [10.06]	• *
• Empan	• 13.88 [5.24]	• 13.13 [6.32]	• NS
• Jetons	• 44.95 [14.05]	• 34.6 [15.77]	• *
• Fluence verbale	• 34.33 [14.05]	• 28.53 [14.33]	• NS
○ Catégorielle	○ 17.55 [6.71]	○ 14.07 [6.73]	○ NS
○ Phonétique	○ 16.79 [8.35]	○ 14.47 [9.11]	○ NS
• Code	• 25.48 [13.75]	• 19.47 [15.76]	• NS
• Tour de Londres	• 12.17 [3.38]	• 9.2 [5.8]	• NS
EGF :	65.21 [17.1]	45.07 [18.03]	**
ADL :	6.64 [1.27]	7.4 [1.8]	NS
I-ADL :	15.6 [6.32]	23.33 [8.6]	**
S-ADL :	9.76 [4.02]	13.8 [5.35]	*
MOS SF12 :	46.24 [6.75]	46.27 [4.38]	NS

[écart type]

NS= non significatif- p >0.1 ; NS= 0.1 < p < 0.05 ; * = p < 0.05 ; ** = p < 0.01.

B.6.2.3.2. Sous-groupes selon la sismothérapie.

L'ECT est, de façon significative, associée à plus d'années sous Lithium ($p=0.02$) et à des hospitalisations plus longues ($p=0.03$). Le score des I-ADL est plus élevé en cas d'antécédent d'ECT ($p=0.034$), avec plus de patients en institution ($p=0.03$).

Les patients ayant bénéficié d'ECT sont moins performants aux TMT A ($p=0.046$) et TMT B ($p=0.044$). Ils réussissent moins bien l'épreuve de l'Horloge ($p=0.004$). La copie de la figure de Rey est plus altérée ($p=0.04$). Son rappel est moins bon, mais de façon non significative ($p=0.05$).

Le score global de la BACS est plus bas si le patient a eu des séances d'ECT, de façon non significative ($p=0.09$). L'épreuve des jetons ($p=0.04$) est, par contre, significativement plus altérée dans cette sous-population. Les patients sans antécédent d'ECT réussissent mieux l'épreuve de la Tour de Londres, sans que la différence soit significative ($p=0.06$). L'épreuve de la fluence verbale sémantique montre une tendance à une atteinte plus marquée par l'ECT ($p=0.06$).

B.6.2.3. Les facteurs confondants à prendre en compte.

Le sexe, dans cette étude, n'est corrélé à aucune des autres variables. D'autres facteurs confondants ont émergé.

B.6.2.3.1. L'âge.

L'âge est corrélé significativement à des scores plus élevés aux ADL ; I-ADL et à la durée de l'institutionnalisation.

Les résultats aux TMT A, TMT B et à l'épreuve des cinq mots de Dubois sont significativement moins bons avec le vieillissement. Les patients les plus âgés mettent plus de temps pour copier la figure de Rey et pour réaliser la première partie du test de Hayling.

Le score global de la Mattis diminue avec l'âge et plus particulièrement le sous-score d'initiation.

Concernant la *BACS*, l'âge altère le score global ($z=0.41$), la mémoire verbale ($z=0.38$), la fluence verbale ($z=0.36$), notamment celle catégorielle ($z=0.57$) et le score au Code ($z=0.45$). Les résultats normalisés selon l'âge (*z-scores*) ne retrouvent plus cette corrélation.

B.6.2.3.2. Le niveau d'études.

Plus le niveau d'études est bas, plus l'*EGF* est bas.

Les résultats aux *TMT A* et *TMT B* sont moins bons. Le sujet avec un niveau d'études plus faible est plus lent pour réaliser la copie et le rappel de la figure de *Rey*, mais aussi la première partie du test de *Hayling*.

Le score au *MMSE* ($z=0.38$) et le score global à la *Mattis* ($z=0.42$), mais aussi pour le sous-score d'initiation, sont corrélés au niveau d'études.

Le score global de la *BACS* est corrélé significativement au niveau d'études, indépendamment de l'âge, avec un facteur de corrélation entre le *z-score* global de la *BACS* et le niveau d'études retrouvé à 0.45. Les sous-scores évaluant la mémoire verbale ($z=0.32$), l'empan ($z=0.39$), les fluences verbales ($z=0.47$) et le code ($z=0.49$) sont aussi corrélés au niveau d'études quand le facteur âge n'est pas pris en considération.

B.6.2.3.3. La sévérité du trouble bipolaire.

Plus le trouble bipolaire est précoce, plus le nombre d'hospitalisations et leurs durées vont augmenter et moins le patient aura travaillé. Le score global de la *PANSS* est aussi corrélé positivement au diagnostic précoce.

Les seules épreuves d'évaluation cognitive, corrélés à l'âge du diagnostic, sont l'épreuve des jetons ($z=0.45$) et la Tour de Londres ($z=0.36$). On retrouve une corrélation négative entre leurs résultats et l'âge du diagnostic.

Plus le patient a connu d'hospitalisations, plus l'*EGF* et les *S-ADL* sont abaissés.

Les résultats aux *TMT A* et *B*, au test de l'*Horloge* et à la copie de la figure de *Rey* sont corrélés négativement au nombre d'hospitalisations. Plus le nombre d'hospitalisations augmente, plus le patient commet d'erreurs au test d'inhibition de *Hayling* ($z=0.36$).

Le score global de la *Mattis* ($z=0.35$) et le sous-score conceptuel ($z=0.51$) sont aussi corrélés négativement à cette variable.

Toutes les *z-scores* de la *BACS* (z entre 0.36 et 0.55), excepté le *z-score* des fluences verbales, sont corrélés négativement au nombre d'hospitalisations.

La durée des hospitalisations est corrélée négativement aux résultats aux *TMTA* et *B*, à l'*Horloge* et aux deux sous-épreuves de la figure de *Rey* (copie et rappel). Cette variable est aussi corrélée positivement au nombre d'erreurs d'inhibition commises au test de *Hayling* ($z=0.34$). Le score global de la *Mattis* et les sous-score d'attention et surtout des concepts ($z=0.48$) sont corrélés négativement à cette variable.

La durée des hospitalisations va influencer tous les sous-scores de la *BACS* (z entre 0.36 et 0.51). Les *z-scores* aux épreuves du code ($z=0.51$) et de la Tour de Londres ($z=0.52$) montrent les plus fortes corrélations négatives avec la variable temps d'hospitalisation.

Les patients TB II ont de moins résultats à l'épreuve des cinq mots de *Dubois* et ils ont des scores moins élevés à la *PANSS*, dans sa composante positive, que les patients TB I.

B.6.2.3.4. Les traitements du trouble bipolaire.

La lithiothérapie est corrélée positivement au score à la *MADRS*. Aucune corrélation n'est apparue entre le Lithium et les résultats aux tests d'évaluation cognitive.

Les antécédents de sismothérapie ne sont pas corrélés aux scores du *MMSE*, ni de la *Mattis* ni de la *BACS*. On retrouve seulement des corrélations négatives entre les antécédents de sismothérapie et les scores aux *TMT A* et *B* et au test de l'*Horloge*.

La prise de neuroleptiques, au moment de la passation des tests, est corrélée négativement avec l'*EGF* et au score des *S-IADL*. Les patients sous neuroleptiques ont un score à la *PANSS*, dans sa composante négative, plus élevé que les patients sans neuroleptiques.

Le *z-score* global de la *BACS* ($z=0.46$), celui de l'empan ($z=0.47$), celui du code ($z=0.45$) et celui de la Tour de Londres ($z=0.49$) sont corrélés négativement avec le traitement actuel par neuroleptiques.

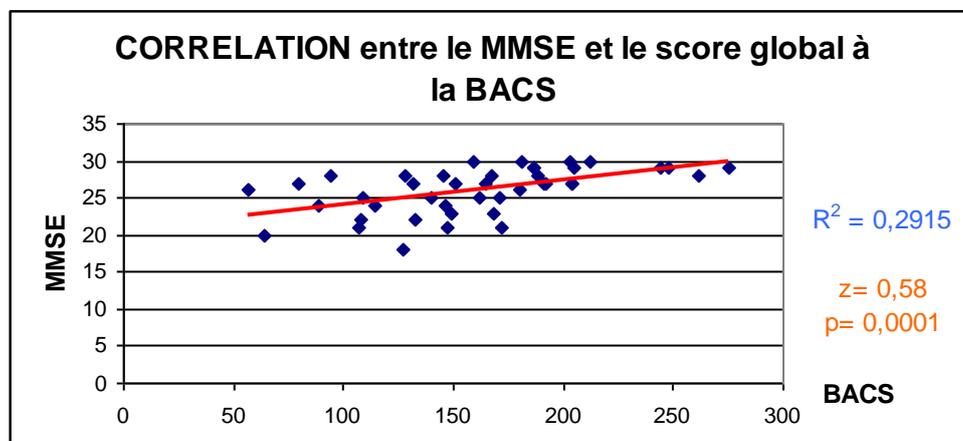
Après avoir examiné les corrélations retrouvées entre les résultats de la *BACS* et les facteurs confondants possibles, nous allons nous intéresser aux corrélations entre les différents scores aux tests cognitifs.

B.6.2.4. Corrélations entre les résultats à la *BACS* et les résultats aux autres épreuves cognitives : évaluation de la pertinence de l'utilisation de la *BACS*.

B.6.2.4.1. Le score global de la BACS : l'utilisation de la BACS pour le dépistage.

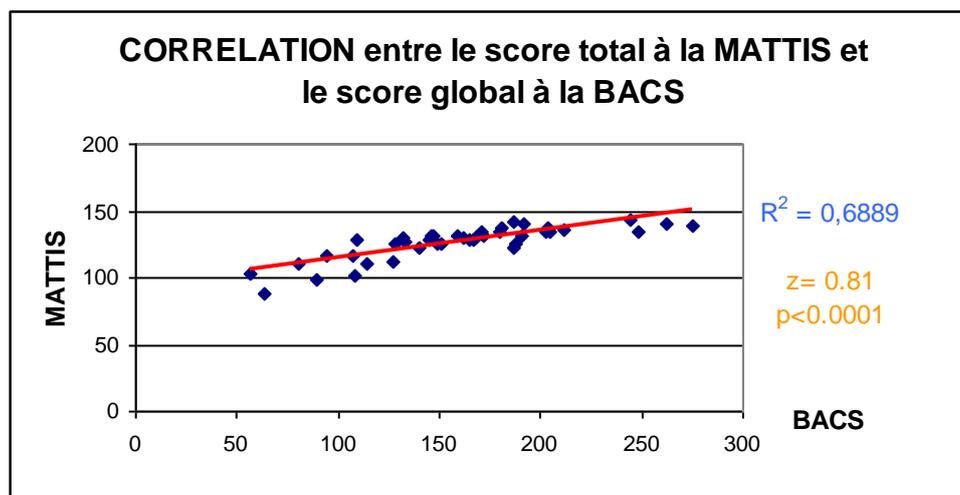
Le score global de la *BACS* est corrélé positivement à tous les autres résultats des différents tests : le *MMSE* (graphique 1) ; la *Mattis* (score global (graphique 2) et tous les sous-scores) ; le *TMT A* ($z=0.71$) ; le *TMT B* ($z=0.82$) ; les cinq mots de *Dubois* ($z=0.34$) ; le test de l'*Horloge* ($z=0.55$) ; la copie ($z=0.62$), le temps mis pour la copie ($z=0.57$) et le rappel de la figure de *Rey* ($z=0.61$), le temps mis pour réaliser la première partie du test de *Hayling* ($z=0.49$) et le nombre d'erreurs dans sa partie inhibition ($z=0.62$).

Graphique 1



R^2 = coefficient de détermination.

Graphique 2



R^2 = coefficient de détermination

B.6.2.4.2. Corrélations entre les sous-scores de la BACS et les autres tests : l'évaluation de la pertinence des tests employés dans la BACS.

1. La mémoire verbale.

Le score de la mémoire verbale est associé à l'ensemble des résultats des autres tests utilisés dans cette étude, dont le *MMSE* ($z=0.65$), le test de *Hayling* (z de la première partie =0.47 et z des erreurs en inhibition = 0.53) et le score obtenu à la copie de la figure de *Rey* ($z=0.56$).

Le z -score de la mémoire verbale est, plus particulièrement, fortement corrélé au sous-score mémoire de la *Mattis* ($z=0.60$) et aux cinq mots de *Dubois* ($z=0.37$).

2. L'empan.

L'empan est fortement corrélé au *TMT B* ($z=0.61$), au sous-score conceptuel de la *Mattis* ($z=0.54$) et à la partie inhibition au test de *Hayling* ($z=0.51$). Les autres corrélations les plus fortes associent le z -score de l'empan et les sous-scores attention ($z= 0.35$) de la *Mattis* et le score à la copie de la figure de *Rey* ($z=0.50$).

3. L'épreuve des jetons.

Le z -score à l'épreuve des jetons est corrélé au *TMT A* ($z=0.48$). Le score à l'épreuve des jetons est corrélée au sous-score attention de la *Mattis* ($z=0.31$), mais

cette corrélation n'est plus significative avec le z-score de l'épreuve des jetons ($z=0.26$).

Tous les résultats des autres tests semblent associés à cette épreuve, exceptée l'inhibition cognitive, estimée par le test de *Hayling*. L'association entre le z-score à l'épreuve des jetons et le sous-score initiation de la *Mattis* est très significative ($z=0.62$).

4. Le code.

Le score obtenu à l'épreuve du code est corrélé à tous les autres résultats. Les corrélations positives les plus marquées, relatives au z-score du code, concernent le *TMT A* ($z=0.65$), le *TMT B* ($z=0.67$), le temps pour la copie de la figure de *Rey* ($z=0.60$), le test de *Hayling* (z des deux parties = 0.46) et les sous-scores initiation ($z=0.68$) et concepts ($z=0.57$) de la *Mattis*.

5. Les fluences verbales.

Comme pour les autres sous-scores de la *BACS*, les fluences verbales sont corrélées, de façon significative, aux autres tests cognitifs proposés dans cette étude. Le z-score des *FV* est notamment corrélé au score global de la *Mattis* ($z=0.76$), au sous-score initiation de la *Mattis* ($z=0.77$) et au *MMSE* ($z=0.56$). La première partie du test de *Hayling* est associée à la performance aux *FV* ($z=0.54$), sans prévalence d'un type de *FV* précis.

Le z-score des *FV* phonétiques est plus particulièrement corrélé au *TMT B* ($z=0.64$), à la partie inhibition du test de *Hayling* ($z=0.48$) et à l'*Horloge* ($z=0.46$).

A l'inverse, le z-score des *FV* catégorielles est corrélé aux sous-scores initiation ($z=0.78$) et concepts ($z=0.52$) de la *Mattis*, au *TMT A* ($z=0.73$) et *TMT B* ($z=0.72$) et la figure de *Rey* (z temps de copie = 0.54 ; z rappel = 0.52).

6. La Tour de Londres.

Les corrélations les plus significatives associent le z-score de la Tour de Londres et les scores du *TMT B* ($z=0.72$), le sous-score concepts de la *Mattis* ($z=0.52$) et le score de la partie inhibition du test de *Hayling* ($z=0.54$). Les résultats obtenus à l'*Horloge* ($z=0.59$), aux cinq mots de *Dubois* ($z=0.55$), au score global de la *Mattis*

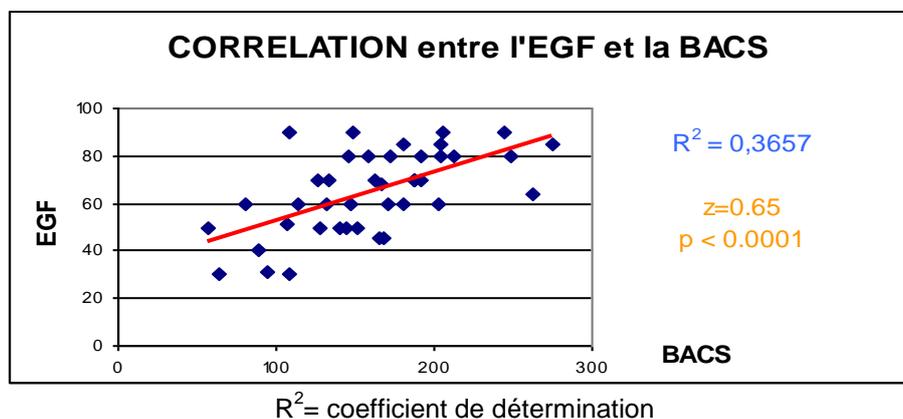
($z = 0.72$), à son sous-score initiation ($z = 0.66$), et à la figure de *Rey* (z copie = 0.53 ; z rappel = 0.59) sont aussi associés au sous-score de la *Tour de Londres*. Seule la première partie du test de *Hayling* n'est pas corrélée au score obtenu à la Tour de Londres.

B.6.2.4.3. Corrélations entre la BACS et le fonctionnement psycho-social : l'enjeu fonctionnel.

L'*EGF* est corrélé positivement à tous les z -scores de la *BACS* (graphique 3) et plus particulièrement au z -score global de la *BACS* ($z = 0.65$).

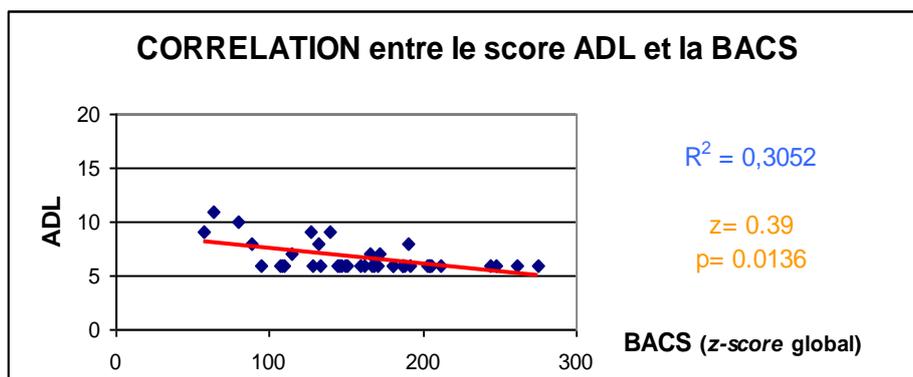
Le score *ADL* est corrélé aux z -scores de la *BACS*, à l'exception de la mémoire verbale et du code (graphique 4). L'association entre les *ADL* et la *FV* est la plus importante ($z = 0.44$). Le score *I-ADL* et les z -scores de la *BACS* sont associés, sauf pour l'empan (graphique 5). La corrélation entre les *I-ADL* et le z -score global de la *BACS* est la plus forte ($z = 0.43$). Le score *S-ADL* est corrélé négativement à tous les z -scores de la *BACS* (graphique 6), notamment la Tour de Londres ($z = 0.63$).

Graphique 3



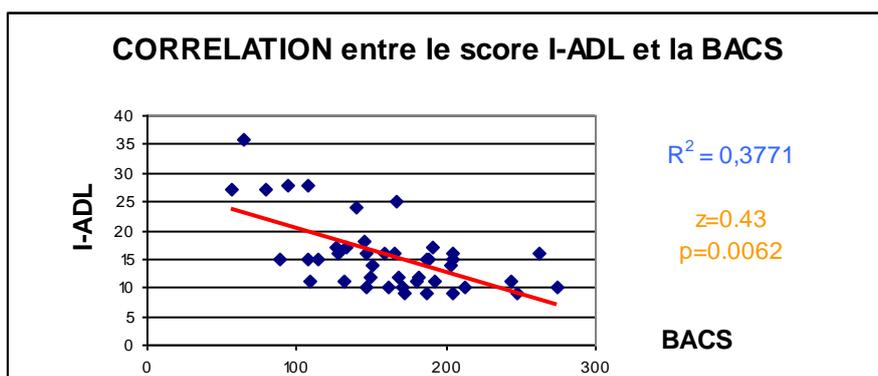
Seul le score au code est corrélé négativement avec le score général de la *MOS SF 12* ($z = 0.35$). Cependant, cette association n'est pas retrouvée avec le z -score de l'épreuve de code de la *BACS*.

Graphique 4



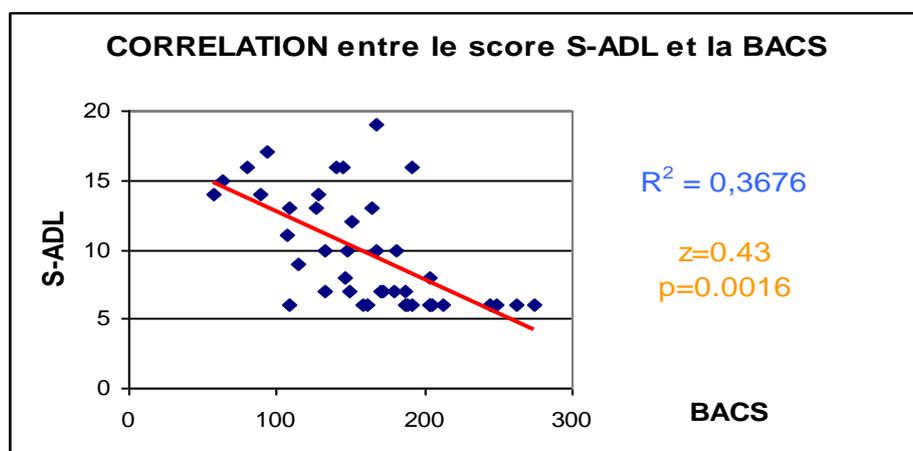
R^2 = coefficient de détermination

Graphique 5



R^2 = coefficient de détermination

Graphique 6



R^2 = coefficient de détermination

Le score négatif de la *PANSS* est corrélé aux *z-scores* global ($z=0.42$) et des épreuves des *FV* ($z=0.37$) et du code ($z=0.36$) de la *BACS*.

Le score de psychopathologie générale de la *PANSS* est corrélé, quant à lui, aux *z-scores* global et des épreuves des jetons ($z=0.55$), des *FV* ($z=0.44$) et du code ($z=0.42$) de la *BACS*.

B.6.3. Discussion : intérêts et limites de l'étude.

Les patients bipolaires âgés présentent des troubles cognitifs spécifiques. En effet, la mémoire verbale (avec le sous-score mémoire de la *Mattis* et le sous-score mémoire verbale de la *BACS*), les fluences verbales, les fonctions exécutives (avec le *TMT B*, l'inhibition cognitive estimée par le test de *Hayling*, les sous-scores du *Code* et de la Tour de Londres de la *BACS*) et l'attention (estimée par le sous-score de la *Mattis*, le *TMT A* et l'épreuve des *Jetons* de la *BACS*) sont altérées chez ces patients. Les troubles observés persistent également sur les résultats normés selon l'âge. L'effet de l'âge ne peut donc, à lui seul, expliquer ces atteintes. Ainsi, les domaines concernés rejoignent les endophénotypes cognitifs, communs à tous les bipolaires, indépendamment de leur âge.

Les résultats, quantitatifs, aux tests cognitifs des patients bipolaires se situent entre les résultats des témoins et des schizophrènes. Les patients bipolaires présentent ainsi un profil cognitif intermédiaire, comme décrit dans la littérature.

Les schizophrènes ont une atteinte plus marquée de la mémoire verbale, des FE et des capacités attentionnelles que les bipolaires âgés. Les résultats obtenus sont en faveur d'une atteinte comparable des *FV* et des capacités visuo-spatiales et visuo-constructives entre les patients bipolaires et schizophrènes. Les profils cognitifs des bipolaires et des schizophrènes âgés de cette étude semblent donc différer plus de façon quantitative que qualitative. Ces résultats sont en accord avec les données récentes de la littérature.

Le profil de bipolarité (âge du diagnostic, nombre et durée des hospitalisations, type de traitements) va altérer les résultats aux tests cognitifs. Ces données ne font pas consensus et les études les plus récentes retrouvent des résultats contradictoires. Deux hypothèses possibles émergent de ce constat. Les troubles bipolaires sont

hétérogènes d'un point de vue clinique et sémiologique. Il semble donc possible que l'atteinte cognitive diffère selon le type de TB. L'autre hypothèse soulevée s'intéresse aux effets cumulatifs des épisodes. Avec le vieillissement, le patient bipolaire présentera naturellement plus d'épisodes thymiques et ce d'autant plus que le diagnostic était précoce. Ils ont aussi expérimenté plus de thérapeutiques. Notre étude ne permet pas d'apporter d'arguments complémentaires. Les études centrées sur les patients TB à début tardif pourraient nous renseigner d'avantage sur cette hypothèse. De la même façon, les études comparatives de patients présentant différents types de TB, toute chose égale par ailleurs, notamment au niveau des hospitalisations, seraient sans doute d'une aide précieuse.

Les scores de la *BACS* des patients bipolaires sont corrélés, de façon significative, aux scores des échelles habituelles de dépistage (*MMSE* et *Mattis*). De plus, le score global des patients bipolaires, estimé à -1.99 DS, est aussi situé entre celui des contrôles et celui des patients schizophrènes. Le score global retrouvé est donc compatible avec les données de la littérature.

Chacun des sous-scores obtenus, par les patients bipolaires, est corrélé aux scores des tests standards évaluant les mêmes domaines cognitifs. Les résultats de la *BACS* montrent donc bien une atteinte de la mémoire verbale, des *FV*, des *FE* et de l'attention avec une atteinte comparable à celle des patients schizophrènes. De plus, les résultats à la *BACS* sont corrélés à la sévérité de la maladie bipolaire et aux traitements, en particulier les ECT. La *BACS* semble donc tout à fait intéressante pour évaluer d'une part les troubles cognitifs des patients bipolaires âgés, mais aussi évaluer l'impact du profil du TB et des traitements spécifiques. Enfin, elle apparaît suffisamment sensible pour distinguer les atteintes cognitives des patients bipolaires des atteintes cognitives des patients schizophrènes.

Les corrélations entre le score global de la *BACS* et les scores à l'*EGF*, les *ADL*, *I-ADL* et *S-ADL* suggèrent que le score global de la *BACS* pourrait aussi être un bon indicateur du fonctionnement psycho-social des patients bipolaires âgés. A noter que la *MOS-SF-12* semble peu intéressante dans cette population psychiatrique.

De plus, la *BACS* semble aussi corrélée aux scores global, mais aussi négatif, de la *PANSS*. L'un des critères de non-inclusion de l'étude étant la présence d'un

syndrome dépressif évalué par la *MADRS* et l'*HDRS*, le sous-score négatif de la *PANSS* peut être considéré comme un bon indicateur de la présence de symptômes dépressifs résiduels. La corrélation entre la *BACS*, les symptômes résiduels et le fonctionnement psycho-social serait alors concordant avec les données récentes de la littérature soulignant l'impact fonctionnel, chez les patients bipolaires, des troubles cognitifs et des symptômes dépressifs résiduels.

Les recommandations de l'*ISBD-BANC* soulignent l'importance d'une échelle de dépistage des troubles cognitifs, commune aux patients bipolaires et schizophrènes. D'après les auteurs, cette échelle doit contenir des tests évaluant la rapidité, comme l'épreuve du *Code* ; les *FE*, comme les *FV* et la *Tour de Londres* ; l'attention, comme l'épreuve des *Jetons* ; la mémoire verbale ; la mémoire de travail, avec une tâche d'empan et l'apprentissage visuel. La *BACS* permet une évaluation de ces domaines, excepté celui de l'apprentissage visuel.

Cependant, dans notre étude, les résultats de la *BACS* sont corrélés à l'apprentissage visuel, estimé par le rappel de la figure de *Rey*. La question du rôle et de l'importance des *FE* dans l'apprentissage visuel peut alors se poser. En conséquence, la pertinence d'ajouter un test d'apprentissage visuel n'est plus certaine, pour les patients bipolaires âgés.

Les auteurs questionnent aussi la place de l'évaluation de l'inhibition cognitive, notamment par le test de *Hayling*. Le test de *Hayling* est corrélé, dans notre étude, à plusieurs des sous-scores de la *BACS* ce qui laisse entendre que le test de *Hayling* fait appel à plusieurs grandes fonctions cognitives qui sont évaluées indépendamment par la *BACS*. Cependant, les résultats au test de *Hayling* sont significativement différents dans notre étude, entre les patients bipolaires et les patients schizophrènes, tandis que la comparaison de leurs résultats à la *Tour de Londres* ne met en avant qu'une tendance. Cette tendance non significative pourrait s'expliquer par le petit effectif de notre étude. De plus, la *Tour de Londres* ne semble pas corrélée au niveau d'études des sujets, ce qui lui garantit une certaine fiabilité. L'ajout du test de *Hayling*, pour l'évaluation des patients bipolaires âgés, pourrait alors intervenir en seconde intention, notamment si le résultat à la *Tour de Londres* est correct.

Du fait du caractère exploratoire de cette étude, il existe certaines limites, importantes à souligner.

- Tout d'abord, le faible effectif de chacun des groupes sous-tend un manque de puissance des tests statistiques réalisés. De plus, au vu du faible effectif de l'échantillon de bipolaires, l'impact des comorbidités somatiques et addictives, ni de certaines chimiothérapies, ne nous a pas paru pertinent à explorer.
- Les sujets inclus n'ont pas été randomisés, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas été tirés au sort par leur psychiatre référent, mais choisis selon les éventuels critères de non-inclusion et leurs capacités prévisibles à réaliser les tests proposés. Les résultats obtenus ne peuvent donc pas être considérés comme représentatifs de la population de tous les patients bipolaires.
- Les effectifs des trois groupes sont hétérogènes, ne permettant pas d'élargir nos résultats à l'ensemble des patients bipolaires.
- Les modalités de passation des tests peuvent aussi constituer une limite. D'une part, la durée des entretiens, bien que des pauses aient été proposées, a pu entraîner de la fatigue et modifier ainsi les performances aux tests. Cette performance a aussi pu être modifiée par le deuxième entretien. En effet, lors du second entretien, les sujets appréhendaient moins la rencontre et étaient plus en confiance.
- D'autre part, le même examinateur faisait passer l'ensemble des tests et l'évaluation de l'*EGF* a été faite à la fin du deuxième entretien. Il existe donc un biais lié à l'examineur qui a pu sous-estimer l'*EGF* des sujets selon les profils cognitifs qu'il a pu percevoir directement au décours du premier entretien.
- Seuls les sujets les plus intéressés et les plus aptes à supporter les quatre heures de tests ont participé à l'étude. Bien que les patients recrutés proviennent de différents types de structures de soins (ambulatoires, intra-hospitalières, maisons de retraite, cabinets de ville), ils étaient « suffisamment » bien pour participer à l'étude. Ainsi, les plus détériorés sur le plan cognitif n'ont pu être évalués ce qui nous incite à rester prudents quant à la généralisation de nos résultats.
- Les patients recrutés étaient suivis sur différentes régions géographiques tandis que tous les témoins habitaient sur la région de Tours. Ainsi, un biais géographique peut aussi être discuté.

- Certains auteurs suggèrent que le nombre de TS peut influencer le profil cognitif des sujets bipolaires. Dans cette étude, peu de patients bipolaires avaient fait de TS. Ainsi, l'effet « *survivor* » ne peut être nié ni évalué, chez ces patients qui ont survécu, notamment aux tentatives de suicide.
- Enfin, le niveau d'études des sujets doit être pris en considération, comme facteur confondant, les tests cognitifs ayant souvent un effet seuil. Dans notre étude, le niveau d'études est supérieur pour les sujets contrôles. Le risque est alors de surestimer les différences entre les sujets bipolaires et contrôles. Cependant, il semble indispensable de souligner que le niveau d'études est dépendant du contexte historique et culturel. Du fait de l'âge des sujets, il n'est pas surprenant que certains patients, en particulier les femmes, n'aient pu continuer leurs études, indépendamment de la maladie, sans que cela ne préjuge de leurs capacités intellectuelles et cognitives. De plus, les sujets contrôles ont été proposés par le centre d'investigation clinique qui les recrute principalement via l'université du troisième âge. La réserve cognitive, selon certains auteurs, peut être entretenue et préservée par les activités physiques, mais surtout intellectuelles et de loisirs. Les témoins pourraient ainsi avoir de meilleurs résultats aux tests cognitifs, indépendamment de la pathologie psychiatrique et de leur niveau d'études, mais parce qu'ils ont de telles activités.
- Cette étude est une étude exploratoire. En raison de ses limites, seuls les tests statistiques les plus sécurisants ont été réalisés. Ainsi, aucune analyse multivariée n'a été proposée.

Malgré les limites de l'étude, les résultats retrouvés sont en accord avec les données de la littérature et retrouvent une atteinte cognitive, chez les sujets âgés, liée à la bipolarité. Le profil cognitif des patients bipolaires semble intermédiaire entre le profil des témoins et des schizophrènes. La *BACS* semble intéressante et pertinente à utiliser dans cette population psychiatrique en raison d'une part de sa sensibilité, de sa facilité d'utilisation et de sa durée de passation. D'autre part, les corrélations positives retrouvées entre les différents scores de la *BACS* et les scores obtenus aux échelles standards de dépistage laissent envisager que sa consistance interne pourrait être bonne. Ainsi, la *BACS* pourrait, de façon avantageuse, s'intégrer dans une consultation psychiatrique de suivi. De plus, la *BACS* pourrait s'avérer utile comme indicateur du fonctionnement psycho-social.

D'autres études, avec des échantillons permettant la réalisation d'analyses statistiques multivariées, notamment de régression logistique et d'analyse factorielle, sont nécessaires pour confirmer ces données qui ouvrent plusieurs perspectives de recherche. L'impact cognitif du profil de bipolarité semble aussi tout à fait intéressant à évaluer, par des études prospectives.

Enfin, l'adaptation, pour une population de patients bipolaires, d'une échelle initialement prévue pour les patients schizophrènes, va en faveur d'un continuum cognitif dimensionnel entre ces deux pathologies. Par la suite, on pourrait envisager d'adapter, de la même façon, certaines prises en charge cognitives, notamment dans le cadre de la prévention des troubles cognitifs. En effet, les résultats de cette étude, comme les données les plus récentes de la littérature, soulignent l'importance de développer des prises en charges spécifiques aux patients bipolaires afin de prévenir l'émergence des troubles cognitifs et leurs conséquences sur le fonctionnement psycho-social.

PARTIE III :
PREVENTION DES TROUBLES
COGNITIFS :
LA QUALITE DE VIE AU CŒUR DU
DEBAT.

Les troubles cognitifs, comme nous venons de le voir, font désormais partie intégrante du diagnostic de trouble bipolaire. Leur étio-pathogénie reste encore incertaine. Cependant, leur reconnaissance comme endophénotypes les a placés au cœur de la recherche génétique et explicative. L'évolution cognitive commence à mieux être appréhendée et soulève de nombreuses questions reposant sur l'hétérogénéité inter- et intra-individuelle constatée par les cliniciens. Ainsi, plusieurs facteurs de risque sont explorés afin notamment d'affiner les prises en charge proposées et de limiter l'impact fonctionnel de ces troubles cognitifs spécifiques.

A. L'évolution cognitive des troubles bipolaires : un impact sur la qualité de vie et le fonctionnement psycho-social à prendre en considération.

L'impact fonctionnel de ses troubles cognitifs a été, dans un premier temps, abordé au travers du spectre des facteurs confondants. En effet, les études retrouvaient une corrélation entre l'autonomie des patients (évaluée par l'EGF et les ADL) et les troubles cognitifs, le premier postulat était alors que les patients les moins autonomes étaient les plus dégradés sur le plan cognitif. Progressivement, cette corrélation a basculé vers l'idée d'une altération, de l'autonomie et du fonctionnement global des patients, secondaire aux troubles cognitifs [19, 62, 116, 155, 196].

En effet, 30 à 50% des patients bipolaires rencontrent des difficultés dans leur fonctionnement psycho-social [81, 128, 129, 186]. Les échelles d'évaluation globale du fonctionnement (*EGF*) et d'évaluation globale cognitive (*GCF*) sont les plus employées afin d'évaluer l'impact social. L'*EGF* permet notamment d'appréhender la capacité du patient à prendre une décision ce qui aura des conséquences certaines sur sa qualité de vie et son fonctionnement psycho-social. Chez les patients bipolaires, les scores sont tous les deux inférieurs à ceux des groupes contrôles, sans rapport avec le statut toxicologique des patients et leurs traitements en cours, mais avec une atteinte plus marquée du *GCF* en cas de traitement par antipsychotiques.

Les bipolaires de type I sont mis plus à mal que les TB de type II. Les symptômes dépressifs auraient un impact supérieur à celui des accès maniaques, notamment parce qu'ils passent souvent inaperçus [23]. Ces difficultés accroissent aussi avec l'âge.

Ainsi, l'hypothèse d'un impact fonctionnel cognitif a émergé et les données récentes de la littérature sont venues la confirmer. Par ailleurs, le fonctionnement psycho-social est un terme global et peu spécifique qui nécessite plus de précisions.

A.1. Le fonctionnement psycho-social : des champs concernés spécifiques.

Tous les domaines du fonctionnement psycho-social semblent altérés du fait du trouble bipolaire, mais à des degrés différents.

A.1.1. Les compétences sociales et familiales : vers un *burn-out* des aidants.

Les patients bipolaires sont fréquemment marginalisés et isolés. Ainsi, seulement 19 à 23% d'entre eux sont mariés. Quatre patients sur cinq vont se séparer ou divorcer. Par ailleurs, 19 à 58 % des patients ne peuvent pas vivre de façon autonome et sont alors à la charge de leurs familles.

93% des familles se disent en détresse moyenne ou majeure. 93% d'entre elles développent un *burn-out* à l'occasion de l'hospitalisation de leur proche, qui va perdurer pour 70 % des cas quinze mois après. Les aidants sont à risque d'EDM et ont plus recours aux soins (psychologiques et somatiques) que la population générale. Leur propre qualité de vie est altérée avec des conséquences financières, professionnelles, maritales et sociales : ils aident leur proche bipolaire tant sur le plan du quotidien (organisation de la vie quotidienne, gestion des traitements et du comportement) que sur le plan financier, bien souvent à leurs propres dépens. Ainsi, 89% d'entre eux reconnaissent avoir des difficultés dans leur vie du fait de la maladie de leur proche.

De la même façon que le *burn-out* des aidants est un facteur prédictif d'institutionnalisation des patients déments, celui des aidants de patients bipolaires est un facteur prédictif d'un arrêt des traitements à sept mois et d'une rechute

thymique secondaire, mais aussi d'une institutionnalisation des patients TB vieillissants [145].

Ainsi, l'altération des compétences sociales et familiales liées à la bipolarité est en soi un facteur d'entretien des troubles et de ses conséquences, y compris en terme cognitif, notamment en raison du *burn-out* des aidants. De plus, cette implication des aidants est aussi liée aux difficultés professionnelles que le patient va rencontrer et qui le laissent souvent seul et inactif au domicile.

A.1.2. Les difficultés professionnelles placées au-delà des compétences des patients.

Moins de la moitié des patients travaillent et seulement 21% ont un fonctionnement au mieux de leurs compétences professionnelles. 80 % des patients TB I présentent une instabilité professionnelle avec des difficultés à s'insérer dans le monde du travail. Ainsi, l'inactivité professionnelle serait due pour plus de la moitié des cas à des difficultés d'insertion dans le monde du travail et non à un manque de compétence.

Les difficultés professionnelles et sociales altèrent donc la qualité de vie des patients bipolaires. De plus, les conduites à risque addictives, suicidaires, mais aussi médico-légales (troubles de l'ordre public, accidents de la voie publique, dépenses exagérées) vont aussi jouer un rôle dans l'altération du fonctionnement psycho-social présentée par ces patients, quel que soit leur âge. Ainsi, 30 à 60% d'entre eux présentent un handicap social moyen ou sévère. C'est pourquoi, les recherches se sont multipliées dans ce domaine.

Quelques échelles d'évaluation du fonctionnement psycho-social voient ainsi le jour. L'*University of California San Diego Performance Based Skills Assessment (UPSA)*, dans sa version courte (*UPSA-B*), permettrait une bonne évaluation de l'autonomie (ADL), du QI et des capacités de travail des patients bipolaires, comme schizophrènes [134]. Elle n'est cependant pas disponible en français.

La *Schizophrenia Cognition Rating Scale (SocRS)* a été développée à partir de la *BACS*, avec une bonne corrélation aux capacités d'autonomie des patients

schizophrènes [100]. Cependant, cette corrélation reste inférieure à celle associant les résultats de la *ScoRS* aux troubles cognitifs. Elle présente néanmoins l'intérêt d'une triple évaluation, par le patient, son aidant et le thérapeute. Ainsi, si l'utilisation de la *BACS* peut être envisagée dans l'évaluation cognitive des patients bipolaires âgés, celle de la *ScoRS* pourrait, de la même façon, être discutée.

De la même façon que les outils de dépistage suscitent l'intérêt des chercheurs, l'identification de facteurs de risque est devenue un enjeu dans la prévention des troubles fonctionnels et cognitifs associés, rencontrés par les patients bipolaires.

A.2. Des facteurs de risque spécifiques : vers une prise en charge préventive de la qualité de vie ?

Les facteurs de risque, à l'altération de la qualité de vie, actuellement identifiés sont :

1. Les troubles cognitifs liés au TB.

En effet, les troubles essentiellement des FE, mais aussi des mémoires de travail et verbale, de l'attention et de la vitesse psycho-motrice sont corrélés à la qualité de vie. Par ailleurs, la compliance aux traitements fait appel notamment à trois processus cognitifs distincts, à savoir la mémoire de travail (qui permet de transférer les produits dans un pilulier, un verre...), les fonctions exécutives (qui interviennent dans l'organisation et la planification de la prise du traitement) et mémoire à long terme (qui permet de se souvenir du nombre de prise et de celles déjà prises) [19]. De plus, l'attention soutenue est primordiale dans ces différents processus [129]. Ainsi, près de 46% des patients sous Lithium le prennent mal. C'est le cas pour 38 à 60% des patients sous antidépresseurs et globalement pour 30 à 50% des patients quel que soit leur traitement.

Par ailleurs, chez les patients bipolaires de type II, une atteinte du *WCST* avec des persévérations signant une impulsivité est aussi prédictive d'un dysfonctionnement psycho-social.

2. Les symptômes dépressifs résiduels.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus international pour définir la rémission symptomatique d'un épisode bipolaire.

Pour certains, elle s'identifie, suite à un EDM, par une diminution de 6 points sur trois semaines, ou de 7 points sur trois mois, voire une diminution de 50%, du score à l'*HDRS*.

Pour les épisodes hypomaniaques et maniaques, les données sont encore plus incertaines. Certains utilisent la *YMRS*. Un score inférieur à 12 signerait alors une rémission.

Quelle que soit la définition et les échelles utilisées, la rémission totale ne va pas de soi. Ainsi, 20 à 30% des patients bipolaires présenteraient une rémission incomplète avec des symptômes résiduels sub-dépressifs ou hypomaniaques. La tolérance de l'entourage et du médecin va orienter la prise en charge soit vers un statu quo, laissant ainsi le patient pauci-symptomatique ; soit vers un ajustement thérapeutique, afin d'abraser au mieux les symptômes. Or, ces symptômes résiduels, s'ils font peu parler d'eux, ont des conséquences sur la qualité de vie des patients [154]. D'une part, ils seraient corrélés à l'augmentation du risque de rechute thymique à deux ans.

D'autre part, suite à une rechute, seulement 40% des patients retrouvent leur fonctionnement psycho-social prémorbide. Or, les symptômes dépressifs résiduels représentent un des facteurs de risque de cette altération. A l'inverse, le *Social Attainment Survey* (SAS) évalue le fonctionnement global, les activités et les relations affectives des patients. Une étude sur le court terme a montré qu'une diminution du score au SAS était prédictive d'une rechute dépressive à 4 mois [188]. Des études sur le long terme sont encore à réaliser afin d'évaluer précisément la pertinence de ces troubles fonctionnels comme annonciateurs d'une rechute dépressive [191].

A la lumière de ses données, la *Bipolar Functional Status Questionnaire* (BFSQ) a été créée [73]. Elle évalue les compétences émotionnelles, relationnelles et cognitives, mais aussi les capacités d'autonomie des patients bipolaires. Elle permet alors de détecter les signes avant-coureurs d'une rechute avec une bonne consistance interne et une bonne fiabilité « test-retest ». La BFSQ est en cours de validation.

Les comorbidités anxieuses, somatiques (en particulier l'obésité) et addictives ; la perte d'effet d'un traitement, les événements de vie stressants, mais aussi le dysfonctionnement familial représentent d'autres facteurs d'entretien de ces symptômes thymiques.

- Les épisodes mixtes et ceux avec des symptômes psychotiques.
- Les patients âgés et les TB à début tardif, pour lesquels les comorbidités somatiques et la poly-médication vont avoir un effet cumulatif avec le TB.
- Les formes de TB les plus sévères avec un nombre élevé d'épisodes et d'hospitalisations et une durée plus longue de la maladie.
- La comorbidité addictive.
- Les hommes jeunes, célibataires, isolé et avec un niveau socio-économique bas.
- Un niveau d'études et un fonctionnement pré-morbide global bas.

Ainsi, l'un des enjeux actuels de santé publique consiste à mieux identifier et prendre en charge ces facteurs de risque afin d'en limiter les conséquences en terme de qualité de vie des patients bipolaires et de leur entourage [96].

Cette démarche s'appuie sur les données que nous venons de citer, mais aussi sur les données économiques associées.

En effet, les patients bipolaires sont de grands consommateurs de soins et bénéficient, en moyenne, de plus de 15 consultations spécialisées par an. Environ 88% d'entre eux seront hospitalisés en psychiatrie au moins une fois dans leur vie et près des deux tiers le seront plus de deux fois. Ainsi, aux Etats-Unis, le coût direct des TB était estimé, en 1991, à 7 billions de dollars, et celui indirect (du fait du chômage, de l'absentéisme et des conséquences médico-légales), à 31 billions de dollars.

Par ailleurs, ces données socio-économiques ne prennent pas en compte les conséquences sur la mortalité et la morbidité des TB. En effet, la mortalité des patients bipolaires est 3 fois plus élevée que dans la population générale du fait de conduites à risques (addictives et comportementales), des suicides et de ses comorbidités somatiques (maladies cardio-vasculaires en tête).

Outre la prévention des rechutes et la prise en charge des symptômes dépressifs, celles des comorbidités associées, en particulier chez le sujet âgé, sont donc primordiales pour l'amélioration de la qualité de vie de ces patients. De plus, il est nécessaire de développer les facteurs protecteurs à savoir favoriser un rythme de vie régulier et diminuer les conflits familiaux et la réactivité émotionnelle.

C'est pourquoi de multiples programmes d'aide au fonctionnement psycho-social se développent en parallèle des thérapies usuelles.

B. La prévention des troubles cognitifs : un enjeu sociétal aux moyens d'action disparates.

La prévention a été définie, par l'Organisation Mondiale de la Santé, en quatre sous-catégories :

- La prévention primaire s'attache à diminuer l'incidence de la maladie, c'est-à-dire à réduire l'apparition de nouveaux cas. Elle s'intéresse donc aux facteurs de risque.
- La prévention secondaire tente d'agir sur la durée d'évolution de la maladie. Elle prend ainsi en considération le dépistage précoce des troubles, mais aussi la prise en charge thérapeutiques des premières atteintes.
- La prévention tertiaire s'orient vers la réadaptation. Elle vise à limiter les invalidités consécutives à la maladie.
- La prévention quaternaire regroupe les soins palliatifs et l'accompagnement des mourants.

Concernant les troubles cognitifs liés au TB, les axes préventifs d'action se centrent sur la prévention primaire, essentiellement sur celle secondaire et enfin, sur celle tertiaire qui est en cours de développement. Afin d'aider à la compréhension de ces axes de prévention, un schéma récapitulatif des interactions entre les troubles cognitifs et les facteurs aggravants associés est proposé en annexe 6. De plus, les domaines d'intervention des actions préventives y figurent.

B.1. La prévention primaire : le diagnostic précoce comme seul levier ?

La prévention primaire semble, à l'heure actuelle, difficile à envisager, les causes précises du trouble bipolaire n'étant pas encore établies avec certitude. Cependant, agir sur la latence diagnostique peut offrir au patient une prise en charge spécifique et adaptée la plus précoce possible.

Ce dépistage précoce semble nécessiter d'une part, une formation des professionnels aux spécificités cliniques des TB en général et aux formes à début précoce ou tardif plus particulièrement, ces formes de TB étant difficiles à diagnostiquer. D'autre part, la prévention peut aussi passer par le repérage de ces familles dites « à risques » (antécédents familiaux et contexte de maltraitance) afin de leur proposer un soutien et une évaluation réguliers qui pourraient alors favoriser, secondairement, le dépistage précoce de l'émergence d'un TB.

Actuellement, la prévention primaire semble limitée. La prévention secondaire, quant à elle, est en plein essor.

B.2. La prévention secondaire : le levier des actions préventives.

Comme le souligne le schéma en annexe 2, la prévention secondaire repose sur deux axes :

- Axe centré sur l'entourage du patient.
- Axe centré sur le patient lui-même. Cette dernière peut se décliner en quatre sous-parties :
 - La prise en charge spécifique des comorbidités.

Les comorbidités psychiatriques, comme celles somatiques, sont à rechercher, en particulier chez les patients âgés et peuvent être traitées en parallèle.

- L'adaptation des traitements médicamenteux autour de la balance bénéfiques/risques.

La question des traitements médicamenteux reste en suspens. S'il est indispensable de traiter le TB afin de limiter les symptômes résiduels et les rechutes, le choix de la

molécule est plus délicat. En effet, l'âge du patient, son risque suicidaire estimé et ses comorbidités somatiques sont à prendre en considération. La posologie restera alors aussi à définir, selon l'efficacité et la tolérance. Les dosages plasmatiques sont d'une aide précieuse afin d'éviter le surdosage.

De plus, les nouvelles molécules doivent désormais répondre à l'exigence de la *Food and Drug Administration (FDA)* sur la préservation des capacités cognitives, avant leur mise sur le marché. Ainsi, une des nouvelles pistes de recherche pharmacologique repose sur le *BDNF*, dont le taux plasmatique serait normal en phase euthymique. Cependant, il serait augmenté au décours d'un épisode dépressif. Le *BDNF* agirait alors sur la substance grise frontale et favoriserait ainsi l'apparition de symptômes cognitifs [192].

- La prévention des rechutes.
- Le dépistage des symptômes résiduels.

Ces deux derniers objectifs font désormais l'objet de prises en charge spécifiques, indépendamment des traitements médicamenteux.

B.2.1. La prise en charge du patient : la clef de voûte de la prévention.

Actuellement, les actions préventives, centrées sur le patient, sont essentiellement tournées vers la réduction du risque de rechute [54]. Les groupes de soutien et de psychoéducation, mais aussi la thérapie cognitivo-comportementale peuvent être proposés, dans ce sens, au patient bipolaire [55, 65, 136].

B.2.1.1. Les groupes de soutien : sortir de l'isolement.

Les associations d'usagers et leurs proches ont changé le type de prise en charge proposée aux patients, quelle que soit leur pathologie mentale. Ainsi, depuis leur création, dans les années 48, elles ont orienté leurs actions sur l'accès aux soins et le soutien de structures de soins intermédiaires. De ces projets ont émergé les groupes de soutien ou « *self-help* ». Ces groupes de soutien favorisent le partage d'expériences, d'informations et de conseils sur les traitements, les symptômes thymiques et résiduels et les comorbidités essentiellement addictives. L'objectif est

alors de diminuer les rechutes, en favorisant la compliance et le repérage des symptômes annonciateurs d'une rechute, mais aussi de limiter les comorbidités.

De plus, ils ont pour but de faire sortir de l'isolement les patients et leurs familles par leur mode de fonctionnement en lui-même, mais aussi par des échanges autour de la discrimination et des activités sociales possibles, malgré la maladie. Favoriser le lien social est alors aussi un moyen d'aider à faire face aux événements de vie stressants. Certains groupes proposent même un accès à des ouvrages de référence pour aider les participants à faire face à la maladie.

La place du thérapeute au sein de ces groupes est optionnelle, il y vient ainsi ponctuellement, sur invitation, en tant qu'expert.

A partir de cette idée, les thérapeutes ont proposé, à leur tour, des groupes de psychoéducation afin d'aider le patient dans l'acceptation et la connaissance de son trouble.

B.2.1.2. La psychoéducation : compliance et prévention de la rechute.

La psychoéducation est née du modèle bio-psycho-social des troubles mentaux. Plus spécifiquement, il s'agit d'une prise en charge individuelle ou en groupe, sur un schéma bidirectionnel de partage entre le patient, en phase euthymique, et le psychiatre (ou tout autre professionnel formé). Des moyens théoriques (informations sur les TB et leurs traitements) et pratiques pour comprendre la maladie et en gérer les conséquences sont alors proposés, afin de favoriser notamment la compliance [48].

Les exercices pratiques mis en place facilitent l'identification des prodromes d'une rechute. Ils reposent tous sur l'auto-évaluation soit du sommeil (agenda du sommeil), soit de l'humeur (agenda hebdomadaire de l'humeur), soit du risque de rechute (graphique de l'humeur sur la vie entière avec identification des facteurs déclenchants ou « *life chart* », fiches des symptômes annonciateurs d'une rechute), soit enfin des activités (grille hebdomadaire des activités annonçant une récurrence hypomaniaque ou dépressive).

De plus, ils tentent d'améliorer les compétences des patients à gérer le stress et les événements de vie.

La psychoéducation serait efficace sur l'humeur et diminuerait la durée des hospitalisations. De plus, une amélioration subjective de la qualité de vie est

rapportée. C'est pourquoi, la psychoéducation est désormais intégrée dans d'autres formes de prise en charge, comme les thérapies d'orientation analytique et les thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Les thérapies analytiques proposent un travail en groupe, ou seulement centré sur le couple. Elles s'intéressent tout particulièrement à l'acceptation de la maladie (travail de deuil, élaboration des pertes) et à la crainte de la rechute.

Les TCC font partie des thérapies brèves, c'est-à-dire que le délai espéré, avant d'obtenir les résultats attendus, est plus court qu'avec la thérapie analytique. C'est pourquoi, les TCC sont, à l'heure actuelle, privilégiées dans la prise en charge des patients âgés.

B.2.1.3. Les thérapies cognitivo-comportementales : travailler sur les schémas cognitifs.

Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent désormais faire partie de la prise en charge de tout patient bipolaire, indépendamment de l'âge du patient et de la durée de la maladie [94].

B.2.1.3.1. Les principes de la thérapie cognitivo-comportementale adaptés aux troubles bipolaires.

Différentes TCC, spécifiques aux TB, existent, qu'elles soient individuelle, de groupe ou familiale [143]. Toutes sont composées de trois parties :

1. La phase de psychoéducation, reprenant les principes que nous venons de détailler.
2. La phase de TCC à proprement parler.

Ses objectifs thérapeutiques sont multiples. Dans un premier temps, il s'agit de favoriser la compliance, en travaillant sur les représentations mentales de la maladie et de ses traitements [93]. Les entretiens motivationnels peuvent alors aider à la favoriser. De plus, le graphe de l'humeur va aider au repérage des symptômes précurseurs et à la gestion des facteurs déclenchants. Puis, le patient est amené à travailler sur la gestion même des symptômes, notamment par la régulation de ses comportements au quotidien. Des exercices de régulation des rythmes biologiques,

de planification de tâches et la prescription d'activités plaisantes sont au cœur de cette démarche.

Ensuite, il lui est proposé d'apprendre à faire face aux changements cognitifs et comportementaux liés à la dépression et à la manie, notamment par des techniques de résolution de problème et d'optimisation du support social. Enfin, un travail sur les schémas cognitifs peut être mis en place.

Il s'agit alors de mettre à jour, puis d'assouplir la rigidité mentale et le perfectionnisme qui sont des traits de personnalité associés au TB, mais aussi de les aider à préserver leur mémoire autobiographique.

Les techniques de décentration cognitive, c'est-à-dire la mise en perspective d'alternatives de pensées et l'examen de l'évidence, vont aider le patient dans ce travail. De la même façon, les distorsions cognitives, notamment les erreurs perceptives (tendance à la maximalisation ou à la minimisation), l'inférence arbitraire (tendance au catastrophisme, lecture des pensées), l'abstraction sélective et la pensée dichotomique vont aussi être mises au travail.

3. La phase d'entretien.

Elle permet de consolider le travail sur l'identification des problèmes psycho-sociaux, la représentation de soi associée au sentiment de honte lié au TB et la gestion des relations aux autres.

Ces programmes de TCC, développés initialement par Basco et Rush, puis par Lam et coll. ont fait leur preuve dans la prévention des rechutes, en particulier dépressives (en améliorant le *coping* des symptômes précurseurs), des hospitalisations en général et de la qualité de vie, en particulier sur la capacité à mener à bien un projet et sur l'estime de soi. De plus, elles favorisent l'alliance thérapeutique et l'adhésion aux traitements. Elles semblent aussi efficaces dès le premier épisode thymique [110]. En raison de ces résultats encourageants, des programmes adaptés aux patients bipolaires vieillissants ont pu voir le jour.

B.2.1.3.2. Les thérapies cognitivo-comportementales adaptées aux patients bipolaires âgés.

Le programme FACE (*Facilitation des Ajustements Cognitifs et Emotionnels*) a été élaboré pour certes, favoriser la compliance, mais surtout renforcer le rétrocontrôle anticipatif des récurrences morbides du patient bipolaire [34]. Il s'agit de diminuer les perturbations émotionnelles, comportementales (notamment les tentatives de suicide) et réactionnelles des patients bipolaires âgés. FACE est adaptable selon le type de TB, la forme de TB (début précoce ou tardif) et le niveau de vie du patient (niveau d'activités lié à l'âge). Il tient donc compte des spécificités du patient.

A l'entrée dans ce programme, chaque patient bénéficie d'un bilan somatique et d'un entretien d'anamnèse semi-structuré. S'en suivent des séances d'informations sur les facteurs de risque de décompensation et sur la résilience (somatique, psychologique, familiale et socioculturelle). Par la suite, 2 modules de 3 mois sont mis en place afin de renforcer les ajustements cognitivo-émotionnels pour mieux faire face à la maladie. Des séances de suivi d'adhérence au traitement sont par la suite proposées avec un rythme qui s'allège progressivement.

Le *Medication Adherence Skills Training for Bipolar Disorder* correspondant au programme *FAST (Functional Adaptation Skills Training)* des jeunes bipolaires, a été spécifiquement adapté pour les patients âgés [46]. Ce programme comporte 12 sessions en groupe, associées à des travaux individuels et des visites à domicile afin de cibler le plus précisément possible les besoins de chaque patient.

Sa particularité repose d'une part, sur les entretiens motivationnels qui insistent sur l'importance des traitements pour diminuer les impacts socio-familiaux. Une éducation sur « comment limiter » leurs effets secondaires est aussi mise en œuvre. D'autre part, une éducation spécifique sur la prise des traitements et l'observance, avec le *Tablet Routine Questionnaire*, adapté aux personnes âgées, qui évalue notamment le nombre de prises manquées, est proposée. Ces sessions permettent aussi d'informer sur les réseaux ressources disponibles (notamment pour aider à la prise des médicaments).

L'étude *GERI-BD (Geriatric Bipolar Disorder)*, actuellement en cours, semble confirmer que l'association d'un TCC aux molécules pourrait diminuer le nombre de rechute et améliorer globalement le tableau clinique des patients bipolaires âgés.

Ainsi, les résultats des TCC sont encourageants et de nouvelles formes de thérapies préventives, adaptées du modèle cognitivo-comportemental, se développent.

B.2.1.3.3. Les perspectives de recherche : l'essor des dérivés de la thérapie cognitivo-comportementale.

Le *Medical Care Model* a aussi été proposé dans une version adaptée aux troubles bipolaires avec trois axes de travail [105]. Dans un premier temps, le « self management » est favorisé avec des informations sur les symptômes, les règles de vie et les ressources disponibles pour demander de l'aide. Puis, les soignants vont appeler directement chaque patient afin de renforcer le premier axe, de pointer les progrès, d'aider à l'élaboration d'objectifs personnels et de coordonner les soins notamment en cas de rechute. Enfin, un « guideline » sur la maladie est délivrée avec des points précis sur les facteurs de risque cardio-vasculaire, le syndrome métabolique, les traitements et les règles simples de vie notamment sur l'importance d'avoir un rythme veille-sommeil stable.

Les Programmes de Soins Intégrés et Programmes d'Objectifs Personnels (POP) mettent en exergue une phase d'aide à la réalisation d'un ou plusieurs objectifs personnels non atteints, du fait du TB. Ils s'appuient sur une analyse fonctionnelle afin de déterminer les facteurs déclenchants et d'entretien des comportements problématiques. Les POP permettraient de diminuer les consultations en urgence, les rechutes et les hospitalisations. Ils doivent être développés à plus grande échelle afin de confirmer leur efficacité.

La Thérapie Interpersonnelle et du Rythme Social (IPRST) s'intéresse plus particulièrement à la « métrique du rythme social », c'est-à-dire à la qualité de vie du patient.

Elle insiste d'une part, sur l'identification des problèmes et la mise en place de solutions adaptées qui passe par la préservation des rythmes de vie et l'instauration d'une routine. D'autre part, les stratégies interpersonnelles pour faire face aux événements de vie stressants, à savoir les deuils, les phases de transition, les conflits et l'isolement social, sont développées.

Une phase de prévention est spécifiquement dédiée à renforcer la confiance du patient dans ses capacités à utiliser les techniques de l'IPRST, fondées sur les capacités de *coping*.

L'IPRST permettrait de diminuer les rechutes. Ses contre-indications sont la présence d'une comorbidité addictive ou d'un trouble de la personnalité. Les résultats spécifiques aux patients âgés ne sont pas encore disponibles, les études prenant en compte des populations d'âges mixtes. Des études complémentaires sont donc encore nécessaires.

La *Mindfulness Based Cognitive Therapy* (MBCT) repose sur l'auto-régulation de l'attention et la gestion des fluctuations thymiques afin de préserver les capacités attentionnelles et de prévenir les rechutes [195]. La MBCT permettrait de diminuer l'anxiété et les symptômes résiduels dépressifs, des patients TB. Cependant, elle doit encore être explorée.

La *Problem Solving Therapy* (PST) permettrait d'augmenter les capacités à gérer le quotidien des patients schizophrènes et dépressifs âgés. Elle doit encore être étudiée chez les patients bipolaires, en particulier ceux vieillissants.

En parallèle de ces prises en charge centrées sur le patient, celles pour l'entourage se sont développées. En effet, les différentes données de la littérature convergeaient vers l'importance de l'aidant dans l'adhésion aux traitements du patient et la prévention des rechutes, mais aussi dans le maintien du lien social et ainsi dans sa qualité de vie et son fonctionnement psycho-social.

B.2.2. L'entourage du patient : un levier thérapeutique et préventif à préserver.

Ainsi, progressivement les programmes développés initialement pour les patients bipolaires se sont élargis à leur entourage. L'objectif est de favoriser une meilleure compréhension du TB dans le but de faire alliance avec l'aidant. Cela favoriserait la compliance. De plus, l'aidant peut ainsi plus rapidement alerter le thérapeute en cas de symptômes annonciateurs de rechute et limiter ainsi les hospitalisations et leurs durées. Cette prise en charge de l'aidant a aussi pour but de les préserver eux-mêmes du *burn-out*, facteur en lui-même de décompensation et d'institutionnalisation, comme le soulignent les études auprès d'aidants de patients déments.

Ainsi, la psychoéducation propose désormais une prise en charge familiale, c'est-à-dire conjointe entre le patient et sa famille, mais aussi spécifique à l'entourage, c'est-à-dire sans le patient, mais en groupe d'aidants. Elle travaille essentiellement sur le repérage des symptômes prodromaux et les stratégies à mettre en place. De plus, elle favorise la compréhension du TB et les interactions positives entre le patient et son aidant. Cela permettrait de diminuer les rechutes thymiques.

Par ailleurs, les thérapies familiales (TF) se sont mises en place dans le cadre d'un TB. Ces thérapies intègrent des modules de psychoéducation. De plus, la TF intervient aussi sur le style d'expression au sein de la famille et les vécus affectifs de chacun des intervenants lors des décompensations, afin de limiter les interactions négatives, par des exercices d'entraînement à la communication intrafamiliale et à la résolution de problèmes. Elle vise ainsi à développer la résilience individuelle et familiale. De plus, la TF permet un décryptage des sources de stress, y compris au niveau du fardeau de l'aidant. Certaines TF proposent aussi un programme d'intervention de crise.

L'action au sein même de la famille diminuerait les récurrences, principalement hypomaniaques et maniaques, les interactions négatives étant ressenties comme des facteurs de stress, potentiellement déstabilisants, par le patient. Par cette action, les hospitalisations seraient aussi réduites, ainsi que les symptômes résiduels. De plus, la TF permettrait d'améliorer le fonctionnement psycho-social des patients. La TF est aussi proposée aux familles de patients bipolaires âgés. Cependant, leur efficacité n'a pas pu encore être démontrée, les études réalisées intégrant des populations aux âges variés. Enfin, des thérapies multifamiliales sont actuellement à l'étude afin d'aider l'entourage des patients à sortir eux aussi de l'isolement social et de la stigmatisation.

Ainsi, plusieurs types de prise en charge préventive se développent afin de diminuer indirectement les troubles cognitifs liés aux TB. Le *Guidelines for Bipolar Disorder* du *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), publié en 2006, et la *review* de Cochrane, publiée en 2007, insistent tous les deux sur l'efficacité des thérapies psycho-sociales structurées, à savoir la psycho-éducation, les TCC et les TF [149], sur la prévention des rechutes thymiques, en développant les compétences des patients et de leur entourage à faire face à la maladie (stratégies de *coping*).

En parallèle, de nouvelles stratégies préventives émergent afin de limiter l'impact sur l'autonomie et le fonctionnement psycho-social des patients bipolaires présentant déjà des troubles cognitifs associés.

B.3. La prévention tertiaire : les perspectives de recherche à partir des modèles de la schizophrénie et des démences neuro-dégénératives.

La prévention tertiaire en est encore à ses balbutiements. En effet, les recommandations récentes de la Haute Autorité de Santé [86] et les études récentes n'ont pas fait la preuve de l'efficacité des stratégies non médicamenteuses sur les troubles cognitifs liés à la MA et aux troubles apparentés.

Ainsi, bien que les stratégies de réminiscence soient proposées aux patients bipolaires âgés par certaines équipes, aucune étude n'a encore été réalisée.

De la même façon, les résultats prometteurs de la remédiation cognitive des patients schizophrènes [123] n'a pas encore été explorée chez les bipolaires vieillissants.

Enfin, quelques données moléculaires et pharmacologiques semblent prometteuses mais nécessitent toutes d'être confirmées par des études sur de plus grands échantillons.

Ainsi, l'élévation de la concentration d'homocystéine plasmatique chez les patients bipolaires euthymiques serait responsable d'une atteinte de la mémoire verbale, de la flexibilité cognitive et du *TMTB* [51]. Cette élévation n'est pas spécifique aux TB mais présente un intérêt thérapeutique. En effet, un traitement par vitamines B6 et B12 permet de régulariser la concentration plasmatique de l'homocystéine [193].

Par ailleurs, quelques études sont actuellement en cours sur la Galantamine, la Rivastigmine et le RU486 ou mifepristone (qui est un antagoniste des récepteurs aux corticostéroïdes), comme traitements pouvant éventuellement améliorer, directement ou indirectement, les troubles cognitifs liés à la bipolarité [30, 71, 166, 197, 200]. Les traitements du TDA/H, comme le méthylphénidate et le modafinil, associés à un thymo-régulateur pourraient agir sur les troubles attentionnels liés au TB [74]. Des études sont nécessaires pour explorer cette piste, notamment chez les sujets âgés, en raison du risque de développer une addiction secondaire aux amphétamines.

Ainsi, la prévention des troubles cognitifs liés aux troubles bipolaires est désormais devenue un enjeu de santé publique. Si le diagnostic précoce est indispensable en amont, les stratégies préventives s'axent actuellement principalement sur les rechutes thymiques, les comorbidités associées et l'adhésion aux traitements, c'est-à-dire au cœur même de la pathologie bipolaire. L'objectif est alors de préserver les capacités cognitives, notamment la réserve cognitive. Pour cela, différents supports sont envisageables, y compris pour les patients âgés. Tous insistent aussi sur l'importance de maintenir un lien et des activités sociales. C'est pourquoi, progressivement, une prise en charge élargie à l'entourage du patient se développe. Si les données actuelles retrouvent une atteinte cognitive hétérogène, au sein de la population des patients bipolaires, il n'en demeure pas moins que les techniques de prévention tertiaire vont rapidement devenir indispensables afin de retarder le plus possible l'impact cognitif sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants. Elles constituent ainsi des pistes de recherche prometteuses, pour lesquelles les associations de patients et de leurs familles seront des acteurs très probablement des acteurs clefs.

CONCLUSION

Les troubles bipolaires appartiennent à un cadre nosographique en plein remaniement. Le « spectre bipolaire » est le plus représentatif de ce changement, la question d'un continuum dimensionnel entre les troubles bipolaires et la schizophrénie étant au cœur des débats.

L'intérêt croissant pour les troubles cognitifs de ces patients s'inscrit pleinement dans ce questionnement. Ainsi, les données récentes de la littérature sont en faveur d'endophénotypes cognitifs spécifiques pour chacune de ces deux maladies. Les endophénotypes correspondent alors à des marqueurs du trouble psychiatrique, au même titre que les symptômes thymiques ou psychotiques selon le trouble étudié.

La similarité des gènes impliqués dans l'émergence de ces troubles cognitifs héréditaires et leur corrélation sont d'autres arguments en faveur du continuum. De plus, les données d'imagerie retrouvent des atteintes fonctionnelles des mêmes régions cérébrales avec un trouble notamment de la connectivité inter-hémisphérique. La différence semble alors seulement résider dans la qualité du dysfonctionnement, entre l'hyper- et l'hypo-fonctionnalité.

Les endophénotypes cognitifs retrouvés impliquent, pour ces deux pathologies, la mémoire verbale, les fonctions exécutives et l'attention soutenue. En parallèle de ces endophénotypes, les troubles cognitifs sont aussi présents pendant les phases d'état, correspondant alors à des traits de la maladie. L'atteinte cognitive semble sensiblement différente selon la polarité de l'épisode pour le patient bipolaire et selon le type de symptômes (positifs ou négatifs) pour le patient schizophrène. Les différences retrouvées apparaissent, à nouveau, plus quantitatives que qualitatives. Ainsi, les patients schizophrènes présentent une atteinte cognitive plus marquée que les patients bipolaires. C'est pourquoi l'hypothèse d'un spectre cognitif commun aux troubles bipolaires et à la schizophrénie commence à être étudiée. Cette hypothèse semble d'autant plus pertinente que le sujet est âgé, les profils cognitifs retrouvés présentant alors plus de similarités.

Les troubles bipolaires du sujet âgé s'inscrivent soit dans la continuité d'un trouble bipolaire débuté auparavant, qu'il soit diagnostiqué ou méconnu, soit *de novo*. Le

diagnostic d'un trouble bipolaire chez un sujet âgé est difficile à poser. L'absence de plainte et la tolérance familiale peuvent contenir les symptômes. Les biais de mémorisation rendent aussi délicats les diagnostics rétrospectifs dans cette tranche d'âge. De plus, les symptômes thymiques vont s'inscrire dans le contexte du vieillissement normal du sujet, auquel s'associent les comorbidités somatiques et psychiatriques spécifiques des troubles bipolaires.

Les troubles cognitifs liés à la bipolarité pourraient alors intervenir comme des arguments en faveur du diagnostic. Les variabilités inter-individuelle, mais aussi intra-individuelle, ne permettent pas d'établir, à l'heure actuelle, de seuils diagnostiques et ces troubles cognitifs ne sont pas pathognomoniques, étant comparables à ceux retrouvés dans la schizophrénie. Cependant, identifier cette atteinte cognitive peut aider le clinicien, notamment en permettant d'éliminer les diagnostics différentiels de démences neuro-dégénératives associées au vieillissement du sujet. Ainsi, les symptômes thymiques actuels et passés, les antécédents familiaux et un profil cognitif en faveur d'un trouble bipolaire, vont venir corroborer l'hypothèse diagnostique du clinicien.

L'intérêt de dépister les troubles cognitifs est double. D'une part, il s'agit bien d'aider au diagnostic afin de proposer, par la suite, une prise en charge spécifique et adaptée. L'enjeu réside alors dans la prévention des conséquences, du trouble bipolaire, sur la morbi-mortalité du patient. D'autre part, l'atteinte cognitive semble corrélée, d'après les données de la littérature récentes, à la qualité de vie et au fonctionnement psycho-social du patient bipolaire âgé. Les enjeux associés aux troubles cognitifs du patient bipolaire âgé semblent donc s'inscrire dans leur dépistage, mais aussi leur prévention.

Du fait de l'âge et du déficit de l'attention soutenue, inhérent aux troubles bipolaires, le dépistage se soit d'être faisable en pratique courante, c'est-à-dire en un laps de temps raisonnable afin de limiter le biais lié à la fatigabilité. De plus, l'idéal serait que les tests proposés permettent de dépister les atteintes spécifiques des troubles bipolaires, mais aussi de les différencier de celles spécifiques à la schizophrénie. Les données de notre étude laissent supposer que la *Brief Assessment for Cognition in Schizophrenia (BACS)* pourrait remplir ces critères et présenter un intérêt dans le dépistage courant des troubles cognitifs chez un patient bipolaire âgé. De plus,

l'utilisation de cette échelle pourrait aussi s'inscrire dans le suivi évolutif de l'atteinte cognitive. Ce suivi serait alors intéressant pour évaluer, par la suite, l'efficacité des prises en charge préventives proposées.

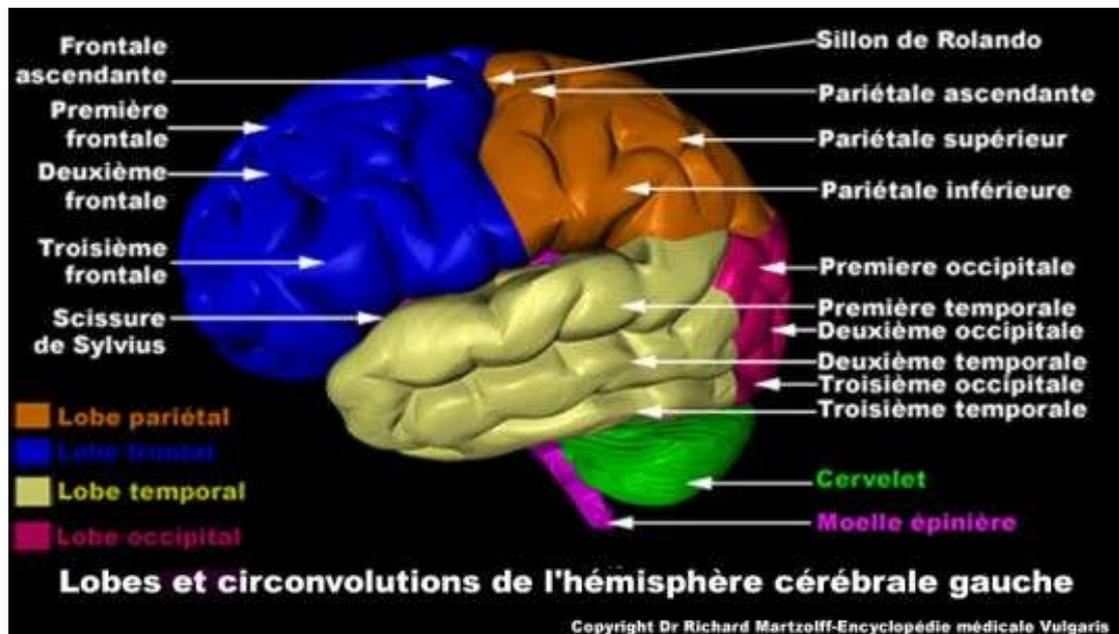
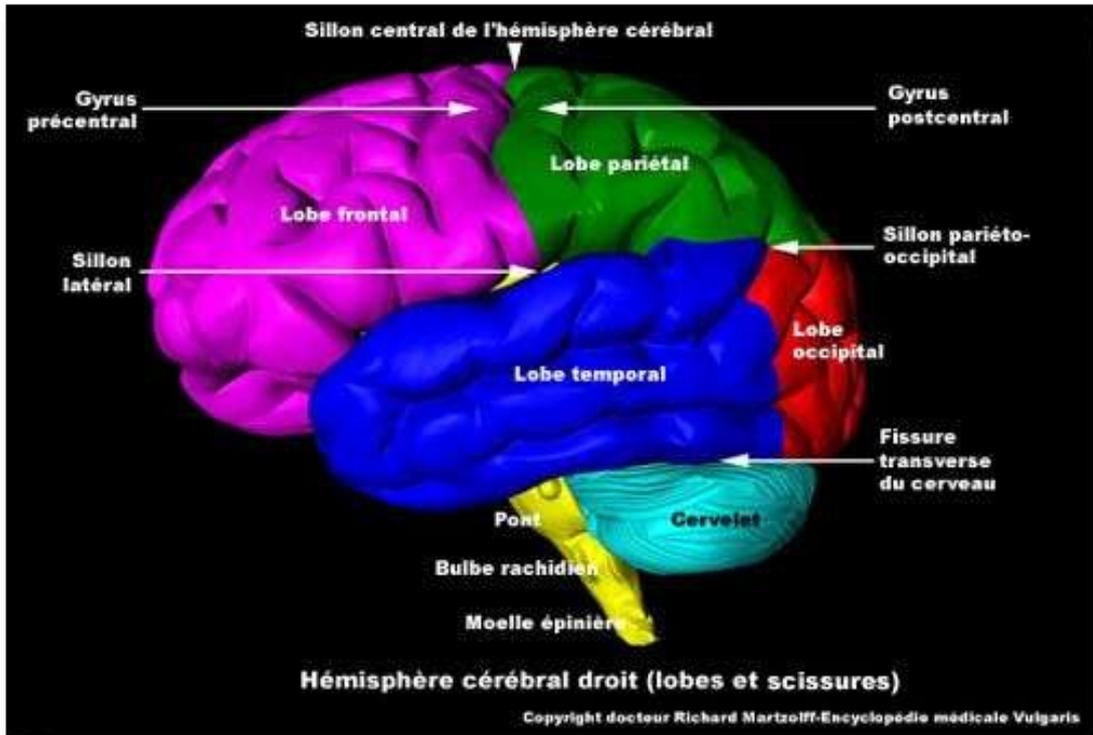
La prévention des troubles cognitifs liés à la bipolarité fait encore partie des axes de recherche. Aucune prise en charge spécifique n'a été validée, à l'heure actuelle, sur des effectifs suffisamment importants de patients. Les pistes développées tournent essentiellement autour des thérapies cognitivo-comportementales, tant pour le travail sur l'alliance thérapeutique et la prévention des rechutes thymiques qui grèvent le pronostic cognitif, que pour la prise en charge des troubles cognitifs en eux-mêmes.

Les troubles bipolaires du sujet âgé se placent donc au croisement de l'expression symptomatique d'un trouble psychiatrique chronique et du vieillissement normal du patient. L'atteinte cognitive associée, quant à elle, est le résultat d'interactions complexes entre l'expression clinique de la maladie, les comorbidités somatiques et psychiatriques associées et plusieurs facteurs environnementaux, notamment les traitements médicamenteux. Son dépistage et sa prise en charge sont devenus des enjeux de santé publique au vu de ses conséquences sur le fonctionnement psychosocial et l'autonomie du patient, mais aussi sur son aidant.

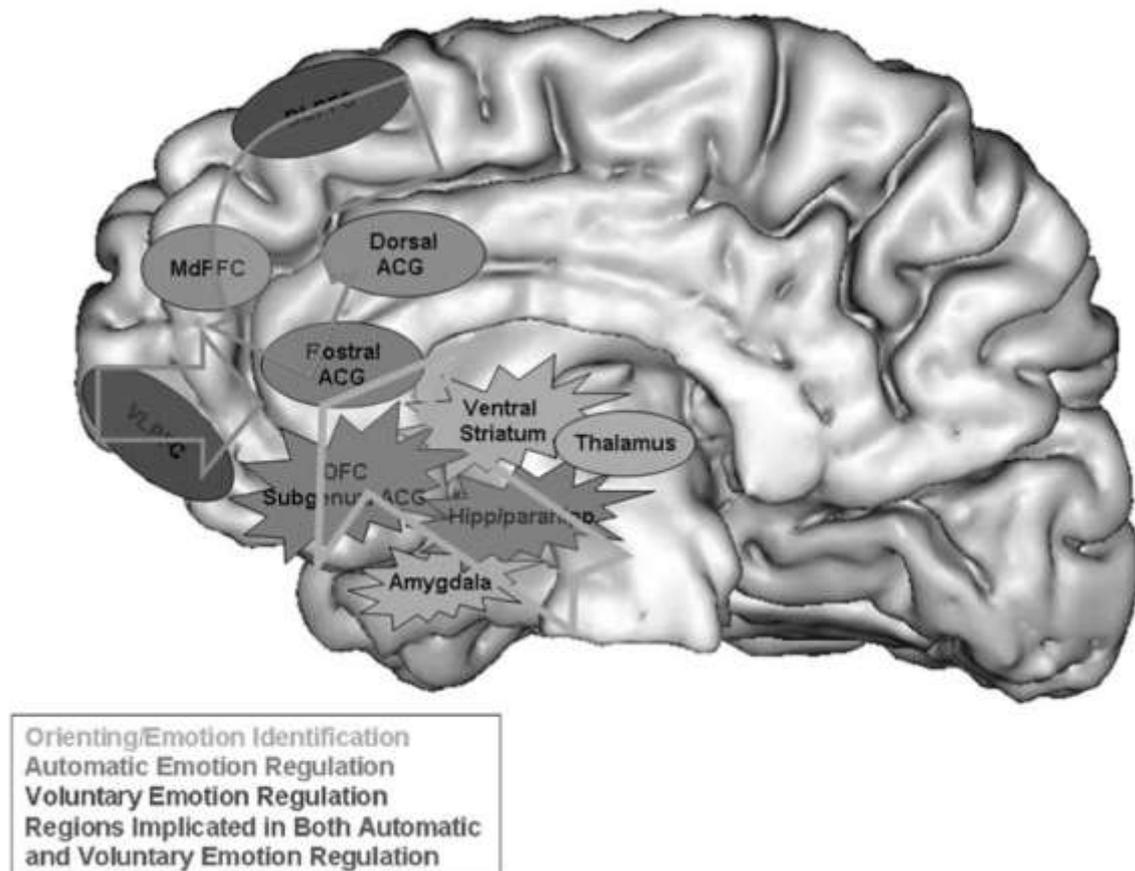
L'hypothèse d'un spectre cognitif commun aux troubles bipolaires et à la schizophrénie ouvre alors de nombreuses perspectives de recherche dans ces domaines. En effet, l'atteinte cognitive a d'abord été identifiée chez les patients schizophrènes. Les échelles d'évaluation cognitive et les outils de prévention, proposés aux patients schizophrènes, ont alors suscité l'intérêt des chercheurs. Les résultats de leurs études commencent à être publiés et validés par d'autres équipes. La question principale semble alors de savoir si, à partir de ces données spécifiques des patients schizophrènes, et des données neurobiologiques et cliniques en faveur d'un continuum dimensionnel entre ces deux maladies, les chercheurs ne pourraient pas essayer d'adapter les outils proposés aux patients schizophrènes pour les patients bipolaires. Cette adaptation permettrait alors de gagner un temps précieux dans l'avancée de la recherche clinique sur les troubles bipolaires. De plus, des études multicentriques internationales conjointes sur ces deux pathologies, avec des outils d'évaluation et diagnostiques communs, pourraient être envisagées afin d'explorer l'hypothèse du spectre cognitif dimensionnel.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Régions cérébrales impliquées dans la bipolarité.



ANNEXE 2 : Circuits neuronaux de la régulation émotionnelle dans la bipolarité [146].

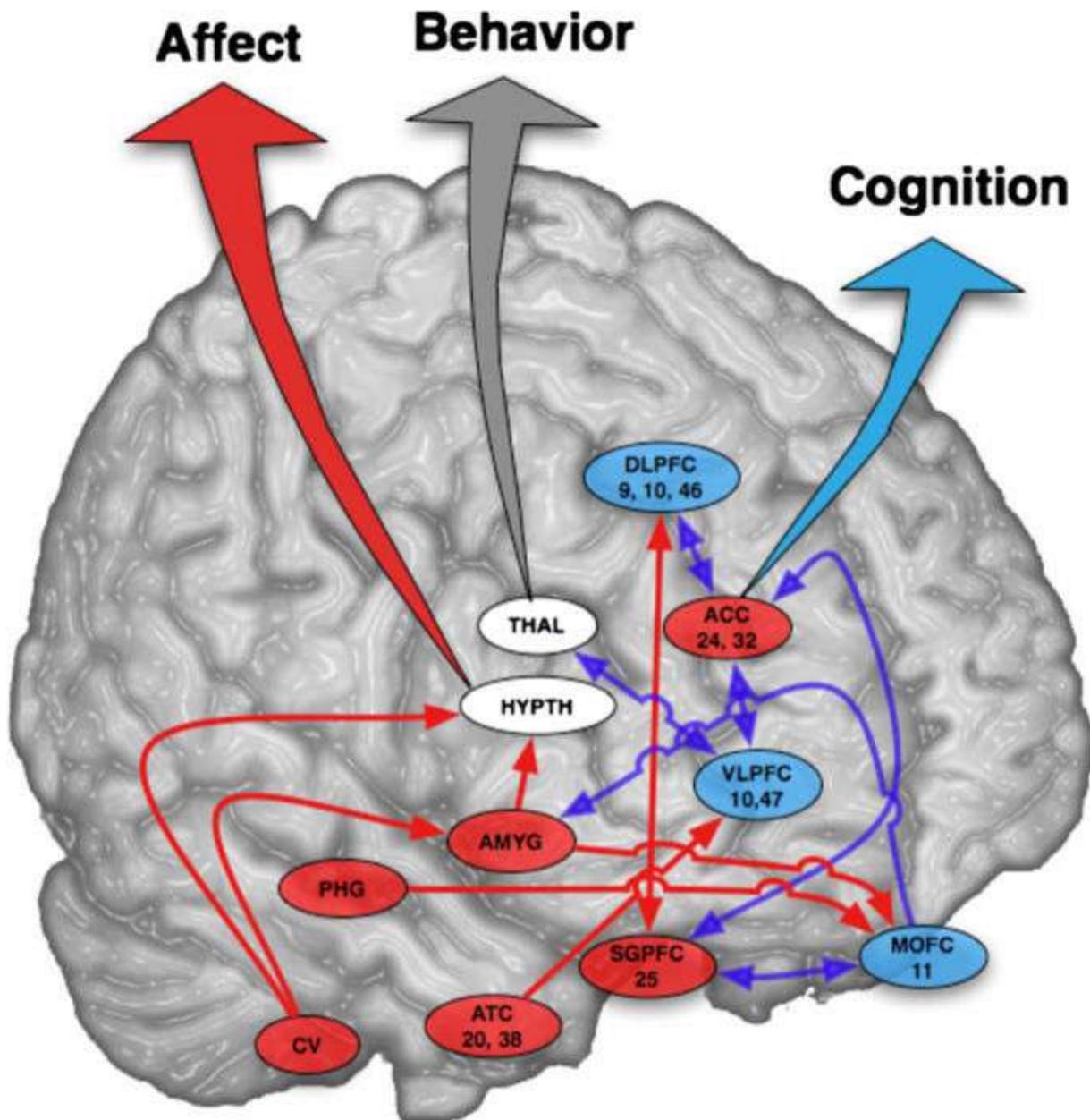


Neural model of emotion regulation illustrating possible functional and structural abnormalities in neural systems implicated in voluntary and automatic subprocesses of emotion regulation in adult bipolar disorder. These abnormalities, which appear to be predominantly within the left-sided ventromedial prefrontal cortical regions implicated in automatic emotion regulation, may underlie the mood instability of adult bipolar disorder (BD). For example, functional neuroimaging studies have demonstrated greater subcortical limbic activity (including amygdala, ventral striatum and hippocampus) to emotional stimuli in adult BD relative to healthy individuals during mania, depression and when euthymic. Studies employing automatic attentional control paradigms show reduced activity predominantly in left-sided ventromedial PFC in BD relative to healthy adults. Studies employing automatic emotion regulation paradigms also show reduced activity predominantly within left-sided ventromedial prefrontal cortical regions implicated in automatic emotion regulation, both during remission and mania in BD relative to healthy adults. Structural neuroimaging findings show gray matter structural changes in left OFC, and abnormal integrity and number of white matter fibers connecting left OFC and subcortical limbic regions implicated in emotion processing, in adult BD. There are more inconsistent findings regarding the roles of lateral and dorsal prefrontal cortical regions implicated in

voluntary emotion regulation in adult BD. For example, findings from studies employing voluntary attentional control paradigms *per se* demonstrate patterns of reduced, although also increased activity in different bilateral lateral and dorsal prefrontal cortical regions in BD vs healthy adults, whereas findings from studies employing voluntary emotion regulation paradigms indicate greater activity in BD than healthy adults bilaterally in these lateral and dorsal prefrontal cortical regions, together with greater activity in bilateral ventromedial prefrontal cortical regions implicated in automatic emotion regulation. The latter may mediate the voluntary emotion regulatory roles of the previous lateral and dorsal prefrontal cortical regions during voluntary emotion regulation.

DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; MdPFC, dorsomedial prefrontal cortex; ACG, anterior cingulate gyrus; VLPFC, ventrolateral prefrontal cortex; OFC, orbital frontal cortex; hipp/parahipp, hippocampus-parahippocampus region.

ANNEXE 3 : Modélisation physiopathologique des troubles bipolaires [28].



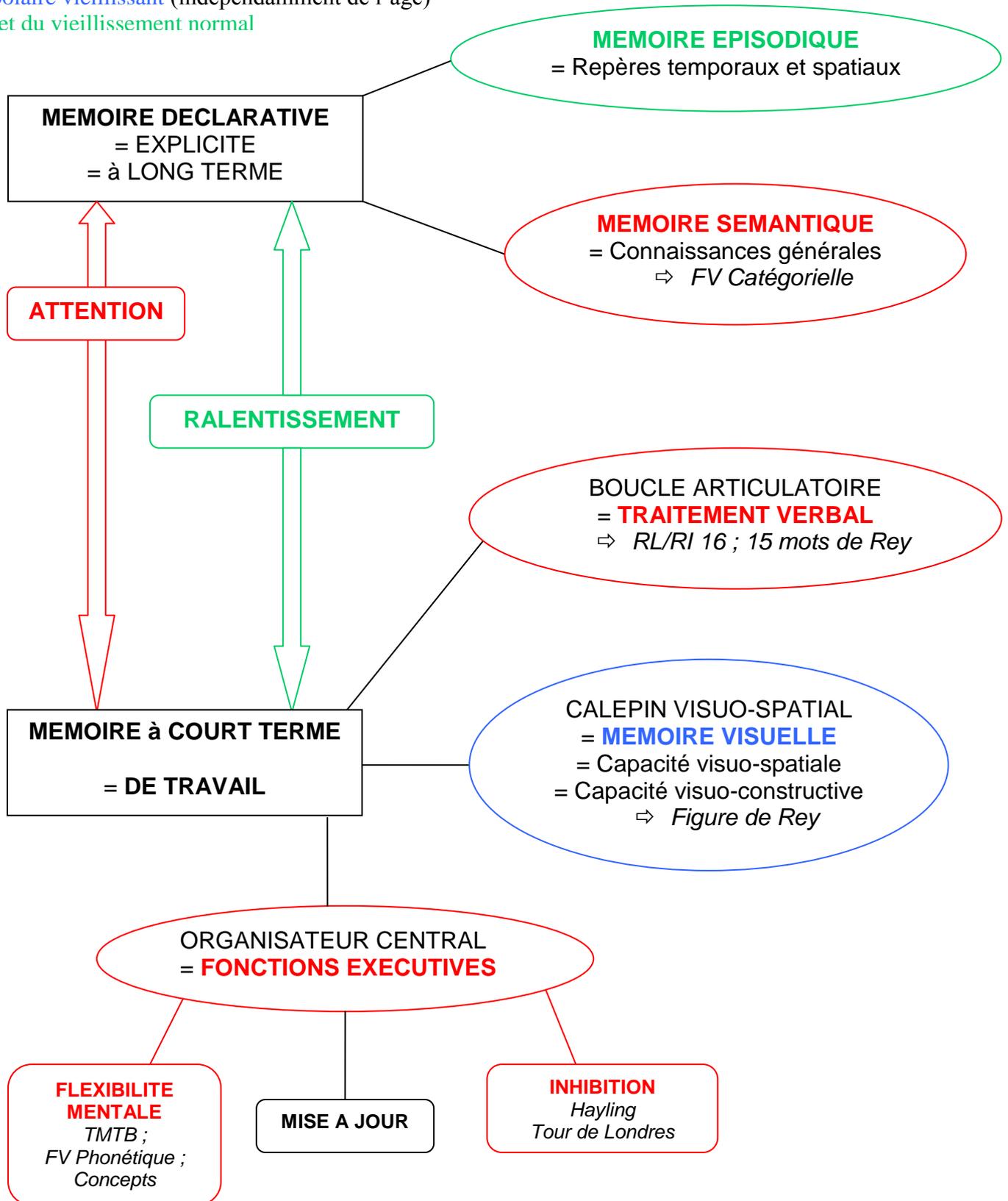
Hypothesized corticolimbic dysregulation in bipolar disorders. Areas associated with increased activation during affective episodes in bipolar disorder are shaded red and those with decreased activation are shaded blue. Note that color-coding of regions is intended to represent the consensus findings for the region, because not all findings have been uniform. In younger adults such differences have tended to occur during mood episodes and resolve during euthymia. Numbers for Brodmann's areas are provided where appropriate. ACC = anterior cingulate cortex; AMYG = amygdala; ATC = anterior temporal cortex; CV = cerebellar vermis; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; HYPTH = hypothalamus; MOFC = medial orbital prefrontal cortex; PHG = parahippocampal gyrus; SGPFC = subgenual prefrontal cortex; THAL =thalamus; VLPFC = ventrolateral prefrontal cortex.

ANNEXE 4 : MEMOIRE et TROUBLE BIPOLAIRE VIEILLISSANT
(en phase euthymique).

Endophénotypes

Bipolaire vieillissant (indépendamment de l'âge)

Effet du vieillissement normal



ANNEXE 5 : Tableau comparatif entre la MA, la DFT et les TB.

	Maladie d'Alzheimer	Démence Fronto-Temporale	Trouble Bipolaire
Histoire des troubles : • Age d'apparition • Evolution	65 ans Déclin non linéaire, ni homogène : plus lent en début et fin de maladie Facteurs précipitants possibles (OH, maladies neurologiques)	Entre 45 et 65 ans Début insidieux et progressif	Dès le début du TB, accélération > 65 ans Grande variabilité individuelle à court terme sans aggravation. Facteurs précipitants possibles
• Clinique • Ponction Lombarie • Imagerie : ○ TDM/IRM ○ Fonctionnelle (TEP, SPECT, Tenseur de diffusion)	⊥ au début ↑ protéines tau totales et φ-tau. ↓ des peptides β amyloïdes atrophie temporale interne (hippocampe, cortex entorhinal, amygdales) puis diffuse ↓ métabolisme/perfusion du cortex cingulaire postérieur et temporo-pariétal	- Signes frontaux : Hyper-oralité - Faiblesse musculaire, amyotrophie, myoclonies, fasciculations, hypertonie parkinsonienne, akinésie. Vers une apraxie de la marche. Atrophie des espaces interosseux de la main ↑ tau totales et φ tau, ↓ des peptides β amyloïdes Atrophie fronto-temporale et hippocampique ↓ perfusion antérieure : frontale et temporale	- Signes frontaux. - Parkinsonisme, akathisie, dyskinésie - Anomalie des mouvements oculaires ? - ↑ volume des ventricules latéraux, droit et 3 ^{ème} et ↓ volume du corps calleux - hyperintensités de la SG sous-corticale et SB profonde, des lobes frontaux et pariétaux - anomalie des faisceaux de fibres de la capsule interne adjacente au striatum et au thalamus (surtout cortex orbito-frontal)
Orientation MMSE	↓ ↓	↓ progressive Longtemps ⊥	⊥ Longtemps ⊥
• M. épisodique ○ Verbale ○ Visuelle • M. Sémantique (FV)	Amnésie antérograde ↓ mémoire autobiographique ↓ Fausses reconnaissances précoces ↓, peu d'intrusions.	⊥, Amnésie rétrograde si DS. ↓ ⊥ ↓ FV, intrusions +	Pas d'amnésie ↓, trouble de l'acquisition > restitution ↓↓ si manie/symptômes psychotiques ⊥ ↓ si manie, EDM chez TB I ↓ chez TB II euthymique
M. de travail • Globale • Verbale RL immédiat RI RL différé Reconnaissance Apprentissage • FE Raisonnement Visuo-spatial Visuo-constructif	↓ ↓ - ↓ ↓ (surtout personnes et visages) ↓ ↓ seulement si atteinte du lobe frontal. Inhibition cognitive volontaire ↓, celle automatique ⊥.	↓, Intérêt de la BREF. ↓ + ⊥ avec indiçage ⊥ ⊥ ↓, persévérations au TMT et WCST, amélioré par apprentissage. Interférences au Stroop. <i>Inhibition cognitive</i> : ⊥ ↓ ⊥ ⊥ mais résultats ↓ en raison des FE ↓	↓ surtout si manie ↓ + ↓ ↓ au CVLT, surtout TB I ↓ au CVLT, surtout TB I et si manie ↓ TB I + altéré que TB II TB II : trouble du contrôle des interférences au Stroop ? ↓ avec l'évolution (lien avec ↓ des FE) ↓ avec l'évolution (lien avec ↓ des FE)
M. procédurale	⊥. Acquisition longtemps ⊥	⊥	⊥
Attention	↓ si forme sévère	↓	↓ avec intrusions chez TB I ⊥ chez les TB II
F. Instrumentales	↓	↓ par utilisation défectueuse	?
Langage	↓. Manque du mot. Atteinte précoce de l'écriture. Lecture ⊥ mais perte du sens	⊥ sauf si DS (fluente, paraphasies sémantiques) ou APP (manque du mot)	⊥
Praxies/ Gnosies	↓ selon le stade évolutif	⊥	↓ praxies visuo-constructives selon le stade évolutif/ sur les gnosies
Comportement	Peu de trouble au début : apathie,	Echelles dyscomportementale de Lebert et Pasquier si MMSE > 18	Troubles thymiques

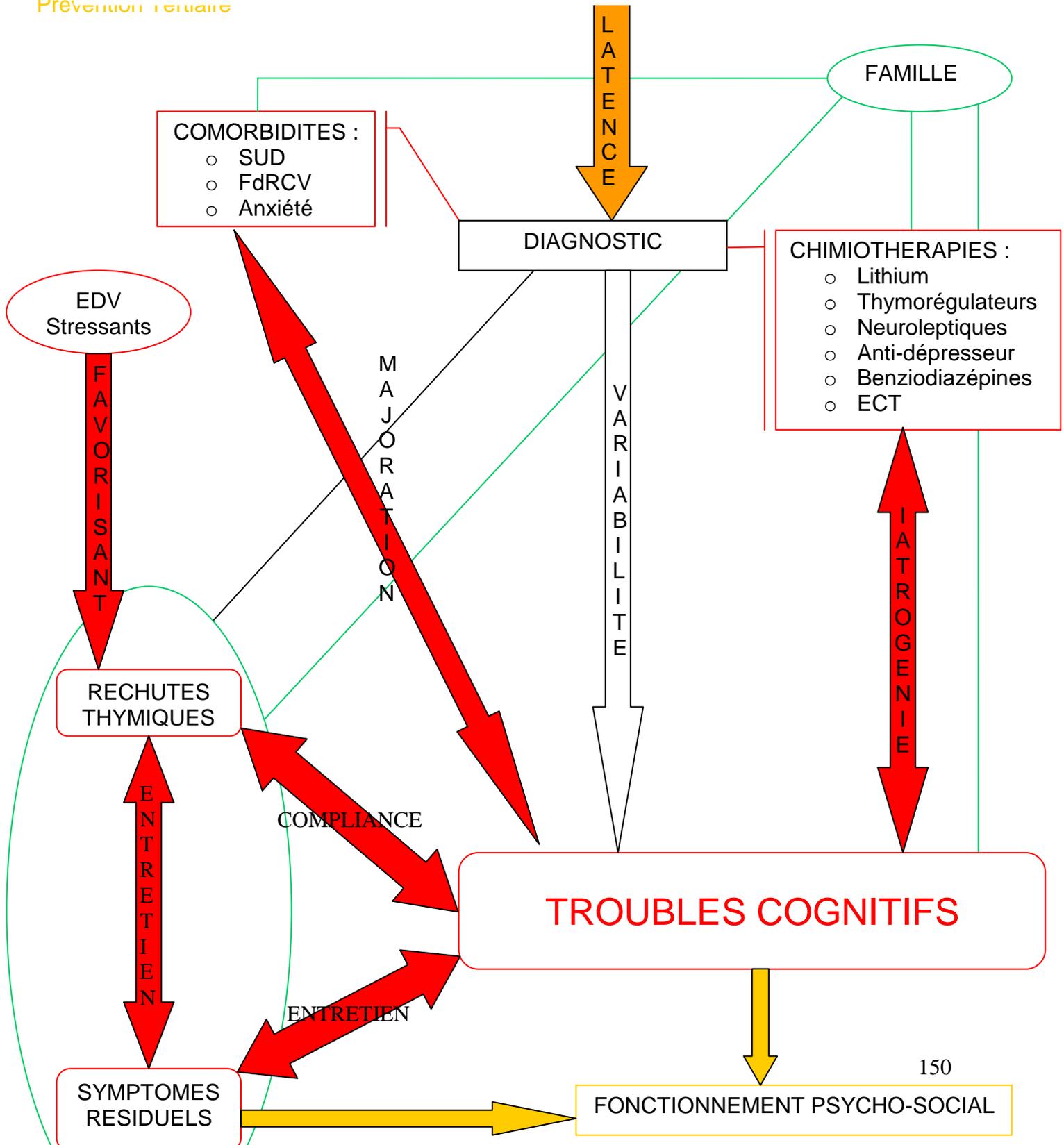
et humeur	dépression, agitation, anxiété puis hallucinations, délire, désinhibition sexuelle.	(trouble du contrôle de soi, négligence physique, perte d'intérêt, trouble thymique) NPI (Neuro-Psychiatric In	« constitutionnels » possibles. Hallucinations iels. psycho-
----------------------	---	---	--

ATCD FAMILIAUX :
TB / Psychose

ATCD PERSONNELS :
Abus / traumatismes
dans l'enfance

ANI
Pré
Pré
Pris
Prévention tertiaire

↓ = diminution, ↑ = augmentation, ⊥ = préservé, ? = pas de donnée
- = pas d'amélioration par l'indiciage, + = amélioration par l'indiciage
M. = mémoire, F. Instrumentales = fonctions instrumentales
BREF = batterie rapide d'évaluation frontale
DS = démence sémantique, APP = aphasia progressive primaire



SOMMAIRE

Liste des Abréviations	8
INTRODUCTION ATCD : antécédent, EDV : évènement de vie, FdRCV : facteur de risque cardio-vasculaire	9
PARTIE I :.....	11
TROUBLES BIP	11
A. Généralités s	12
A.1. Epidémiologie clinique des troubles bipolaires : un ensemble nosographique hétérogène et fréquent.	12
A.2. Les troubles bipolaires : un cadre nosographique en plein remaniement.	16
B. Les troubles bipolaires du sujet âgé : l'expression de symptômes thymiques dans le contexte du vieillissement somatique et cognitif.	27
B.1. Diagnostiquer un trouble bipolaire du sujet âgé : des configurations différentes aux écueils cliniques spécifiques.	27
B.2. L'expression clinique des épisodes thymiques : le masque somatique.	31
B.3. Les diagnostics différentiels à éliminer : l'urgence somatique au premier plan.	32
B.4. Les comorbidités associées : le risque de méconnaissance d'un trouble bipolaire primaire.	34
B.5. L'évolution des troubles bipolaires : les symptômes résiduels et les troubles cognitifs : un impact sur la qualité de vie à prendre en considération.	37
PARTIE II :	40
LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES AUX TROUBLES BIPOLAIRES.	40
A. Les Troubles cognitifs liés aux Troubles bipolaires : marqueurs-trait ou marqueurs-état de la maladie ?	41
A.1. Au-delà de la mémoire : les différentes fonctions cognitives mises en jeu.	41
A.2. Les troubles cognitifs des patients bipolaires : d'un constat clinique aux endophénotypes.	55
B. Troubles cognitifs des bipolaires et vieillissement : un enjeu diagnostique.	80
B.1. Le retour de la démence vésanique.	80
B.2. Les troubles cognitifs selon les états thymiques.	82
B.3. Les facteurs aggravant l'évolution cognitive liée à l'âge.	83
B.4. Les conséquences des troubles cognitifs spécifiques au trouble bipolaire : l'institutionnalisation et les pièges diagnostiques.	84
B.5. Les outils de dépistage des troubles cognitifs chez les patients bipolaires âgés : le défi de conjuguer spécificité et faisabilité pour une population psychiatrique.	88
B.6. Etude préliminaire sur les intérêts et limites de l'utilisation de la BACS pour l'évaluation cognitive de patients bipolaires de plus de 60 ans.	93
PARTIE III :	123
PREVENTION DES TROUBLES COGNITIFS :	123
LA QUALITE DE VIE AU CŒUR DU DEBAT.	123
A. L'évolution cognitive des troubles bipolaires : un impact sur la qualité de vie et le fonctionnement psycho-social à prendre en considération.	124
A.1. Le fonctionnement psycho-social : des champs concernés spécifiques.	125
A.2. Des facteurs de risque spécifiques : vers une prise en charge préventive de la qualité de vie ?	127
B. La prévention des troubles cognitifs : un enjeu sociétal aux moyens d'action disparates.	130
B.1. La prévention primaire : le diagnostic précoce comme seul levier ?	131
B.2. La prévention secondaire : le levier des actions préventives.	131
B.3. La prévention tertiaire : les perspectives de recherche à partir des modèles de la schizophrénie et des démences neuro-dégénératives.	140
CONCLUSION	142
ANNEXES	145
SOMMAIRE	151
BIBLIOGRAPHIE	152
RESUME	169

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agarwal N, Bellani M, Perlini C, Rambaldelli G, Atzori M, Cerini R, Vecchiato F, Pozzi Mucelli R, Andreone N, Balestrieri M, Tansella M, Brambilla P. *Increased fronto-temporal perfusion in bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders. 2008 ; 110 : 106-114.
- [2] Angst J. *Epidémiologie des troubles bipolaires in Les troubles bipolaires de l'humeur*. Bourgeois M.L, Verdoux H. Masson, Médecine et Psychothérapie, Paris. 1995 : 29-42.
- [3] Akiskal H.S, Kilzieh N, Maser J.D, Clayton P.J, Schettler P.J, Shea M.T, Endicott J, Scheftner W, Hirschfeld R.M.A, Keller M.B. *The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients*. Journal of Affective Disorders. 2006; 992: 19-33.
- [4] Altshuler L.L, Ventura J., van Gorp W.G, Green M.F, Theberge D.C, Mintz J. *Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects*. Biological Psychiatry. 2004;56:560-569.
- [5] Antina M, Partonen T, Kieseppa T, Suvisaari J, Eerola M, Lönnqvist J, Tuulio-Henriksson A. *Cognitive functioning of bipolar I patients and relatives from families with or without schizophrenia or schizoaffective disorder*. Journal of Affective Disorders. 2009; 116: 70-79.
- [6] Appleby B.S., Rosenberg P. *Mania as a Possible Prodrome to Dementia*. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2007 ;19 :2.
- [7] Anselmetti S, Poletti S, Ermoli E, Bechi M, Cappa S, Venneri A, Smeraldi E, Cavarello R. *The brief assessment of cognition in schizophrenia. Normative data for the Italian population*. Journal of the Neurological Sciences. 2008; 29: 85-92.
- [8] Arnone D, McIntosh A.M, Chandra P, Ebmeier K.P. *Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2008; 118: 357-362.
- [9] Balanza-Martinez V, Rubioa C, Selva-Veraa G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Salazar-Frailea J, Vieta E. *Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects : a systematic review*. Neuroscience and Behavioral Reviews. 2008; 32: 1426-1438.
- [10] Bartels S.J, Mueser K.T, Miles K.M. *A comparative study of elderly patients with schizophrenia and bipolar disorder in nursing homes and the community*. Schizophrenia Research. 1997; 27: 1181-190.

- [11] Bearden C.E, Gglahn D.C, Monkul E.S, Barrett J, Najt P, Kaur S, Sanches M, Villarreal V, Bowden C, Soares J.C. *Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features*. Journal of Psychiatry Research. 2006; 40: 47-58.
- [12] Bellivier F. *Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires de l'humeur*. Information psychiatrique. 2008 ; 84 : 143-147.
- [13] Bellivier F. *Génétique des troubles bipolaires*. Information psychiatrique. 2005; 81: 869-874.
- [14] Bellivier F, Golmard J.L, Rietschel M, Schulze T.G, Malafosse A, Preisig M, McKeon P, Mynett-Johnson L, Henry C, Leboyer M. *Age at onset in bipolar I affective disorder : further evidence for three subgroups*. American Journal of Psychiatry. 2003; 160: 999-1001.
- [15] Bellivier F, Leboyer M. *Facteurs de vulnérabilité génétique dans la maladie maniacodépressive*. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Psychiatrie, Fa 37-220-A-10, 1997, 5p.
- [16] Benedetti A, Scarpellini P, Casamassima F, Lattanzi L, Liberti M, Musetti L, Cassano G.B *Bipolar disorder in late life: clinical characteristics in a sample of older adults admitted for manic episode*. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. 2008;4:22-26..
- [17] Bernardo Ng, Camacho A, Lara D.R, Brunstein M.G, Pinto O.C, Akiskal H.S. *A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: Bipolar type VI?* Journal of Affective Disorders. 2008; 107: 307-315.
- [18] Beyer J.L, Kuchibhatla M, Payne M, Moo-Young M, Cassidy F, MacFall J, Krishnan K.R.R. *Caudate volume measurement in older adults with bipolar disorder*. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2004; 19: 109-114.
- [19] Bonnin C.M, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa A.R, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. *Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term follow up study*. Journal of Affective Disorders. 2010; 121: 156-160.
- [20] Bora E, Yucel M, Pantelis C. *Theory of mind impairment: a distinct trait-maker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder ?* Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009; 120: 253-264.
- [21] Bora E.,Yucel M, Pantelis C. *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder. A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives*. Journal of Affective Disorders. 2009; 113: 1-20.
- [22] Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul A.S, Ogut M, Alkan M. *The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients*. Bipolar Disorders.2007;9: 468-477.

- [23] Bourgeois M.L. *Qu'y a-t-il de psychotique dans la psychose maniacodépressive?* L'Information psychiatrique. 2005 ; 81 : 875-82.
- [24] Bourgeois M.L. *Clinique des troubles bipolaires (le spectre bipolaire)* in *Les troubles bipolaires de l'humeur*. Bourgeois M.L, Verdoux H.Masson, Médecine et Psychothérapie, Paris. 1995: 43-70.
- [25] Braconnier A, Corbobesse E, Deschamps F, Duriez N, Gaillard-Janin N, Joubert-Chain C, Laugier F, Saint-Georges C. *Introduction à la psychopathologie. Les dépressions et les troubles bipolaires*. Collection les âges de la vie. Masson, Paris. 2006 : 145-148.
- [26] Bralet M.C, Navarre M, Eskenazi A.M, Lucas-Ross M, Falissard B. *Intérêt d'un nouvel instrument dans l'évaluation cognitive dans la schizophrénie*. Encéphale. 2008 ; 34 : 557-562.
- [27] Bralet M.C, Falissard B, Neveu X, Lucas-Ross M, Eskenazi A.M, Keefe R.S.E. *Validation of the french version of the BACS (the brief assessment of cognition in schizophrenia) among 50 french schizophrenic patients*. European Psychiatry. 2007; 22: 365-370.
- [28] Brooks III J.O, Hoblyn J.C, Woodard S.A, Rosen A.C, Ketter T.A. *Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder*. Journal of Psychiatry Research. 2009; 43: 497-502.
- [29] Brissos S, Dias V.V, Carita A.I, Martinez-Aran A. *Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission : clinical and neurocognitive correlates*. Psychiatry Research. 2008; 160: 55-62.
- [30] Burt T, Sachs G.S, Demopoulos C. *Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder*. Biological Psychiatry. 1998; 45:959-964.
- [31] Caccarno A, Oddo S, Tran L.X, LaFerla F. *Lithium Reduces Tau Phosphorylation but Not A β or Working memory Deficits in a Transgenic Model with Both Plaques and Tangles*. The American Journal of Pathology. 2007; 170:1669-1675.
- [32] Casas M., Franco M.D., Goikolea J.M., Jimenez-Arriero M.A., Martinez-Raga J., Roncero C., Szerman N. *Bipolar disorder associated to substance use disorders (dual diagnosis). Systematic review of the scientific evidence and expert consensus*. Actas Espanolas de Psiquiatria. 2008; 36 (0): 00-00.
- [33] Castanho de Almeida Rocca C, Britto de Macedo-Soares M, Gorenstein C, Tamada R.S, Isller C.K, Dias R.S, de Almeida K.M, Schwartzmann A.M, Amaral J.A, Lafer B. *Verbal fluency dysfunction in euthymic bipolar patients : a controlled study*. Journal of Affective Disorders. 2008 ; 107 : 187-192.

- [34] Celestin L.-P, Celestin-Westreich S. *Faire FACE au trouble bipolaire chez la personne âgée : défis cliniques*. Neurologie Psychiatrie Gériatrie.2006; Année 6: 22-28.
- [35] Chuang D.M, Chen R.W, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, Kanai H, Hough C, Hiroi T, Leeds P. *Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases*. Bipolar Disorders. 2002; 4: 129-136.
- [36] Chu D, Gidengers A.G, Houck P.R, Anderson S.J, Mulsant B.H, Reynolds III C.F, Kupfer D.J. *Does age at onset have clinical significance in older adults with bipolar disorder?* International Journal of Geriatric Psychiatry, n/a. doi: 10.1002/gps.2466.
- [37] Clark L, Sarna A, Goodwin G.M. *Impairment of Executive Function But Not Memory in First-Degree Relatives of patients With Bipolar I Disorder and in Euthymic Patients With Unipolar Depression*. American Journal of Psychiatry .2005 ; 162 : 1980-1982.
- [38] *Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement*. Dixième édition. Organisation Mondiale de la Santé. 1993.
- [39] Coreau-Guillier S, Villerbu L.M. *Facteurs psycho-affectifs de la démence ; d'une hypothétique psychogénèse de la démence*. Revue des théories actuelles. Neurologie Psychiatrie Gériatrie.2006; Année 6 :29-35.
- [40] Curtis V.A, Thompson J.M, Seal M.L, Monks P.J, Llyod A.J, Harrison L, Brammer M.J, Williams S.C.R, Murray R.M, Young A.H, Ferrier I.N. *The nature of abnormal language processing in euthymic bipolar I disorder: evidence for a relationship between task demand and prefrontal function*. Bipolar Disorders.2007; 9: 358-369.
- [41] Daneluzzo E, Arduini L, Rinaldi O, Di Domenico M, Petruzzi C, Kalyvoka A, Rossi A. *PANSS factors and scores in schizophrenic and bipolar disorders during an index acute episode : a further analysis of the cognitive component*. Schizophrenia Research. 2002; 56: 129-136.
- [42] Debray Q, Granger B, Azaïs F. *Psychopathologie de l'adulte*. Collection les âges de la vie. Masson, Paris. 2005.
- [43] Delaloye C, Moy G, Baudois S, Bilbao F, Remund C.D, Hofer F, Paquier C.R, Campos L, Weber K, Gold G, Moussa A, Meiler C.C, Giannakopoulos P. *Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age*. Bipolar Disorders. 2009; 11: 735-743.
- [44] Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. *L'évaluation cognitive permet-elle de distinguer la schizophrénie du trouble bipolaire ?* Encéphale. 2009 ; 35 : 139-145.
- [45] Depp C.A, Jeste D.V. *Bipolar Disorder in older adults: a critical review*. Bipolar Disorders. 2004; 6: 343-367.

- [46] Depp C.A, Lebowitz B.D., Patterson T.L, Lacro J.P, Jeste D.V. *Medication adherence skills training for middle-aged and elderly adults with bipolar disorder: development and pilot study*. Bipolar Disorders. 2007; 9: 636-645.
- [47] Depp C.A, Moore D.J, Sitzer D, Palmer B.W, Eyler L.T, Roesch S, Lebowitz B.D, Jeste D.V. *Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects*. Journal of Affective Disorders. 2007; 101: 201-209.
- [48] Depp C.A, Moore D.J, Patterson T.L, Lebowitz B.D, Jeste D.V, *Psychosocial interventions and medication adherence in bipolar disorder*. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2008; 10: 239-247.
- [49] Depp C.A.,Salva G.N, Moore D.J., Palmer B.W, Stricker J.L, Lebowitz B.D., Jeste D.V. *Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder*. Bipolar Disorders. 2008 ; 10: 648-690.
- [50] *Diagnostic and Statistical Manual (DSM)-IV-TR*. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Version révisée.
- [51] Dittmann S, Seemüller F, Schwarz M.J, Kleindienst N, Stampfer R, Zach J, Born C, Bernhard B, Fast K, Grunze H, Engel R.R, Severus E. *Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results*. Bipolar Disorders. 2007 ; 9 : 63- 70.
- [52] Ducrey S. *Etude comparative rétrospective entre patients avec dépression mixte et dépression pure*. Thèse de médecine de l'université de Genève. 2005.
- [53] Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry S.B, Grof P. *Early stages in the development of bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders. 2010; 121: 127-135.
- [54] Fagiolini A, Franck E, Axelson D.A, Birmaher B, Cheng Y, Curet D.E, Friedman E.S, Gildengers A.G, Goldstein T, Grochocinski V.J, Houck P.R, Stofko M.G, Thase M.E, Thompson W.K, Turkin S.R, Kupfer D.J. *Enhancing outcomes in patients with bipolar disorder : results from the Bipolar Disorder Centre for Pennsylvanians Study*. Bipolar Disorders. 2009; 11: 382-390.
- [55] Ferrero F., Aubry J.M. *Traitements psychologiques des troubles bipolaires*. Masson, Paris. 2009, 285 p.
- [56] Ferrey G., Le Gouès G. *Psychopathologie in Psychopathologie du sujet âgé*. Masson, Paris. Collection Les âges de la vie. 2008, 121-237.
- [57] Fossati P. *Neuropsychologie des troubles bipolaires*. L'Encéphale. 2005 ; 31 : 16-8, cahier 2.
- [58] Fleck DE, Shear PK, Madore M, Strakowski SM. *Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course*. Bipolar Disorders. 2008 ; 10 : 539-545.

- [59] Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V. *Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia*. *Bipolar Disorders*. 2006; 8: 47 - 55.
- [60] Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein L.H. *The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates*. *Biological Psychiatry*. 2005; 58: 859-864.
- [61] Frantom L.V, Allen D.N, Cross C.L. *Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder*. *Bipolar Disorders*. 2008 ; 10 : 387-399.
- [62] Fujii D.E, Wylie A.M, Natham J.H. *Neurocognition and long-term prediction of quality of life in outpatients with severe and persistent mental illness*. *Schizophrenia Research*. 2004; 69: 67-73.
- [63] Garcia-Portilla M.P, Saiz P.A, Benabarre A, Florez G, Bascaran M.T, Diaz E .M, Bousoño M, Bobes J. *Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010; 121: 437-445.
- [64] Gassab L, Mechri M, Bacha M, Gaddour N, Gaha L. *Tempéraments affectifs dans les troubles bipolaires et unipolaires : comparaison des profils tempéramentaux et relations avec les caractéristiques cliniques*. *L'Encéphale*. 2008 ; 34 : 477-482.
- [65] Gay C. *Place des mesures psychoéducatives dans le traitement des troubles de l'humeur*. *L'Information psychiatrique*. 2005 ; 81 : 897-902.
- [66] Gelder M, Mayou R, Cowen P. *Traité de psychiatrie*. Quatrième édition. Médecine-Sciences. Flammarion. 2005.
- [67] Géraud M. *Emil Kraepelin et la bipolarité : invention ou dépassement ?* *L'Encéphale*. 1997; suppl 1:12-19.
- [68] Géraud M. *Emil Kraepelin et les troubles unipolaires/ bipolaires* in *Les troubles bipolaires de l'humeur*. Bourgeois M.L, Verdoux H.Masson, Médecine et Psychothérapie, Paris. 1995: 19-28.
- [69] Germana C, Kempton M.J, Sarnicola A, Christodoulou T, Haldane M, Hadjulis M, Girardi P, Tatarelli R, Frangou S. *The effects of lithium and anticonvulsivants on brain structure in bipolar disorder*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01582.x
- [70] Gildengers A.G, Mulsant B.H, Begley A, Mazumdar S, Hyams A.V, Reynolds III C.F, Kupfer D.J, Butters M.A. *The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder*. *Bipolar Disorders*. 2009; 11: 744-752.
- [71] Gildengers A.G, Butters M.A, Chisholm D, Reynolds III C.F, Mulsan B.H. *A 12 week open-label pilot study of donepezil for cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder*. *International Journal of Greiatric Psychiatry*. 2008; 23 (7): 693-698.

- [72] Gildengers A.G, Butters M.A, Seligman K, McShea M, Miller M.D, Mulsant B.H, Kupfer D.J, Reynolds III C.F. *Cognitive functioning in late-life bipolar disorder*. American Journal of Psychiatry. 2004; 161:736-738.
- [73] Goldberg J.F, McLeod L.D, Fehnel S.E, Williams V.S.L, Hamm L.R, Gilchrist K. *Development and psychometric evaluation of the Bipolar Functional Status Questionnaire (BFSQ)*. Bipolar Disorders. 2010; 12: 32-44.
- [74] Goldberg J.F, Burdick K.E. *Cognitive dysfunction in bipolar disorder. A guide for Clinicians*. Broché, 2008, 294 p.
- [75] Goldstein B.I, Fagiolini A, Houck P, Kupfer D.J. *Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States*. Bipolar Disorders. 2009; 11: 657-662.
- [76] Goodwin F.K, Jamison K.R. *Neuropsychology in Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*. Second edition. Oxford University Press. 2007, 273-322.
- [77] Goodwin G.M, Martinez-Aran M, Glahn D.C, Vieta E. *Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECP expert meeting report*. European Neuropsychopharmacology. 2008 ; 18: 787-93.
- [78] Goodwin G. *Processus de vieillissement des sujets bipolaires*. L'Encéphale. 2005; 31: 50-2, cahier 2.
- [79] Goswami U, Gulrajani C, Varma A, Sharma A, Ferrier I.N, Young A.H, Moore P.B. *Soft neurological signs do not increase with age in euthymic bipolar subjects*. Journal of Affective Disorders. 2007; 103: 99-103.
- [80] Goswami U, Moore P.B. *Cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder*. British Journal of Psychiatry. 2006; 189: 467-472.
- [81] Goswami U, Sharma A, Khastagir U, Ferrier I.N, Young A.H, Gallagher P, Thompson J.M, Moore B. *Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder*. British Journal of Psychiatry. 2006; 188: 366-373.
- [82] Gourovitch M.L, Torrey E.F, Gold J.M, Randolph C, Wienberger D.R, Goldberg T.E. *Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder*. Biological Psychiatry. 1999; 45: 639-646.
- [83] Gualteri C.T, Johnson L.G. *Age-related cognitive decline in patients with mood disorders*. Progress In Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2008; 32:962-967.
- [84] Guilera G, Pino O, Gomez-Benito J, Rojo J.E, Vieta E, Tabares-Seisdedos R, Segarra N, Martinez-Aran A, Franco M, Cuesta M.J, Crespo-Facorro B, Bernardo M, Purdon S.E, Diez T, Rejas J. *Clinical usefulness of the screen for cognitive*

impairment in psychiatry (SCIP-S) scale in patients with type I bipolar disorder. Health and Quality of Life Outcome. 2009; 7: 28. 10 p.

[85] Gunning-Dixon F.M, Murphy C.F, Alexopoulos G.S, Majcher-Tascio M, Young R.C. *Executive dysfunction in elderly bipolar manic patients. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2008; 16: 506-512.*

[86] Haute Autorité de Santé. *Synthèse des recommandations professionnelles. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Mars 2008.*

[87] Haustgen T. *Le trouble bipolaire dans l'histoire de la psychiatrie (Kraepelin excepté) in Les troubles bipolaires de l'humeur. Bourgeois M.L, Verdoux H.Masson, Médecine et Psychothérapie, Paris. 1995 : 7-18.*

[88] Hill S.A. *Mania, dementia and melancholia in the 1870s: admissions to a Cornwall asylum. Journal of the Royal Society of Medicine. 2003; 96 : 361-363.*

[89] Holmes M.K, Erickson K, Luckenbaugh D.A, Drevets W.C, Bain E.E, Cannon D.M, Snow J, Sahakian B.J, Manji H.K, Zarate C.A. *A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. Bipolar Disorders. 2008 ; 10: 806-815.*

[90] Hsiao Y .L, Wu Y.S, Wu JY.W, Hsu M.H, Chen H .C, Lee S.Y, Lee I.H, Yeh T.L, Yang Y.K, Ko H.C, Lu R .B. *Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorders. Bipolar Disorders. 2009 ; 11 : 547-554.*

[91]Jabben N, Arts B, Krabbendam L, van Os J. *Investigating the association between neurocognition and psychosis in bipolar disorder: further evidence for the overlap with schizophrenia. Bipolar Disorders. 2009; 11: 166-177.*

[92] Jeanningros R, Kaladjian A. *Neuroanatomie structurale cérébrale des troubles bipolaires. L'Information Psychiatrique. 2007 ; 83 : 107-16.*

[93] Johnson S.L, Fulford D. *Development of the treatment attitudes questionnaire in bipolar disorder. Journal of Clinical Psychology. 2008; 64 (4):466. 17 p.*

[94] Jones S.H, Burrell-Hodgson G. *Cognitive-behavioural treatment of first diagnosis bipolar disorder. Clinical Psychology and Psychotherapy. 2008; 15: 367-377.*

[95] Joshua N, Gogos A, Rossell S. *Executive functioning in schizophrenia: a thorough examination of performance on the Hayling Sentence Completion Test compared to psychiatric and non-psychiatric controls. Schizophrenia Research. 2009; 114: 84-90.*

[96] Judd L.L, Schettler P.J, Solomon D.A, Maser J.D, Coryell W, Endicott J, Akiskal H.S. *Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. Journal of Affective Disorders. 2008; 108: 49-58.*

- [97] Kauer-Sant'Anna M, Yatham L.N, Tramontina J, Weyne F, Cereser K.M, Gazalle F.K, Andreazza A.C, Santin A, Quevedo J, Izquierdo I, Kapczinski F. *Emotional memory in bipolar disorder*. The British Journal of Psychiatry. 2008; 192: 458-463.
- [98] Kaufman R.E, Ostacher M.J, Marks E.H, Simon N.M, Sachs G.S, Jensen J.E, Renshaw P.F, Pollack M.H. *Brain GABA levels in patients with bipolar disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2009; 33: 427-434.
- [99] Keefe R.S.E, Harvey P.D, Goldberg T.E, Gold J.M, Walker T.M, Kennel C, Hawkins K. *Norms and standardization of the brief assessment of cognition in schizophrenia (BACS)*. Schizophrenia Research. 2008; 102: 108-115.
- [100] Keefe R.S.E, Poe M, Walker T.M, Kang J.W, Harvey P.D. *The schizophrenia cognition rating scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-word functioning, and functional capacity*. American Journal of Psychiatry. 2006; 163: 426-432.
- [101] Keefe R.S.E, Goldberg T.E, Harvey P.D, Gold J.M, Poe M.P, Coughenour L. *The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery*. Schizophrenia Research. 2004; 68: 283-297.
- [102] Kemp D.E, Gao K, Ganocy SS.J, Caldes E, Feldman K, Chan P.K, Conroy C, Bilali S, Findling R.L, Calabrese J.R. *Medical and substance use comorbidity in bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders. 2009; 116: 64-69.
- [103] Kempton M.J, Geddes J.R, Ettinger U, Williams S.C.R, Grasby P.M. *Meta-analysis, Database, and Meta-regression of 98 Structural Imaging Studies in Bipolar Disorder*. Archives of General Psychiatry. 2008; 65:1017-1032.
- [104] Kessing L.V, Andersen P.K. *Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with bipolar disorder?* Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2004; 75: 1662-1666
- [105] Kilbourne A.M, Post E.P, Nosseck A, Sonel E, Drill L.J, Cooley S, Bauer M.S. *Service delivery in older patients with bipolar disorder: a review and development of a medical care model*. Bipolar Disorders. 2008 ; 10: 672-683.
- [106] Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman E.F.P.M, Hofman P.A.M, Derix M.M.A, Nolen W.A, Jolles J. *Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission*. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2000; 101: 274-280.
- [107] Kraepelin E, Postel J. *La folie maniaque depressive*. Editions Jérôme Millon. 1993.
- [108] Kravariti E, Reichenberg A, Morgan K, Dazzan P, Morgan C, Zanelli J.W, Lappin J.M, Doody G.A, Harrison G, Jones P.B, Murray R.M, Fearon P. *Selective deficits in semantic verbal fluency in patients with a first affective episode with*

psychotic symptoms and a positive history of mania. *Bipolar Disorders*. 2009; 11: 323-329.

[109] Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. *Association of symptoms and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder*. 2005; 74: 221-231.

[110] Lam D.H, Hayward P, Wtakens E.R, Wright K, Sham P. *Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years*. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 162: 324-329.

[111] Langenecker S.A, Saunders E.F.H, Kade A.M, Ransom M.T, McInnis M.G. *Intermediate: cognitive phenotypes in bipolar disorder*. *Journal of Affective Disorders*. 2009. doi :10.1016/j.jad.2009.08.018.

[112] Lebert F, Lys H, Haëm E, Pasquier F. *Syndrôme démentiel dans les suites d'une bipolarité*. *Encéphale*. 2008 ; 34 : 6606-610.

[113] Lebert F. *La dépression vasculaire : évolution des malades et du concept*. *Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2004 ; 162 : 297-300.

[114] Leboyer M, Bellivier F, McKeon P, Albus M, Borrmann M, Perez-Diaz F, Mynette-Johnson L, Feingold J, Maier W. *Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings*. *Psychiatry Research*. 1998; 881: 125-131.

[115] Léger J-M, Clément J-P, Wertheimer J. *Psychiatrie du sujet âgé*. Médecine-Sciences, Flammarion.

[116] Levy B, Stephansky M.R, Dobie K.C, Monzani B.A, Medina A.M, Weiss R.D. *The duration of inpatient admission predicts cognitive functioning at discharge in patients with bipolar disorder*. *Comprehensive Psychiatry*. 2009; 50: 322-326.

[117] Levy B, Monzani B.A, Stephansky M.R, Weiss R.D. *Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care*. *Psychiatry Research*. 2008; 161: 28-35.

[118] Licht R.W, Vestergaard P, Brodersen A. *Long term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up*. *Bipolar Disorders*. 2008; 10: 79-86.

[119] Lichtenstein P, Yip B.H, Pawitan Y, Cannon T.D, Sullivan P.F, Hultman C.M. *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study*. *The Lancet*. 2009; 373: 234-239.

[120] Lin P.I, McInnis M.G, Potash J.B, Wwillour V, MacKinnon D.F, DePaulo J.R, Zandi P.P. *Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder*. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163: 240-246.

[121] Liu S.K, Chiu C.H, Chang C.J, Hwang T.J, Hwu H.H.G, Chen W.J. *Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers*. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159: 975-982.

- [122] Mc Crea S. *Bipolar disorder and neurophysiologic mechanisms*. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2008; 4 (6): 1129-1153.
- [123] Mc Gurk S.R, Twamley E.W, Sitzer D.I, McHugo G.J, Mueser K.T. *A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia*. American Journal of Psychiatry. 2007 ;164: 1791-1802.
- [124] MacQueen G, Parkin C, Marriott M, Bégin H, Hasey G. *The long-term impact of treatment with electroconvulsive therapy on discrete memory systems in patients with bipolar disorder*. Journal of Psychiatry and Neuroscience. 2007; 32(7): 241-247.
- [125] McIntosh A.M, Moorhead T.W.J, McKirdy J, Hall J, Sussmann J.E.D, Stanfield A.C, Harris J.M, Johnstone E.C, Lawrie S.M. *Prefrontal gyral folding and its cognitive correlates in bipolar disorder and schizophrenia*. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009; 119: 192-198.
- [126] Malhi G.S, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell P.B, Vieta E, Sachdev P. *Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia*. Bipolar Disorders. 2007; 9: 114-125.
- [127] Marneros A, Roettig S, Roettig D, Tschardtke A, Brieger P. *The longitudinal polymorphism of bipolar I disorders and its theoretical implications*. Journal of Affective Disorders. 2008; 107: 117-126.
- [128] Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea J.M, Comes M, Salamero M. *Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*. American Journal of Psychiatry. 2004; 161: 262-270.
- [129] Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea J.M, Brugué E, Daban C, Salamero M. *Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome*. Bipolar Disorders. 2004; 6: 224-232.
- [130] Martino D.J, Igoa A, Marnego E, Scapola M, Ais E.D, Strejilevich S.A. *Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders. 2008; 105: 291-295.
- [131] Mate-Kole C.C, Conway J, Ctayong K, Bieu R, Ssackey N.A, Wood R, Fellows R. *Validation of the revised quick cognitive screening test*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2009; 90: 1469-1477.
- [132] Matsuo K, Kouno T, Hatch J.P, Seino K, Ohtani T, Kato N, Kato T. *A near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during a verbal fluency task and carbon dioxide inhalation in individuals with bipolar disorder*. Bipolar Disorders. 2007 ; 9 : 876-883.
- [133] Matsuo K, Watanabe A, Onodera YY, Kato N, Kato T. *Prefrontal hemodynamic response to verbal-fluency task and hyperventilation in bipolar disorder measured by*

multi-channel near-infrared spectroscopy. Journal of Affective Disorders. 2004; 82:85-92.

[134] Mausbach B.T, Harvey P.D, Pulver A.E, Depp C.A, Wolyniec P.S, Thornquist M.H, Luke J.R, McGrath J.A, Bowie C.R, Patterson T.L. *Relationship of the brief UCSD performance-based skills assessment (UPSA-B) to multiple indicators of functioning in people with schizophrenia and bipolar disorder*. Bipolar Disorders. 2010; 12: 45-55.

[135] Menecier P., et al. *Troubles bipolaires et démence: association fortuite ou filiation? A propos d'un cas et revue de la littérature*. Psychologie et NeuroPsychiatrie du Vieillessement. 2007 ; 5: 23-34.

[136] Mirabel-Sarron C., Leygnac-Solignac I. *Les troubles bipolaires. De la cyclothymie au syndrome maniaco-dépressif. Comprendre, traiter, prévenir les rechutes*. Dunod, Paris. 2009, 244 p.

[137] Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. *Lithium-induced increase in human brain grey matter*. Abstract. The Lancet. 2000; 356: 1241 -1242.

[138] Mur M, Portella M.J, Martinez Aran A, Pifarré J, Vieta E. *Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated patients evaluated at a 2-year interval*. Acta Psychiatria Scandinavica. 2008; 118: 373- 381.

[139] Nunes P.V, Forlenza O.V, Gattaz W.F. *Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder*. British Journal of Psychiatry. 2007; 190: 359-360.

[140] Oepen G, Baldessarini R.J, Salvatore P. *On the periodicity of manic-depressive insanity, by Eliot Slater (1938): translated excerpts and commentary*. Journal of Affective Disorders. 2004; 78: 1-9.

[141] Olié J.P, Hardy P, Akiskal H, Féline A, Gorog F, Loo H, Poirier M.F. *Psychoses maniaco-dépressives*. Encyclopédie Médico-chirurgicale.Psychiatrie, 37220A, 4-1990, 32 p.ages. 1990.

[142] Omata N, Murata T, Takamatsu S, Maruoka N, Mitsuya H, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Wada Y. *Neuroprotective effect of chronic lithium treatment against hypoxia in specific brain regions with upregulation of cAMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor: comparaison with acute lithium treatment*. Bipolar Disorders.2008; 10: 360-368.

[143] Patelis-Siotis I, Young L.T, Robb J.C, Marriott M, Bieling P.J, Cox L.C, Joffe R.T. *Group cognitive behavioral therapy for bipolar disorder: a feasibility and effectiveness study*. Journal of Affective Disorders. 2001; 65: 145-153.

[144] Penttilä J, Cachia A, Martinot J.L, Ringuenet D, Wessa M, Houenou J, Galinowski A, Bellivier F, Gallarda T, Duchesnay E, Artiges E, Leboyer M, Olié J.P, Mangin J.F, Paillère-Martinot M.L. *Cortical folding difference between patients with*

early-onset and patients with intermediate-onset bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2009; 11: 361-370.

[145] Perlick D.A, Rosenheck R.A, Miklowitz D.J, Chessick C, Wolff N, Kaczynski R, Ostacher M, Patel J, Desai R and the STEP-BD Family Experience Collaborative Study Group. *Prevalence and correlates of burden among caregivers of patients with bipolar disorder enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder.* Bipolar Disorders. 2007; 9: 262-273.

[146] Phillips M.L, Ladouceur C.D., Drevets W. *A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder.* Molecular psychiatry. 2008; 13: 833-857.

[147] Pradhan B.K, Chakrabarti S, Nehra R, Mankotia A. *Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison.* Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2008; 62: 512-525.

[148] Rami L, Goti J, Ferrer J, Marcos T, Salamero M, Bernardo M. *Cognitive functions after only one ECT session: a controlled study.* Psychiatry Research. 2008; 158: 389-394.

[149] Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, Goikolea J.M, Benabarre A, Salamero M, Vieta E. *Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial.* Bipolar Disorders. 2008; 10 (4): 511-519.

[150] Renshaw P.F, Lyoo I.K, Dager S.R, Yoon S, Cohen B.M. *Chemical brain changes in bipolar disorder.* Journal of Affective Disorders. 2008; 107: S51 - S51

[151] Robinson L.J, Thompson J.M, Gallagher P, Goswami U, Young A.H, Ferrier I.N, Moore P.B. *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder.* Journal of Affective Disorders. 2006; 93: 105-115.

[152] Robinson L.J, Ferrier I.N. *Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence.* Bipolar Disorders. 2006; 8: 103-116.

[153] Rojo E, Pino O, Guilera G, Gomez-Benito J, Purdon S.E, Crespo-Facorro B, Cuesta M.J, Franco M, Martinez-Aran A, Segarra N, Tabares-Seisdedos R, Vieta E, Bernardo M, Mesa F, Rejas J. *Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S).* Schizophrenia Research. 2010; 116: 243-251.

[154] Rosa A.R, Andreatza A.C, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Colom F, Vieta E, Kapczynski F. *Predominant polarity in bipolar disorder : diagnostic implications.* Journal of Affective Disorders. 2008 ; 107 : 45-51.

[155] Rosa A.R, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Kapczynski F, Vieta E. *Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission.* Bipolar Disorders. 2009; 11: 401-409.

- [156] Rouillon F. *Epidémiologie des troubles bipolaires*. Information psychiatrique. 2005; 81 : 863-8.
- [157] Rybakowski J.K, Permoda-Osip A, Borkowska A. *Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions*. European Neuropsychopharmacology. 2009; 17: 791-795.
- [158] Sanchez-Morla E.M, Barabash A, Martinez_Vizcaino V, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Mrtinez V, Cabrabes-Diaz J.A, Baca-Baldomero E, Gomez J.L.S. *Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients*. Psychiatry Research. 2009 ; 169 : 220-228.
- [159] Sajatovic M, Blow F.C, Ignacio R.V. *Psychiatric comorbidity in older adults with bipolar disorder*. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2006; 21: 582-587.
- [160] Sarnicola A, Kempton M, Germana C, Haldane M, Hadjulic M, Christodoulou T, Koukopoulos A, Girardi P, Tartarelli R, Frangou S. *No differential effect of age on brain matter volume and cognition in bipolar patients and healthy individuals*. Bipolar Disorders. 2009; 11: 316-322.
- [161] Savitz J, van der Merwe L, Stein D.J, Solms M, Ramesar R. *Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis*. The British Journal of Psychiatry. 2009; 194: 243-251.
- [162] Savitz J.B, van der Merwe L, Stein D.J, Solms M, Ramesar R.S. *Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma*. Bipolar Disorders.2008; 10: 479-494.
- [163] Schneider J.J, Candiago R.H, Rosa A.R, Cereser K.M, Kapczinski F. *Cognitive impairment in a Brazilian sample of patients with bipolar disorder*. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2008; 30: 203-14.
- [164] Schouws S.N.T.M, Stek M.L, Comijs H.C, Beekman A.T.F. *Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients*. Journal of Affective Disorders. 2010. doi: 10.1016/j.jad.2009.12.004.
- [165] Schouws S.N.T.M, Zoeteman J.B, Comijs H.C, Stek M.L, Beekman A.T.F. *Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder*. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2007; 22: 856-861.
- [166] Schrauwen E, Ghaemi S.N. *Galantamine treatment of cognitive impairment in bipolar disorder: four cases*. Bipolar Disorders. 2006; 8: 196-199.
- [167] Sentissi O, Navarro J.C, De Oliveira H, Gourion D, Bourdel M.C, Baylé F.J, Olié J.P, Poirier M.F. *Bipolar disorders and quality of life: the impact of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse in euthymic patients*. Psychiatry Research. 2008; 161: 36-42.

- [168] Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, Atbasoglu E.C. *Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate*. *Bipolar Disorders*. 2007; 9: 136-144.
- [169] Silva D, Santana I, Simoes de Couto F, Maroco J, Guerreiro M, Mendonça A. *Cognitive deficits in middle-aged and older adults with bipolar disorder and cognitive complaints: comparison with mild cognitive impairment*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009; 24: 624-631.
- [170] Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes A.B, Hansen C.F, Jonsdottir H, Ringen P.A, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen O.A. *Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction*. *Bipolar Disorders*. 2008 ; 10: 245-255.
- [171] Smith G.e, Rasmussen Jr K.G, Cullum C.M, Felmlee-Devine M.D, Petrides G, Rummans T.A, Husain M.M, Mueller M, Bernstein H.J, Knapp R.G, O'Connor M.K, Fink M, Sampson S, Bailine S.H, Kellner C.H. *A randomized controlled trial comparing the memory effects of continuation electroconvulsive therapy versus continuation pharmacotherapy: results from the consortium for research in ECT (CORE) study*. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71 (2): 185-193.
- [172] Soreca I, Frank E, Kupfer D. *The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis?* *Depression and Anxiety*. 2009; 26: 73-82.
- [173] Stanfield A.C, Moorhead T.W.J, Job D.E, McKirdy J, Sussmann J.E.D, Hall J, Giles S, Johnstone E.C, Lawrie S.M, McIntosh A.M. *Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder*. *Bipolar Disorders*. 2009; 11: 135-144.
- [174] Stip E, Boulay L. *Aspects cognitifs des troubles bipolaires*. *L'Encéphale*. 2005; 31 : 25-32, cahier 2.
- [175] Stip E, Dufresne J., Lussier I., Yatham L. *A double blind, placebo controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning*. *Journal of Affective Disorders*. 2000; 60: 147-157.
- [176] Subramaniam H, Dennis M.S, Byrne E.J. *The role of vascular risk factor in late onset bipolar disorder*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007; 22: 733-737.
- [177] Suominen K, mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, Isometsä E. *Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking*. *Bipolar Disorders*. 2007; 9: 698-705.
- [178] Swann A.C, Lijffijt M, Lane S.D, Steinberg J.L, Moeller F.G. *Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition*. *Journal of Affective Disorders*. 2009; 116: 30-36.

- [179] Sweeney J.A, Kmiee J.A, Kupfer D.J. *Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery*. Biological Psychiatry. 2000; 48: 674-6685.
- [180] Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Leal-Cercos C, Gomez-Beneyto M. *Specific executive/attentionam deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis*. Journal of Psychiatric Research. 2003; 37: 479-486.
- [181] Takeshi Tarao, Hideki Nakano, Yoshiaki Inoue, Tatsuya Okamoto, Jun Nakamura, Noboru Iwata. *Lithium and dementia: A preliminary study*. Progress In Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.2006; 30: 1125-1128.
- [182] Tamashiro J.H, Zung S, Zanetti M.V, Campi de Castro C, Vallada H, Bussato G.F, Alves T.C.T.F. *Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder*. Bipolar Disorders. 2008; 10: 765-775.
- [183] Thomas-Anterion C, Cadet L, Barbeau E, Lebrun-Givois C, Dorey J.M. *L'apport du test de mémoire de reconnaissance visuelle DMS-48 dans la maladie bipolaire vieillissante*. Neurologie Psychiatrie Gériatrie. 2006 ; 6 (32) : 35-40.
- [184] Thompson J.M, Gray J.M, Hughes J.H, Watson S, Young A.H, Ferrier I.N. *Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients*. Bipolar Disorders. 2007; 9: 478-489.
- [185] Thompson J.M, Gallagher P, Hughes J.H, Watson S, Gray J.M, Ferrier I.N, Young A.H. *Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder*. British Journal of Psychiatry. 2005; 186: 32-40.
- [186] Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea J.M, Salamero M, Vieta E. *Cognitive impairment in bipolar II disorder*. British Journal of Psychiatry. 2006 ; 189 : 254-259.
- [187] Trivedi J.K, Goel D, Sharma S, Singh A.P, Sinha P.K, Tandon R. *Cognitive functions in stable schizophrenia and euthymic state of bipolar disorder*. Indian Journal of Medical Research. 2007; 106: 433-439.
- [188] Tsai S-Y, Lee H-C, Chen C-C, Huang Y-L. *Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder*. Bipolar Disorders. 2007; 9: 868-875.
- [189] Van Den Bulke D, Henry C. *Intérêt de l'analyse du temperament chez les sujets bipolaires*. L'Encéphale. 2005; 31: 207-211.
- [190] Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D.C, Wilkins J, Dixon W. *Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study*. Archives of General Psychiatry. 1998; 55: 41-46.
- [191] Weinstock L.M, Miller I.W. *Functionnal impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder*. Bipolar Disorders. 2008; 10: 437-442.

- [192] Videira Dias V, Brissos S, Frey B.N, Andreazza A.C, Cardoso C, Kapczinski F. *Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder*. Bipolar Disorders. 2009; 11: 663-671.
- [193] Videira Dias V, Brissos S, Cardoso C, Andreazza A.C, Kapczinski F. *Serum homocysteine levels and cognitive functioning in euthymic bipolar patients*. Journal of Affective Disorders. 2009; 113: 285-290.
- [194] Whalley H.C, McKirdy J, Romaniuk L, Sussmann J, Johnstone E.C, Wan H.I, McIntosh A.M, Lawrie S.M, Hall J. *Functional imaging of emotional memory in bipolar disorder and schizophrenia*. Bipolar Disorders. 2009; 11: 840-856.
- [195] Williams J.M.G, Alatiq Y, Crane C, Barnhofer T, Fennell M.J.V, Duggan D.S, Hepburn S, Goodwin G.M. *Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning*. Journal of Affective Disorders. 2008; 107: 275-279.
- [196] Wingo A.P, Harvey P.D, Baldessarini R.J. *Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications*. Bipolar Disorders. 2009; 11: 113-125.
- [197] Wolf T, Müller-Oerlinghausen B. *The influence of successful prophylactic drug treatment on cognitive dysfunction in bipolar disorders*. Bipolar Disorders. 2002; 4: 263-270.
- [198] Woolley J.D, Wilson M.R, Hung E, Gorno-Tempini M.L, Miller B.L, Shim J. *Frontotemporal Dementia and Mania*. American Journal of Psychiatry. Clinical Case Conference. 2007; 164:12: 1811-1817.
- [199] Yatham L.N, Torres I.J, Malhi G.S, Frangou S, Glahn D.C, Bearden C.E, Burdick K.E, Martinez-Aran A, Dittman S, Goldberg J.F, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa K.N.R. *The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)*. Bipolar Disorders. 2010; 12: 351-363.
- [200] Young A.H, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen B.M, Ferrier I.N. *Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder*. Neuropsychopharmacology. 2004; 29:1538-1545.
- [201] Young R.C, Murphy C.F, Heo M, Schulberg H.C, Alexopoulos G.S. *Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: Literature review and findings in manic patients*. Journal of Affective Disorders. 2006; 92: 125-131.
- [202] Yuichiro Watanabe, Toshiki Shiori, Hideki Kuwabara, Toshiyuki Someya. *Mania after vascular dementia in a patient with bipolar II disorder*. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2006; 60: 117-118.

NOM : AUGY PRENOM : Jennyfer

Titre de Thèse :

Enjeux cliniques et évolutifs des troubles bipolaires. A partir d'une étude clinique sur l'évaluation cognitive de patients bipolaires vieillissants

RESUME

Avec le vieillissement de la population, un nouveau regard clinique s'est porté sur les troubles bipolaires du sujet âgé avec, notamment, l'émergence d'un profil cognitif évolutif spécifique des troubles bipolaires. Cette atteinte cognitive a des conséquences sur la qualité de vie et l'autonomie du patient. L'enjeu réside désormais dans son dépistage. La similarité des profils cognitifs, des patients bipolaires et schizophrènes âgés, laisse envisager l'adaptation d'échelles d'évaluation cognitive, spécifiques aux patients schizophrènes, aux patients bipolaires âgés. De la même façon, la prévention des troubles cognitifs des patients bipolaires vieillissants pourrait bénéficier de ce continuum dimensionnel entre les troubles bipolaires et la schizophrénie.

MOTS-CLES

Troubles bipolaires, troubles cognitifs, sujet âgé, dépistage, *BACS*, prévention.