



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Les troubles bipolaires du sujet âgé : approches théoriques et pratiques  
des troubles cognitifs**

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2014 à 14h  
au Pôle Formation

**Par Adèle FORZAN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre THOMAS**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Jean-Paul DURAND**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

*« Conscience signifie d'abord mémoire. La mémoire peut manquer d'ampleur ; elle peut n'embrasser qu'une faible partie du passé ; elle peut ne retenir que ce qui vient d'arriver ; mais la mémoire est là, ou bien alors la conscience n'y est pas. Une conscience qui ne conserverait rien de son passé, qui s'oublierait sans cesse elle-même, périrait et renaîtrait à chaque instant. »*

*BERGSON, L'énergie spirituelle, éd. Alcan, p. 5-6*

*« Je n'ai jamais eu peur de la vieillesse car la vie m'a donné l'opportunité de rencontrer des vieux formidables. »*

*Histoires d'ici et d'ailleurs (2011). Luis Sepulveda*

---

## Liste des abréviations

AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens	IADL	Instrumental Activities Daily Living
APOE	apolipoprotéine E	IEC	Inhibiteur Enzyme Conversion
AVQ	activités de la vie quotidienne	IPSRT	Interpersonal and Social Rhythm Therapy
BEC	Batterie Evaluation Cognitive	IRM	Imagerie Résonance Magnétique
BED	Binge Eating Disorder	IRSNa	Inhibiteur Sélectif Recapture Sérotonine Noradrénaline
BP	bipolaire	ISRS	Inhibiteur Sélectif Recapture Sérotonine
BREF	Batterie Rapide d'Évaluation Frontale	MA	maladie d'Alzheimer
CBSST	Cognitive Behavioral Social Skills Training	MATRICS	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
CDT	clock drawing test	MCCB	MATRICS Consensus Cognitive Battery
CLIC	Centre Local d'Information et de Coordination	MDQ	Mood Disorder Questionnaire
CMP	Centre medico psychologique	MMSE	Mini Mental State Examination
COBRA	Cognitive complaints in Bipolar disorder Rating Assessment	MoCA	Montreal Cognitive Assessment
CVLT	California Verbal Learning Test	NESARC	National Epidemiology Survey of Alcohol and Related Conditions
DFT	démence fronto-temporale	NPI	Neuropsychiatric inventory
DFT	démence fronto-temporale	PMD	psychose maniaco dépressive
DRS	Dementia Rating Scale	rTMS	Transcranial magnetic stimulation
DTA	démence de type Alzheimer	SCPD	symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
ECT	ElectroconvulsoThérapie	TB	Trouble Bipolaire
EDF	échelle de dysfonctionnement frontal	TDM	tomodensitométrie
EHPAD	établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes	TMT	Trail Making Test
FAB	Frontal Assessment Battery	TOC	trouble Obsessionnel Compulsif
FACE	Facilitation des Ajustements Cognitifs et Emotionnels	ToM	Théorie de l'esprit
FAST	Functional Adaptation Skills Training	VLT	Rey Verbal Learning Task
FFT	Familial Focused Therapy	WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
HOPES	Helping Older People Experience Success	WCST	Wisconsin card sorting test

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 : LA MALADIE BIPOLAIRE ET L'EFFET DU VIEILLISSEMENT .....</b>	<b>3</b>
<b>1 CONSIDERATIONS HISTORIQUES ET ACTUELLES SUR LES TROUBLES BIPOLAIRES .....</b>	<b>3</b>
1.1 De la Psychose maniaco-dépressive au trouble bipolaire dans le DSM5.....	3
1.1.1 Des origines à 1850 .....	3
1.1.2 Les premiers auteurs français .....	3
1.1.3 Les précurseurs de Kraepelin au XIXème siècle.....	4
1.1.4 L'apport sémiologique de Kraepelin .....	5
1.1.5 De la psychose maniaco-dépressive au trouble bipolaire .....	7
1.1.6 Le trouble bipolaire dans les classifications actuelles : approche catégorielle .....	7
1.1.7 Les troubles bipolaires dans le DSM5.....	13
1.2 Le « modèle unitaire kraepelinien » réintégré dans la nosographie actuelle du spectre bipolaire ? .....	13
<b>2 PROBLEMES CAUSES PAR LA MALADIE BIPOLAIRE .....</b>	<b>17</b>
2.1 Morbidité .....	17
2.1.1 Dans la population générale.....	17
2.1.2 Dans la population clinique .....	17
2.1.3 Sexe des patients.....	18
2.2 Mortalité .....	18
2.2.1 Par suicides.....	18
2.2.2 Hors suicides.....	19
2.3 Comorbidités .....	20

2.3.1	Somatiques .....	20
2.3.2	Psychiatriques .....	21
2.4	Difficulté à repérer une maladie bipolaire et les conséquences intercritiques de ses symptômes.....	24
2.4.1	Le problème du repérage diagnostique.....	24
2.4.2	Une pathologie inter critique néfaste .....	26
<b>3</b>	<b>IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR LA MALADIE BIPOLAIRE.....</b>	<b>27</b>
3.1	Vieillissement et santé mentale .....	27
3.1.1	Vieillissement de la population .....	27
3.1.2	Notion de vieillissement .....	27
3.1.3	Des données imprécises quant à la santé mentale des personnes âgées en France .....	28
3.2	Evolution du trouble bipolaire avec l'âge .....	29
3.2.1	Epidémiologie.....	29
3.2.2	La question de l'âge : l'âge de début des troubles comme « symptôme candidat » .....	32
3.2.3	Présentation clinique chez le patient âgé .....	34
3.2.4	Comorbidités addictives et médicales chez le sujet âgé .....	37
3.2.5	Evolution clinique chez le sujet âgé .....	39
3.2.6	Trouble bipolaire à début précoce.....	40
3.2.7	Trouble bipolaire à début tardif et Concept de Manie secondaire .....	42
<b>PARTIE 2 : LES TROUBLES COGNITIFS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES</b>		<b>45</b>
<b>1</b>	<b>TROUBLES COGNITIFS DU SUJET BIPOLAIRE INDEPENDAMMENT DE L'AGE .....</b>	<b>45</b>
1.1	Les fonctions cognitives et les tests permettant de les explorer.....	45
1.1.1	Les fonctions cognitives .....	45

1.1.2	Dépistage des troubles cognitifs et Bilan neuropsychologique.....	48
1.1.3	Les tests plus spécifiques aux troubles bipolaires.....	51
1.2	Les troubles cognitifs présents dans le trouble bipolaire tout âge confondu	52
1.2.1	Selon le type de fonction cognitive.....	52
1.2.2	Les troubles cognitifs varient selon les caractéristiques du trouble bipolaire .....	59
1.2.3	Biais de confusion possibles : .....	64
<b>2</b>	<b>HYPOTHESES NEUROBIOLOGIQUES DES TROUBLES COGNITIFS DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE.....</b>	<b>71</b>
2.1	Hypothèse neurodéveloppementale et endophénotypes cognitifs .....	71
2.1.1	Des troubles cognitifs partagés avec la psychose : vers un aspect dimensionnel de la psychose? .....	73
2.2	Hypothèse neurotoxique ou de neuroprogression des troubles bipolaires .	74
<b>3</b>	<b>TROUBLES COGNITIFS DU SUJET AGE ET LIENS AVEC LA DEMENCE</b>	<b>76</b>
3.1	Le vieillissement cognitif normal.....	76
3.2	Les troubles cognitifs dans la bipolarité du sujet âgé .....	77
3.2.1	Bipolaires âgés/jeunes .....	78
3.2.2	Bipolaires âgés/unipolaires âgés :.....	78
3.2.3	Etudes de patients bipolaires âgés symptomatiques : .....	79
3.2.4	Etudes de patients bipolaires âgés euthymiques : .....	81
3.2.5	Etudes longitudinales de patients:.....	86
3.2.6	Autres hypothèses pour les troubles cognitifs chez les bipolaires âgés :	91
3.2.7	Effet de l'âge du début des troubles bipolaires sur la cognition ?.....	92

<b>4 LIENS ENTRE LES TROUBLES BIPOLAIRES DU SUJET AGE ET LES PRINCIPALES DEMENCES.....</b>	<b>95</b>
4.1 Les troubles bipolaires, facteurs de risque de démence ? .....	95
4.2 Les principales démences : aspects neuropsychologiques et psychiatriques 100	
4.3 La dépression unipolaire un facteur de risque ou un prodrome de maladie d'Azheimer, extrapolable aux troubles bipolaires? .....	109
4.4 Une plus grande proximité clinique entre les troubles bipolaires et les démences fronto-temporales (variantes comportementales).....	111
4.5 Evolution vers une démence vésanique ?.....	115
4.5.1 Evolution vers une forme particulière de démence fronto-temporale? 116	
4.5.2 Un profil neurocognitif proche de celui de la démence fronto-temporale: démence vésanique ?.....	117
4.6 Trouble bipolaire type VI ? .....	120

***PARTIE 3 : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE : PRENDRE EN CHARGE LE  
PATIENT BIPOLAIRE AGE ET SES TROUBLES COGNITIFS ..... 123***

<b>1 PRONOSTIC DES PATIENTS BIPOLAIRES AGE ET POIDS FONCTIONNEL DES TROUBLES COGNITIFS .....</b>	<b>123</b>
<b>2 LES TROUBLES COGNITIFS DU SUJET AGE BIPOLAIRE EN PRATIQUE COURANTE : A PROPOS DE DEUX CAS CLINIQUES.....</b>	<b>125</b>
2.1 Les troubles bipolaires du sujet vieillissant : limiter la morbidité et évaluer les troubles cognitifs.....	125
2.2 Les troubles bipolaires tardifs : le diagnostic différentiel démentiel au cœur du problème. ....	135



### **3 DIMINUER LE HANDICAP : PRENDRE EN CHARGE LA MALADIE**

#### **BIPOLAIRE ET LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES CHEZ LA PERSONNE**

#### **AGEE..... 148**

##### 3.1 Quelle conduite à tenir devant des troubles bipolaires chez le sujet âgé ?

148

##### 3.1.1 Eliminer une confusion..... 148

##### 3.1.2 Le dépistage des troubles cognitifs : deux approches différentes selon l'âge de début des troubles..... 149

##### 3.1.3 La consultation mémoire, le bilan cognitif et la place du neuropsychologue..... 152

##### 3.2 Traiter la maladie bipolaire du sujet âgé en tenant compte des troubles cognitifs ..... 156

##### 3.2.1 Un traitement médicamenteux tenant compte des troubles cognitifs et des comorbidités médicales..... 156

##### 3.2.2 la psychoéducation, la thérapie cognitivo-comportementale à adapter aux personnes âgées..... 167

##### 3.2.3 Une thérapie visant les troubles cognitifs ?..... 171

##### 3.2.4 Quelles perspectives à l'avenir pour améliorer les fonctions cognitives des patients bipolaires ? ..... 173

##### 3.3 Une prise en charge globale ..... 176

##### 3.3.1 Traiter les comorbidités..... 176

##### 3.3.2 Prise en charge sociale..... 177

#### **CONCLUSION ..... 180**

#### **ANNEXES..... 186**

#### **BIBLIOGRAPHIE ..... 188**

## **INTRODUCTION**

L'instabilité de l'humeur dans sa variabilité, sa récurrence et ses conséquences sur l'activité et les comportements des sujets fondent la pathologie psychiatrique dénommée les troubles bipolaires.

Ce sont des troubles fréquents, chroniques et invalidants pour les sujets qui en sont atteints. Par leur impact sur la qualité de vie des patients et leurs proches, ils génèrent des handicaps lourds et grèvent toutes les sphères de la vie du sujet, en particulier son statut personnel et familial, son insertion socioprofessionnelle et plus globalement son inclusion sociale.

Parallèlement, l'émergence dans nos sociétés occidentales du vieillissement de la population est un des grands enjeux des politiques de santé publique tant dans la dimension sanitaire que dans la prise en compte du maintien de l'autonomie et de la compensation de son corollaire qu'est la dépendance des personnes vieillissantes.

A l'aune de ces constats, l'amélioration de nos connaissances médicales sur les pathologies bipolaires, les progrès de la médecine gériatrique en particulier dans le domaine des démences et surtout l'apport des sciences neurocognitives nous confrontent à la complexité de la prise en charge de ces patients vieillissants et nous questionnent en particulier quant à la naissance d'un nouveau paradigme dans les soins des patients âgés souffrant de troubles bipolaires.

Notre travail se propose de tenter de dégager quelques pistes de réflexions à la lumière des données actuelles existantes. Il se décline en 3 parties :

Dans la première partie, au travers d'une revue de la littérature et au décours d'un rappel historique depuis la psychose maniaco-dépressive jusqu'au DSM 5, nous

évoquons les conséquences en termes de santé des troubles bipolaires et l'impact du vieillissement sur ces troubles.

Dans la deuxième partie, nous portons un intérêt tout particulier aux connaissances actuelles dans le repérage et l'évaluation des troubles cognitifs tant dans les troubles bipolaires que chez les patients âgés, en recherchant les liens avec les tableaux démentiels.

Dans la troisième partie, au travers de deux situations cliniques, nous nous questionnons sur notre pratique pour une prise en charge adéquate de ces patients tant en termes de santé qu'en termes de prise en compte de leur handicap cognitif.

# **PARTIE 1 : LA MALADIE BIPOLAIRE ET L'EFFET DU VIEILLISSEMENT**

## **1 CONSIDERATIONS HISTORIQUES ET ACTUELLES SUR LES TROUBLES BIPOLAIRES**

### **1.1 De la Psychose maniaco-dépressive au trouble bipolaire dans le DSM5 (1-4)**

De l'antiquité au 19<sup>ème</sup> siècle (1850) les médecins ont reconnu dans l'alternance entre manie et mélancolie un type morbide particulier et lui ont donné un nom.

#### **1.1.1 Des origines à 1850**

L'histoire des tentatives de catégorisation des troubles mentaux remonte à l'antiquité, période au cours de laquelle furent posées les fondations de la pensée médicale occidentale. Au 1er siècle Arétée de Cappadoce fait de la mélancolie un premier degré de la manie et met en évidence la succession possible de ces deux états. Mais ces premières nosographies étaient plus souvent une collection de réflexions et d'observations qu'une articulation conceptuelle et les troubles mentaux n'y tenaient qu'une place modeste. Durant le moyen âge et le siècle des lumières, les termes de mélancolie et manie apparaissent dans les courants artistiques, philosophiques. En médecine, Willis (1622-1675) observe pour la première fois, la succession répétée des deux états manie et mélancolie.

#### **1.1.2 Les premiers auteurs français**

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, avec l'arrivée des aliénistes la classification des maladies se fonde sur une description clinique méthodique. Au début du XIX<sup>e</sup> siècle Philippe Pinel et à sa suite Esquirol considèrent la folie (alors connue sous l'appellation d'aliénation mentale) en termes de maladie unique, dans laquelle sont décrites

plusieurs entités cliniques : la manie, la mélancolie (scindée par Esquirol en monomanie et lypémanie), démence et idiotisme (idiotie et imbécillité, selon Esquirol). La manie, alors considérée comme un délire général, peut évoluer vers la mélancolie, un délire partiel triste. Pinel comme Esquirol considéreront manie et mélancolie comme des espèces parfaitement distinctes et autonomes.

### **1.1.3 Les précurseurs de Kraepelin au XIXème siècle**

Dès lors, nombre de tableaux nosographiques des maladies mentales seront proposés, avec une richesse grandissante au cours du XIXème siècle.

Baillarger en 1854 définit « la folie à double forme » comme « un genre de folie caractérisé par deux périodes régulières, l'une de dépression, l'autre d'excitation ».

Dans la « folie circulaire » J.P. Falret décrit une « alternative régulière de la manie et de la mélancolie », qui « se succèdent le plus souvent pendant toute la vie », et non plus isolées dans l'existence du sujet.

A la suite de son père, Jules Falret (1824-1902) décrit la folie à formes alternes, dans laquelle il distingue des formes à courtes périodes et des formes à longues périodes en fonction de la durée de l'intervalle libre.

En 1890, Magnan définit enfin la folie intermittente, « espèce pathologique se traduisant par la répétition d'accès maniaques ou mélancoliques, isolés ou combinés de diverses manières, mais présentant toujours une évolution, une marche et des caractères généraux communs ».

Chacun de ces termes, réunissant au sein d'une même entité nosographique deux états cliniques distincts et séparés dans le temps, sont probablement à l'origine d'une

vision moderne des troubles mentaux, qui vise à distinguer les maladies mentales sur la base de leurs caractéristiques évolutives.

#### **1.1.4 L'apport sémiologique de Kraepelin**

En 1899 puis en 1907 Kraepelin dans son second traité, va assembler toutes les différentes formes de psychoses décrites sous les qualificatifs : d'intermittentes, circulaires, cycliques, à double forme, alternes, périodiques, en une affection unique : *la folie maniaco-dépressive*.

Pour Kraepelin, ce qui fait l'unité d'une maladie, c'est son évolution, plus précisément l'évolution et les conséquences du processus qui est à sa base. Il opposera alors la « folie maniaco-dépressive », du fait de processus différents sous-jacents, à la « dementia praecox » (future schizophrénie). Tout état pathologique endogène qui aboutit à un état de « Verblödung », autrement dit à un état démentiel que l'on qualifierait de déficitaire actuellement est qualifié de démence précoce. La folie maniaco-dépressive se distingue de la démence précoce, puisque elle est considérée comme une alternance de troubles relevant de l'inhibition ou de l'excitation des fonctions mentales. « Les attaques de la folie maniaco-dépressive [...] ne conduisent jamais à une démence profonde, même quand elles continuent toute la vie sans interruption ». Les rechutes successives de la folie maniaco-dépressive peuvent amener le patient à un état « terminal déficitaire c'est-à-dire asilaire », autrement dit à une nécessité d'institutionnalisation.

Par ailleurs, Kraepelin considère la folie maniaco-dépressive comme endogène, constitutionnelle dont l'évolutivité serait peu influencée par les facteurs psychologiques et environnementaux. La séquence et la durée des cycles, la durée et la place de l'intervalle libre, la polarité des accès ne modifient pas le diagnostic mais en déterminent les aspects cliniques.

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 des dépressions spécifiques des personnes âgées qu'il qualifie de mélancolie d'involution, qu'il exclut de la folie maniaco-dépressive dans son sixième traité pour finalement l'intégrer à dans son 8<sup>ème</sup> traité entre 1909 et 1915. Kraepelin mentionnait en 1899: « Un certain nombre de dépressions au cours d'involution de la vieillesse n'aboutissent pas à la guérison mais conduisent à la démence et n'ont pas le pronostic généralement favorable des maladies maniaco-dépressives »(5).

La séparation des deux principales psychoses kraepeliniennes n'était pas un article de foi intangible. Diverses formes de troubles de l'humeur avaient été retranchées en 1913 de la folie maniaco-dépressive pour se rattacher à la démence précoce : la démence dépressive simple, la démence dépressive délirante, la démence agitée circulaire, maniaque ou périodique. Kraepelin y note « il est évident que nous ne pouvons pas distinguer de manière satisfaisante ces deux maladies » (la démence précoce et la folie maniaque-dépressive).

Enfin, Kraepelin va distinguer quatre formes cliniques. Outre les états maniaques et les états dépressifs, il isole l'état mixte et les « Grundzustände », les « états fondamentaux ». L'état mixte est un état où s'associent dans un même accès des symptômes de type mélancolique et maniaque. Quant aux états fondamentaux, ils sont considérés comme des premiers degrés de la folie maniaco-dépressive et comme une base favorable au développement ultérieur de troubles maniaco-dépressifs.

### **1.1.5 De la psychose maniaco-dépressive au trouble bipolaire**

Au début du XXème siècle Demy et Camus reprennent l'ensemble des travaux de Kraepelin et introduisent en 1907, le terme de « *psychose maniaco-dépressive* ». Ce terme comporte seulement 3 groupes d'éléments reliés entre eux, par de nombreuses formes intermédiaires : des états maniaques, des états dépressifs et des états mixtes.

Dans les années d'après guerre, Kleist, Angst et Perris en Europe ainsi que Winokur aux Etats-Unis critiquent la conception unitaire kraepelinienne laquelle inclut dans la maladie maniaco-dépressive les patients qui n'ont jamais présenté de périodes d'excitation. Ces auteurs séparent le groupe des « monopolaires », désignés ultérieurement sous le terme « unipolaires », du groupe des « bipolaires ».

L'école américaine, au travers du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) tient compte de cette distinction. Dans la version III du DSM en 1980, les troubles affectifs sont partagés en deux catégories : la psychose maniaco-dépressive bipolaire d'une part et la psychose maniaco-dépressive unipolaire d'autre part. Ces deux entités seront dénommées respectivement trouble bipolaire et dépressions récurrentes dans les versions suivantes du DSM. Les modifications successives ont porté essentiellement sur la réorganisation des catégories diagnostiques et de leurs critères, mais celles représentatives des troubles affectifs sont restées largement stables.

### **1.1.6 Le trouble bipolaire dans les classifications actuelles : approche catégorielle**

Le concept unitaire de psychose maniaco-dépressive kraepelinien est définitivement abandonné. Les classifications actuelles du DSM IV et de la CIM 10 ne font place qu'au concept de trouble bipolaire.



De façon générale pour ce qui concerne les troubles affectifs tels que définis actuellement dans le DSM, la définition des troubles bipolaires repose, après avoir exclu les diagnostics différentiels, sur la présence d'épisodes thymiques dont il est possible de spécifier, outre la sémiologie, le degré de sévérité et l'évolution dans le temps.

Quatre formes plurielles du trouble bipolaire sont ainsi retenues :

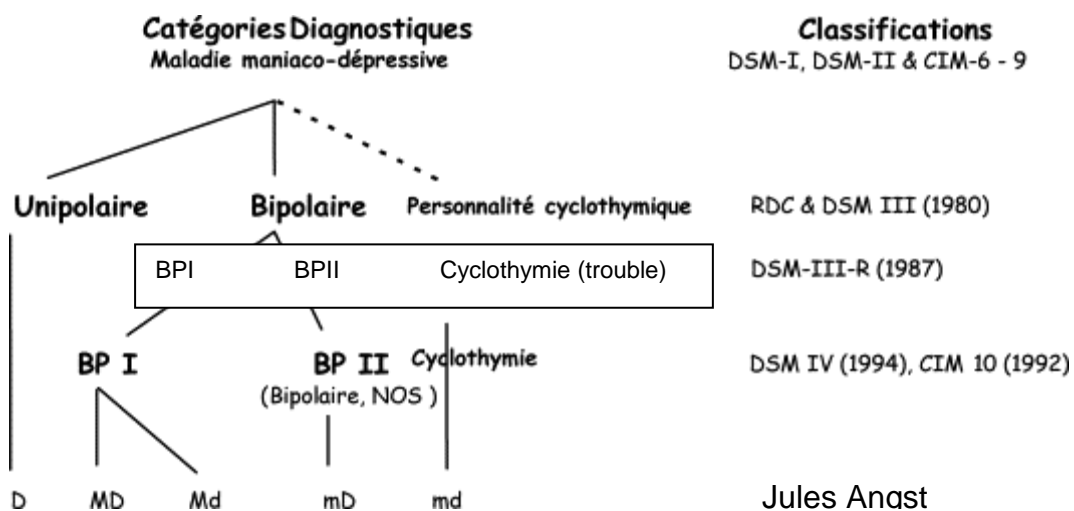
- le trouble bipolaire I caractérisé par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes habituellement accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs
- le trouble bipolaire II qui comporte un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés par au moins un épisode hypomaniaque
- le trouble cyclothymique qui comprend : de nombreuses périodes d'hypomanie ne répondant pas aux critères d'un épisode maniaque et de nombreuses périodes dépressives ne remplissant pas les critères d'un épisode dépressif majeur pendant une période d'au moins deux ans.
- le trouble bipolaire non spécifié est, à la vérité, une catégorie résiduelle dans laquelle figurent des tableaux qui peuvent sembler hétérogènes : une alternance très rapide, sur quelques jours, de symptômes maniaques et dépressifs qui ne remplissent pas les critères de durée minimale d'épisode. Enfin le trouble bipolaire non spécifié est une catégorie résiduelle destinée à pouvoir coder des troubles comportant des caractéristiques bipolaires mais ne répondant pas aux critères des troubles précédents.

Diverses spécifications peuvent s'appliquer à l'épisode le plus récent. Toutes s'appliquent à l'épisode dépressif majeur. Celles-ci concernent la sévérité (avec

en particulier la présence ou non de caractéristiques psychotiques), la chronicité (épisode supérieur ou égal à deux ans), la présence de caractéristiques catatoniques, mélancoliques (avec notamment une absence de réactivité aux stimuli agréables, une qualité particulière de l'humeur et une aggravation matinale, agitation ou ralentissement psychomoteur, culpabilité excessive ou inappropriée, anorexie et perte de poids excessive) et atypiques (réactivité de l'humeur, prise de poids, hypersomnie, sensibilité au rejet), ainsi que l'existence d'un début en post- partum. Aucune ne s'applique à l'épisode hypomaniaque. Pour ce qui concerne l'évolution des épisodes récurrents, la spécification de l'évolution longitudinale (avec ou sans guérison entre les épisodes) s'applique à tous les épisodes des troubles bipolaires ; la spécification de caractère saisonnier (relation entre la survenue de l'épisode et une période particulière de l'année) concerne les épisodes dépressifs majeurs des troubles bipolaires I et II; enfin, la spécification des cycles rapides (survenue d'au moins quatre épisodes thymiques au cours des douze mois précédents) s'applique à tous les épisodes des troubles bipolaires I et II. Le sous-groupe dit à cycles rapides défini depuis 1974 a été étudié principalement dans le cadre de la recherche d'indices prédictifs de réponse au traitement. Il présente ainsi classiquement une moins bonne réponse à la lithiothérapie et sa prévalence est plus importante chez les femmes.

La CIM-10 (Organisation mondiale de la santé, 1993) est caractérisée par l'existence d'une catégorie diagnostique dominante : le trouble affectif bipolaire, sans distinction entre troubles bipolaires I et II. La cyclothymie, dont les auteurs reconnaissent pourtant qu'elle se rencontre fréquemment dans la famille de sujets ayant un trouble affectif bipolaire et qu'elle puisse faire le lit de ce dernier, est rangée dans la rubrique des troubles de l'humeur persistants et non pas dans celle du trouble (affectif)

bipolaire. En outre, les critères diagnostiques servant à définir les épisodes thymiques diffèrent d'avec ceux utilisés dans le DSM-IV-TR. En particulier, l'hypomanie recouvre un ensemble symptomatique quelque peu différent et comporte la notion d'une interférence avec le fonctionnement personnel. De fait, l'hypomanie de la CIM-10 semble plus proche de la manie légère du DSM-IV-TR que de la catégorie homonyme au sein de ce dernier.



**FIGURE I : L'évolution de la distinction bipolaire-unipolaire (4,6)**

D : dépression majeure d : dépression mineure M : manie m : hypomanie

Selon le DSM IV et CIM10 :

Les troubles de l'humeur de l'adulte dans le DSM IV

- Troubles Bipolaires

- Troubles bipolaires de type I
- Troubles bipolaires de type II
- Troubles cyclothymiques
- Troubles bipolaires non spécifiés
- Cycle ultrarapide
- Épisodes hypomaniaques récurrents
- Un épisode surajouté à un trouble psychotique
- Trouble BP dont le caractère primaire n'a pu être établi
- Les autres troubles de l'humeur
- Troubles dus à une affection médicale
- Troubles induits par une substance (stimulants, stéroïdes,  
L-Dopa, antidépresseurs, sismothérapie, photothérapie...

#### Les troubles de l'humeur de l'adulte dans la CIM 10

- Troubles Bipolaires
  - Troubles bipolaires
  - Autres troubles bipolaires (Épisodes maniaques récurrents, troubles bipolaires de type II)
  - Troubles bipolaires sans précision

- Les autres troubles de l'humeur

- Troubles de l'humeur persistants (cyclothymie, dysthymie, autres troubles de l'humeur persistants)

- Les autres troubles de l'humeur (épisode mixte, trouble dépressif récurrent bref)

Quant à la dernière version du DSM en version anglaise, le DSM5, il existe peu de changement quant à la classification catégorielle des troubles bipolaires :

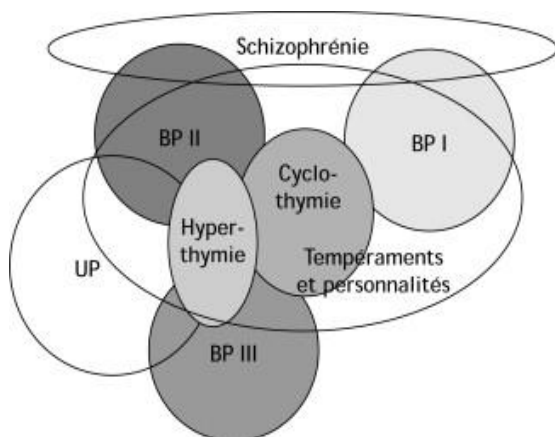
- dans les critères A de manie et hypomanie sont pris en compte des critères des changements de l'activité et de l'énergie au même titre que les changements d'humeur.
- L'épisode mixte dans le trouble bipolaire de type I qui exigeait que la personne réponde simultanément aux critères complets pour la manie et l'épisode dépressif majeur, a été supprimé. Au lieu de cela, un nouvel intitulé "avec des caractéristiques mixtes" a été ajouté ; Il peut être appliqué à des épisodes de manie ou d'hypomanie quand des éléments dépressifs sont présents. Il peut être également spécifié au trouble dépressif majeur, lorsque les caractéristiques de la manie / hypomanie sont présentes.
- Pour les troubles bipolaires non spécifiés, les patients ne rentrant pas dans la catégorie d'hypomanie en raison soit d'une durée insuffisante de 4 jours, soit en raison d'un nombre insuffisant de symptômes, appartiennent désormais à cette catégorie
- Il existe également une spécification anxieuse pour les patients avec trouble de l'humeur qui présentent des symptômes anxieux mais qui ne sont pas des critères diagnostiques du trouble bipolaire.

### 1.1.7 Les troubles bipolaires dans le DSM5

- Bipolar I Disorder
- Bipolar II Disorder
- Cyclothymic Disorder
- Substance/Medication-Induced Bipolar and Related Disorder
- Bipolar and Related Disorder Due to Another Medical Condition
- Other Specified Bipolar and Related Disorder
- Unspecified Bipolar and Related Disorder

### 1.2 Le « modèle unitaire kraepelinien » réintégré dans la nosographie actuelle du spectre bipolaire ? (1–3, 7, 8)

Le Spectre Bipolaire. *UP* pour unipolaire. *BP* pour bipolaire types I, II et III selon le DSM(1)



Dès le XIX<sup>e</sup> siècle, plusieurs auteurs avaient identifié des formes mineures des troubles bipolaires (hypomanie, Mendel 1881 ; dysthymie 1881 et hyperthymie et cyclothymie 1882, Kahlbaum).

Au XX<sup>e</sup> siècle, il faut attendre les travaux de Dunner (1976) pour isoler l'hypomanie et parler de trouble bipolaire II, validée dans la version révisée du DSMIII.

L'élargissement de la notion de bipolarité est due initialement à la description du trouble bipolaire de type II, puis à celles d'autres formes de bipolarité de moins en moins sévères, allant des formes psychotiques au sens classique du terme, jusqu'aux formes tempéramentales et pseudo-névrotiques (9). La notion de spectre des maladies de l'humeur regroupe l'ensemble des troubles avec variations de l'humeur. On décrit ainsi trois niveaux pathologiques dans le spectre des maladies de l'humeur : la pathologie majeure des épisodes thymiques francs (manie, dépression), les formes atténuées et prolongées (cyclothymie, dysthymie) et la pathologie « subsyndromique » de la personnalité ou « tempérament affectif »(7).

Klerman (1981) a été l'un des premiers à formuler l'hypothèse d'un spectre des troubles bipolaires. Il va ainsi distinguer six-sous-types (BP I à BP VI) : BP I manie (± dépression), BP II hypomanie (+ dépression), BP III hypomanie+symptômes dépressifs, BP IV manie ou hypomanie secondaire à la prise d'une substance ou à une maladie, BP V dépression avec histoire familiale de troubles bipolaires et BP VI manie monopolaire (ou sans dépression)

Outre l'intérêt de souligner la richesse des tableaux cliniques et de leurs caractéristiques évolutives, une telle typologie des troubles affectifs permet de représenter les troubles affectifs sous la forme d'un continuum entre sous-types diagnostiques.

Angst reprend cette conception. Il fait l'hypothèse d'un continuum distinguant hypomanie (m), cyclothymie (md), manie (M), manie avec dépression légère (Md), manie avec dépression majeure (MD) et dépression majeure avec hypomanie (Dm).

Plus récemment (1999), la classification d'Akiskal et Pinto (10) repose sur l'existence de huit formes différentes de trouble bipolaire, allant des aspects les plus proches de troubles psychotiques aux formes évocatrices de troubles de la personnalité. Pour Akiskal, l'hypomanie représente un spectre de forme clinique selon qu'elle est classique et spontanée (critères DSM-IV), associée aux antidépresseurs (ou induite), faisant partie d'une instabilité émotionnelle persistante (cyclothymie) ou s'exprimant de manière pure et permanente (hyperthymie). Chacun de ses phénotypes est témoin d'un sous-type du spectre BP atténué.

<b>Tableau 4 - Évolution du spectre des troubles bipolaires (Akiskal et Pinto, 1999). (10)</b>	
Bipolaire I	Maladie maniaco-dépressive
Bipolaire I 1/2	Dépression+hypomanie prolongée
Bipolaire II	Dépression+épisodes hypomaniaques spontanés, clairement circonscrits.
Bipolaire II 1/2	Dépression+tempérament cyclothymique
Bipolaire III	Dépression+hypomanie survenant seulement en association avec un traitement par antidépresseur ou autre traitement somatique
Bipolaire III 1/2	Oscillations marquées de l'humeur dans le contexte d'un abus toxicomaniaque ou alcoolique
Bipolaire IV	Dépression+tempérament hyperthymique

La notion de spectre reflète un effort de réunification : après sa fragmentation en troubles unipolaires et bipolaires le concept de PMD est réintégré. Le spectre bipolaire devient une maladie, une maladie bipolaire dont on décrit différentes formes cliniques.

Ces propositions de classifications mettent l'accent sur la nécessité de rechercher activement des symptômes d'hypomanie qui sont la plupart du temps non repérés comme pathologiques par le patient. Ceci a été mis en évidence en recherchant spécifiquement des épisodes hypomaniaques dans l'histoire des patients, en



interrogeant spécifiquement l'entourage familial et en suivant régulièrement les patients (11). Ainsi pour tous ces auteurs la notion de trouble bipolaire doit être élargie en tenant compte des manifestations atténuées. La plupart de ces troubles sont en effet considérés à tort comme des troubles dépressifs récurrents. En conséquence, les différentes catégories de troubles ne justifieront pas les mêmes mesures thérapeutiques et ne présenteront pas les mêmes critères de gravité.

Nous ne pouvons citer Kraepelin sans évoquer le concept de tempérament.

Il écrivait « il faut étudier le tempérament car c'est en comprenant le tempérament qu'on va comprendre comment les épisodes surviennent ». Il base cette hypothèse sur l'observation de tempéraments spécifiques, décrits en période prémorbide et réapparaissant en période de rémission chez les sujets bipolaires, particulièrement présents chez leurs apparentés. Le concept a subi des variations au cours de l'histoire, notamment à travers les œuvres de Schneider, Kretschmer ou Sheldon, pour être repris par Akiskal et le courant néo-kraepelinien.

Reprenant les théories de Kraepelin sur « les états fondamentaux », Akiskal introduit la notion de tempérament et ouvre la voie à une *clinique des tempéraments*.

Le terme de tempérament désigne généralement les aspects génétiques ou constitutionnels de la personnalité, alors que celui de caractère fait référence aux attributs acquis au cours du développement au sein de la structure familiale. Selon Akiskal (12), les tempéraments sont la base biologique de la personnalité et seraient l'interface entre le génotype et l'expression clinique des premiers épisodes thymiques majeurs. Ils sont considérés comme étant non pathologiques puisqu'ils n'entraînent pas de handicap de fonctionnement majeur, ils se situent sur un continuum avec les troubles thymiques avérés.

Ces tempéraments, présents entre les épisodes, sont donc à considérer à la fois comme des facteurs prédictifs de survenue de troubles bipolaires, mais aussi comme des arguments pour la classification des troubles bipolaires. Ainsi, cette perspective d'un spectre élargi permet une plus grande finesse diagnostique tendant à démembrer l'hétérogénéité clinique des troubles.

## **2 PROBLEMES CAUSES PAR LA MALADIE BIPOLAIRE**

### **2.1 Morbidité**

Les taux de prévalence du trouble bipolaire varient selon la définition du cas et en fonction de la population étudiée.

#### **2.1.1 Dans la population générale**

Dans la population générale, selon les critères des différentes éditions du DSM, la prévalence à un an du Trouble Bipolaire (TB) se situe entre 0,1 et 1,7 % dans les études internationales (13). La prise en compte des formes mineures de ce trouble présente des taux plus élevés. Ainsi, pour Angst et al.(14) on retrouve des taux de 0.5% pour le TB I, 0.4% pour les TB II et 1.2% pour la cyclothymie et hypomanie selon les critères du DSM IV alors qu'avec l'application de leurs propres critères (Zurich hard criteria) ils obtiennent des taux respectivement de 0.5 % pour TB I et 5.3% pour TB II auxquels ils ajoutent 6.5% pour les autres formes atténuées.

#### **2.1.2 Dans la population clinique**

En France la prévalence du trouble bipolaire en service de médecine générale a été évaluée à l'aide du MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*) introduit par Hirschfeld. Le pourcentage obtenu est de 3,7 % dans la population des omnipraticiens (15).

D'après les données de l'étude TEMPPO (16), la prévalence, rapportée à la population française, des patients adultes ambulatoires consultant un psychiatre pour

des troubles bipolaires en 2009 a été estimée à 0,43 %. En ce rapportant à la prévalence dans la population générale, cette étude laisse à penser que seulement la moitié des personnes souffrant de troubles bipolaires est prise en charge par un psychiatre.

### **2.1.3 Sexe des patients**

Contrairement aux autres troubles de l'humeur où le sex-ratio est souvent en défaveur des femmes, il est de un pour les troubles bipolaires. Cependant, de nombreuses différences entre les hommes et les femmes présentant un trouble bipolaire sont observées : l'âge de début, le cours évolutif, la présentation clinique et la réponse au traitement. Le premier épisode maniaque et le premier épisode dépressif surviennent en moyenne trois à cinq ans plus tard chez les femmes que chez les hommes. Les femmes présentent plus d'épisodes dépressifs. Elles sont plus volontiers diagnostiquées comme ayant un trouble bipolaire de type II, et pâtissent d'un retard diagnostique. Elles se verraient d'ailleurs prescrire plus souvent que les hommes des antidépresseurs, connus pour aggraver le cours évolutif du trouble bipolaire (générateur d'épisodes mixtes et de cycles rapides)(17).

## **2.2 Mortalité**

Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé de l'année 2001 il y aurait globalement une perte de 8 à 10 ans d'espérance de vie pour les patients souffrant d'un trouble bipolaire (perte non quantifiée mais plus importante encore en l'absence de traitement) contre plus de 10 ans pour la schizophrénie (18).

### **2.2.1 Par suicides**

Parmi les troubles psychiatriques le risque suicidaire chez les patients bipolaires est des plus élevés. On pouvait estimer la prévalence du suicide des patients bipolaires à 5 % en 2007, contre 15% en 1990 selon Goodwin et al. (19). Ces chiffres sont

révisés à la baisse en raison de la meilleure prise en charge de ces patients et d'une évolution moins sévère de la maladie. Le risque reste néanmoins élevé jusqu'à 80 % des patients bipolaires présenteront au cours de leur existence un comportement suicidaire. Le risque de mortalité suicidaire en cas de trouble bipolaire est estimé à 15 fois supérieur que dans la population générale. Par ailleurs il existe un rapport significatif proche de 3 entre les tentatives de suicide et les morts par suicide, soit plus élevé que dans la population générale où ce rapport est plus proche de 10 tentatives pour une mort par suicide (20).

En ce qui concerne le *sex ratio*, il est proche de celui de la population générale pour les tendances au suicide (soit 1 homme pour 3 femmes). En revanche, il est de 1 pour les décès par suicide pour les patients bipolaires alors qu'il est de 3 hommes pour une femme dans la population générale.

### **2.2.2 Hors suicides**

Il convient d'ajouter à la mortalité suicidaire les décès par accident (les patients bipolaires en phase maniaque y sont plus exposés) ainsi que l'aggravation du pronostic d'autres maladies (en présence de comorbidité) et les accidents iatrogènes(13). Ainsi, dans leur revue de littérature portant sur 331 000 cas (dont 2500 patients bipolaires), Roshanaei-Moghddam et Katon (21) établissent que les patients maniaco-dépressifs ont une baisse significative de l'espérance de vie par rapport à la population générale principalement due à des affections cardiovasculaires (21). Une étude récente menée sur le système d'état civil danois a ainsi rapporté que l'espérance de vie était diminuée de 13,6 ans pour les hommes bipolaires et 12,1 ans pour les femmes bipolaire par rapport à celle de la population générale environnante (22). Nous reviendrons par la suite sur les comorbidités somatiques.

## **2.3 Comorbidités**

### **2.3.1 Somatiques**

L'existence d'une sur-morbidité et mortalité somatique dans les troubles bipolaires est de reconnaissance récente et a été longtemps négligée. Les problèmes somatiques des patients bipolaires induisent une mortalité plus élevée, selon les études, de 35 % à 50 % comparée à celle de la population générale. Celle-ci est également plus élevée pour les troubles bipolaires comparés aux troubles unipolaires (21,23).

Les comorbidités les plus fréquentes sont le syndrome métabolique, le surpoids, le diabète, l'hypertension artérielle, les endocrinopathies, en particulier les dysthyroïdies et les maladies cardiovasculaires. D'autres pathologies telles les troubles du sommeil, la migraine, les infections virales (virus de l'immunodéficience humaine et virus hépatite C), la sclérose en plaques ou l'asthme sont également plus fréquents et souvent méconnus. À cela s'ajoutent les effets iatrogènes des traitements psychotropes pris au long cours.

Au sein des pathologies somatiques co-occurentes, les désordres métaboliques et cardiovasculaires sont les plus fréquents et les plus délétères.

D'un point de vue épidémiologique, Roshanaei-Moghdam et Katon (21) déjà cités établissent que les patients maniaco-dépressifs ont une baisse significative de l'espérance de vie principalement due à des affections cardiovasculaires, par rapport à la population générale. Cette surmortalité existe indépendamment de la prescription des antipsychotiques, des antidépresseurs tricycliques ou du lithium. Les traitements ne jouent ici qu'un rôle aggravant dans la survenue d'un risque

cardiovasculaire (24). Les troubles cardio-vasculaires sont en corrélation avec la durée du trouble bipolaire, indépendamment de l'âge lors de l'évaluation.

En conséquence, les recommandations visant à dépister et assurer un suivi optimal des patients bipolaires des risques métaboliques et cardiovasculaires paraissent indispensables afin de réduire au maximum la morbidité, le handicap et la mortalité.

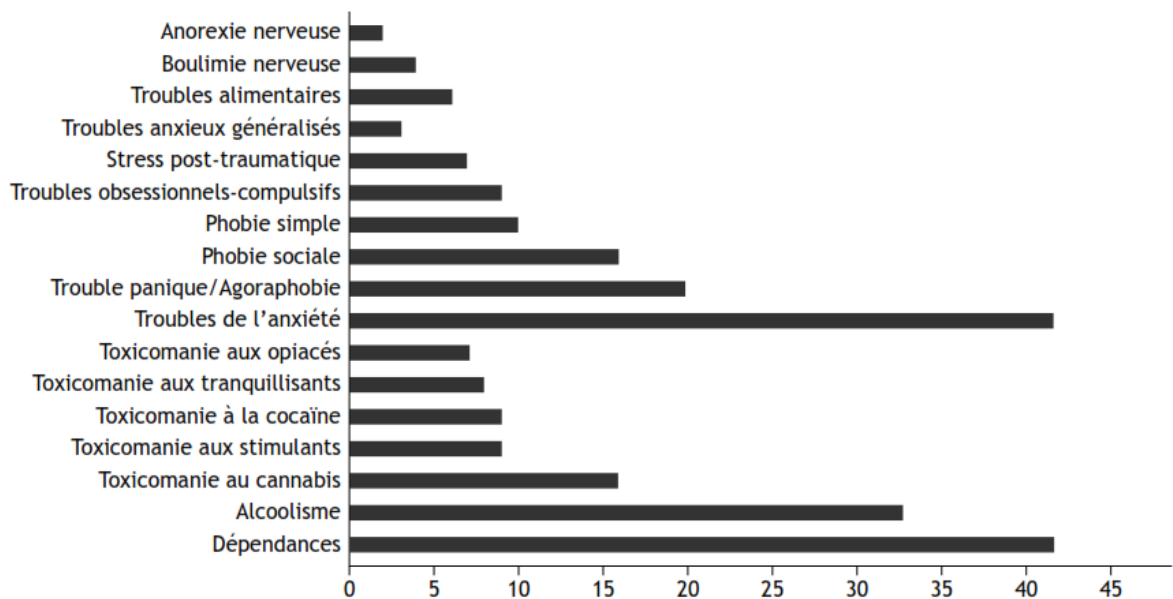
Il semble d'ailleurs que plusieurs mécanismes étiopathogéniques soient communs aux troubles bipolaires et aux troubles cardio-vasculaires (24). Leboyer et al. (25) proposent alors de considérer la maladie bipolaire comme une maladie de systèmes où les troubles psychiques au premier plan se trouveraient associés, à des désordres somatiques au second plan (endocrinien, vasculaire, immunitaire...)(25,26) .

Les comorbidités ne sont pas seulement somatiques pour les patients bipolaires, mais pour leur majorité elles sont psychiatriques.

### **2.3.2 Psychiatriques**

Une étude récente du réseau collaboratif de la Stanley Foundation, publiée en 2001, a examiné, aux États-Unis, la comorbidité des pathologies survenant au cours de la maladie bipolaire, chez des patients ambulatoires (27,28). Celle-ci révèle que 65 % des patients présenteront au moins une autre affection psychiatrique, 42 % deux affections et 24 % trois affections au cours de leur vie. Dans cette même étude, 33 % des patients présentaient une affection concourante actuelle, 13 % deux affections et 6 % trois affections comorbides simultanées. Les pathologies les plus fréquemment retrouvées sont : les troubles anxieux (42 % dans leur ensemble), l'abus de substances (42 % dans leur ensemble), en particulier l'alcool (33 %), la marijuana

(16 %), l'abus de cocaïne et de stimulants (9 %) et les sédatifs (8 %) ; enfin, les troubles des conduites alimentaires (6 %), en particulier la boulimie.



Abcisse : Pourcentage de comorbidités : comorbidités psychiatriques de l'axe1. Pourcentage de comorbidités chez les patients bipolaires recrutés pour le réseau de la Stanley Foundation (27).

Les comorbidités psychiatriques dans le TBP ne différencieraient pas sensiblement entre les formes bipolaires I et bipolaires II.

La prévalence de chacun des troubles anxieux est plus élevée chez les sujets bipolaires qu'en population générale. Ce constat d'une forte association entre les deux catégories de troubles reste vrai lorsqu'on considère les sujets présentant des symptômes du spectre bipolaire à un niveau infra-syndromique.

Les troubles anxieux les plus fréquemment rencontrés sont : le trouble panique avec un tableau clinique plus sévère et difficile à traiter, la phobie sociale qui précède l'installation du trouble de l'humeur dans plus de 90 % des cas, le trouble anxieux

généralisée dont l'association avec un trouble bipolaire de type II s'est avérée significativement plus élevée qu'avec un trouble unipolaire ou que chez les sujets non traités et moins sévèrement atteints, les patients bipolaires rapportaient deux fois plus d'antécédents d'agressions physiques ou sexuelles et trois fois plus d'états de stress post-traumatique constitués que les non-bipolaires, le trouble Obsessionnel Compulsif (30).

La consommation et l'abus de substances, au cours de la maladie bipolaire est sans doute l'une des comorbidités les plus préoccupante, en particulier pour ce qui est de l'alcool-dépendance (28).

Plusieurs travaux ont évalué la prévalence de l'abus de substance dans le trouble bipolaire. L'une des études épidémiologiques les plus importantes à ce jour réalisée aux Etats Unis est la *National Epidemiology Survey of Alcohol and Related Conditions* (NESARC) (31). La NESARC retrouve que 58 % de sujets ayant présentés des critères d'abus ou de dépendance à l'alcool au cours de leur vie.

Les patients souffrant d'une addiction comorbide sont plus fréquemment hospitalisés, ont un risque suicidaire augmenté, mais également une compliance à la prise en charge médicamenteuse et psychothérapeutique moins bonne que les patients souffrant de troubles bipolaires non comorbides. La consommation de toxiques constitue le premier facteur prédictif d'une mauvaise compliance au traitement dans le trouble bipolaire (32).

Ainsi, l'impact de la consommation d'alcool sur le trouble est complexe, et diffère probablement en fonction du sous-groupe clinique de trouble thymique, c'est-à-dire selon son caractère primaire ou secondaire à l'addiction (32).



L'association de la dépression avec les troubles des conduites alimentaires , anorexie mentale, boulimie essentiellement, mais aussi les compulsions alimentaires du trouble frénésie alimentaire (ou « Binge Eating Disorder ») est rapportée dans la littérature depuis longtemps (33).

L'apparition de nouveaux cas de troubles bipolaires (type I ou II) chez des sujets borderline, au cours d'un suivi de quatre ans est de 8 %, ce qui est également beaucoup plus que dans les autres troubles de la personnalité. Il existe une comorbidité relativement fréquente entre les deux troubles (34).

Ce que l'on peut constater, c'est la présence de conduites et de facteurs de risque communs entre les deux pathologies au cours de leurs évolution : des tentatives voire des suicides et des abus de substances fréquemment, des traumatismes dans l'enfance. D'autant que des liens existent entre traumatismes dans l'enfance et réactivité émotionnelle de la période inter critique (34,35).

## **2.4 Difficulté à repérer une maladie bipolaire et les conséquences intercritiques de ses symptômes**

### **2.4.1 Le problème du repérage diagnostique**

Un des problèmes posé par la maladie bipolaire est bien celui du délai avant son diagnostic. C'est seulement 60% des patients qui reçoivent à l'âge de 30-40 ans le diagnostic alors qu'ils sont en contact avec les services de santé mentale (36). Avant ce diagnostic de bipolarité, d'autres diagnostics psychiatriques leurs sont attribués :

dépression bipolaire, trouble anxieux, schizophrénie, abus de substances ou trouble de personnalité cluster B (37).

Au cours des troubles bipolaires, les épisodes dépressifs sont dans la plupart des cas, plus fréquents que les épisodes hypo/maniaques (38). Ainsi 35 % à 60 % des patients bipolaires semblent débiter leur maladie par un épisode dépressif majeur, ce qui rend le diagnostic différentiel avec la dépression unipolaire particulièrement délicat, voire impossible.

Le retard diagnostic est souvent attribué à la difficulté à repérer le caractère bipolaire d'une dépression. Hirschfeld *et al.* (39) montrent par exemple qu'environ deux tiers des patients bipolaires reçoivent un diagnostic initial de dépression unipolaire et consultent en moyenne quatre médecins avant la reconnaissance de leur trouble. Cela peut être expliqué, en partie, parce que les patients se souviennent peu des épisodes hypomaniaques et qu'ils ont peu d'insight, donc une difficulté à se reconnaître comme atteint d'une maladie (40).

Certains signes cliniques non pathognomoniques semblent davantage retrouvés dans les dépressions bipolaires par rapport à celles unipolaires tels : un début plus aigu de l'épisode, des caractéristiques atypiques (hyperphagie, prise de poids, hypersomnies), un ralentissement psychomoteur, une réduction de la concentration, des idées noires, des symptômes psychotiques, un caractère mélancolique, des dépressions mixtes (selon Benazzi : critères de l'épisode dépressif majeur et 3 symptômes d'hypomanie au moins 1 semaine) (41).

Afin de mieux repérer la maladie bipolaire, la recommandation formalisée d'experts de 2010 (42), préconise d'évoquer un trouble bipolaire chez tous les patients qui présentent :

- des antécédents familiaux de trouble bipolaire
- des antécédents d'épisodes dépressifs multiples
- une psychose du post-partum
- des antécédents familiaux de suicide

Et chez les sujets déprimés, la présence (42):

- d'un âge de début précoce
- de caractéristiques mélancoliques
- d'une dépression agitée
- d'une histoire de conduite suicidaire grave
- d'un EDM du post-partum

#### **2.4.2 Une pathologie inter critique néfaste**

On entend aujourd'hui par pathologie intercritique ou pathologie dite « sous le seuil » (43), l'ensemble des symptômes susceptibles d'être présents entre deux épisodes de l'affection et qui ne répondent pas aux critères diagnostiques d'un épisode. On peut ainsi distinguer : les prodromes (signes précurseurs qui vont inéluctablement aboutir à l'entrée dans la maladie), les symptômes résiduels, les troubles comorbides, les effets indésirables des traitements et les tempéraments. La conséquence la plus sévère des symptômes intercritiques est de favoriser les rechutes et/ou les récurrences (44). Les symptômes résiduels, présents chez 70% des patients, sont particulièrement délétères puisque à l'origine de la chronicisation de la maladie, de la résistance aux traitements et, ont un impact négatif sur le fonctionnement des patients bipolaires (45,46).

## **3 IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR LA MALADIE BIPOLAIRE**

### **3.1 Vieillesse et santé mentale**

#### **3.1.1 Vieillesse de la population**

Les études et les projections démographiques nous informent régulièrement du vieillissement des populations partout dans le monde. On sait que la population française vieillit sous l'effet de l'allongement de la durée de la vie et de l'avancée en âge des générations du baby-boom. Au 1<sup>er</sup> janvier 2013 les habitants âgés d'au moins 65 ans en France, représentent 17,5 % de la population dont un habitant sur dix a au moins 75 ans. A l'horizon 2060, une personne sur trois aura plus de 60 ans en France. Au niveau européen, la population âgée de 65 ans et plus va quasiment doubler (151 millions d'habitants) en 2060 et représenter plus de 30 % de la population européenne (47).

#### **3.1.2 Notion de vieillissement**

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient l'organisme à partir de l'âge adulte. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques, vieillissement intrinsèque ou sénescence, et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il rend la population âgée très hétérogène.

Mais la vieillesse se définit encore d'une façon sociale puisque le critère d'âge retenu est celui de la retraite. L'OMS a ainsi pour coutume, lorsqu'il s'agit de personnes âgées de se référer à l'âge de 65 ans tandis que l'INSEE se réfère le plus souvent à l'âge de 60 ans. L'utilisation d'un âge fonctionnel qui reflèterait les capacités d'adaptations physiques et psychiques d'un individu à son environnement serait plus pertinente. Un âge de 75 ans pourrait, par exemple, mieux considérer les populations les plus à risque de perte d'autonomie et de fragilité (48–50).

Comme nous le verrons plus tard, la question de l'âge est problématique puisqu'elle est non consensuelle lorsqu'il s'agit d'études scientifiques sur le trouble bipolaire.

### **3.1.3 Des données imprécises quant à la santé mentale des personnes âgées en France**

Une enquête « La Santé mentale en population générale : image et réalité » (51) a tenté de mettre en évidence la prévalence des principaux troubles psychiques dans une population française âgée de 65 ans et plus vivant dans la communauté. Cette étude présente toutefois des limites dont il faut tenir compte. Elle n'est pas généralisable à l'ensemble des personnes âgées puisque les personnes institutionnalisées et hospitalisées en sont exclues. De même l'évaluation s'est faite par passation du *Mini International Neuropsychiatric Interview*, un entretien structuré long et fastidieux pour une personne présentant des difficultés cognitives même légères. D'après cette étude et sans grande surprise, parmi les 9 752 000 personnes de plus de 65 ans interrogées, le sex-ratio est en faveur des femmes et plus d'une personne sur deux (50,6 %) vit seule. Il semblerait que la prévalence de troubles psychiques chez des personnes de plus de 65 ans, serait moins importante que pour des adultes de moins de 65 ans. Encore une fois, ces données se limitent à une population de personne vivant dans la communauté dont on peut penser qu'elle est en meilleure santé. Cette étude se concentre plus sur les troubles dépressifs des personnes âgées. Elle met en évidence que les personnes de 75 ans et plus sont davantage déprimées que celles de 65 ans à 74 ans. Aucune donnée n'est rapportée concernant la prévalence des troubles bipolaires dans la communauté française de plus de 65 ans (51).

Nous ne retrouvons de la même façon, peu de données concernant le suicide des personnes âgées en France. En France en 2010, 4,1 % des personnes de plus de

60 ans déclarait avoir fait une tentative de suicide au cours de leur vie, et 0,2 % lors de la dernière année, soit environ 20 000 tentatives de suicide sur une année (52). Il semblerait que les taux de mortalité par suicide augmentent toutefois avec l'âge (52). Aujourd'hui, un tiers des morts par suicide en France sont âgés de plus de 60 ans, les hommes étant surreprésentés dans ces statistiques (53,54).

Comme nous l'avons dit, la comorbidité psychiatrique la plus retrouvée chez les patients bipolaires tout âge confondu est la comorbidité addictive. Les conduites d'abus et de dépendances observées chez le sujet âgé concernent essentiellement l'alcool et les benzodiazépines, parfois en association (55,56). D'une façon générale, il semble que la consommation d'alcool décline avec l'âge, mais que ce taux semble plus lié à l'effet cohorte et devrait donc augmenter (57–59). La prévalence de l'alcoolisme est également plus élevée chez les patients âgés hospitalisés que chez les personnes âgées dans la population générale (57,60,61). Mais nous manquons encore de données en France et ne pouvons développer davantage.

## **3.2 Evolution du trouble bipolaire avec l'âge**

### **3.2.1 Epidémiologie (62–68)**

Les données concernant l'épidémiologie des troubles bipolaires en population gériatrique sont limitées. Il existe peu d'études et celles-ci sont souvent de faible puissance statistique. En effet, les effectifs de patients âgés bipolaires sont souvent réduits donc induisent des sous-estimations. Les études sont le plus souvent rétrospectives, à l'origine notamment de biais de mémorisation. Enfin, comme pour toute pathologie chronique du sujet âgé, il y a un biais de sélection lié à la survie sélective : on n'étudie ici qu'une cohorte « de survivants » à la maladie bipolaire.

Nous n'avons pas retrouvées de données françaises fiables, mais seulement une étude en Languedoc-Roussillon chez des personnes non institutionnalisées (68). Les résultats proviennent essentiellement d'études internationales.

La prévalence des troubles bipolaires diminue avec l'âge. En effet, le taux de prévalence dans la population générale de plus de 65 ans, va de 0.1 à 0.5% sur 1 an et sur la vie entière de 0.5 à 1% (63). Le déclin avec l'âge est similaire à celui de la dépression et de la schizophrénie. Selon une étude française réalisée à Montpellier, le taux de prévalence de trouble bipolaire dans une population générale de personnes âgées serait de 0.4% (68). Les raisons de cette baisse de prévalence peuvent inclure des facteurs liées à la maladie elle-même (« effet survivants »), lié aussi à l'interaction avec le vieillissement. La prévalence de la maladie peut aussi être sous évaluée du fait de critères de dépistage diagnostiques non adaptés. Ou encore, en raison de biais de sélection par exclusion de certaines populations comme les patients institutionnalisés, les patients déments ou avec certaines comorbidités médicales (69).

Cependant le trouble bipolaire apparaît à peu près dans les mêmes proportions dans les services de santé mentale chez les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Ainsi, 17-20% des diagnostics aux urgences seraient des troubles bipolaires du sujet de plus de 60ans, une estimation serait que 8-10% des patients hospitalisés en psychiatrie de plus de 55-60ans sont diagnostiqués avec un trouble bipolaire et 4-8% en unité de gériatrie. La prévalence moyenne de la manie tardive parmi les patients bipolaires hospitalisés en psychiatrie est de 44.2% (70). En psychiatrie ambulatoire, 6.1% des patients âgés en ambulatoire ont des troubles bipolaires (62,63). La prévalence de la manie après 60 ans, parmi les patients bipolaires âgés en ambulatoire varie de 8% à 9.1% (70). Même si la prévalence baisse avec l'avancée

en âge, le nombre absolu de personnes âgées avec troubles bipolaires va certainement augmenter. Ainsi, selon une étude Australienne, le nombre d'adultes de plus de 65 ans avec un trouble bipolaire est passé de 2% en 1980 à 10% en 1998 (71).

Le sex ratio des troubles bipolaires du sujet âgé par rapport aux sujets bipolaires jeunes est de 2/1 donc plus élevé chez les femmes. Pour certains la prépondérance féminine n'est présente que pour les cas de trouble bipolaire à début tardif, pour d'autres l'incidence entre hommes et femmes est identique dans les cas tardifs (62,72,73). C'est probablement lié au fait que la population âgée compte une majorité de femmes. De même le taux de suicide chez les patients bipolaires âgés est plus important pour les femmes. Mais cette disparité ne tient pas compte du taux de suicide double chez les hommes dans la population générale.

Enfin, nous avons peu de données sur la mortalité des sujets âgés bipolaires.

Deux études (74,75) montrent que les taux de mortalité des patients bipolaires âgés sont plus élevés que ceux de la population générale du même âge et des patients dépressifs récurrents âgés. 34% des patients bipolaires âgés décèdent après 5 ans de suivi et 50% après 3-10 ans de suivi. Les taux de survivants sont plus bas que pour ceux du même âge. Les courbes de survie montrent que la probabilité de rester en vie à 10 ans était de 75 % pour les patients dépressifs récurrents et seulement de 30 % pour les patients bipolaires.

La mortalité est plus élevée dans la population bipolaire gériatrique du fait de taux majorés de suicide (risque suicidaire cumulé entre le risque lié à l'âge et lié à la



maladie bipolaire elle-même) et du risque majoré d'accidents cardio-vasculaires (67,72).

### **3.2.2 La question de l'âge : l'âge de début des troubles comme « symptôme candidat » (62,67,69,76–83)**

La limite de l'âge pour définir un trouble bipolaire du sujet âgé pose problème.

Notons que les concepts de « troubles à début précoce » et de « troubles à début tardif » font référence à des âges de début très variables selon les études.

Concernant l'âge d'apparition de la maladie dans des échantillons de troubles bipolaires, tous âges confondus, elle serait unimodale avec un pic d'apparition à 21 ou 28 ans selon les études (62). ANGST (84) pour sa part, parle d'une fréquence biphasique d'éclosion du trouble. Il confirme en 1986 la possibilité d'une éclosion tardive de la maladie bipolaire entre 45 et 50 ans, surtout chez les femmes, proposant ainsi de distinguer deux types de troubles, précoces et tardifs à partir de cette limite d'âge.

Des travaux récents suggèrent que l'âge de début des épisodes thymiques chez des patients bipolaires, permettent de définir des sous groupes homogènes avec des particularités cliniques propres et des risques familiaux distincts. L'âge de début des troubles est considéré alors comme « symptôme candidat », autrement dit, c'est un indice clinique qui permet de réduire l'hétérogénéité au sein des troubles bipolaires. En recherche, ces études de sous-groupes sont utilisées pour faciliter l'analyse de la composante génétique des troubles bipolaires. Une modélisation de l'âge de début du trouble bipolaire à l'aide études dites d'« admixture » a suggéré l'existence de trois sous-groupes d'âge de début différents (précoce si moins de 21 ans, intermédiaire et tardif après 33ans), suivant chacun une distribution de loi normale (81,85). Dans les études qui déterminent des sous-groupes de bipolaires

homogènes, un trouble bipolaire est à début tardif quand il débute après 33-46 ans (77,79–81).

Des études s'intéressant aux sujets âgés prennent en compte un cut-off de 40 ans (86,87), alors que d'autres le considèrent à 50 ans, prenant parfois en compte plutôt la date de première hospitalisation pour manie, critère fiable mais moins pertinent cliniquement (88,89). Mais l'âge limite utilisé pour définir un trouble bipolaire précoce et tardif est souvent arbitraire et fait davantage référence à l'âge chronologique de 60 ou 65 ans et plus, comme âge marquant le début du vieillissement. Cela ne fait pas référence au début des troubles de la maladie bipolaire dans ces cas là.

Pourtant, les troubles bipolaires observés chez les sujets âgés représentent un groupe hétérogène.

Dans la littérature, ils sont classiquement subdivisés en trois sous-types selon l'âge de début et la polarité des épisodes thymiques antérieurs. Sont définis :

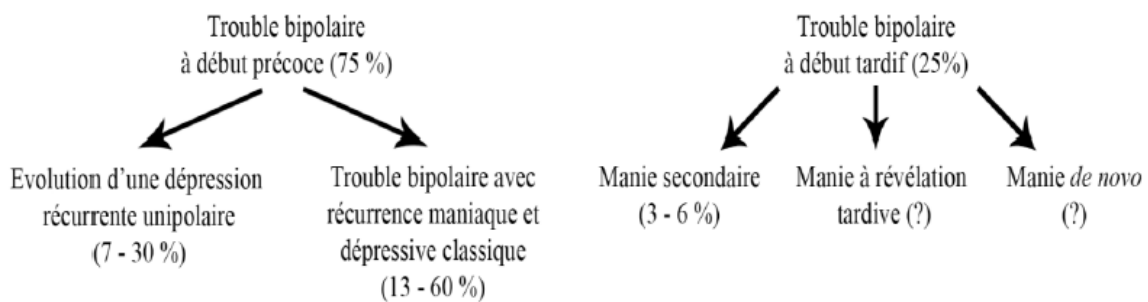
- ✓ Les troubles bipolaires « vieillissants », qui ont débuté avant 60 ans et que l'on va qualifier de troubles bipolaires à « début précoce »<sup>1</sup> dans notre exposé. Ils comprennent :
  - Les troubles ayant débuté à l'âge adulte sous un aspect unipolaire dépressif et qui révèlent une « bipolarisation tardive » par l'apparition tardive d'un épisode maniaque qui survient après une latence de plusieurs années et plusieurs épisodes dépressifs. Selon les études, 20-30 % (62)

---

<sup>1</sup> A noter : les troubles bipolaires à « début précoce » feront référence dans la suite du texte à un début avant 60 ans. C'est donc le *cut-off* de 60 ans qui est choisi dans ce travail pour délimiter les notions de troubles bipolaires à début précoce et tardif. Lorsque les troubles bipolaires à début « précoce » ou « tardif » feront références à une autre limite d'âge, nous le préciserons au lecteur.

des troubles bipolaires du sujet âgé ont été précédés d'un trouble dépressif récurrent.

- Les troubles ayant également débuté à l'âge adulte par des récurrences maniaques et dépressives qui se poursuivent après 60 ans. Cela représenterait 13 à 60 % des cas (66,67).
- ✓ Les troubles bipolaires « à début tardif » : trouble dans lequel la manie apparaît tardivement après 60 ans, en l'absence de tout antécédent thymique antérieur. Cela concernerait 20 à 26 % des cas (67,90). Parmi ces cas, se trouvent souvent des cas de manies secondaires (d'étiologie organique).



d'après Mahé et Féline (91) et repris par Putot (92)

### 3.2.3 Présentation clinique chez le patient âgé (62,63,67,72,90,93–96)

L'isolement de spécificités sémiologiques en fonction de l'âge de début des troubles chez les sujets âgés n'est pas évident. Mais quel que soit l'âge de début, les troubles débutent par un épisode dépressif dans 50-60 % des cas, un épisode maniaque dans 17 à 22 % des cas et un épisode mixte dans 8 à 13 % des cas (66).

Avec l'avancée en âge, le tableau clinique du trouble bipolaire du sujet âgé devient atypique, notamment pour la manie.

Alors que le tableau habituel de l'épisode maniaque comporte une hyperactivité, une diminution du besoin de sommeil, une fuite des idées, un délire de grandeur, des dépenses inconsidérées et une hypersexualité. Il semble que ce tableau prenne, chez les sujets âgés, un aspect atténué. La symptomatologie montrerait plus d'irritabilité et d'hostilité, une exaltation de l'humeur. Les intérêts sexuels et l'hyperactivité seraient moins intenses et il y aurait moins de troubles du cours de la pensée. Un discours facile, voire logorrhéique, remplace fréquemment la fuite des idées. Les symptômes psychotiques sont plus souvent rencontrés après 50 ans. Les idées délirantes seraient davantage non congruentes que congruentes à l'humeur. Les thématiques se rapporteraient à des idées de persécution et de préjudice plutôt qu'à des idées de grandeur ou mystiques. La présence de symptômes dépressifs est très communément décrite chez les sujets maniaques âgés, ce qui peut être la source d'une confusion diagnostique. Il est courant de parler d'épisodes atypiques mixtes dans le trouble bipolaire du sujet âgé. Ainsi, Il y aurait peut-être plus d'épisodes mixtes que d'épisodes maniaques chez la personne âgée.

Par ailleurs, il existerait également plus de symptômes confusionnels (désorientation temporo-spatiale notamment), plus de troubles du comportement et de troubles cognitifs (en particulier des troubles mnésiques et une distractibilité), de telle sorte que la littérature parle souvent de présentation clinique pseudo-démentielle (73). Cette présentation clinique pose alors la question du diagnostic différentiel avec la confusion et les démences, sur lesquelles nous reviendrons dans la deuxième partie de cette thèse.

Cependant ces spécificités sémiologiques de la bipolarité du sujet âgé, issues souvent de données empiriques, ne sont pas totalement étayées par la littérature (62,97).

Nous ne savons pratiquement rien sur la présentation et les caractéristiques cliniques de la dépression bipolaire chez les adultes plus âgés (62).

Pour Jaulin (98), les phases dépressives du sujet âgé se présenteraient sous une forme atypique avec un symptôme prenant le devant de la scène. Il décrit des présentations particulières : une régression ou un retrait dominant, des manifestations hostiles caractérielles dans le cadre de la dépression hostile, des phénomènes délirants ou hallucinatoires prenant fréquemment une allure hypocondriaques (dans le cas du syndrome de Cotard), des conduites addictives d'apparition tardive, des manifestations d'anxiété aiguë confinant à la panique et émaillant le cours d'une dépression, enfin des altérations cognitives.

Benazzi (96) dans sa revue de la littérature signale que la dépression bipolaire serait moins fréquente en fin de vie.

Alors que pour d'autres auteurs (97) la présentation clinique des dépressions aiguës ne se modifierait pas avec l'âge.

Certaines données sont limitées ou contradictoires.

Ainsi dans l'étude récente de Jurdi et al (97), il n'y aurait pas de différences entre troubles bipolaires du sujet âgés et des patients plus jeunes en ambulatoire. Pour Benazzi (96), chez les patients atteints de troubles bipolaires de type II, il y aurait en fin de vie une augmentation des symptômes psychotiques et moins de symptômes atypiques. Alors que dans la revue de la littérature de Depp (62), les éléments

psychotiques seraient autant présents chez les sujets bipolaires âgés et plus jeunes. Les caractéristiques mixtes ne seraient pas plus fréquentes. Mais les états maniaques seraient bien moins intenses et les sujets âgés plus longtemps asymptomatiques par rapport à des sujets plus jeunes (62).

### **3.2.4 Comorbidités addictives et médicales chez le sujet âgé (58,62,63,93–95,99–104)**

Fait intéressant, les maladies médicales n'ont pas été retrouvées à une fréquence accrue chez les patients âgés atteints de trouble bipolaire. Ce paradoxe apparent s'explique par l'effet « survivant ». Soit les patients qui survivent à la pointe de la mortalité par âge ne subissent pas une nouvelle augmentation de la charge médicale par rapport aux non-bipolaires appariés selon l'âge des échantillons. Soit les patients qui vivent en fin de vie représentent un sous-groupe plus sain.

Néanmoins, les taux de prévalence sont très élevés en ce qui concerne les pathologies cardiovasculaires et métaboliques. Ainsi la moitié des patients de 60ans et plus avec troubles psychiatriques des services de santé des vétérans aux Etats-Unis ont une maladie cardio-vasculaire. 1/3 des bipolaires âgés ont une hypertension artérielle, 2/3 du diabète de type 2. 20% des patients bipolaires âgés ont sept comorbidités ou plus (101).

La population bipolaire âgée est également plus touchée par la démence. Nous développerons les liens entre trouble bipolaire et démence dans notre deuxième partie.

Enfin, les patients bipolaires âgés sont prédisposés aux effets secondaires des traitements psychotropes d'autant plus qu'ils présentent des comorbidités sous-jacentes.

En ce qui concerne les comorbidités psychiatriques, les patients bipolaires âgés en ont moins par rapport aux bipolaires plus jeunes.

Selon les données américaines des *Veterans Affairs National* (105): l'abus de substances concerne 8.9% des patients bipolaires gériatriques, les troubles anxieux 15.2% dont 5.4% de syndrome de stress post-traumatique et la démence 4.5%. Les comorbidités psychiatriques prépondérantes des patients âgés sont : les troubles anxieux (notamment le trouble panique et le trouble anxiété généralisée) et la toxicomanie.

***L'abus d'alcool reste une des principales comorbidités.***

Toutefois, les personnes âgées semblent moins abuser de substances, pourtant source importante d'incapacité chez les patients plus jeunes atteints de trouble bipolaire. Ainsi 29% des bipolaires de 60 ans et plus ont un abus de substances. En unité gériatriques ce chiffre est de 19%. Parmi les patients bipolaires traités, les taux d'abus de substance sont probablement sous-estimés.

Mais l'abus de substances de moindre intensité peut être nocif à un niveau inférieur chez les personnes âgées. Encore une fois, les différences de cohortes entre jeunes et vieux bipolaires âgés toxicomanes vont probablement diminuer à mesure que la génération de baby-boomers remplacera la cohorte actuelle des personnes âgées. L'effet de cet abus aura donc des séquelles à l'avenir. Ainsi on peut s'attendre à ce que le nombre de patients âgés avec problèmes d'alcool passera de 2.5 millions en 1999 à 5 millions en 2020. Il est donc raisonnable de penser que le nombre de patients âgés avec la double comorbidité bipolaire et abus de substance va également croître.

A l'avenir, des études ciblant les interactions entre âge, abus de substance et troubles bipolaires seront donc nécessaires.

### **3.2.5 Evolution clinique chez le sujet âgé**

Les observations cliniques rapportées dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle ont amené les constatations suivantes. Avec l'avancée en âge, les épisodes seraient de plus longue durée et l'amélioration de l'état thymique plus difficile à obtenir. Les formes de manie chronique seraient plus fréquentes, les intervalles entre chaque épisode plus courts et les récurrences plus fréquentes (67,93). D'autres études plaident pour une moindre fréquence avec délai long entre les épisodes (90). Ou encore, que les bipolaires âgés avec début précoce de la maladie ont les mêmes chances de récupération ou de chronicisation (62). Tandis que pour Oostervink, (106) les patients âgés avec début tardifs après traitement récupèrent plus rapidement que les patients avec début tôt de la maladie.

Selon des données anciennes, le taux de récurrences est compris entre 32 et 51 % (67). L'évolution vers la chronicité est observée dans 5 à 30 % des cas (74). Et pour certains, la moitié des patients ne seraient pas totalement guéris (107).

Dans l'étude plus récente de Galland (76) sur des patients bipolaires de plus de 65ans, un âge du trouble bipolaire débuté avant 60 ans et un nombre d'hospitalisation supérieur à 5 majorent le risque de nouvelles récurrences de façon significative. C'est donc, le nombre d'épisodes antérieurs, qui est la variable pronostique du nombre de récurrences futures et des difficultés d'adaptation psychosociale à venir (76). Meeks (108) a cherché à connaître le retentissement de la pathologie dans la deuxième moitié de vie des patients bipolaires. Son étude a confirmé que plus l'âge de début des troubles était jeune (c'est-à-dire plus la maladie était ancienne), plus la pathologie appauvrissait le fonctionnement général du



patient. Cette relation serait en rapport avec le nombre et la sévérité des épisodes antérieurs. Ce sont surtout la présence de nombreux épisodes dépressifs qui assombrissent le pronostic (76).

Il était habituel d'avancer qu'une maladie bipolaire ancienne, et donc d'âge de début précoce, évoluait vers un épuisement, une extinction. Aujourd'hui toutefois, il est admis que la pathologie bipolaire continue de récidiver avec l'avancée en âge et qu'elle peut même débuter tardivement.

Néanmoins, les données sur l'évolution du trouble bipolaire du sujet âgé, surtout en fonction de l'âge de début des troubles restent limitées. Il faudra attendre d'autres études dans le futur pour nous éclairer sur ce point.

### **3.2.6 Trouble bipolaire à début précoce<sup>2</sup>**

Comme nous l'avons dit, ce groupe de patients bipolaires âgés prend en compte les troubles unipolaires qui se « bipolarisent » tardivement et les troubles bipolaires déjà reconnus comme tels avant 60 ans.

Pour ceux qui se « bipolarisent » : une latence de 10 à 17 ans est observée entre le premier épisode dépressif et le premier épisode maniaque ; 48 à 54 % de ces sujets font au moins 2-3 épisodes dépressifs avant un épisode maniaque (67,76).

Pour les autres, les « reconnus bipolaires » vieillissants, les épisodes maniaques survenus avant 40 ans sont plutôt rares, ils ne représentent que 5 à 9,5 % des cas (67).

---

<sup>2</sup>Fait toujours référence à un âge de début avant 60 ans

Selon Snowden(109), plusieurs raisons expliquent la sous-représentation des formes à début précoce dans les études concernant les troubles bipolaires chez les sujets âgés : décès prématuré des malades qui atteignent moins souvent l'âge mûr (par suicide notamment) ; épuisement de la maladie, donc réduction de la fréquence des épisodes nécessitant une hospitalisation ; orientation vers d'autres services que les services de psychiatrie (patients perdus de vue) ; erreur diagnostique face à un tableau d'allure démentielle ou psychotique ; recueil rétrospectif inapproprié de l'âge de début des troubles.

Les patients bipolaires âgés avec une maladie bipolaire ancienne auraient d'autre part, plus de prédispositions génétiques aux troubles de l'humeur (86,90,94).

Actuellement, la littérature définit des particularités cliniques propres aux troubles bipolaires de début précoce, à condition qu'ils débutent avant 21 ans.

Geoffroy (81) et Benazzi (110), décrivent notamment dans ce groupe (<21 ans): plus d'histoires familiales de troubles de l'humeur, plus d'antécédents de trouble hyperactivité avec déficit de l'attention, plus de cycles rapides et d'hypomanie, plus de symptômes psychotiques et plus de comorbidités anxieuses et d'addictives. Ces patients bipolaires auraient un moins bon pronostic. Leur diagnostic serait aussi retardé de 10-15 ans contre 3-5 ans chez des sujets plus âgés (début >21 ans).

A l'avenir, classer les troubles de l'humeur selon l'âge de début, pourrait permettre de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques. Si l'âge de début des troubles débute avant 21 ans, on sera alors tenté d'instaurer un thymorégulateur au profit d'un antidépresseur.

On voit aussi, à la lumière de ces études, que la population de bipolaires âgés avec début précoce de la maladie (avant 60 ans), reste en soi très hétérogène.

### **3.2.7 Trouble bipolaire à début tardif <sup>3</sup> et Concept de Manie secondaire**

Les troubles bipolaires avec début tardif de la maladie comprennent les troubles bipolaires secondaires à une pathologie organique et des troubles primaires ou « idiopathique » à révélation tardive ou « de novo ».

Les personnes avec début de manie après 50 ans ont moins d'antécédents familiaux, suggérant ainsi que les facteurs génétiques interviennent moins dans l'étiologie des troubles bipolaires à début tardif <sup>4</sup> (73,90). Au contraire, 71% des manies tardives (après 60 ans) sont associées à une pathologie neurologique (infarctus cérébraux, tumeurs cérébrales, encéphalites, infections cérébrales) (69,94). Il semble y avoir davantage d'homogénéité entre les bipolaires âgés avec début tardif <sup>3</sup> de la maladie. On peut l'expliquer, par la présence majoritaire de manies secondaires au sein de ce groupe.

Ce concept de manie secondaire est récent. On le doit à Krauthammer et Klerman en 1978 (73). Il est défini comme une manie sans histoire de troubles de l'humeur et liée à certaines maladies physiques. Ils parlent d'un désordre qui dure au moins 1 semaine, associé à d'autres troubles médicaux ou pharmacologiques et caractérisé par une élévation de l'humeur ou irritable et au moins 2 troubles du comportement : hyperactivité, idée de grandeur, fuite des idées, logorrhée, distrabilité, réduction du sommeil, trouble du jugement. Il exclut de ce concept la confusion.

Plusieurs causes somatiques de manies secondaires sont répertoriées dans l'article de Holtzheimer et al. (73). Cette classification alerte les cliniciens sur les causes iatrogènes et somatiques. Parmi les causes iatrogènes figurent les antidépresseurs et les causes neurologiques sont mentionnées les démences, sans en préciser

---

<sup>3</sup> Tardif signifie ici après 60 ans

<sup>4</sup> Les seules données retrouvées dans la littérature concernent les troubles bipolaires dit tardifs après un cut-off de 50 ans.

l'étiologie. Nous verrons ainsi, dans la deuxième partie de notre thèse que la distinction entre des symptômes psycho-comportementaux de démence et trouble bipolaire tardif n'est pas simple. On voit ici qu'il y a un chevauchement entre manie secondaire et trouble bipolaire « idiopathique » par opposition.

Bien que les comorbidités croissent avec l'âge, il n'en est pas de même avec la prévalence des troubles bipolaires avec l'âge. On peut donc s'étonner que la manie secondaire ne soit pas plus fréquente chez les sujets bipolaires âgés. Pourtant la manie secondaire ne touche pas davantage une catégorie d'âge de trouble bipolaire (111).

Actuellement, ces troubles bipolaire tardifs font l'objet d'hypothèses neuro-pathologiques, bien que les preuves restent à l'heure actuelle encore très limitées.

Dans la suite du concept de dépression vasculaire (112) proposée pour les dépressions unipolaires à survenue tardive, il existe de la même façon une hypothèse vasculaire pour les troubles bipolaires tardifs. Des anomalies vasculaires cérébrales sont retrouvées plus fréquemment chez des bipolaires âgés déclarant tardivement leur maladie dans quelques études. En effet, des études documentent de façon associée à la bipolarité tardive, la présence de davantage de facteurs de risque vasculaire, d'hyper signaux sous-corticaux, d'infarctus silencieux et d'un débit sanguin cérébral diminué (100,113). Certains auteurs considèrent que les troubles de l'humeur tardifs peuvent être le résultat d'un remaniement cérébral secondaire à des lésions vasculaires ischémiques, associées à l'âge. Mais on ne sait pas si les lésions vasculaires cérébrales de ces études étaient attribuables à la physiopathologie du trouble bipolaire ou liées à des facteurs secondaires (par exemple mode de vie, l'abus de substances, médicaments) (62).

Néanmoins, la présence d'une vulnérabilité affective (génétique surtout) semble indispensable pour qu'une lésion du système nerveux central puisse précipiter un épisode maniaque chez le sujet âgé.

Pour certains auteurs, c'est la combinaison complexe de facteurs prédisposants avec des facteurs précipitants et la localisation cérébrale qui est à l'origine de l'expression du trouble. Les hyper intensités de la substance blanche pourraient ainsi interférer avec les régions du circuit fronto-limbique et être impliquées dans la physiopathologie des troubles bipolaires tardifs (114). Les facteurs déclenchants, l'usage d'antidépresseurs, la vieillesse, la réduction du temps de sommeil, peuvent être responsables d'une dysrégulation de l'axe cortico-surrénalien (69,94,114).

Ainsi la dichotomie trouble bipolaire primaire/secondaire présente des limites dans le cadre des troubles bipolaires du sujet âgé. Il est difficile de diagnostiquer, comme dans le DSM IV, des troubles purement organiques.

## **PARTIE 2 : LES TROUBLES COGNITIFS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES**

### **1 TROUBLES COGNITIFS DU SUJET BIPOLAIRE**

#### **INDEPENDAMMENT DE L'AGE**

En préalable aux chapitres consacrés aux domaines des troubles cognitifs dans le trouble bipolaire, nous aborderons ci-dessous, les différentes fonctions cognitives et les tâches utilisées en neuropsychologie expérimentale permettant de les explorer.

#### **1.1 Les fonctions cognitives et les tests permettant de les explorer (115–117)**

##### **1.1.1 Les fonctions cognitives**

Les fonctions cognitives (intellectuelles, parfois encore dites « supérieures ») recouvrent : les fonctions instrumentales, la mémoire et les fonctions exécutives et l'attention.

- ***Les fonctions instrumentales***

Elles regroupent : le langage (communication : expression et compréhension), les gestes et le schéma corporel, les capacités visuo-spatiales (espace, personnes, etc.) et le calcul. Leurs atteintes seront qualifiées respectivement d'aphasie, d'apraxies gestuelles et asomatognosie (trouble du schéma corporel), d'apraxies, d'agnosies (trouble de la reconnaissance) et d'acalculie.

- ***La mémoire (118–122)***

C'est la fonction qui permet et assure l'enregistrement de nouvelles informations, leur stockage et leur restitution (118). La mémoire n'est pas unique, il existe plusieurs systèmes de mémoire, interdépendants, chacun pouvant être subdivisé en plusieurs sous-systèmes.

La mémoire à court terme ou de travail est un système impliqué dans le maintien à la conscience et le traitement à court terme de l'information visuelle et/ou auditive. Les informations pourront être soit effacés, soit stockées dans un autre système, la mémoire à long terme.

Pour la mémoire à long terme, Tulving distingue mémoire sémantique et mémoire épisodique. La mémoire sémantique concerne les savoirs partagés par notre groupe socioculturel (vocabulaire, concepts, histoire, géographie. . .). La mémoire épisodique est celle des souvenirs personnellement vécus, situés précisément dans le temps et l'espace, ayant souvent un accompagnement émotionnel.

Un syndrome amnésique correspond à une atteinte isolée de la mémoire.

- **Les fonctions exécutives : (121–125)**

Les fonctions exécutives correspondent aux fonctions de haut niveau, opérant dans les situations non routinières, c'est-à-dire inhabituelles, conflictuelles ou complexes (123). Le système exécutif a pour fonction de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles. L'atteinte des fonctions exécutives est responsable d'un déficit comportemental et d'une baisse d'efficacités. Les fonctions exécutives permettent :

- le processus d'inhibition : sélection des informations pertinentes. On parle d'un phénomène d'interférence, lorsque l'activation d'un processus automatique vient faire intrusion dans un schéma d'action en cours et en perturbe l'exécution (126).
- la flexibilité mentale : déplacement de l'attention d'un stimulus à un autre.
- la génération d'informations ou fluence verbale : production d'un flux d'idées

- la planification : élaboration d'un plan d'action en vue d'un but.
- le raisonnement, la déduction, le maintien de règle
- l'abstraction et la conceptualisation (ou élaboration conceptuelle) : accès à la logique
- intervient dans les processus d'attention divisée
- et entretient en jeu dans la mémoire de travail, les processus stratégiques de la mémoire épisodique

Lorsque ces fonctions exécutives sont altérées, on emploie la terminologie de syndrome dysexécutif. Ce syndrome reflète une atteinte fonctionnelle frontale, autrement dit, il ne reflète pas nécessairement une lésion frontale (par exemple, une lésion sous-corticale). On parlera de syndrome frontal lorsqu'il s'associe à des troubles du comportement évocateurs de l'atteinte des régions préfrontales.

Godefroy décrit des signes frontaux comportementaux spécifiques (124).

<b>Principaux troubles comportementaux du syndrome dysexécutif. D'après Godefroy (124)</b>	
<b>Spécifiques</b>	<b>En faveur ou à l'étude</b>
Hypoactivité globale avec aboulie et/ou apathie et/ou aspontanéité Hyperactivité globale avec distractibilité et/ou impulsivité et/ou Persévération de règles opératoires et comportement stéréotypé Syndrome de dépendance à l'environnement	Confabulation et paramnésies reduplicatives Anosognosie et anosodiaphorie Troubles émotionnels et du comportement social Troubles du comportement alimentaire, sexuel et sphinctérien



○ **L'Attention:**

Elle comprend plusieurs formes d'attention :

- l'état d'alerte
- l'attention sélective qui permet d'extraire une information pertinente d'un ensemble de stimuli
- l'attention soutenue : maintenir un intérêt sur une information pertinente
- l'attention divisée : division de l'attention et coordination entre deux tâches

**1.1.2 Dépistage des troubles cognitifs (127–130) et Bilan neuropsychologique (115,120,130–133)**

La mémoire, les fonctions exécutives et l'attention ou les fonctions instrumentales sont évaluées de manière standardisée par divers tests cognitifs. Ceux-ci sont standardisés et étalonnés par rapport à des sujets sains, en tenant compte de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation.

On fait d'abord un dépistage rapide des atteintes cognitives, au lit du malade. Il se fait au moyen d'outils de débrouillage, faciles et rapides à utiliser.

Les tests de dépistage les plus courants qui évaluent le fonctionnement cognitif global sont le MMSE (130), le MoCA. Par rapport au MMSE dont il s'inspire beaucoup, le MoCA (134) (Montreal Cognitive Assessment) évalue un peu mieux la mémoire (cinq mots avec rappel immédiat et rappel différé) et comprend quelques épreuves exécutives, il est donc particulièrement recommandé lors de troubles dysexécutifs. Ce test est également plus sensible pour les déficits légers (132,135).

*(Voir Annexes)*

Le test des 5 mots dépiste une altération de la mémoire épisodique et le test de l'horloge des troubles des capacités visuo-constructives. Ce dernier est plus difficile à interpréter (130).

Enfin, un test de dépistage rapide des fonctions exécutives peut être réalisé au moyen de la Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF) ou Frontal Assessment Battery (FAB) (129,130,136). Le *cut off* est à 15. Ceci est réalisable si le MMS est supérieur à 18. Mais ce test n'explore pas l'aspect comportemental des atteintes frontales. (*Annexe*)

Dans un second temps, des tests neuropsychologiques spécialisés vont qualifier les troubles cognitifs (syndrome démentiel, dyséxécutif, amnésique, aphasie, agnosie...), et les quantifier (performances aux épreuves standardisées et étalonnées par rapport à des sujets sains). La majorité de ces épreuves sont réalisées par des psychologues formés en neuropsychologie qui en connaissent leurs intérêts et leurs limites et sont formés à leur choix et à leur interprétation. Il s'agit en effet d'épreuves standardisées dans leur consigne, leur matériel, leurs conditions de passation et l'interprétation des résultats. Cet examen neuropsychologique comprend des tests évaluant le niveau cognitif global et des tests dits unidimensionnels, évaluant un secteur cognitif particulier.

Cette évaluation neuropsychologique permet de formuler des hypothèses d'atteintes cérébrales en fonction du profil cognitif. Elle permettra dans le cas du trouble bipolaire du sujet âgé de définir soit un profil cognitif cohérent avec celui d'un trouble bipolaire vieilli, soit l'entrée dans un processus démentiel.

Fonctions cognitives	Dépistage	Bilan neuro psychologique	Plus utiles dans Trouble bipolaire
<b>Fonctionnement cognitif global</b>	MMSE, Montréal Cognitive Assessment (MoCA)	Mattis (DRS) , BEC 96, BAC 40...	MoCA et Mattis (explorent les fonctions exécutives)
<b>Mémoire</b>	épreuve des 5 mots (m.épisode verbale)	<b>m.court terme ou mémoire de travail:</b> Empan Mnesique (Digit Span Test) Envers, n-back, Brown-Peterson, Learning Test <b>m. procédurale:</b> Tour de Hanoi, Rotor poursuit <b>m. sémantique :</b> Vocabulaire, Palm Tree Test <b>m.épisode verbale:</b> RL/RI 16 (« Grober et Buschke »),California or Rey Verbal Learning Task (VLT), <b>m.épisode visuelle:</b> test de la figure de Rey et le test du DMS 48	Digit Span Test **, VLT**, DMS 48 * ( utile pour patients bipolaires au stade de démence),
<b>Fonctions exécutives</b>	<b>Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF), Test de l'horloge</b>	<b>Batterie Greffex</b> (inhibition, attention divisée, flexibilité mentale, déduction de règles, planification, comportement frontal) <b>BREF</b> (conceptualisation, flexibilité mentale, programmation, inhibition et sensibilité à l'interférence, autonomie environnementale) <b>Génération d'informations:</b> Fluences verbales et non verbales <b>Planification:</b> Figure de Rey, Tour de Londres, BADS, WCST <b>Inhibition:</b> Stroop, Go-noGo, Hayling <b>Flexibilité mentale:</b> TMT, séries de Luria , WCST(persévérations) <b>Abstraction ou conceptualisation:</b> Similitudes, problèmes de Luria <b>Processus stratégiques en mémoire épisodique:</b> RL/RI-16 de Grober et Buschke, CVLT <b>Déduction de règles et maintien de règle correcte :</b> WCST (identification des catégories), Brixton	BREF, Trail Making Test (TMT)**, Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**
<b>Attention</b>		<b>Alerte:</b> TEA (batterie informatisée) <b>Divisée :</b> Double tâche de Baddeley <b>Sélective:</b> test de Stroop, écoute dichotique, d2 Soutenue TEA, CPT	
<b>Fonction instrumentales</b>	Test de l'horloge	<b>aptitudes visuo-constructives</b> figure de la DRS, Figure de la BEC96, Figure de Rey, Test de l'horloge <b>aptitudes visuo-spatiale et visuo-perceptive</b> cubes de Kohs, Protocole d'Evaluation des Gnosies Visuelles (PEGV)	Test de l'horloge*, Figure de Rey*, cubes de Kohs* , PEGV* (utile pour patients bipolaires au stade de démence)
<b>vitesse de traitement de l'information</b>		temps de dénomination au tests de Stroop, épreuve des codes (Digit Symbol Substitution Test)	
*selon Cadet, Thomas-Antérion, Seidman ou Lebert.(138-141)**selon meta analyse de Bourne & al.(137)			

### 1.1.3 Les tests plus spécifiques aux troubles bipolaires

On ne retrouve pas dans la littérature de tests cognitifs spécifiques aux patients bipolaires. Pourtant, dans leur méta-analyse récente, Bourne et al.(137) soutiennent que parmi les tests unidimensionnels, les tests cognitifs *California or Rey Verbal Learning Task* (VLT), *Trail Making Test* (TMT), *Digit Span* et/ou *Wisconsin Card Sorting Task* sont des mesures robustes d'évaluation des troubles cognitifs chez les patients bipolaires. D'autres pensent (138–141) que les épreuves de mémoire visuelle (DMS 48), les épreuves visuo-constructives (figure de Rey) et visuo-spatiales (PEGV, Cubes) seraient particulièrement intéressantes pour l'évaluation des fonctions cognitives des patients bipolaires au stade de démence.

Par ailleurs, une batterie de tests cognitifs utilisée en recherche clinique dans la schizophrénie, la MCCB, pour *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery* sert de modèle dans les recherches sur la cognition dans le trouble bipolaire (142). La MCCB complétée par les tests plus spécifiques aux troubles bipolaires décrits plus haut (CVL, *Test de Stroop*, *TMTB*, *WCST*) pourrait être utile pour l'évaluation neuropsychologique des troubles cognitifs dans le trouble bipolaire.

Pour conclure, dans leur article récent, Rosa et al. (143) proposent une échelle de cotation des troubles cognitifs subjectifs, la COBRA (*Cognitive complaints in Bipolar disorder Rating Assessment*). Dans celle-ci le cut off à 10 donnerait une sensibilité à 68.1% et une spécificité à 68.5% et permettrait de discriminer les patients des contrôles. Ces plaintes cognitives seraient partiellement en corrélation avec les mesures de la mémoire et les fonctions exécutives. Aussi, même si la validité et la fiabilité de cet auto-questionnaire doivent être confirmées par d'autres études, la

COBRA pourrait constituer, à l'avenir, un outil de dépistage utile en pratique courante.

<b>Cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment (COBRA) (143)</b>	
1	Do you have difficulties to remember peoples' names?
2	Do you have difficulties to find objects of daily use (keys, glasses, wristwatchy)?
3	Do you find it difficult to remember situations that were important to you?
4	Is it hard for you to place important events in time?
5	Do you find it hard to concentrate when reading a book or a newspaper?
6	Do you have problems recalling what you have read or have been told recently?
7	Do you have the feeling that you do not finish what you begin?
8	Does it take you longer than normal to complete your daily tasks?
9	Have you ever felt disoriented in the street?
10	When people remind you of a conversation or a comment you heard, do you get the impression that it is the first time you hear it?
11	Is it sometimes difficult for you to find the words to express your deas?
12	Are you easily distracted?
13	Do you find it hard to do simple mental calculations?
14	Do you get the impression that you cannot follow a conversation?
15	Have you noticed that you find it difficult to learn new information?
16	Do you struggle to keep focused on a particular task for a long time?
0	Never
1	Sometimes
2	Often
3	Always

## **1.2 Les troubles cognitifs présents dans le trouble bipolaire tout âge confondu (41,116,117,119,137,144–157)**

### **1.2.1 Selon le type de fonction cognitive**

Selon les études, les auteurs retrouvent des difficultés au niveau de l'apprentissage, de la mémoire verbale, de la mémoire visuelle, de la mémoire de travail, de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives.

En revanche, ne sont habituellement pas retrouvés de déficits de l'intelligence générale (QI)(119,131), des fonctions motrices, ni du langage.

L'hétérogénéité des résultats des études tient à la difficulté d'explorer la cognition dans le trouble bipolaire.

Ainsi, de nombreux facteurs doivent être pris en compte, comme la présence de symptômes thymiques résiduels, l'histoire longitudinale du trouble (âge de début, nombre d'épisodes en particulier dépressifs et la durée des hospitalisations), les comorbidités (en particulier addictives), les troubles de personnalité, les traitements prescrits, le type de trouble bipolaire I ou II. Enfin, l'influence de la symptomatologie psychotique (ici assimilée à l'existence de symptômes positifs : délire et hallucinations) est importante, sachant qu'environ la moitié des patients bipolaires de type I feront l'expérience de symptômes psychotiques au cours de leur existence.

L'altération des fonctions exécutives, de la mémoire verbale et de l'attention sont le plus souvent présentes dans le trouble bipolaire, malgré l'importante variabilité des mesures neuropsychologiques utilisées dans les études (117,149–152,158,159). Ces anomalies cognitives sont de façon générale, qualitativement identiques mais quantitativement distincts de celles présentées par les patients schizophrènes et persisteraient chez les patients bipolaires en rémission (116,144,160,161) .

Dans un premier temps, nous tenterons de décrire les fonctions altérées en période de rémission ou d'euthymie puis en fonction des caractéristiques cliniques de la maladie bipolaire.

- **Mémoire**

Les déficits en mémoire verbale persistent quelque soit l'état thymique (144). Les atteintes en rappel immédiat et différé de la mémoire épisodique sont ainsi

indépendantes de l'état affectif (117). Ainsi la méta-analyse plus récente de Robinson (145), chez les patients en euthymie, on retrouve une taille d'effet importante ( $d \geq 0,8$ ) pour l'apprentissage verbal et une taille d'effet moyenne ( $0,5 \leq d < 0,8$ ) pour les aspects de la mémoire verbale en rappel immédiat et différé (respect des processus de consolidation).

La mémoire verbale est affectée par l'impact de plusieurs épisodes affectifs mais aussi par les symptômes dépressifs infra-cliniques, et les médicaments. Par conséquent, l'amélioration des symptômes dépressifs résiduels et l'utilisation raisonnable des médicaments amélioreront les performances en mémoire verbale des patients bipolaires.

Quand à la mémoire visuelle, les résultats sont contradictoires (162). Pour la plupart, il n'y aurait pas de différences significatives entre les patients bipolaires en rémission et des témoins sains à la figure de REY (116,119,144). Pour d'autres (140), les patients bipolaires ont des troubles à la copie de la figure de Rey à un niveau intermédiaire entre les sujets contrôles et les patients souffrant de schizophrénie. Contrairement à d'autres méta-analyses, pour Kurtz & Gerraty (163) en période d'euthymie, il existe une altération significative en mémoire verbale et en mémoire différée non verbale. Ces difficultés peuvent être interprétées comme des troubles de la planification plus que comme des difficultés purement visuo-constructives (139).

Enfin, les quelques d'études qui ont porté leur intérêt sur la mémoire de travail dans le trouble bipolaire, ne retrouvent peu ou pas d'atteinte en rémission (117,144,145).

- **Attention**

Les déficits de l'attention sélective sont davantage liés aux manifestations symptomatiques du TB, alors que les déficits de l'attention soutenue sont présents dans toutes les phases de la maladie (116,119,144,145,152).

- **Fonctions exécutives**

Parmi les dysfonctionnements neurocognitifs, les déficits de fonctionnement exécutif sont présents au début chez les patients TB, et semblent persister au fil du temps, même s'ils peuvent-être améliorés avec le traitement et pendant la rémission (152). Le degré de déficit des fonctions exécutives est majoré en présence de symptômes résiduels (116,119).

Robinson (145), dans sa méta-analyse chez les patients en euthymie, retrouve une grande taille d'effet ( $d \geq 0,8$ ) pour la fluence verbale par catégorie et la manipulation mentale. Une taille d'effet moyenne ( $0,5 \leq d < 0,8$ ) a été trouvée pour l'abstraction et flexibilité mentale, l'inhibition de la réponse. Une taille d'effet faible ( $0,2 \leq d < 0,5$ ) a été signalée pour la fluence verbale phonémique (145).

Le contrôle inhibiteur est plus influencé par les états maniaques que dépressifs mais n'est pas résolutif lors des périodes d'euthymie (144). Puisque de nombreuses études ont montré que les patients souffrant de trouble bipolaire présentaient une augmentation de l'effet d'interférence au test de Stroop par rapport à des sujets sains (126). La méta-analyse de Robinson et al. (2006) a également déterminé pour les déficits au test de Stroop une taille d'effet modérée en euthymie ( $d=0,63$ ) (145). Plus la mesure de l'interférence au Stroop couleur est à distance de l'épisode aigu, plus les performances rejoignent celles des témoins (126).

Ainsi, il est fréquent de retrouver au sein de la population bipolaire des déficits d'abstraction et de conceptualisation, de planification, de flexibilité mentale ainsi que



des troubles du contrôle inhibiteur avec présence de persévérations et d'imitations (116,119,144,145).

Toutes les études citées ici sont transversales, pourtant des études longitudinales nécessiteraient d'être réalisées afin de mettre en avant les fluctuations de performances cliniquement observées dans cette pathologie (116).

Les troubles cognitifs chez les bipolaires sont plus des troubles dysexécutifs. Cela suggère un dysfonctionnement de type frontal, similaire à celui rencontré chez des patients atteints de troubles neurologiques. D'autant plus qu'il y aurait une atteinte des ganglions de la base suggérant un dysfonctionnement des boucles fronto-striatales (116).

- ***La vitesse de traitement***

Un déficit en vitesse de traitement de l'information peut persister indépendamment de l'état thymique (144,152).

Pour Robinson (145) dans sa méta-analyse, la taille de l'effet est moyenne ( $0,5 \leq d < 0,8$ ), pour Bora (164) la taille d'effet est relativement importante et pour Thompson (151), la vitesse de traitement est la mesure cognitive la plus altérée chez les bipolaires euthymiques, quel que soit leur sous-type.

Pour Delaloye (165), la réduction de la vitesse de traitement explique entièrement les déficits de la mémoire de travail et de la fluence verbale, mais seulement en partie les changements dans la mémoire épisodique. Selon lui, une vitesse de traitement réduite n'est pas une conséquence directe de la maladie bipolaire et ne peut être réduite à la prédisposition génétique. D'autres facteurs interviendraient comme par exemple un effet délétère des médicaments psychotropes.

- ***Les biais cognitifs émotionnels***

La nature émotionnelle du stimulus pourrait influencer le fonctionnement cognitif. De sorte que le traitement de l'information peut être biaisé suivant la nature du contenu émotionnel. On parle d'interférences émotionnelles. Celles-ci naissent donc d'une situation de conflit entre le traitement d'une information neutre et d'une information de nature émotionnelle. Lorsque le traitement de l'information neutre représente la tâche pertinente, seront mis en jeu des processus d'inhibition de l'information émotionnellement saillante (126,162). C'est le contenu des informations qui induit des dysfonctionnements de traitement, pouvant eux-mêmes contribuer au développement, au maintien, et à la récurrence de la pathologie (116).

Ainsi, les patients déprimés se rappellent davantage des souvenirs négatifs que les témoins et ce d'autant plus que le syndrome dépressif est sévère (162).

Lors des tâches nécessitant la mise en jeu des processus d'inhibition et de traitement émotionnel, comme le test du Stroop émotionnel, on explore l'influence de la valence émotionnelle des stimuli sur les processus d'inhibition et d'attention sélective. L'effet de cette interférence émotionnelle résultera en un allongement du temps d'exécution de la tâche (126,162) . Les patients déprimés et maniaques manifestent des biais envers les émotions congruentes à l'humeur : stimuli négatifs chez les déprimés, stimuli positifs chez les maniaques (162). En période de normothymie, au Stroop émotionnel, le temps de dénomination de la couleur des stimuli neutres et affectifs est comme en phase aiguë, supérieur à celui des témoins (145,162). Pour Besnier (126), cet effet d'interférence n'est pas lié à l'intensité de la symptomatologie

maniaque et il n'y a pas de différences entre les performances de patients bipolaires maniaques, déprimés et euthymiques.

Plus récemment, l'hypo activation relative du cortex préfrontal ventro-médian (impliqué dans les processus d'inhibition) et de l'amygdale ( structure limbique impliquée dans le traitement des informations), montre que l'interférence émotionnelle chez les patients bipolaires euthymiques est associée à des anomalies fonctionnelles des réseaux cortico-sous-corticaux sous tendant le fonctionnement cognitif et émotionnel (162).

- ***Cognition sociale (156,166,167)***

La cognition sociale désigne l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales. Précisément, il s'agit de la capacité à construire des représentations sur les relations entre soi-même et les autres et à utiliser ces représentations de manière flexible pour ajuster et guider son propre comportement social. Les travaux portant sur la cognition sociale comprennent, l'étude des fonctions élémentaires telles que la reconnaissance d'émotions faciales, et des modules plus complexes comme l'attribution d'un état émotionnel ou mental à autrui (théorie de l'esprit).

La littérature portant sur les troubles de reconnaissance émotionnelle dans les troubles bipolaires est limitée et peu concluante.

Ainsi, d'après la revue de littérature de Fakra (154), le trouble de reconnaissance des émotions serait corrélé (et congruent) à la nature de l'épisode thymique. Les données sont contradictoires en ce qui concerne le patient euthymique. La plupart concluent à un déficit significatif, mais la taille de l'effet faible à modérée en euthymie (117,156). Ce que rapporte également Besnier (126), les performances sont moindre

en euthymie par rapport à des témoins, mais meilleures en euthymie que durant les phases d'états de la maladie.

A la fois pendant les phases aiguës et en euthymie, il y a une perturbation de la théorie de l'esprit chez les bipolaires (117,156). Des études portant sur la Théorie de l'esprit (ToM),(117,144), ont montré qu'une probable interaction avec d'autres domaines cognitifs altérés, comme l'attention ou un fonctionnement exécutif, peut être impliquée. Un récent rapport a toutefois conclu que la déficience sur ToM est partiellement indépendante de la dysfonction cognitive dans d'autres domaines et de l'état de l'humeur (117,144).

Dans l'étude d'Ibañez et al.(168), une différence significative est observée entre des bipolaires et les témoins pour la ToM cognitive (Test du faux Faux Pas). Tandis que pour la ToM affective, il y n'y a pas de différence significative avec les témoins.

Les symptômes thymiques résiduels, principalement de dépression, pourraient modifier la reconnaissance des émotions de base ou plus complexes, donc modifier les mécanismes de compréhension sociale (156).

### **1.2.2 Les troubles cognitifs varient selon les caractéristiques du trouble bipolaire**

Cinquante à soixante pour cent des patients bipolaires seraient concernés par l'existence de ces déficits et il ne semble pas exister de sous-groupe clinique particulièrement à risque ni d'indicateur clinique permettant de définir un sous-groupe particulièrement à risque (149).

Pourtant la maladie bipolaire peut s'accompagner de déficits cognitifs mais des variables cliniques ou indépendantes de la maladie pourront les modifier comme les traitements ou les comorbidités.

- **BP1/BP2**

Les données disponibles suggèrent que des déficits cognitifs sont présents pour les troubles bipolaires type I et type II.

La majorité des auteurs, insistent sur le caractère plus sévère des troubles cognitifs dans le trouble bipolaire de type 1 par rapport au type 2 (117,152,165).

D'après la revue de Solé et al.(169), les troubles cognitifs sont légèrement plus graves pour les patients bipolaires I par rapport aux bipolaires II. Les résultats sont parfois contradictoires en ce qui concerne les atteintes cognitives chez les bipolaires de type II. Ces différences selon les études, peuvent être liées à des biais dans la méthodologie. Bien souvent, les études ont des échantillons de petite taille, et les patients diffèrent entre les études en termes d'état thymique, de durée de la maladie, de nombre d'épisodes thymiques antérieurs, de présence de symptômes psychotiques, de sévérité de symptomatologie, connus pour influencer les mesures neuropsychologiques. Néanmoins, se dégagent de cette étude, des déficits cognitifs statistiquement significatifs pour les patients bipolaires de type II dans les domaines de l'attention, la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et, dans une moindre mesure, dans la mémoire verbale.

A l'heure actuelle, aucune étude évaluant les performances neurocognitives dans la cyclothymie, les cycles rapides ou les troubles bipolaires non spécifiés sont disponibles (169,170). Solé et al. (169) émettent l'hypothèse d'un continuum dans les déficits cognitifs pour les troubles du spectre bipolaire avec ainsi la possibilité d'un

déficit plus léger pour la cyclothymie par exemple. Seules des études futures sur les troubles cognitifs dans le trouble du spectre bipolaire pourront le vérifier.

- ***Les troubles cognitifs associés aux épisodes thymiques : les marqueurs état de la maladie bipolaire***

De nombreux arguments cliniques (ralentissement ou hyperactivité psychomotrice, distractibilité, troubles du contrôle des impulsions, désinhibition comportementale, conscience limitée des troubles) témoignent de l'existence de déficits cognitifs sous-jacents.

Ces troubles cognitifs peuvent être davantage présents lors des phases aiguës symptomatiques et ne pas, ou moins persister, en euthymie. On les qualifie alors de marqueur état de la maladie bipolaire.

Les symptômes maniaques et dépressifs majorent (116,119,144) des déficits déjà présents en euthymie tels la mémoire à long terme, les troubles des fonctions exécutives (une fluence verbale, flexibilité mentale), et l'attention soutenue (119,131). Les décompensations thymiques font apparaître d'autres difficultés comme un trouble de l'attention sélective (152) et d'autres atteintes exécutives telles la planification et la résolution de problème (116,119,144). En ce qui concerne la cognition sociale, le trouble de la reconnaissance faciale des émotions et les déficits de la théorie de l'esprit sont davantage altérés pendant les phases aiguës (126,154). Les phases aiguës modifient donc aussi les mécanismes de compréhension sociale (156).

Symptômes dépressifs :

Alors que les déficits en apprentissage verbal et en mémoire épisodique verbale sont renforcés en phase dépressive (143), des déficits en mémoire visuo-spatiale apparaissent lorsque les symptômes dépressifs ne sont plus contrôlés (116).

De même, les symptômes dépressifs sont responsables de troubles de la mémoire à court terme (144). Lors d'une tâche de *digit span test*, les bipolaires chroniques en phase aiguë ont des performances comparables aux schizophrènes, tandis qu'elles sont meilleures en rémission (119).

Il semblerait que les atteintes de l'apprentissage verbal, de la mémoire de travail, de la fluence verbale et les troubles attentionnels soient reliées en phases dépressives à une réduction de la vitesse de traitement (165). Selon Bellivier et al.(171,172) plusieurs études vont dans ce sens, à savoir qu'il existe un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information en présence de symptômes dépressifs, et ce quelle qu'en soit leurs intensité.

On comprend ainsi l'impact cognitif engendré par la présence de symptômes dépressifs résiduels et l'importance à accorder à leur prise en charge.

### Symptômes maniaques

Quant aux états maniaques, ils seraient davantage responsables d'un déficit d'inhibition puisque les patients sont plus sensibles à l'interférence aussi bien au *Test de Stroop Couleur* qu'au *Test de Stroop Emotionnel* (ici à l'origine de biais émotionnels) (126). De même au test *WCST* (évaluant la mémoire de travail, la déduction de règle, le raisonnement abstrait, la flexibilité mentale, l'inhibition), les patients commettent plus d'erreurs persévératives et leurs performances se rapprochent des patients schizophrènes (116,119,144).

- **Réurrences thymiques**

Nehra et al.(173) ont montré que des patients bipolaires au décours d'un premier épisode thymique présentaient au moins autant de déficits cognitifs que des patients ayant expérimenté plusieurs rechutes. La répétition des épisodes thymiques pourrait contribuer à une aggravation progressive du déficit, tels des « cicatrices », essentiellement dans les suites d'épisodes de polarité maniaque (126,149,171). Ainsi, il existait un déclin cognitif faible mais significatif dans les suites d'un premier épisode maniaque, comparable au déclin cognitif après une évolution chronique de la maladie. Ce déclin peut être envisagé comme lié aux épisodes de polarité maniaque, mais il est probable également que des épisodes dépressifs antérieurs soient passés inaperçus (160).

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que le nombre d'épisodes affectifs altère les fonctions exécutives (117,160) ( notamment les capacités de flexibilité mentale). Le nombre d'épisodes affectifs influencerait aussi la vitesse psychomotrice. Enfin, la sévérité des accès et la durée de la maladie sont susceptibles d'affecter les capacités attentionnelles (174) et la performance en mémoire verbale en rémission (117,119,174).

- **Troubles psychotiques**

Enfin, l'influence de la symptomatologie psychotique (ici assimilée à l'existence de symptômes positifs : délire et hallucinations) est importante. Ainsi, on sait qu'environ la moitié des patients bipolaires de type I font l'expérience de symptômes psychotiques au cours de leur existence. Cette influence peut être explorée lors des épisodes thymiques aigus ou en période euthymique (155).



Alors que certains auteurs ne mettent pas en évidence de différences cognitives entre les patients bipolaires en présence de symptômes psychotique (170), d'autres retrouvent une déficience plus sévère dans la mémoire verbale, la mémoire de travail et les fonction exécutives (la flexibilité mentale et le déficit d'inhibition en particulier (155) même en euthymie (117,161,170). Pour Glahn (175) la présence de symptômes psychotiques, altèrerait davantage la mémoire visuelle spatiale et pour Albus, les résultats au *WCST* sont similaires entre patients bipolaires avec symptômes psychotiques et schizophrènes.

Il n'y a pas à l'heure actuelle, assez de données pour définir un sous-groupe de bipolaires avec des troubles psychotiques. Mais, globalement, l'existence de symptômes psychotiques serait donc corrélée à des déficits plus sévères (117,155,161,170,176).

La présence de symptômes psychotiques pourrait également influencer la cognition sociale. Selon une étude (157) les troubles dans la reconnaissance des émotions seraient davantage présents chez les patients bipolaires avec antécédents psychotiques que chez les patients bipolaires sans antécédents psychotiques.

### **1.2.3 Biais de confusion possibles :**

- ***Effets des comorbidités sur la cognition : effet cognitif additionnel ?***

L'influence des comorbidités psychiatriques et médicales sur la cognition dans le trouble bipolaire a été moins étudiée (170). Elles pourraient altérer les fonctions cognitives telles que l'attention et la vitesse de traitement (117).

Dans une étude (177), l'histoire autodéclarée de violences sexuelles ou psychologiques pendant l'enfance ont été associées à une moins bonne

performance cognitive, en particulier sur la fluence verbale, la flexibilité cognitive et la mémoire verbale et visuelle, mais les traumatismes de l'enfance n'expliquent pas la totalité des déficits.

Les addictions augmentent le nombre d'anomalies cognitives chez les patients bipolaires (170). Pour certains, l'abus d'alcool et de substances ont un impact sur l'apprentissage verbal immédiat et augmentent le degré de déficit en mémoire verbale chez les bipolaires en rémission (117,119). Ces addictions modifient la vitesse de traitement et la mémoire de travail (156).

L'abus d'alcool comme comorbidités et son impact sur la cognition a été plus étudié.

Pour Balanza-Martinez et al. (170), les patients bipolaires avec antécédents de consommation d'alcool ont plus de difficultés de contrôle inhibiteur. Dans l'étude de Levy (178), les patients bipolaires hospitalisés avec une dépendance à l'alcool ont plus d'anomalies cognitives que les personnes sans ces mêmes antécédents dans les domaines de la mémoire visuelle (au *test de la figure de Rey*), pour le rappel verbal (*California Verbal Learning Test*), et le fonctionnement exécutif (*test de Stroop* et *WCST*). Ces résultats impliquent que soit l'abus d'alcool apporte un déficit cognitif additionnel à celui intrinsèque du trouble bipolaire, soit qu'une forme plus grave de trouble bipolaire a pour résultats plus de comorbidités et plus de dysfonctionnement cognitif. Cette étude révèle qu'un troisième groupe de patients bipolaires abstinents à l'alcool a un dysfonctionnement cognitif similaire. Ceci suggère que l'abus d'alcool avant peut avoir des conséquences neuropsychologiques à court et également à long terme chez les bipolaires. C'est aussi le cas après plusieurs mois d'abstinence pour les drogues (170).

De même et indépendamment du trouble bipolaire, la consommation d'alcool comorbide peut conduire à des troubles cognitifs s'intégrant dans un syndrome de Korsakoff ou à une démence alcoolique.

- ***Effets des traitements psychotropes sur la cognition***

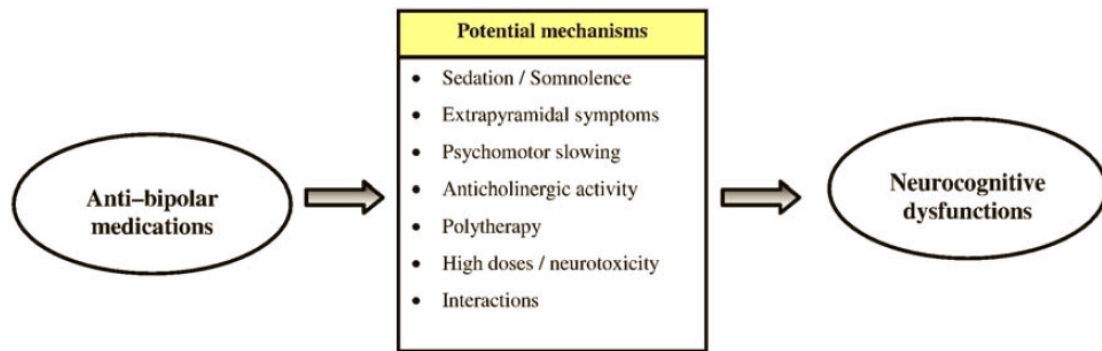
La médication pourrait être un facteur confondant sur les performances cognitives au même titre que les symptômes résiduels, la polarité prédominante, les symptômes psychotiques, les comorbidités. D'un autre côté, un traitement inadéquat ou un problème d'observance, peuvent augmenter les rechutes ou les symptômes résiduels et donc aggraver le fonctionnement cognitif (160,170).

Le risque d'effets secondaires cognitifs associé aux médicaments semble augmenter avec la dose et la polythérapie (162). Ainsi, les déficits de mémoire verbale pourraient être associés à la polymédication. Bien qu'il pourrait y avoir un biais, la sévérité de la maladie, puisqu'on peut penser que les patients avec une forme plus grave de trouble bipolaire seront les patients touchés par la polymédication.

Les effets du traitement sur la cognition à long terme sont inconnus. Il semblerait que les déficits cognitifs soient réversibles à l'arrêt du médicament (170).

Pour Delaloye (165), la diminution de la vitesse de traitement dans les troubles bipolaires pourrait, pour une part, être liée à l'utilisation des traitements psychotropes.

Les médicaments utilisés pour traiter la maladie bipolaire peuvent altérer les performances cognitives à des degrés divers par des mécanismes potentiellement différents (170).



d'après Balanza-Martinez et al. (170)

Figure : les effets indésirables cognitifs causés par les psychotropes d'après Balanza-Martinez et al. (170)

-thymorégulateurs :

- Le lithium :

Il a été le plus étudié et considéré par beaucoup comme neuroprotecteur (144,160,170,171,176) (144,160,170,171,176). Ainsi, il limiterait le risque d'évolution démentielle à travers trois mécanismes (176) : prévention des accès thymiques, inhibition de la cascade amyloïde (inhibition de la phosphorylation des protéines tau impliquées dans la maladie d'Alzheimer), stimulation de la sécrétion de BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factors, est impliqué dans la neurogenèse). Mais ses effets potentiellement neuroprotecteurs se feraient au long cours (179–181). Des effets neurotoxiques peuvent exister à l'occasion d'un surdosage et ils sont alors réversibles à l'arrêt du traitement. La majorité des études s'accordent sur une réduction de la vitesse psychomotrice, pour certaines de façon élective (152,159,170) et notamment avec la durée d'exposition au

lithium. Un déficit dans la mémoire verbale est également retrouvé (162,170) mais il serait léger et transitoire (170). De façon contradictoire, le lithium pourrait être responsable d'une réduction de la mémoire à court terme, de la fluence verbale et de l'attention (117,150). L'hypothyroïdie chronique résultant de l'utilisation de ce médicament pourrait également être associée à l'apathie et aux déficits cognitifs (117,182). Enfin, les patients rapportent généralement un sentiment d'ennui et une créativité cognitive diminuée (117).

- Les anticonvulsivants :

- divalproate de sodium : Il pourrait également être neuroprotecteur (170,176,183). Pour certains il est responsable seulement d'effets modestes et transitoires sur la mémoire à court terme et à long terme (117), pour d'autres, il est responsable en plus, d'un ralentissement psychomoteur, d'une diminution de la flexibilité cognitive (144) et des troubles attentionnels (144,162).
- carbamazépine : Les effets sont modestes et transitoires sur la mémoire à court terme et à long terme (117,144,170)
- lamotrigine : Il n'y a quasiment pas d'effets secondaires cognitifs (117,170)
- gabapentine : Il n'y a quasiment pas d'effets secondaires cognitifs (117,170)
- topiramate : L'effet cognitif est diffus avec atteintes de l'attention, de la mémoire verbale et de la vitesse psychomotrice (117,170)

Mais la plupart des données sur les effets cognitifs des traitements anticonvulsivants se concentrent sur des populations de sujets épileptiques. Les effets cognitifs des anticonvulsivants restent à confirmer chez les patients bipolaires.

-Les antipsychotiques :

Les antipsychotiques de deuxième génération semblent exercer des effets cognitifs neutres ou légèrement bénéfiques dans les études de patients atteints de schizophrénie (170). Pour les troubles bipolaires, les études encore limitées, suggèrent un profil cognitif plutôt négatif (144). Les effets documentés sont des effets néfastes au niveau de la planification de tâches (117), de la vitesse de traitement (117,159), de la vitesse psychomotrice (170), ainsi que sur les fonctions exécutives (117,162) avec une abrasion du ressenti émotionnel (162).

- Les antidépresseurs : A l'exception des effets anticholinergiques des tricycliques, il n'y a pas d'effets cognitifs défavorables documentés. Les données récentes montrent au contraire que la sérotonine pourrait avoir un effet positif sur la mémoire de travail (117). Les antidépresseurs augmenteraient la réactivité et pourraient augmenter le traitement des stimuli de valences émotionnelle positive (162). Encore une fois, ces données proviennent d'études sur la dépression unipolaire.

- Les benzodiazépines : D'une façon générale, elles sont responsables de troubles de la mémoire de travail, de la vitesse de traitement (117) et sont amnésiantes (162). Elles sont également responsables d'une abrasion du ressenti émotionnel (162). Avec un traitement concomitant ayant des propriétés anticholinergiques, les benzodiazépines devraient être évitées pour leurs effets néfastes sur l'attention et la mémoire (170). Récemment, d'après la cohorte PAQUID (184), l'utilisation de benzodiazépines au long cours augmenterait le risque de démence ultérieure.

-L'électro-convulsivothérapie (ECT) : Quelque soit l'indication, d'après la revue de la littérature de Quiles et al. (185), il existe une altération de la mémoire antérograde (mémoire épisodique verbale et la mémoire visuo-spatiale) et de la mémoire rétrograde à court terme. A long terme, après des séries d'ECT, les déficits cognitifs sont controversés mais des altérations mnésiques rétrogrades pourraient persister. Les caractéristiques des ECT influencent la mémoire comme le positionnement des électrodes ou l'intensité du courant : un placement bitemporal plutôt qu'unitemporal, un courant sinusoïdal plutôt que bref pulsé ont des effets cognitifs plus délétères. Il existe peu d'études spécifiquement réalisées chez les bipolaires. Une étude (186) montre des effets délétères supérieurs à long terme sur la mémoire épisodique pour les patients bipolaire ayant reçu des ECT par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçus et cela du fait de stratégies cognitives moins efficaces. Néanmoins, des facteurs de confusions, notamment sur les traitements ou la sévérité de la maladie et la taille limitée de l'étude ne permettent d'en tirer des conclusions.

-La stimulation magnétique trans-cranienne : De nombreuses études ne retrouvent pas d'altération des performances cognitives chez le sujet sain ou le sujet malade (chez les sujets le plus souvent déprimés ou schizophrènes) (187). Des effets secondaires cognitifs potentiels seraient une fatigue excessive, des difficultés de concentration, ou troubles de la mémoire, mais ils semblent légers, transitoires et très rares (188). Ce traitement pourrait même améliorer les performances de mémoire de travail et des fonctions exécutives chez les patients déprimés (187).

A ce stade de connaissance, il s'agit simplement d'une suggestion spéculative et il faut davantage de recherches sur les effets cognitifs des psychotropes.

Paradoxalement aux effets cognitifs présentés, il faut garder en tête que la plupart

des médicaments anti- bipolaires peuvent avoir également un impact bénéfique sur la cognition (170).

La source des dommages cognitifs dans la maladie bipolaire demeure incertaine. Des doutes persistent quant à l'origine des déficits cognitifs dans la maladie bipolaire. Sont-ils pré-existants comme le soutient l'hypothèse neuro développementale, ou sont-ils la conséquence des épisodes affectifs répétés, comme le pense l'hypothèse neurodégénérative.

## **2 HYPOTHESES NEUROBIOLOGIQUES DES TROUBLES COGNITIFS DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE**

### **2.1 Hypothèse neurodéveloppementale et endophénotypes cognitifs**

Nous avons montré plus haut que les troubles cognitifs peuvent être associés à la symptomatologie thymique et constituer un marqueur-état, mais ils pourraient également perdurer en l'absence de symptômes et représenter un marqueur-trait.

Les troubles cognitifs indépendants de l'état affectif sont généralement les domaines de la mémoire épisodique verbale (116,126,137,144,146,149,150,176), des fonctions exécutives (116,126,137,144,149,150,176) (fluence catégorielle, inhibition, abstraction, manipulation mentale, flexibilité cognitive), de la vitesse de traitement (116,126,144,152,153,176) et de l'attention soutenue (116,117,126,144,146,149,152,176). Ils peuvent donc être considérés comme des marqueurs traits de la maladie bipolaire. C'est aussi le cas des biais émotionnels (126,162) ou de perturbation de la théorie de l'esprit (117,156).



Certains de ces marqueurs traits de la maladie bipolaire pourraient être considérés comme des endophénotypes (126,189–191).

Les endophénotypes sont des traits infracliniques, marqueurs de la vulnérabilité génétique à la maladie chez les apparentés non atteints. Un endophénotype doit répondre à un certain nombre de critères : spécifique du trouble, indépendance vis-à-vis de l'état, présent chez les membres d'une même famille, héritable et avoir une prévalence chez les apparentés non atteints plus importante que dans la population générale. Ils témoignent de la susceptibilité de sujets non malades, avec des apparentés atteints, à développer la maladie.

Les apparentés sains auraient de moins bonnes performances que les témoins pour la mémoire verbale (117,170,191,192), les fonctions exécutives (117,149,170,191), en particulier un déficit d'inhibition au Stroop Couleur (162,189,191) et au Stroop Emotionnel (126), un déficit de flexibilité (189,191), plus récemment pour la vitesse de traitement de l'information (147,149,150,153). Pour l'attention soutenue (117,189,191), les résultats sont plus controversés. Autrement dit, tous ces marqueurs traits pourraient constituer des endophénotypes cognitifs potentiels.

C'est en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale des troubles cognitifs dans la maladie bipolaire. C'est-à-dire qu'avant même de développer les symptômes cliniques de la maladie bipolaire, les sujets bipolaires auraient des endophénotypes neurocognitifs, stigmates d'une vulnérabilité génétique à la maladie.

### **2.1.1 Des troubles cognitifs partagés avec la psychose : vers un aspect dimensionnel de la psychose?**

Les troubles bipolaires possèdent des similitudes avec la schizophrénie dans leurs dimensions cliniques : même âge de début, même poids de l'héritabilité, des symptômes affectifs et délirants qui peuvent se retrouver dans les deux troubles, des comorbidités communes, une même chronicité mais avec une évolution différente des troubles, un retentissement social important pour les deux pathologies (193).

De la même façon, les sujets bipolaires présenteraient les mêmes profils de troubles cognitifs lors des phases aiguës, que les patients schizophrènes (161). Les patients bipolaires avec des antécédents de symptômes psychotiques, comparés à ceux sans antécédents psychotiques, ont des déficits plus graves de la mémoire verbale, la mémoire de travail, et les fonctions exécutives (117).

D'autre part les patients bipolaires avec symptômes psychotiques ont des performances cognitives plus proches des patients schizophrènes que les bipolaires sans symptômes psychotiques. Cette similarité étant aussi retrouvée pour leurs apparentés (191).

Selon une revue de la littérature (194) (qui reprend la méta-analyse de Lewandowski et al.(195)), la maladie bipolaire et la schizophrénie se distinguent difficilement au début de l'évolution de la maladie. Ainsi, alors que les symptômes subcliniques se recouvrent largement lors des prodromes des deux entités cliniques, il semblerait que les troubles cognitifs en phase prodromique soient plus spécifiques à la schizophrénie. C'est donc à cette période que l'existence de perturbations cognitives pourrait être prédictive de l'évolution ultérieure du trouble(195).

Enfin , les bipolaires et les schizophrènes ont des altérations des processus émotionnels (154) et des déficits similaires en théorie de l'esprit (156,157)(167). Les études de Caletti ou de Thaler (157), montrent des déficits similaires pour la théorie de l'esprit chez les patients bipolaires et schizophrènes.

Il existe une probable vulnérabilité génétique commune aux deux grandes affections qui pourrait intervenir dans la genèse d'anomalies cérébrales, cognitives et sociales similaires (161,191).

On pourrait ainsi imaginer que ces individus prédisposés à la psychose puissent ensuite développer une schizophrénie ou un trouble bipolaire en fonction de l'effet modulateur de facteurs environnementaux différents.

Au total, nombre d'arguments plaident en faveur de l'aspect dimensionnel du concept de psychose.

## **2.2 Hypothèse neurotoxique ou de neuroprogression des troubles bipolaires**

En parallèle à l'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires, la littérature met l'accent sur un lien entre l'atteinte cognitive et le nombre ou la durée d'épisodes thymiques. En effet, pour certains auteurs, les déficits cognitifs sont majorés suite aux récurrences thymiques et avec la durée de la maladie. Ils considèrent alors la maladie bipolaire comme une pathologie neuroprogressive. Ce modèle de « neuroprogression » fait l'hypothèse d'une réorganisation neurobiologique du système nerveux central avec la répétition des épisodes thymiques (116).

En ce sens divers modèles ont été proposés.

Post a d'abord proposé en 1990 la théorie du "kindling" ou théorie de neurosensibilisation. Selon cette théorie, la répétition des épisodes thymiques favorisent la récurrence à cause d'une neurosensibilisation. Avec l'évolution de la maladie, des facteurs de stress mineurs provoquent de nouvelles décompensations thymiques (196).

Berk propose quant à lui le modèle du « staging » (197,198) . Il différencie à chaque stade clinique, des particularités physiopathologiques ou structurelles, permettant de définir un traitement adéquat selon la phase clinique prodromale ou tardive. Ainsi les taux de marqueurs biologiques seraient corrélés au stade la maladie bipolaire.

Récemment (147), il semblerait même que le niveau plasmatique de TNF $\alpha$  pourrait être corrélé à l'atteinte des fonctions exécutives, spécifiquement du contrôle inhibiteur, chez les bipolaires. De même, les taux plasmatiques ou cérébrospinaux de certains  $\beta$ amyloïde (A $\beta$ ) (en particulier du A $\beta$ 42), des biomarqueurs impliqués dans la maladie d'Alzheimer, pourraient être abaissés significativement chez les bipolaires avec le nombre d'épisodes affectifs. A l'avenir, à des taux de biomarqueurs pourraient correspondre un état cognitif, fonction du stade d'évolution de la maladie.

Ensuite, il existe le modèle de la « charge allostatique »(150). Les épisodes thymiques fonctionnent comme des états allostatiques, générant une charge dite « allostatique » qui compromet les systèmes de régulation et au final pourrait être responsable de la progression de la maladie. La répétition des états thymiques est associée à une hypercortisolémie, une augmentation du stress oxydatif et des marqueurs pro-inflammatoires (196). L'ensemble de ces mécanismes majoreraient alors les troubles cognitifs associés à la maladie.

Au total, il existe aujourd'hui deux explications pour les troubles cognitifs présents dans la maladie bipolaire : une hypothèse neurodéveloppementale et une hypothèse neuroprogressive.

La question est maintenant de connaître le devenir de ces atteintes cognitives lorsque les patients bipolaires sont âgés. Y-a-t-il un lien entre ces troubles cognitifs et les démences ?

### **3 TROUBLES COGNITIFS DU SUJET AGE ET LIENS AVEC LA DEMENCE**

#### **3.1 Le vieillissement cognitif normal**

Le vieillissement entraîne un déclin cognitif de l'attention divisée (121,199), de la mémoire épisodique (processus d'encodage et de récupération) (121), de la mémoire de travail (déficit du centre exécutif), de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives (raisonnement , résolution de problèmes, processus d'inhibition et mise à jour des informations en mémoire de travail) (121,199,200).

Le profil mnésique dans le vieillissement normal est ainsi qualitativement proche d'un syndrome frontal, il est plus « dyséxécutif ». La dégradation des fonctions exécutives n'apparaît pas généralisée, et même au sein de chacune des fonctions, des performances sont comparables aux sujets jeunes (201). Il semble qu'un grand nombre des difficultés observées proviennent en partie d'un ralentissement de la vitesse de traitement (199,201) ou d'une diminution des ressources en mémoire de travail avec le vieillissement (201). Néanmoins, ces variables n'expliquent pas totalement la dégradation de performance aux tâches exécutives qui pourrait être liée à l'atteinte des structures frontales (201). Selon le modèle de la

neuromodulation, il existe un déclin de la synthèse et de la transmission de la dopamine au niveau du cortex préfrontal chez les personnes âgées. Il empêcherait le traitement approprié des informations et aurait des répercussions sur les capacités exécutives et l'utilisation de stratégies mnésiques pertinentes (121,201). Par ailleurs, les effets fonctionnels des variations génétiques au niveau cérébral expliqueraient l'hétérogénéité des atteintes cognitives chez les personnes âgées.

Cette hétérogénéité peut aussi s'expliquer par le concept de réserve cognitive développée par Stern. Selon lui, la réserve cognitive d'un sujet représente sa capacité à optimiser ses performances lors de la réalisation de tâches diverses par le biais de l'utilisation de stratégies cognitives alternatives, impliquant le recours à des réseaux cérébraux qui ne sont habituellement pas requis pour la réalisation de ces tâches (121). Il semblerait d'ailleurs que les personnes âgées avec un meilleur niveau scolaire compenseraient mieux les modifications cognitives liées à l'âge et auraient ainsi des stratégies compensatrices plus efficaces.

Le vieillissement cognitif n'est pas forcément synonyme de déclin, il pourrait même être à l'origine de modifications cognitives cérébrales positives (199).

Mais quel effet a ce vieillissement sur les fonctions cognitives des patients bipolaires ?

### **3.2 Les troubles cognitifs dans la bipolarité du sujet âgé**

Les études portant sur les troubles bipolaires du sujet âgé sont limitées et le plus souvent transversales. On retrouve seulement six études longitudinales dans la littérature concernant l'évolution des troubles bipolaires dans le temps chez les sujets âgés.

Les études que nous allons présenter ont des limites méthodologiques (faibles échantillons, études transversales, différences de sélection de population, facteurs confondants tels que la prise de psychotropes, les comorbidités, nombre d'épisodes thymiques, cut-off d'âge différents...) (202,203). En conséquence, les données issues de ces études ne sont à ce jour que des hypothèses qu'il conviendra de confirmer à l'avenir.

### **3.2.1 Bipolaires âgés/jeunes**

D'après la revue de la littérature de Depp (62), en comparant des patients bipolaires âgés et des patients plus jeunes, ces derniers auraient de meilleures performances en rappel différé.

Selon Palmer (135), les déficits cognitifs des patients bipolaires d'âges moyens et âgés sont plus marqués que pour des patients jeunes adultes, notamment pour le trouble de la mémoire verbale et les fonctions exécutives particulièrement communs.

### **3.2.2 Bipolaires âgés/unipolaires âgés :**

Dans une revue de la littérature, (62) unipolaires et bipolaires âgés ne diffèrent pas pour les évaluations globales. Les patients unipolaires et bipolaires institutionnalisés avaient également un fonctionnement cognitif similaire. Tandis qu'une étude récente (204) montre que des bipolaires âgés par rapport à des patients unipolaires qui ont débuté tôt leur maladie unipolaire ont des déficits cognitifs non retrouvés chez les unipolaires.

### 3.2.3 Etudes de patients bipolaires âgés symptomatiques :

<b>Evaluations cognitives réalisées au cours d'épisodes thymiques lors d'études transversales chez des patients âgés souffrant d'un trouble bipolaire.</b>										
<b>Année</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Groupes</b>	<b>Âge (ans)</b>	<b>n</b>	<b>État thymique lors des évaluations</b>	<b>Instruments</b>				
1991	Berrios et Bakshi (205)	Manie	> 65	19	Symptomatique	Blessed Cognitive scale				
1997	Bartels et al. (206)	BP	> 60	59	Sous traitement	MMSE				
		Schizophrénie	> 60	129						
1999	Wylie et al. (207)	BP, manie ou dépression	≥ 60	62	Symptomatique Après traitement d'attaque	MMSE				
2000	Burt et al. (208)	UP, dépression	≥ 60	24	Symptomatique	WAIS-R ; Modified MMSE ; Buschke Srt ; paired word and face tasks ; Complex figure test ; Randt Memory Test				
		BP, dépression		13						
		UP, dépression	<60	29						
		BP, dépression		13						
2006	Young et al. (146)	BP, manie	69,8	70		MMSE et DRS				
		Témoins sains	74,8	37	/					
2007	Depp et al. (209)	BP	57,6	67	14 en rémission totale ou partielle, 42 symptomatiques (manie, dépression, mixte), 9 non spécifié	Global Cognitive Functioning qui comprend: connaissance verbale, Attention/mémoire de travail, mémoire verbale, mémoire visuelle, vitesse de traitement de l'information, résolution de problèmes				
							Schizophrénie	57,4	150	Non spécifié
							Témoins sains	64,2	85	/
2010	Gildengers et al. (210)	BP	≥ 60	87	hypomaniaques, maniaques ou mixte	DRS				



La majorité des études chez les patients symptomatiques révèlent une cognition globale diminuée au MMSE ou à l'échelle de Mattis (146,205,207,208). Une étude documente une amélioration dans la performance cognitive avec le traitement (207).

Le dysfonctionnement cognitif dans le trouble bipolaire âgé maniaque ou dépressif est conforme à la symptomatologie de ceux des jeunes patients BP, qui comprennent déficits de la mémoire et des fonctions exécutives (146,211).

Dans l'étude de Gildengers (210), les patients maniaques âgés de plus de 60 ans ont présenté un déficit cognitif global à l'échelle de Mattis (Dementia Rating Scale) pour la mémoire, la capacité visuo-spatiale et les fonctions exécutives par rapport aux normes d'âge corrigé. Les domaines cognitifs les plus gravement touchés étaient la mémoire et la capacité visuo-spatiale, tandis que les domaines les plus fréquemment touchés étaient ceux de la mémoire et de l'abstraction. En harmonie avec les rapports précédents, les personnes ayant des symptômes psychotiques avaient des performances cognitives nettement plus mauvaises que ceux sans psychose. Cette étude montre également que les personnes âgées en situation de manie présentent un modèle de dysfonctionnement exécutif et de la mémoire similaire à ce qu'on trouve chez les jeunes adultes atteints de manie (210). Les auteurs s'intéressent également dans cette étude à l'influence du risque cardio-vasculaire sur les troubles cognitifs du sujet âgé en mesurant le score de Framingham. C'est un algorithme utilisé pour calculer les probabilités d'AVC à dix ans, c'est un indicateur du fardeau cardio-vasculaire. Il prend en compte un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (âge actuel, pression artérielle systolique, utilisation d'un traitement antihypertenseur, diabète sucré, tabagisme) et maladies cardiovasculaires (la fibrillation auriculaire, et une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme). Les auteurs n'ont pas observé un effet interactif entre la

durée de vie du BD et le poids de la maladie vasculaire. Il n'y a pas non plus d'interaction entre le score cognitif global et le risque cardiovasculaire, en revanche, fait intéressant, le risque vasculaire dans cette population majeure le déficit en mémoire visuelle chez ses patients âgés bipolaires (210).

### 3.2.4 Etudes de patients bipolaires âgés euthymiques : (104,159,212–220)

Etudes transversales chez les bipolaires âgés euthymiques					
Année	Auteurs	Groupes	Âge (ans)	n	Instruments/Fonctions neuropsychologiques explorées
1990	Broadhead & Jacoby*	BP I	>60	35	WAIS, Kendrick Battery Sub test
			<40	35	
2004	Gildengers & al* (213)	BP I & II	68,7	18	MMSE
		témoins		40	Mattis DRS, Executive interview
2005	Cadet (138)	BP non déments		7	épreuve de Grober et Buschke, mémoire visuelle, praxies et habiletés visuo-spatiale, langage, fonctions exécutives
		déments		9	
		Maladie d'Alzheimer		8	
		témoins		8	
2008	Martino & al* (215)	BP I & II	66,6	20	QI (WAIS vocabulary Subtest), attention sélective, mémoire verbale, vitesse psychomotrice, fonctions exécutives
		Témoins	70,5	20	
2008	Radanovic & al*(216)	BP I & II	67,2	33	Mémoire de rappel, mémoire d'apprentissage, fluence verbale
		témoins		33	
2009	Delaloye & al*(259)	BP I & II	68,5	22	Vitesse psychomotrice, mémoire de travail, mémoire épisodique, fonctions exécutives
		Témoins		22	
2009	Schouws & al*	BP I	73	15	MMSE, Attention sélective, mémoire verbale, fluence verbale, effort mental
		Témoins	72,5	15	
2009	Tsai & al*	BP I	71,1	59	MMSE
2009	Brooks & al*	BP I & II	58,7	16	California Verbal Learning Test
		témoins		11	
2010	Ladeira & al*	BP	68,1	35	Test de l'horloge
		Témoins		35	
2013	Martino & al*	BP I & II	68	40	Attention sélective, mémoire verbale, fluence verbale, effort mental
		témoins		20	
2013	Meesters (223)	BP I	≥ 60 ans	74	attention /mémoire de travail, mémoire verbale, fonctions exécutives, fluence verbale
		schizophrènes		20	
		s rémission		47	
		non rémission		47	
		témoins		69	

\* études prises en compte dans la méta-analyse de Samamé et al.(222)

Cadet et al. (138) ont comparé les performances de sujets âgés en moyenne de 65 ans soit de 8 patients atteints de maladie d'Alzheimer, de 8 patients avec une démence fronto-temporale, de 7 patients BP non déments, 9 de patients BP déments et 8 de témoins. Les patients BP non déments avaient très peu de difficultés. Ils étaient plus lents que les témoins dans le TMT A et la copie de la figure de Rey, témoignant d'un ralentissement global et d'un trouble discret de la planification et de la flexibilité mentale. Ils obtenaient un score inférieur à celui des témoins en mémoire uniquement dans la somme des 3 rappels libres de l'épreuve RL/RI-16 items et profitaient de l'indiçage sémantique qui leur permettait d'obtenir un score proche de celui des témoins. Pour les auteurs la lenteur d'apprentissage et les difficultés de récupération, sont en lien avec des difficultés attentionnelles ou une atteinte de la vitesse de traitement plutôt qu'un problème mnésique verbal. Les patients n'avaient par ailleurs aucun déficit dans les épreuves langagières, praxiques, visuospatiales, visio-perceptives ou pour le raisonnement abstrait.

Pour Aprahamian et al.(221) plus récemment, les patients bipolaires non déments ont un score inférieur au MMSE par rapport à des témoins sains ou des patients âgés avec des troubles cognitifs sans maladie d'Alzheimer. De même selon cette étude, ils auraient des scores intermédiaires en fluence verbale entre ceux de témoins sains et de patients âgés déments.

D'après Gildengers et al.(213), 44%, 56% et 17% des patients bipolaires âgés euthymiques ont un score abaissé d'une déviation standard ou plus sous la norme respectivement au MMSE, à l'échelle de Mattis et pour l'évaluation des fonctions exécutives. De même, pour Tsai (104), les scores au MMSE étaient significativement plus faibles chez les patients bipolaires que dans le groupe de comparaison, et ils présentaient davantage de facteurs de risque cardio-vasculaires.

Les autres études transversales réalisées chez des patients âgés (211,215,217), euthymiques, souffrant de troubles bipolaires, mettent en évidence des troubles cognitifs persistants à distance des épisodes aigus : ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, déficits au niveau de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail, déficits de l'attention (et notamment l'attention soutenue), sans déficit intellectuel global.

Selon l'étude réalisée récemment par Delaloye (159) la vitesse de traitement de l'information et la mémoire épisodique sont les deux déficits centraux chez ces patients âgés bipolaires. Contrairement aux rapports précédents, les auteurs n'ont pas observé de perte de valeur des mesures exécutives chez les patients BD à l'exception de la fluence verbale, ce qu'ils expliquent par une exclusion de la comorbidité addictive chez les patients inclus. L'étude de Canuto et al (204), retrouvait également chez les bipolaires âgés une réduction des performances en vitesse de traitement, pour la mémoire de travail et la mémoire épisodique sans dysfonctions exécutives comparativement aux témoins âgés. De la même manière, les auteurs avaient exclu les patients avec des comorbidités psychiatriques telle que la toxicomanie.

Il faut souligner que les études mettent en évidence des troubles cognitifs chez l'ensemble des patients bipolaires âgés inclus (à l'exception de l'étude de Gildengers(213)) alors que moins de la moitié des bipolaires adultes semble présenter des troubles cognitifs dans les études qui leur sont consacrées. Doit-on en conclure que l'ensemble des bipolaires âgés présentent des troubles cognitifs ou bien doit-on y voir une conséquence de la méthodologie des études, en particulier le recrutement de patients toujours suivis pour leurs troubles bipolaires à un âge avancé dans des centres tertiaires? (211)

D'après la méta-analyse de Samamé (222), il n'y a pas de différences significatives pour le MMS ou le test de l'horloge (CDT) entre les patients bipolaires âgés euthymiques et les témoins. En revanche, il existe des différences significatives pour certaines fonctions cognitives. Ainsi, la taille de l'effet est moyenne (0.61 à 0.88) pour le rappel différé et l'apprentissage sériel, les empan de chiffres à l'endroit et à l'envers, pour la fluence verbale (phonémique et catégorielle), la flexibilité cognitive et l'attention soutenue. La taille de l'effet est d'ailleurs plus importante pour la flexibilité cognitive et la fluence verbale phonémique. Néanmoins, une hétérogénéité significative est retrouvée pour le rappel verbal et l'apprentissage de séries, donc ces tailles de l'effet doivent être interprétées avec précautions (222). Certaines limites doivent être apportées à cette étude : exclusion des patients bipolaires avec de sévères déficits cognitifs, les BP 1 et 2 pris en compte pourraient sous estimer la taille de l'effet (alors que les études portent surtout sur BP1). Cette méta-analyse regroupe peu d'études et la généralisation de ces données est limitée par la faible taille des échantillons présents dans les études. L'effet des médicaments aurait aussi pu influencer les résultats. Cette étude préliminaire montre donc que les patients euthymiques âgés atteints de troubles bipolaires, ont des tailles d'effets pour les fonctions cognitives similaires à celles que l'on retrouve chez des sujets plus jeunes. Autrement dit, cela ne soutient pas l'hypothèse d'une détérioration progressive des fonctions cognitives chez les bipolaires.

Plus récemment, l'étude de Meesters et al. (223) conduite chez des patients bipolaires âgés euthymiques, est la seule à comparer la cognition des patients âgés atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire I. Ils ont comparé les habilités cognitives de 67 patients vivant dans la communauté atteints de schizophrénie (20 était en rémission, 47 ne l'étaient pas), avec 74 patients euthymiques avec TB1. Les

bipolaires âgés, tout comme les schizophrènes âgés ont des altérations cognitives par rapport à des contrôles pour la mémoire verbale, les fonctions exécutives, la fluence verbale et de façon moins marquée pour l'attention/mémoire de travail. Les comorbidités démentielles ou addictives étaient exclues de l'étude. Il existe, comme dans la plupart des études chez les personnes âgées bipolaires des limitations liées à la taille de l'échantillon, l'absence d'évaluation des effets des traitements psychotropes sur la cognition. De même, les auteurs font l'hypothèse que la population vieillissante schizophrène est une population de patients survivants donc avec une gravité moins importante de la maladie pouvant expliquer des performances cognitives similaires aux bipolaires vieillissants. Les déficits cognitifs peuvent être augmentés en raison d'une interaction entre des déficits antérieurs et vieillissement. Pourtant, les différences dans les performances cognitives entre schizophrènes et bipolaires sont limitées, aucun des groupes n'affichant de meilleures performances dans cette étude. Bien que ces résultats doivent être considérés comme provisoires, les auteurs font l'hypothèse de marqueurs traits cognitifs communs entre ces patients, ce malgré l'effet du vieillissement qu'il conviendra de vérifier par des études d'échantillons plus grands.

### 3.2.5 Etudes longitudinales de patients:

#### Etudes longitudinales chez bipolaires âgés

Dates	Suivi	Auteurs	Groupes	Age	n	Symptômes	Instruments / fonctions étudiées	Résultats
1991	5/7 ans après épisode aigu	Dingra & al (74)	BP témoins	≥ 60 ans	25	18/25 euthymique	MMSE	32% ont MMSE < 24 (alors que MMSE > 24 au départ)
2008	1 à 3 ans de suivi	Depp (224)	BP ambulatoires témoins schizophrènes	58 en moyenne	35 • 35 35	symptomatique & euthymique en cours de traitement	Evaluation cognitive globale	Pas de déclin cognitif dans le temps Plus de variabilités inter individuelles que les autres groupes
2009	3 ans de suivi	Gildengers (225)	BP Témoins	≥ 50ans	33 36	euthymique	DRS	Déclin cognitif plus important avec le temps
2011	2 ans de suivi	Delaloye (226)	BP témoins	âge moyen 67,9 ans	15 15	euthymique	mémoire de travail mémoire épisodique vitesse de traitement fonctions exécutives IRM	Pas de déclin avec le temps
2012	2 ans de suivi	Schouws & al (227)	BP ambulatoires témoins	≥ 60 ans	65 • 42	euthymique	MMSE attention mémoire déclarative fonctions exécutives fluence verbale	Pas de déclin avec le temps
2012	2 ans de suivi	Gildengers & al (148)	BP témoins	≥ 50 ans	47 22	euthymique	langage habiletés visuo spatiale vitesse de traitement fonctions exécutives mémoire à long terme IADL	Pas de déclin avec le temps

(74) (224) (225) (226) (227)(148)

Les déficits cognitifs se majorent avec la répétition d'épisodes thymiques (228), en particulier maniaques (150). Mais le devenir cognitif à long terme a été peu abordé. Il existe seulement quelques études prospectives longitudinales.

Dhingra et al. (74) ont cherché à réévaluer cinq à sept ans après une hospitalisation index pour un épisode maniaque, 38 patients bipolaires âgés de plus de 60 ans qui avaient un score au MMS supérieur ou égal à 24 à l'issue de l'hospitalisation index. On note d'emblée le taux important de décès : 25 survivants au lieu des 30 attendus en fonction de la durée de vie à l'époque où a été réalisée l'étude. Sur les 25 patients bipolaires effectivement réévalués cinq à sept ans plus tard, 32 % avaient un Mini Mental State (MMS) inférieur à 24 ; 20 % présentaient des troubles cognitifs tels qu'ils avaient justifié l'entrée des patients en institution. Le pourcentage de patients avec un trouble cognitif était donc dix fois plus élevé que l'incidence de démence attendue du fait de l'âge. Mais l'utilisation du seul MMS constitue bien sûr une limite à laquelle il faut ajouter le fait que seuls 72 % des 25 patients ont été évalués en phase euthymique.

Gildengers et al. (225) ont étudié de manière prospective sur trois ans, l'évolution des fonctions cognitives de 33 patients bipolaires de type I ou II, euthymiques depuis quatre semaines lors de l'inclusion et les ont comparés à 36 témoins appariés pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Les scores moyens à la *Dementia Rating Scale (DRS)* à l'inclusion, puis à un, deux et trois ans, sont significativement inférieurs chez les patients bipolaires en comparaison aux témoins. Ce sont principalement l'attention et la mémoire qui sont altérées chez les patients. Le déclin cognitif des patients bipolaires apparaît plus rapide que celui des témoins. En



utilisant une estimation de l'évolution attendue pour ces patients comparés à des sujets contrôles appariés pour l'âge, l'éducation, le genre, l'état somatique général et cardiovasculaire, les auteurs concluent que 15 % des patients bipolaires apparaissent stables au plan cognitif sur la période de suivi, tandis que 85 % d'entre eux présentent un déclin cognitif. De plus, trois patients ont un score à la *DRS* inférieur à 129 à l'évaluation initiale et huit patients voient leur score passer en-dessous de cette valeur seuil lors du suivi. Ainsi, les patients bipolaires euthymiques ont des fonctions cognitives davantage et plus rapidement détériorées que ce qui est attendu pour leur âge et leur niveau d'éducation

Ces études supportent l'hypothèse d'un déclin cognitif accéléré chez les bipolaires âgés. Ces données seraient ainsi en faveur de l'hypothèse neurodégénérative des troubles bipolaires, à savoir que des épisodes thymiques répétés seraient toxiques et responsables du déclin cognitif chez les patients bipolaires. Pourtant d'autres données sont non concluantes et ne vont pas dans ce sens.

Depp et al. (224) ont étudié la fonction cognitive de 35 patients ambulatoires avec BD (âge moyen 58 ans SD = 10,0) symptomatiques et euthymiques vivant dans la communauté avec une batterie de tests neurocognitifs répétée 1 à 3 ans après la première évaluation. Ils ont comparé les performances cognitives des bipolaires avec des témoins en bonne santé mentale et des patients atteints de schizophrénie. Ils ont constaté que la trajectoire de la fonction cognitive globale chez les adultes âgés atteints de BD et de schizophrénie ne diffèrent pas des contrôles normaux pour la vitesse de détérioration cognitive prévue. Cependant, ils ont trouvé que les personnes âgées souffrant de trouble bipolaire ont une plus grande variabilité de leurs fonctions cognitives par rapport aux témoins normaux et aux patients atteints de schizophrénie. Mais au départ, les fonctions cognitives des bipolaires âgés étaient

affaiblies, avec une performance proche de celle des patients atteints de schizophrénie.

Delaloye et al.(226) ont étudié les fonctions cognitives et les anomalies structurelles cérébrales de 15 bipolaires âgés (âge moyen de 67,9 années, SD = 5,18) et un groupe de contrôles sains. Tandis que les patients atteints de BD affichaient des performances nettement inférieures de vitesse de traitement et de mémoire épisodique (pas de la mémoire de travail et des fonctions exécutives), ils ne présentaient pas une trajectoire de déclin plus rapide que les témoins. En outre, l'imagerie cérébrale par IRM des bipolaires et des témoins ne différait pas.

Dans une deuxième étude longitudinale, Gildengers et al. (148), ont comparé les fonctions cognitives et les activités de la vie quotidienne (avec IADL) sur 2 ans, de patients bipolaires de plus de 50 ans euthymiques comparés à des témoins. Les personnes âgées avec un trouble bipolaire ont des performances cognitives plus altérées ainsi qu'un moins bon fonctionnement avec l'IADL (Instrumental Activities Daily Living), comparés aux contrôles sains appariés pour l'âge, l'éducation et la charge cardiovasculaire. Cependant, ils ne présentent pas un déclin cognitif plus rapide. Les domaines cognitifs les plus altérés étaient la vitesse de traitement et les fonctions exécutives. Le domaine le moins touché a été le langage. Ainsi pour les auteurs, les adultes bipolaires âgés ont un déclin cognitif principalement causé par le vieillissement cognitif normal. Les troubles cognitifs et le handicap fonctionnel de ces bipolaires âgés peuvent être dûs à des processus neuroprogressifs anciens, aggravés par le vieillissement cognitif normal plutôt que par une perte cognitive accélérée dans la vieillesse.

Schouws et al.(227), ont comparé les performances cognitives de patients bipolaires

de plus de 60 ans euthymiques à des témoins sur une période de deux ans. Les patients euthymiques âgés ont de moins bonnes performances cognitives que les sujets contrôles pour l'attention, la mémoire déclarative, les fonctions exécutives et la fluence verbale, mais il n'y a pas de différences significatives entre les groupes dans le temps. Néanmoins, les auteurs n'excluent pas à plus long terme une accélération du déclin cognitif.

Pour résumer, les perturbations rencontrées chez les bipolaires jeunes seraient retrouvées chez les patients âgés dans les mêmes domaines cognitifs (159,176,229). Autrement dit, un profil plus dysexécutif des troubles cognitifs dans les troubles bipolaires se retrouve quelque soit l'âge.

Pour quelques auteurs (174,210,225,226), le domaine le plus altéré avec le vieillissement est la vitesse de traitement de l'information.

Les études longitudinales actuelles ne permettent pas de conclure quant à une éventuelle stabilité ou un déclin accéléré des fonctions cognitives des patients bipolaires âgés dans le temps.

Les résultats actuels permettent de penser que le fonctionnement neurocognitif chez les patients d'âge moyen (230,231) et âgés (148,210,224,226,227) est relativement stable sur 1 ou 3 années. Ces données suggèrent plutôt un effet du vieillissement cognitif normal sur les fonctions cognitives chez les sujets bipolaires âgés et semblent en conséquence, contredire l'hypothèse de neuroprogression de la maladie bipolaire (150,159,226). On peut penser les troubles cognitifs des personnes âgées bipolaires comme étant le résultat de processus neuroprogressifs antérieurs, seulement aggravés par le vieillissement cognitif normal et non pas accélérés avec le vieillissement.

En conséquence, des fluctuations dans les performances cognitives ou de sévères déficits justifient la recherche de causes secondaires de déclin cognitif. (135)

Cependant, l'hypothèse d'un effet neurotoxique des épisodes thymiques avec la durée de la maladie n'est pas exclue à long terme (135,176,222). Il faut rappeler que les données actuelles se basent sur seulement quelques études, qu'elles ont encore une puissance statistique limitée, des critères d'inclusion différents et que la population incluse reste une population de survivants que l'on peut supposée être de meilleur pronostic.

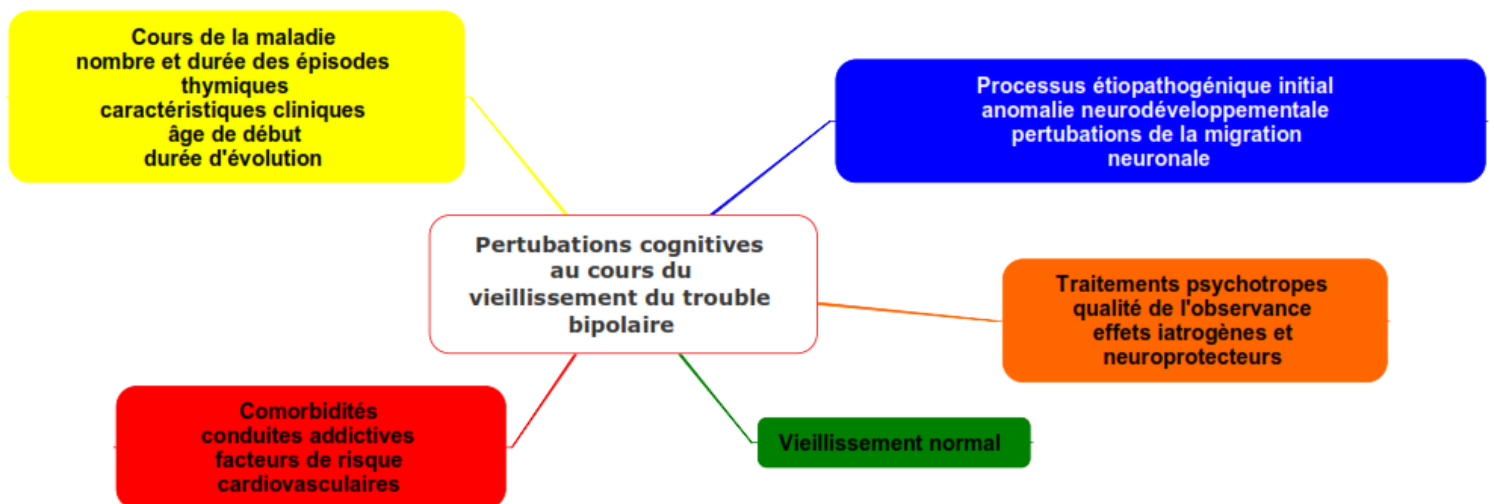
### **3.2.6 Autres hypothèses pour les troubles cognitifs chez les bipolaires âgés :**

La physiopathologie des troubles cognitifs chez les patients bipolaires n'est pas seulement de nature neurodéveloppementale ou neuroprogressive. De même, le vieillissement cognitif normal n'explique pas à lui seul les troubles cognitifs rencontrés chez les bipolaires âgés.

Gildengers (210) propose un modèle multifactoriel pouvant rendre compte des perturbations cognitives observées au cours de l'évolution et du vieillissement du trouble bipolaire. Ce modèle est repris par quelques auteurs (174,176). Doivent être pris en compte :

- Des facteurs spécifiques de maladie bipolaire : la vulnérabilité cognitive d'origine neurodéveloppementale, les troubles cognitifs en raison de la neuroprogression de la maladie (succession des épisodes thymiques, durée de la maladie, impact de l'âge de début de des troubles) et les mécanismes biologiques associés à la maladie bipolaire qui augmentent la charge allostatique et donc les altérations cognitives (stress oxydatif, inflammation, hypercortisolémie...)

- L'impact direct des comorbidités addictives et cardio-vasculaires sur la cognition. Et, de façon indirecte, ces comorbidités peuvent aussi augmenter la charge allostatique et donc les déficits cognitifs.
- L'effet des traitements, qui peut être protecteur et délétère. Protecteur parce qu'il réduit la progression de la maladie. Et délétère, par ses effets indésirables sur la cognition, d'autant plus qu'il y a une polymédication.
- le vieillissement normal responsable d'anomalies cognitives liées à l'âge, d'anomalies structurelles qui peut révéler des pathologies non directement liées aux troubles bipolaires mais associées à l'âge (dont également des maladies cardio-vasculaires).



d'après (174,210)

### 3.2.7 Effet de l'âge du début des troubles bipolaires sur la cognition ?

Comme nous l'avons abordé dans notre première partie, l'âge de début des troubles bipolaires a été proposé pour constituer un symptôme candidat permettant de mieux définir des groupes homogènes de patients bipolaires avec une étiopathogénie

propre, une présentation clinique et une évolution particulière. Bien que les patients souffrant de maladies à déclenchement tardif auraient plus fréquemment des troubles neurologiques (62), ils auraient un meilleur fonctionnement (108) et un meilleur pronostic, puisqu'ils seraient moins soumis à des récurrences thymiques. Enfin, la physiopathologie de la bipolarité avec début tardif (après 40 ou 60 ans selon les études) pourrait en partie s'expliquer par l'hypothèse vasculaire (113,232–234).

Néanmoins, la relation entre l'âge d'apparition de la maladie et l'évolution des troubles cognitifs en fin de vie reste mal élucidée (146).

Des études se sont donc intéressées aux troubles cognitifs dans ces deux groupes de patients bipolaires âgés.

L'âge tardif du premier épisode maniaque et une plus grande charge de morbidité vasculaire seraient associés à une performance inférieure en mémoire (210).

Dans l'étude de Depp (82) chez des patients bipolaires avec un âge de début des troubles avant ou après 40 ans, il n'y a pas un effet de l'âge d'apparition sur les mesures cognitives.

Pour Schouws (217), les patients âgés de plus de 60 ans avec un TB d'apparition tardive (ici de plus de 40 ans) ont de moins bonnes performances à des tests cognitifs que ceux avec un début tôt de la maladie, notamment pour la performance psychomotrice et la flexibilité mentale. Ces différences ne s'expliquent pas par des différences dans l'exposition aux facteurs de risque vasculaires cérébraux dans cette étude. Un trouble bipolaire qui débute après 40 ans est aussi associé à des troubles cognitifs plus sévères que le trouble bipolaire à début précoce.

Dans l'étude de Martino (219), les troubles bipolaires de plus de 60 ans avec début des troubles après 40 ans, ont des déficits diffus et plus sévères que les patients avec un début plus précoce des troubles . Dans cette étude, les troubles du langage sont plus altérés dans ce groupe et il y a plus de symptômes extrapyramidaux. Les atteintes cognitives sont différentes, ainsi l'âge du début de la maladie à 40 ans pourrait constituer un marqueur de sous-type de bipolaire permettant de définir des sous groupes plus homogènes. Pourtant, les auteurs insistent sur le fait que les patients bipolaires âgés représentent une population hétérogène de patients.

D'une part, et bien que les études actuelles ne permettent pas de conclure sur les troubles cognitifs selon l'âge de début du trouble bipolaire, les premiers résultats ne nous semblent pas cohérents. En effet, il semblerait que les patients bipolaires qui débutent tardivement leur maladie aient plus de troubles cognitifs que ceux qui déclarent leur maladie plus tôt et qu'ils auraient un meilleur fonctionnement psychosocial. Se pose la question de la sélection des bipolaires âgés ayant débuté tôt leur maladie par l'effet survivant. On peut ainsi supposer que les patients avec les atteintes cognitives les plus sévères n'ont pas survécu.

D'autre part, les troubles cognitifs chez des patients bipolaires âgés, posent la question d'un diagnostic différentiel démentiel. Pourraient être inclus dans le groupe de patients bipolaires avec début tardif des troubles, des patients qui entrent dans un processus dégénératif.

Nous allons maintenant développer comment les troubles bipolaires du sujet âgé interfèrent avec les démences.

## **4 LIENS ENTRE LES TROUBLES BIPOLAIRES DU SUJET AGE ET LES PRINCIPALES DEMENCES**

Avec le vieillissement de la population, nous observons une augmentation de la prévalence des syndromes démentiels. Selon l'étude Paquid, elle est de 2 % chez les patients de 65–69 ans et elle atteint 15 à 20 % chez ceux de 80 ans et plus. À partir des projections de cette dernière étude prospective, la démence affectera 1,2 millions de personnes en France en 2020. À l'échelle mondiale, on prévoit 42 millions de patients atteints de démence en 2020 et 81 millions en 2040 (235,236).

Un syndrome démentiel (ou démence) se définit comme un déficit des fonctions cognitives acquis, global, chronique qui retentit sur les relations sociales et l'autonomie du sujet.

### **4.1 Les troubles bipolaires, facteurs de risque de démence ?**

Les patients âgés dépressifs unipolaires, comme les bipolaires, ont des altérations cognitives, mais il est démontré que cette population a un risque démentiel majoré par rapport à la population générale.

Ainsi, la récente méta-analyse de Diniz (237) met en évidence que la dépression de fin de vie est associée à un risque important de démence quelque soit l'étiologie démentielle (OR :1,85 IC 1,67 à 2,04 ,  $P<0.001$  95%). Elle majore surtout le risque de maladie d'Alzheimer (OD : 1,65 , IC 95 de 1,42 à 1,92 ,  $P<0.001$  %) et encore plus celui de démence vasculaire ( OD :2,52 , IC 1,77 à 3,59 ,  $P<0.001$  95%). (238,239)



Selon Silva et al.(239), le risque de maladie d'Alzheimer serait augmenté avec la sévérité de la dépression, le nombre d'épisodes dépressifs, le nombre « d'épisodes avec élévation des symptômes dépressifs » mais pas avec la durée de la dépression.

A partir de ces observations, il est légitime de penser que parmi ces unipolaires âgés se cachent des patients bipolaires âgés dont la maladie ne s'est pas encore révélée. Autrement dit, on peut faire l'hypothèse d'un risque démentiel aussi majoré chez les bipolaires qui débutent tardivement leur maladie.

À ce jour, peu d'études se sont penchées sur l'association trouble bipolaire et risque de développer une démence.

L'étude cas-témoins de Cooper et Holmes (240) conclut à un risque accru de démence pour les patients avec des pathologies psychiatriques majeures, dont les troubles bipolaires, par rapport à la population générale.

Kessing et al., au Danemark, ont consacré plusieurs articles (241–243) au risque de survenue d'une démence chez des patients souffrant de troubles psychiatriques. La méthodologie est similaire d'une étude à l'autre : identifier à partir du registre centralisé des hospitalisations psychiatriques, selon le diagnostic de sortie à l'issue de la première hospitalisation, le taux de nouvelles hospitalisations à l'occasion desquelles le diagnostic de démence (à l'exclusion des démences secondaires de causes organique, métabolique, toxique, etc.) est posé. Ce taux est alors comparé avec les taux d'hospitalisation en psychiatrie pour cause de démence pour l'ensemble de la population danoise.

Un premier travail (241) a évalué sur 21 ans le taux de nouvelles hospitalisations à l'occasion desquelles a été porté le diagnostic de démence pour les patients au

départ diagnostiqués comme bipolaires ( $n = 518$ ), unipolaires ( $n = 3363$ ), schizophrènes ( $n = 1025$ ) et avec des troubles névrotiques ( $n = 8946$ ). Le risque apparaît maximum pour les patients et patientes souffrant d'un trouble bipolaire devant les patients souffrant d'un trouble unipolaire, de schizophrénie et de troubles névrotiques. Selon cette étude, un homme diagnostiqué comme bipolaire à 30 ans a, une probabilité de 3,4 % que soit porté un diagnostic de démence avant d'avoir atteint l'âge de 60 ans. Il faut noter que 17,3 % des patients, tout diagnostic confondu, ont aussi un diagnostic d'abus de substance, alcool ou drogue. Les bipolaires qui ont cette comorbidité ont alors une incidence 1,82 fois plus élevée de démence que les autres patients bipolaires. Comparé à la population générale, le taux diagnostic de démence est multiplié par 13,7 pour les patients avec troubles thymiques. Les taux sont seulement légèrement plus bas quand les patients avec abus de substance sont exclus de l'analyse.

Kessing et al. (242,243) concluent que les patients bipolaires qui ont souffert de quatre épisodes thymiques ou plus ayant conduit à une hospitalisation, présentent des taux significativement accrus de démence. Le nombre d'épisodes prédit, selon les auteurs, de manière significative le taux de démence ultérieure : pour chaque nouvel épisode conduisant à une hospitalisation, ce taux augmente de 6 % pour les patients bipolaires.

Les résultats de ces études ont été repris par plusieurs auteurs (146,176,211,239,244). Tous s'accordent sur la présence indéniable d'une augmentation du risque de démence chez les bipolaires. Les limites

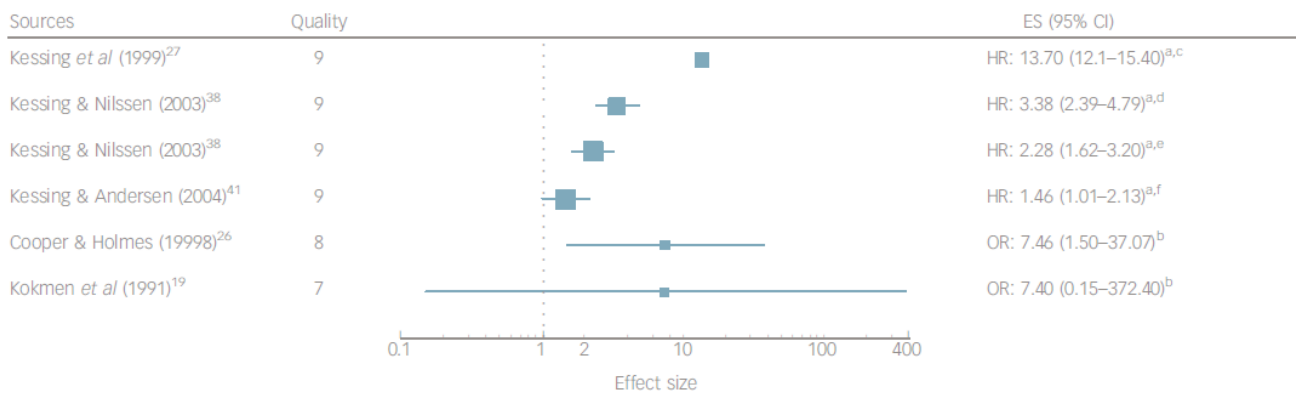
méthodologiques des travaux de Kessing ne pouvant expliquer, en effet, qu'une partie de l'accroissement de ce risque.

Da Silva et al.(239), émet quelques réflexions vis-à-vis des seules études qui s'intéressent aux liens entre démence et trouble bipolaire.

D'une part, la grande majorité des études qui s'intéressent à la dépression sont peu contrôlées pour le trouble bipolaire. En conséquence, certains patients avec une dépression bipolaire pourraient avoir été inclus dans ces analyses (239).

Une autre source de biais est le fait que les patients avec trouble bipolaire soient connus des services de psychiatrie. Cela peut en effet, conduire à une augmentation de la probabilité d'être hospitalisé et éventuellement d'être diagnostiqué comme dément avec l'avancée en âge. Cependant, le contraire peut aussi être argumenté. Il est courant dans la pratique clinique de retarder le diagnostic de démence chez des patients aux antécédents de troubles psychiatriques. Les changements de comportements ou les altérations cognitives, étant souvent attribués par erreur à la pathologie psychiatrique ou à l'effet pharmacologique des traitements (239).

Malgré les biais liés à la méthodologie d'une étude, un ratio lié au hasard est augmenté quand on compare des patients avec troubles bipolaires à des personnes atteintes de diabète dans une recherche solide, alors même que le diabète a été bien documenté comme facteur de risque de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire (239).



### Forest plot of studies that evaluated bipolar disorder as a risk factor for dementia or Alzheimer's disease.

Studies are organised from high quality (top) to lower quality (bottom). ES, effect size; HR, hazard ratio; OR, odds ratio. a. Samples may overlap. b. Peto odds ratio was calculated because none of the controls presented with the outcome. c. Unipolar disorder and bipolar disorder v. general population. d. Bipolar disorder v. osteoarthritis. e. Bipolar disorder v. diabetes. f. Bipolar disorder v. unipolar disorder.

#### D'après méta-analyse Da Silva *et al.* (239)

Nunes *et al.* (179) mettent en évidence parmi les patients âgés atteints de trouble bipolaire, une prévalence de la démence à 19%, soit presque trois fois plus que celle de la population brésilienne âgée (7%).

Récemment, une première étude cas-témoins (244) à partir des données de recherche de l'assurance maladie à Taiwan, a comparé une population de déments avec des non déments, en termes de comorbidités médicales et de comorbidités psychiatriques. Après avoir contrôlé les variables pertinentes, le trouble bipolaire était significativement associé à un risque accru de démence ultérieure (odds ratio ajusté (ORa) = 4,32, intervalle de confiance à 95% (IC): De 3,21 à 5,82). Ce risque accru de développer une démence chez les bipolaires a été observé pour les hommes comme pour les femmes (ORa = 4,01, IC 95%: 2,53 à 6,35 chez les hommes ; ORa = 4,55, IC 95%: 3,07 à 6,73 chez les femmes). Autrement dit, 1,37% des patients déments contre 0,25% des patients non déments avaient des antécédents de trouble bipolaire (la prévalence des patients non déments avec trouble bipolaire étant d'ailleurs

comparable à la prévalence de 0.16-0.17% des troubles bipolaires dans la population générale de Taiwan).

Au total, la plupart des études qui étudient le trouble bipolaire comme facteur de risque de démence, retrouvent de façon cohérente un risque élevé de démence chez ces patients.

Les études futures devront confirmer ce risque majoré de démence au moyen d'études avec une plus grande puissance statistique, avec de plus larges échantillons (étant donné la faible prévalence des troubles bipolaires) et en contrôlant les échantillons pour différentes variables telles que le nombre d'épisode, les types d'épisodes thymiques et les traitements thymorégulateurs.

Ce lien entre la maladie maniaco-dépressive et la démence soutient donc l'hypothèse d'une neurotoxicité des épisodes thymiques répétés sur la cognition.

Par ailleurs, on peut se demander quelle est la nature du lien les troubles bipolaires et les principales démences.

#### **4.2 Les principales démences : aspects neuropsychologiques et psychiatriques (121,122,235,236,245–251)**

Le syndrome démentiel, pour répondre aux critères diagnostic du DSM IV doit comprendre, un trouble de la mémoire avec au moins une autre atteinte cognitive, un déficit des fonctions instrumentales (aphasie, apraxie, agnosie) ou des troubles des fonctions exécutives. Ces troubles cognitifs doivent également gêner les sujets dans leurs activités du quotidien. En l'absence de retentissement fonctionnel, on parle de déficit cognitif léger, ou en anglais, *Mild Cognitive Impairment*.

Le diagnostic étiologique d'un tel syndrome démentiel est basé sur des arguments cliniques (mode d'installation des troubles, mode évolutif, symptômes associés,

examen clinique) et paracliniques (les examens biologiques, le profil neuropsychologique et l'imagerie cérébrale par IRM en pratique)(245). Seul l'examen anatomopathologique post-mortem affirme le diagnostic et n'est donc jamais réalisé.

Les étiologies d'un syndrome démentiel sont multiples : dégénératives, cérébro-vasculaires, traumatiques, infectieuses et toxiques ou carrentielles (250).

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente des démences, puisqu'elle représente 70 % d'entre elles (236). C'est la première cause de démence dégénérative chez le sujet de plus de 65 ans. Les lésions dégénératives débutent au niveau de l'hippocampe, qui joue un rôle important dans la mémoire, puis s'étendent ensuite progressivement vers le cortex pariétal puis à l'ensemble du cortex. Cette affection dégénérative du cortex cérébral est responsable d'un déficit en acétylcholine (118,121,122,236,248,250–255).

La démence à corps de Lewy, une autre démence dégénérative est la deuxième cause de démence du sujet âgé. C'est une démence corticale et sous-corticale décrite d'après ses lésions histologiques caractéristiques, les corps de Lewy (des agrégats intraneuronaux d' $\alpha$ -synucléine) retrouvés au niveau de la substance noire, du locus coeruleus et du cortex cérébral (118,121,122,246,248,254,256).

La démence fronto-temporale (DFT) représente la troisième cause de démence dégénérative après ces deux premières démences. Mais c'est la deuxième cause de démence avant 65 ans (122). La DFT est un syndrome qui correspond à plusieurs entités histologiques ayant en commun une dégénérescence lobaire frontale et temporale antérieure et qui finit par s'étendre du lobe temporal aux aires associatives polymodales dont postérieures. Nous limiterons notre exposé aux démences fronto-temporales dites à variant frontal ou comportemental (121,122,248,248,249,257,258).

Les démences vasculaires quant à elles, représentent la deuxième cause de démence après la démence d'Alzheimer dans les pays occidentaux. Elles peuvent être définies comme les détériorations intellectuelles attribuées à des lésions cérébrales d'origine vasculaire (ischémique, hémorragique ou anoxique) et surviennent chez des sujets ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire. Les présentations cliniques sont extrêmement diverses en lien avec la diversité des lésions vasculaires à l'origine de l'altération cognitive. Leur description se limitera aux aspects cliniques les plus fréquents dans ce type de démence (118,121,236,246,248,254,259,260).

Parmi les causes toxiques et carencielles de démence, on trouve le syndrome de Korsakoff par carence en Vitamine B1 (thiaminethiamine) et la démence alcoolique d'origine toxique. Ces deux complications cognitives sont le résultat d'une intoxication chronique à l'alcool. Nous décrivons seulement la démence alcoolique (261,262).

Durant l'évolution de ces démences, peuvent survenir des symptômes qualifiés de psycho comportementaux associés aux (SCPD) (248,250,251). Ils ont été définis par un groupe de consensus de *l'International Psychogeriatric Association* comme « les symptômes de distorsion de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement fréquemment observés chez les patients déments » (250). Ces symptômes sont recherchés par les neurologues, lorsqu'un diagnostic de démence est porté. Des échelles dont le *Neuropsychiatric inventory* (NPI) de Cummings, permettent de les évaluer. Elles sont fondées sur l'interrogatoire de l'accompagnant et apportent une information qualitative et quantitative sur les troubles du comportement du patient (122).

Ces symptômes peuvent, bien souvent, être confondus avec les symptômes thymiques des troubles bipolaires. En effet, parmi ces symptômes psychiatriques de démence, on trouve des symptômes affectifs et émotionnels (dépression, apathie, anxiété), des troubles du comportement (frontaux et moteurs), des manifestations psychotiques (hallucinations, délires) et des troubles des fonctions élémentaires (troubles du sommeil, de l'alimentation, troubles sexuels, troubles sphinctériens).

Selon certains auteurs, il n'y aurait pas de différence notable dans les troubles du comportement selon le type de démence, qu'il s'agisse de démence de type Alzheimer (DTA), de démence vasculaire, de démence consécutive à l'alcoolisme ou bien de démence d'origine multiple. Pour d'autres, au contraire, le mode d'expression des SCPD peut varier à la fois en fonction des différents types de démences mais aussi de leur sévérité (250).

Les 3 tableaux ci-dessous récapitulent les aspects neuropsychologiques, radiologiques et les symptômes psychocomportementaux (SPCD) retrouvés dans les différentes démences. Ces tableaux les comparent aux troubles bipolaires.



Tableau 1

	Maladie d'Alzheimer	Démence frontotemporale	Démence à corps de Lewy	Démences vasculaires	Démence alcoolique	Trouble bipolaire tout âge confondu
Age de début	65 ans (formes sporadiques)	entre 40 et 65 ans	65 ans	65 ans	selon l'intoxication chronique éthylique	variable, déficits majorés avec l'âge
Mode de début	troubles cognitifs insidieux	troubles psychiatriques et du comportement	fluctuation cognitive, troubles cognitifs insidieux	début brutal (confusion, déficit neurologique focal ou après avc) ou progressif (sous-cortical)	progressif	neurodéveloppemental ou neurodégénératif?
Imagerie structurale	atrophie temporale médiale (hippocampe et cortex entorhinal) précoce puis atrophie corticale diffuse	atrophie lobaire, frontale ou temporale antérieure, plus ou moins symétrique	atrophie hippocampique moins marquée que dans la maladie d'Alzheimer Atrophie corticale ou cortico-sous-corticale	lésions cérébro-vasculaires ischémiques ou hémorragiques	élargissement diffus des sillons corticaux et des ventricules réversibles après sevrage, ↓ substance blanche frontale et pariétale, ↓ corps calleux, ↓ cortex pariétal, temporal et du thalamus	atrophie frontale, temporale et sous-corticale moins constant/hyper-intensités non spé subst blanche

Tableau 2

	Maladie d'Alzheimer	Démence frontotemporale	Démence à corps de Lewy	Démences vasculaires	Démence alcoolique	Trouble bipolaire tout âge confondu
<b>Profil Neuro-psycho</b>	<b>profil hippocampique</b>	<b>profil frontal fctions</b>	<b>profil sous cortico-</b>	<b>profil sous-cortical</b>	<b>fonctions</b>	<b>profil fronto-sous cortical</b>
<u>Mémoire épisodique verbale</u>	<u>CORTICAL: ↓↓ mémoire inaugurale</u>	exécutives++/ attention++	frontal fctions exécutives++/ attention++/ praxies et visuo-constructif++	variable ++ mais fctions exécutives > mémoire	exécutives et attention	mémoire épisodique, fonctions exécutives, attention, vitesse de traitement
<i>Rappel immédiat</i>	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<i>Rappel libre</i>	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<i>Bénéfice indice</i>	non, intrusions	oui	non, intrusions	oui, mais non normalisé par l'indice	oui	oui
<i>reconnaissance</i>	↓	N, possibles fausses reconnaissances	↓	N	N	N
<i>RD</i>	↓	±N	±N	±↓ pas de pente d'oubli	±N	±N
<u>Fonctions exécutives</u>	±↓ très tardive (stade frontal)	↓↓ syndrome dyséxecutif (fluence verbale, déficit d'inhibition, résolution de problème et planification, flexibilité)	↓↓ précoces	↓	↓↓	↓↓ (fluence verbale par catégorie, flexibilité mentale, déficit d'inhibition, abstraction)
<u>Attention</u>	↓ (A. sélective, soutenue et divisée)	↓↓ (A. sélective, divisée, alerte)	↓↓ précoce (A. sélective, soutenue, divisée, alerte)	↓	↓	↓ (A. Soutenue)
<u>Vitesse de ttt</u>	↓	↓	↓↓	↓(↓)	↓	↓↓
<u>Fonctions instrumentales</u>	tardive: aphasie, apraxie, agnosie	dans les formes temporales	↓ langage ↓↓ praxies et habiletés visuo-spatiales précoces	variable selon les atteintes corticales, possibles manque du mot		N

Tableau 3

	Maladie d'Alzheimer	Démence frontotemporale	Démence à corps de Lewy	Démences vasculaires	Démence alcoolique	Trouble bipolaire tout âge confondu
Symptômes psychocomportementaux associés aux démences	<p>symptômes affectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Troubles affectifs précoces</u>: apathie+, dépression, irritabilité, anxiété</li> <li>• <u>Troubles des conduites instinctuelles fréquents</u>: indifférence à la sexualité, inversion rythme nyctéméral</li> <li>• <u>Troubles tardifs</u>: troubles du comportement moteurs (déambulations), Idées délirantes</li> </ul>	<p>troubles du comportement inauguraux++</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>troubles frontaux</u>: perte des convenances sociales, désinhibition, euphorie, exaltation, négligences physique</li> <li>• <u>troubles moteurs</u>: stéréotypies mentales ou verbales, collectionisme, déambulations répétitives</li> <li>• <u>troubles des conduites alimentaire</u>: hyperoralité</li> <li>• <u>troubles affectifs</u>: dépression, anxiété</li> </ul>	<p>ralentissement psychomoteur, hallucinations inauguraux++</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>inauguraux++</u>: hallucinations visuelles complexes++, autres hallucinations ou délire systématisé</li> <li>• <u>troubles du sommeil</u>: anomalies du sommeil paradoxal, accès de sommeil diurne</li> <li>• <u>troubles affectifs</u>: dépression, anxiété</li> </ul>	<p>ralentissement psychomoteur, symptômes affectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>précoces et fréquents</u>: apathie+, signes dépressifs+, anxiété</li> <li>• <u>possibles à stade précoce</u>: troubles psychotiques</li> </ul>	<p>symptômes frontaux</p>	<p>les symptômes thymiques définissent la pathologie psychiatrique: phases maniaques et dépressives</p> <p>Manie, dépression plus ou moins idées délirantes</p>
Autres signes cliniques	<p>DTS, anosognosie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>tardifs</u>: signes neurologiques frontaux, pyramidaux, végétatifs...</li> </ul>	<p><u>fluctuation de la vigilance++</u>, <u>syndrome extra-pyramidal concomitant++</u>, intolérance aux neuroleptiques</p>	<p>facteurs de risque CV, antécédents cérébro-vasculaires, déficit neurologique</p>	<p>conséquences somatiques liées à l'alcool</p>	<p>facteurs de risque cardio-vasculaires</p>

Faisant suite à ce panorama des principales démences, nous constatons que les patients bipolaires âgés présentent des facteurs de risque communs avec les démences présentées ci-dessus. Ce deux troubles peuvent survenir à un même âge, avant 65 ans dans la démence fronto-temporale, après 65 ans du fait d'un risque lié à l'âge dans la maladie d'Alzheimer. Les facteurs de risque cardio-vasculaires sont importants dans la maladie bipolaire, comme ils sont déterminants pour une possible

démence vasculaire. Le poids de la comorbidité alcoolique est également important dans la maladie bipolaire et pourvoyeur en lui-même de troubles cognitifs.

Par ailleurs, les symptômes psychocomportementaux (SCPD) frontaux sont sources de confusion avec les symptômes maniaques. Cela nous amène à penser que des erreurs diagnostiques entre troubles bipolaires tardifs et les démences fronto-temporale et alcooliques peuvent être plus fréquentes.

L'interrogatoire et l'examen clinique général permettra la mise en évidence de stigmates alcooliques. L'évolution du cours de la maladie sera également déterminante. Les altérations cognitives ne progresseront pas avec l'arrêt de l'intoxication alcoolique dans la démence alcoolique. Elles seront très peu évolutives dans les troubles bipolaires et elles progresseront rapidement dans la démence fronto-temporale. Enfin, l'imagerie apportera aussi une aide précieuse pour le diagnostic différentiel : une imagerie aspécifique étant plutôt en faveur d'un trouble bipolaire.

De plus, comme nous l'avons décrit dans une première partie, les troubles bipolaires du sujet âgé peuvent se présenter sous une forme mixte mais les symptômes thymiques peuvent aussi s'accompagner de symptômes confusionnels et de troubles cognitifs. Cette forme clinique, parfois appelée « pseudo-démentielle » peut renforcer une éventuelle confusion entre des troubles thymiques et les SCPD. Banga et al. (263) décrivent les symptômes thymiques qui pourraient être davantage confondus avec ceux d'une démence:

- Réduction du besoin de sommeil ou processus de sommeil perturbé
- augmentation de la distractibilité et facultés d'attention affaiblies

- irritabilité ou d'agressivité
- Agitation ou ralentissement psychomoteur
- idées délirantes de persécution et d'autres symptômes psychotiques comme les hallucinations auditives
- culpabilité inappropriée (qui peut être délirante)
- Fatigue ou perte d'énergie
- Perte de poids importante
- accélération de la pensée /modification du cours de la pensée
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer
- Tristesse
- Diminution de l'intérêt et du plaisir dans les activités

En théorie, pour distinguer un processus démentiel d'un trouble bipolaire du sujet agé, la variable temporelle est à prendre en compte. On sait que la manie se développe sur quelques jours ou semaines, tandis que la démence évolue sur des mois ou années. De même, les symptômes cognitifs prévalent dans la démence et les symptômes thymiques dans le trouble bipolaire.

Cependant, nous nous rendons compte qu'il n'est pas aisé de distinguer les symptômes de « pseudo-démence » de ceux des symptômes psycho-comportementaux secondaires à une démence.

Aussi, bien que les symptômes de démence et les troubles bipolaires soient traditionnellement considérés comme deux entités cliniques distinctes, il existe des points communs cliniques et cognitifs entre ces deux troubles.

La démence peut favoriser l'apparition de symptômes thymiques secondaires.

D'un autre côté, une maladie bipolaire peut avoir une présentation « pseudo-démentielle » chez un sujet âgé et majorer le risque de démence (264).

C'est pourquoi, la question se pose d'un éventuel continuum entre ces deux troubles.

#### **4.3 La dépression unipolaire un facteur de risque ou un prodrome de maladie d'Azheimer, extrapolable aux troubles bipolaires?**

Dans la littérature, il existe semble-t-il des liens étroits entre démence de type Alzheimer et dépression (237,239,265,266).

Sur le plan épidémiologique, l'étude PAQUID a montré que le fait de développer une dépression après 65 ans majore le risque de 60% de développer dans les huit ans une démence. Une méta-analyse récente (237) va également dans ce sens d'un plus haut risque de démence, notamment de maladie d'Alzheimer en cas de dépression tardive.

Ce risque semble majoré quand la dépression débute peu de temps après l'apparition de la démence mais aussi lorsque l'épisode dépressif a débuté tôt dans la vie. Il est indépendant de la présence d'un peptide lipidique l'APOE ε4, un potentiel facteur de confusion chez ces patients. Mais il est encore difficile de trancher si la dépression est un prodrome et/ ou un facteur de risque de démence de type Alzheimer (239).

Butters et al. (266) mettent en évidence des processus physiopathologiques communs qui pourraient renforcer ce constat d'un lien entre dépression tardive et maladie d'Alzheimer. La dépression tardive entraînerait des altérations structurales au niveau de l'hippocampe par le biais des hormones glucocorticoïdes.

L'inflammation, les modifications vasculaires et les facteurs de risque cardio-vasculaires sont impliqués dans la physiopathologie de ces deux troubles.

Cependant, la pathologie dépressive n'entraîne pas de manière immuable, des troubles cognitifs et une pathologie démentielle.

Cette hétérogénéité entre les patients âgés quant à l'expression d'une démence peut s'expliquer par le concept de réserve cognitive déjà abordé lors du vieillissement cognitif normal. L'hypothèse alors amenée par Butters et al. (266) est que la dépression modifie le fonctionnement cognitif de l'individu, en raccourcissant la période de latence entre le développement neuropathologique et l'apparition clinique de maladie d'Alzheimer. Autrement dit, la dépression diminuant le seuil de réserve cognitive, la maladie d'Alzheimer s'exprime plus tôt.

On peut supposer que ce modèle neurobiologique puisse aussi s'appliquer au trouble bipolaire du sujet âgé. C'est une des hypothèses de Gildengers (148) : un risque majoré de démence chez les patients bipolaires âgés en raison d'une diminution de la réserve cognitive. Le stade de démence chez les bipolaires semble survenir à un âge moins avancé que la maladie d'Alzheimer, laissant suggérer une évolution démentielle prématurée chez certains individus déjà à risque de maladie d'Alzheimer (176). Le mode d'action du lithium pourrait constituer un des arguments en faveur d'un lien entre trouble bipolaire et maladie d'Alzheimer. En effet, ce thymorégulateur a un rôle potentiellement inhibiteur sur la cascade amyloïde en inhibant la *tau*-phosphorylation et la production du peptide  $\beta$ - amyloïde. Il aurait aussi

un effet neuroprotecteur (augmentation de l'expression de gènes anti-apoptotiques, inhibition du stress oxydatif cellulaire, synthèse de *Brain Derived Neurotrophic Factor*, épaissement cortical, augmentation de la densité de la matière grise , et élargissement de l'hippocampe) (180). Ce traitement pourrait ainsi ralentir la progression de MCI vers la démence d'Alzheimer (180). Il ramènerait alors le risque de maladie d'Alzheimer à celui de la population générale (179).

Les symptômes psycho-comportementaux des démences, toute étiologie confondue, peuvent être attribués à tort à un trouble bipolaire. Mais plus souvent que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (23,1%), c'est 52,2% des déments fronto-temporaux qui reçoivent un diagnostic psychiatrique de trouble bipolaire ou de schizophrénie ( $p < 0.001$ ) dans une étude relativement récente (267). De la même manière, Velakoulis et al (268), rapportent dans leur série de cas de démence fronto-temporale, qu'un tiers des patients âgés de moins de 30 ans et un quart de ceux de moins de 40 ans ont eu un diagnostic de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

Cela nous amène à réfléchir aux liens éventuels entre troubles bipolaires du sujet âgé et les démences fronto-temporale à variantes comportementales.

#### **4.4 Une plus grande proximité clinique entre les troubles bipolaires et les démences fronto-temporales (variantes comportementales) (249,267)**

Démences fronto-temporales et troubles bipolaires ont plusieurs points communs : leur âge d'apparition, la clinique et des points communs cognitifs et neurobiologiques.

##### Age d'apparition :

Dans la démence fronto-temporale, l'âge médian de début se situe entre 45 et 60 ans. La démence fronto-temporale peut même avoir un âge de début très précoce



vers 21 ans. Elle est rare après 70 ans. Autrement dit, cela peut correspondre à l'âge d'entrée dans une maladie bipolaire, et aussi se chevaucher avec un début tardif d'entrée dans la maladie. Pour Wooley (267), il est 40 fois plus fréquent d'avoir un syndrome dépressif dans ce groupe d'âge, alors que le taux d'entrée dans un trouble bipolaire est similaire à celui des démences fronto-temporales. Un diagnostic de syndrome dépressif peut être fréquemment diagnostiqué à tort chez les patients atteints de démence fronto-temporale parce que sa survenue est plus fréquente dans ce groupe d'âge.

Pourtant, dans la même étude de Woolley (267), le trouble bipolaire est le deuxième diagnostic psychiatrique erroné le plus souvent porté après la schizophrénie chez des patients atteints d'une démence fronto-temporale. Les patients étaient âgés entre 27 et 61 ans et semblaient aussi avoir été diagnostiqués à tort avec un trouble bipolaire à cause du chevauchement symptomatique entre maladie bipolaire et démence fronto-temporale.

#### Les symptômes psychocomportementaux (SPCD) se chevauchent avec les troubles de l'humeur :

Les SPCD apparaissent de façon plus insidieuse chez les patients atteints de démence fronto-temporale et ne sont pas cycliques, contrairement aux troubles thymiques de la maladie bipolaire.

Les symptômes de la lignée maniaque tels que la désinhibition, l'euphorie et des comportements inadaptés sont communs aux deux troubles. Dans les troubles bipolaires on retrouvera une tachypsychie et une labilité thymique. Tandis que les patients atteints de démence fronto-temporale ont une parole et des comportements stéréotypés, des compulsions alimentaires. Ils n'ont pas de remords même lorsqu'ils

prennent conscience des conséquences de leurs actes et manquent de perspicacité.

De plus, ils perdent la notion d'empathie et toute sensibilité sociale.

De la même façon, pour les symptômes dépressifs, il existe des symptômes communs et distincts. ( voir tableaux réalisés d'après (254))

Différences entre dépression et DFT	<u>Dépression</u>	<u>DFT</u>
<u>Symptômes communs</u>	Perte d'initiative, d'intérêt Appétence pour l'alcool Angoisse pour des évènements peu importants Négligence physique, clinophilie	
<u>Symptômes distincts</u>	Tristesse de l'humeur Rumination morbide Culpabilité Perte de l'appétit Troubles du sommeil :réveils précoces Refus du contact humain	Passages à l'acte suicidaires rapides, non préparés, sans lendemain Hyperphagie Sommeil conservé parfois allongé Familiarité

Différences entre manie et démence fronto-temporale (DFT)	Manie	DFT
<u>Symtômes communs</u>	Euphorie Désinhibition Irritabilité Impulsivité  Conduites médico-légales : attentat à la pudeur, achats inconsidérés...	
<u>Symptômes distincts</u>	Tachypschie  Fuite des idées  Idées maniaques  Labilité thymique  Remords lorsqu'ils sont confrontés aux conséquences de leurs comportements	Absence de périodicité aux symptômes Parole et Comportement répétitifs stéréotypés Perte d'empathie et de la sensibilité sociale Hyperphagie et compulsions alimentaires  Indifférence vis-à-vis de son état et absence de remords

#### Des points communs neurobiologiques :

Dans les démences fronto-temporale, il existe un hypométabolisme et hypodébit dans les régions frontotemporales (249). De la même façon dans les bipolaires, il existe une hyper-activation ou hypo-activation des circuits fronto-lobiques selon l'état thymique (152).

Il existe donc dans les deux troubles des anomalies dans les régions frontales (176).

#### Points communs cognitifs :

Il existe un profil dyséxécutif dans les deux troubles mais plus marqué dans la démence fronto-temporale.

Un consortium international (269) a récemment développé des critères diagnostiques révisés, maintenant hiérarchisés en DFT possible, probable et définitive. Ces nouveaux critères diagnostiques ont montré une meilleure précision diagnostique de DFT et on peut espérer qu'ils permettront une meilleure discrimination avec les autres diagnostics de démences et de troubles psychiatriques comme les troubles bipolaires.

#### **4.5 Evolution vers une démence vésanique ?**

Pour Kraepelin, au XIX<sup>ème</sup> siècle, dans la folie maniaco-dépressive, lorsque les accès se multiplient, il existe un « risque plus ou moins grand de voir se développer un affaiblissement psychique » (psychisches Siechtum) , dont il ne détaille pas la nature (5).

Dans son manuel (270), Ey reprend les évolutions de la psychose maniaco-dépressive décrites par Kraepelin que sont les récurrences, l'évolution vers la chronicité ou vers un état de démence. Par opposition aux démences organiques, Ey définit la démence vésanique, comme « survenant à la suite ou au terme de l'évolution d'une psychose généralement de longue durée. Elle ne fait pas partie intégrante de l'ensemble symptomatique, elle en constitue une complication progressive. « La plupart de ces cas correspondent maintenant au vaste groupe des schizophrénies. Les délires chroniques peuvent aboutir à ce stade. La psychose maniaco-dépressive se termine quelque fois par un état démentiel dans lequel se discernent encore quelques thèmes délirants ou troubles thymiques caractéristiques. » Autrement dit, le terme de démence vésanique désigne historiquement la désorganisation cognitive observée lors du vieillissement des psychoses.

Ey et Kraepelin étaient-ils avant-gardistes ?

La littérature actuelle sur l'évolution démentielle des troubles bipolaires, est encore très restreinte. Néanmoins, plusieurs cas de démences fronto-temporales dans les suites d'une bipolarité font d'abord évoquer l'évolution vers la démence fronto-temporale (263,268,271–275).

#### **4.5.1 Evolution vers une forme particulière de démence fronto-temporale? (176)**

Masouy et al (273). rapportent le cas d'un patient bipolaire aux antécédents psychiatriques bien documentés, avec une involution cognitive rapide dont les caractéristiques répondaient aux critères diagnostiques de la DFT. À partir de cette observation, les auteurs soulèvent la question d'une association fortuite ou d'un lien de cause à effet entre les deux pathologies.

Velakoulis et al.(268), à partir d'une revue portant sur 751 cas de DFT, isolent un sous-groupe particulier se caractérisant par un âge de début précoce, l'existence de symptômes psychotiques et une présentation phénotypique psychiatrique soit de type schizophrénie, soit de type bipolaire. L'évolution de ces phénotypes psychiatriques de la DFT serait lente, avec une réponse possible aux traitements psychotropes. La survenue dans un second temps d'une présentation frontale plus typique conduirait à conclure à un diagnostic de DFT surajouté à la pathologie psychiatrique.

Pour Davies (274) et Pose, repris par Dorey (176), distinguent de leur côté un sous-groupe de DFT non progressive ou à évolution très lente, qui serait cliniquement strictement identique aux DFT classiques, mais qui s'en distinguerait par l'absence d'anomalie en imagerie morphologique et métabolique, de meilleures performances aux mesures cognitives, et sans conséquences sur les activités de la vie quotidienne (AVQ ).

Vorspan (276) et al, décrivant un cas de trouble bipolaire avec diagnostique secondaire de démence fronto-temporale à évolution progressive, ils font l'hypothèse que cette évolution retardée est plus liée à une meilleure réserve cognitive de ces patients. Alors que pour certains auteurs (269,274), il pourrait s'agir soit d'une forme larvée peu évolutive de DFT, soit d'une pathologie psychiatrique, trouble de l'humeur ou autre, à présentation atypique, ces deux hypothèses n'étant pas exclusives. La vitesse d'aggravation du déclin cognitif apparaît comme une variable intéressante : une lenteur évolutive pourrait être plus spécifique d'une démence vésanique, tandis qu'une progression rapide évoquerait plutôt un processus neurodégénératif associé.

Autrement dit, la démence vésanique aurait un profil neuropsychologique similaire à celui de la démence fronto-temporale. Elle s'en distinguerait par son imagerie cérébrale et par la vitesse d'évolution du déclin cognitif. Son imagerie ne montrerait pas l'image typique de DFT (à savoir une atrophie lobaire, frontale ou temporale antérieure, plus ou moins symétrique) et la dégradation des fonctions cognitives serait plus lente.

#### **4.5.2 Un profil neurocognitif proche de celui de la démence fronto-temporale (138,139,141,211,221,277) : démence vésanique ?**

Les études de Lebert et al.(141) et de Cadet et al.(138), ainsi que la revue de Dorey (176) suggèrent l'existence d'un profil particulier chez les sujets bipolaires au stade démentiel, se distinguant clairement des autres formes de démence.

Ce profil particulier se caractérise par :

- un déclin cognitif d'évolution lente sur plusieurs années

- des déficits cognitifs propres au trouble bipolaire en phase euthymique mais accentués avec l'âge. A savoir la présence d'un syndrome dysexécutif (frontal) et des perturbations de la mémoire épisodique verbale de type sous-cortical. Les patients bipolaires ont en effet une amélioration de leurs performances en rappel indicé, de bonnes performances en reconnaissance et des performances stables en rappel différé. Le profil est donc celui d'une amnésie de type fronto-sous-cortical.
- des déficits cognitifs spécifiques à la démence bipolaire : Il existe une altération des capacités conceptuelles (141), une perturbation des fonctions visuospatiales (Protocole d'Evaluation des Gnosies Visuelle, figures identiques et enchevêtrées ,et épreuve des cubes de Kohs ) et visuo-constructives (test de l'horloge et figure de la BEC 96), un déficit de la mémoire visuelle (figure de Rey) (138,141).

Pour Cadet (214), l'atteinte de la mémoire de reconnaissance visuelle serait un trouble de la planification et de la prise de décision, donc d'origine « plus frontale».

Pour Thomas-Antérion et al.(139), une explication qui pourrait se rajouter à l'hypothèse exécutive, serait une sensibilité aux stimuli visuels abstraits supérieurs des patients bipolaires déments comparés à des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cela expliquerait la mise en échec lors des tests de la figure de Rey et dans le DMS-48 des patients bipolaires déments. Ces auteurs proposent d'ailleurs l'utilisation du test DMS-48 comme un outil sensible à la détérioration cognitive des patients bipolaires, plus sensible que l'épreuve classique de mémoire verbale de RL/RI-16 items puisqu'il met en évidence une atteinte des fonctions exécutives.

Tandis que pour Lebert et al.(141), des résultats déficitaires à des épreuves visuo-spatiales comme le PEGV (figures identiques, figures enchevêtrées) et les cubes de Kohs peuvent donner au contraire des arguments en faveur de l'altération visuelle plus que d'un trouble unique de la planification.

- des signes frontaux et comportementaux moins sévères que dans la DFT. L'échelle de dysfonctionnement frontal retrouve moins de négligence physique et d'indifférence affective. Le syndrome frontal comportemental observé est donc modéré et les hallucinations rares.
- une atrophie sous-corticale ou globale diffuse à l'imagerie morphologique, sans atrophie temporale interne ou d'atrophie focale (en faveur d'une maladie d'Alzheimer) et sans lésions vasculaires appartenant aux critères de démence vasculaire.
- imagerie fonctionnelle : hypo débit fronto-temporal bilatéral souvent associé à un hypo débit pariétal plus modéré. L'hypo débit pariétal pourrait être mis en parallèle avec les troubles visuospatiaux complexes.

Jalenques et al.(211) posent la question du caractère spécifique ou non de ce tableau démentiel et du pourcentage de patients concernés, puisque, comme nous l'avons vu, tous les patients bipolaires ne sont pas concernés par une évolution démentielle.

La littérature restant très pauvre à ce sujet, seules des études futures permettront d'affirmer l'existence d'une démence spécifique aux troubles bipolaires.

Avant cette hypothèse récente, Akiskal avait proposé d'aborder les troubles cognitifs du sujet âgé bipolaire d'une autre façon.



#### **4.6 Trouble bipolaire type VI ? (3, 63, 173–178)**

En raison de la fréquence dans la population générale du spectre bipolaire, et d'une présentation clinique proche entre symptômes psychocomportementaux des démences et des troubles bipolaires, Akiskal rapproche ces deux entités cliniques. Il propose également que les thymorégulateurs, indiqués dans les troubles bipolaires, soient utilisés pour traiter les symptômes psychocomportementaux liés aux démences tels l'agitation et l'hostilité (250). Dans le même sens, selon une étude (278), il semble que les traitements psychotropes utilisés chez des patients déments avec troubles psychocomportementaux et chez des patients avec des troubles bipolaires tardifs, sont comparables.

A la lumière de ces différents arguments, plutôt que de réduire les symptômes psychocomportementaux à deux entités distinctes que sont la démence et les troubles psychiatriques, on peut considérer ces pathologies comme des comorbidités.

Akiskal (279) suggère ainsi une forme particulière de bipolarité d'apparition tardive chez les personnes âgées, où la présentation clinique comprend en plus de signes affectifs de nombreux signes cognitifs. C'est le type clinique décrit dans la littérature sous le vocable de « pseudo-démence ». Akiskal parle lui d'un trouble bipolaire type VI comme interface de la bipolarité et de la démence. Ce type VI consiste en la découverte d'une bipolarité lors de la 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> décennie associée à des troubles cognitifs (notamment trouble de l'attention et de concentration et troubles de la mémoire) et/ou des troubles du comportement qui peuvent faire évoquer un trouble démentiel. Nous rappelons, qu'il distingue au sein du spectre bipolaire, le type I lors d'antécédents d'épisodes de manie ; le type II lors d'épisodes d'hypomanie ; le type III lors d'épisodes d'hypomanie iatrogène, le type IV en présence d'un tempérament

hyperthymique ; le type V lors de dépressions récurrentes sans les critères d'hypomanie mais avec la présence d'épisodes mixtes d'hypomanie (irritabilité, agitation, accélération de la pensée).

Selon lui, avec la progression des troubles cognitifs, les symptômes thymiques se modifieraient. De telle sorte que ces altérations cognitives mettraient en évidence des symptômes psycho-comportementaux, témoins d'une vulnérabilité aux troubles de l'humeur. Les symptômes psychocomportementaux de la démence seraient l'expression symptomatique combinée d'une démence associée à des troubles du spectre bipolaire. Ces symptômes non spécifiques de la démence seraient l'expression d'un trouble bipolaire comorbide jusqu'alors non diagnostiqué, ou prémorbide non repéré. Akiskal (279) pense qu'ils peuvent même refléter l'exacerbation d'un tempérament antérieur. Cela remet ainsi en question l'hypothèse neurologique que l'agitation, l'impulsivité et l'instabilité d'humeur de la démence sont l'expression d'un dysfonctionnement du lobe frontal.

La recherche d'une bipolarité ou d'un tempérament évocateur d'une bipolarité dans l'histoire de la maladie du patient ou parmi ses ascendants, pourrait mieux expliquer les dysrégulations affectives associées à la démence. Des études futures sur les tempéraments des patients atteints de démence pourraient étayer cette hypothèse. De plus rechercher une histoire de troubles de l'humeur pourrait orienter la prise en charge notamment médicamenteuse des patients âgés déments ou âgés bipolaires.

Pour conclure, cette hypothèse de trouble bipolaire type VI, élargit la notion de spectre bipolaire à la démence et suggère un continuum entre troubles bipolaires et démences.

Pour Dorey (280) ce postulat pourrait avoir deux conséquences au niveau thérapeutique : trouver un psychotrope avec une action spécifique sur les SCPD et éviter la prescription d'antidépresseurs pourvoyeurs de virage maniaque ou d'excitation psychique au profit des thymorégulateurs.

Dorey (280) pose aussi d'autres questions : le risque de SCPD est-il accru pour les sujets appartenant au spectre bipolaire ? Le spectre bipolaire a-t-il un effet sur l'apparition des SCPD ? Y-a-t-il des signes spécifiques de SCPD associés au spectre bipolaire ?

## **PARTIE 3 : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE : PRENDRE EN CHARGE LE PATIENT BIPOLAIRE AGE ET SES TROUBLES COGNITIFS**

### **1 PRONOSTIC DES PATIENTS BIPOLAIRES AGE ET POIDS**

#### **FONCTIONNEL DES TROUBLES COGNITIFS**

Le handicap causé par la maladie bipolaire chez les sujets âgés est peu documenté.

Quelques études montrent que les personnes de plus de 65 ans bipolaires ont un pronostic psychosocial et un devenir plus négatifs que les patients âgés unipolaires ou les patients contrôles du même âge (281). Ce pronostic serait moins favorable que celui de bipolaires plus jeunes (67,93). Malgré les limites statistiques d'une étude récente (282), il semblerait que la présence de comorbidités médicales, un âge plus avancé et des symptômes dépressifs importants auraient un impact négatif sur le devenir fonctionnel de patients bipolaires âgés traités en ambulatoire.

Il faut savoir qu'un diagnostic de trouble bipolaire est associé en lui-même à une plus grande probabilité d'admission dans une maison de repos sur une période de trois ans (283). De la même façon, les comorbidités majoreraient le risque d'institutionnalisation (72).

Selon Sajatovic (72), l'âge de début des troubles pourrait également intervenir sur le pronostic. Les patients bipolaires âgés avec un début tardif de la maladie auraient un meilleur pronostic que ceux pour lesquels la maladie a débuté tôt dans la vie. Ce pronostic différent pourrait s'expliquer par la présence de davantage de formes sévères de la maladie et d'une moins bonne réponse au traitement lorsque la pathologie débute tôt. Mais le manque de données actuellement ne permet pas pour l'instant de l'affirmer.

On sait aujourd'hui que la maladie bipolaire en elle-même influence négativement la qualité de vie et le fonctionnement social et professionnel chez le sujet plus jeune (39,284–289). Mais plus récemment, les symptômes dépressifs résiduels, et les déficits cognitifs semblent être les principaux facteurs prédictifs du fonctionnement psychosocial pour les patients bipolaires. Leur impact a été bien étudié chez les patients bipolaires jeunes. Ainsi, les déficits neurocognitifs (atteintes de la mémoire verbale et des fonctions exécutives en particulier) et les déficits de cognition sociale, indépendamment des symptômes résiduels, influencent aussi bien l'adaptation socioprofessionnelle, les activités de la vie quotidienne, la qualité des relations interpersonnelles, que la qualité de vie des patients bipolaires (152,157,176,290–292). Selon les études, entre 30 et 50 % des patients en rémission ne retrouvent pas leur niveau initial de fonctionnement psychosocial, à cause des déficits cognitifs (116). Le fonctionnement exécutif altéré est également associé à des taux plus élevés de ré-hospitalisation des patients TB et à une récupération plus lente pendant le traitement des épisodes aigus. Les troubles cognitifs influencent même la capacité à vivre seul et de façon autonome (290). Il semblerait même que l'âge de début du trouble bipolaire puisse d'ailleurs interférer avec les compétences à vivre seul (les patients non autonomes ont un âge de début de la maladie plus jeune) (290).

Le retentissement fonctionnel des troubles cognitifs chez les patients bipolaires âgés a, pour l'instant, fait l'objet de moins d'études. Les études réalisées chez des patients plus jeunes et une étude plus récente (293) vont dans le sens d'une altération du fonctionnement social et de la qualité de vie chez les patients bipolaires âgés en raison d'un mauvais fonctionnement cognitif. La présence de troubles cognitifs chez

les patients bipolaires âgés influence évidemment le risque d'institutionnalisation (206).

Les capacités neurocognitives des patients seront aussi un facteur prédictif d'une bonne observance du traitement (172).

Les symptômes dépressifs résiduels et la présence de troubles cognitifs constitueront donc un enjeu thérapeutique majeur chez les patients bipolaires âgés au même titre que pour les patients bipolaires plus jeunes.

## **2 LES TROUBLES COGNITIFS DU SUJET AGE BIPOLAIRE EN PRATIQUE COURANTE : A PROPOS DE DEUX CAS CLINIQUES**

### **2.1 Les troubles bipolaires du sujet vieillissant : limiter la morbidité et évaluer les troubles cognitifs**

#### **Cas clinique 1 : Mme B une patiente de 82 ans...**

En Novembre 2013, Madame B patiente de 82 ans, après un passage aux urgences suite à une ingestion médicamenteuse volontaire de 10 comprimés de divalproate de sodium (DEPAKOTE®), est admise en psychiatrie générale en soins libres.

#### **Antécédents personnels**

- Psychiatriques

3 hospitalisations : 1960 (dépression du post-partum), 1980 (épisode mélancolique après un épisode maniaque) et 2012 (syndrome dépressif majeur).

1 tentative de suicide en 1960 avant cette hospitalisation

- Somatiques

Cancer mammaire gauche traité il y a une quinzaine d'années par chirurgie et radiothérapie. Cholécystectomie en 1980. Interventions pour la cataracte en 2013 et porte des prothèses dentaires depuis 2012. Elle présente enfin une gonarthrose bilatérale.

### **Antécédents familiaux**

Nous n'en retrouvons pas.

### **Mode de vie :**

Ainée d'une fratrie de 13 enfants elle entretient des relations avec certains d'entre eux. La patiente veuve depuis 1997 a eu 3 enfants qui sont présents et la soutiennent. Elle a 7 petits-enfants. Elle vit seule et est autonome à son domicile.

Cette patiente inconnue du secteur de psychiatrie publique a été suivie pendant de nombreuses années en psychiatrie libérale puis par son médecin traitant pour une maladie bipolaire.

### **Histoire de la maladie** (qui a pu être retracée avec la famille)

En 1960 dépression du post-partum avec tentative d'autolyse ayant entraîné une hospitalisation de 3 mois en psychiatrie générale. En 1975 épisode dépressif sans notion d'hospitalisation suite au décès de son beau-père. Sa fille décrit d'autres épisodes probablement dépressifs sans hospitalisation en 1988, 1995, 1996 et 1997 suite à des décès dans la famille (deux frères, son père et son mari respectivement). En 1980, suite à une intervention de cholécystectomie, elle présente un épisode maniaque suivi d'un épisode mélancolique justifiant une hospitalisation en clinique pendant 2 mois. Lors de l'hospitalisation elle bénéficia de 9 séances de

sismothérapie puis à sa sortie une chimiothérapie par lithium (TERALITHE®) qu'elle suivra jusqu'en 2012. La thérapeutique a dû être interrompue en raison de complications iatrogènes rénales (insuffisance rénale sur reins polykystiques) et thyroïdienne avec une hyperthyroïdie iatrogène avec pour corollaire une décompensation sur un mode dépressif, suite à une avulsion dentaire. Depuis la patiente est sous divalproate de sodium (DEPAKOTE®) mais les prises ont été aléatoires depuis le début de l'année.

La famille décrit une dégradation de l'humeur depuis septembre-octobre 2013 dans les suites de deux interventions pour la cataracte.

### **Episode actuel**

Aux urgences, la patiente a bénéficié d'un lavage gastrique avec traitement par charbon activé. Le bilan réalisé retrouve une insuffisance rénale avec clairance à 36 et une hypothyroïdie avec une TSH à 9.64µUI/ml et une hypoalbuminémie.

A l'entrée la patiente présente une tristesse pathologique de l'humeur avec un faciès figé avec oméga mélancolique et ralentissement psychomoteur. Elle exprime un sentiment d'incurabilité, des idées de culpabilité, de ruine et d'indignité d'allure délirante. Elle est aboulique et anhédonique. Elle présente par ailleurs des insomnies d'endormissement. Elle critique partiellement son geste suicidaire et demeure réticente aux soins.

A l'examen somatique on retrouve une hypotension orthostatique avec accélération cardiaque en lien avec une déshydratation extracellulaire.



L'examen d'entrée conclut à une décompensation d'allure mélancolique délirante chez une patiente bipolaire, qui présente par ailleurs une hypothyroïdie et une insuffisance rénale aiguë avec une part fonctionnelle.

#### Prise en charge thérapeutique :

Le traitement « d'attaque » consiste en la réintroduction de divalproate de sodium (DEPAKOTE®) à faible dose avec mise sous anxiolytiques de type alprazolam (XANAX®) 0.25mg (0.5 matin, 0.5midi et 1 le soir) et hypnotique par zopiclone (IMOVANE®) 3.75mg (si besoin au coucher). Un traitement par lévothyroxine (L-THYROXINE®) est introduit par le médecin généraliste du service. La patiente bénéficie par ailleurs d'une bonne hydratation.

Par la suite le divalproate de sodium (DEPAKOTE®) 500mg est majoré à 1-0.5-0.5 en raison d'une dépakinémie inférieure à la zone thérapeutique, dose qui s'avèrera par la suite efficace. L'alprazolam (XANAX®) est progressivement diminué devant une sédation excessive. Après réhydratation, la clairance rénale s'améliore autour de 39.6ml/min.

#### Evolution dans le service

Lors de différents entretiens psychiatriques on observe quelques troubles cognitifs portant sur la mémoire avec désorientation temporo-spatiale avec troubles de l'attention et de la concentration sans arguments cliniques pour une confusion. Elle ne présente plus d'idées suicidaires.

La patiente a une petite réduction de son autonomie pour les actes du quotidien et doit davantage être stimulée par l'équipe soignante.

Devant l'absence d'amélioration clinique et la persistance des idées mélancoliques, un antidépresseur par milnacipran (IXEL®) 25 mg 1/j est introduit et une surveillance de la natrémie est demandée.

Après 1 mois d'hospitalisation devant l'absence de rémission et la présence de la comorbidité rénale et malgré l'introduction du traitement antidépresseur, la sismothérapie est discutée. Le bilan au CHR dans l'unité d'explorations et de traitements fonctionnels conclut à un bénéfice/risque en défaveur des ECT. La conduite à tenir proposée est d'abord une poursuite de l'optimisation du traitement antidépresseur adapté à la fonction rénale. Si échec, le CHR propose que cette patiente bénéficie de séances de rTMS. Puis, si ces deux thérapeutiques échouent, le CHR propose des ECT.

Les traitements antidépresseur et thyroïdien sont donc majorés initialement.

Fin décembre, on note une amélioration du contact avec une amélioration du ralentissement psychomoteur, persistent de façon enkystée des éléments délirants d'une crainte d'« être punie » et des troubles cognitifs avec quelques troubles mnésiques. Devant l'absence d'aggravation de la fonction rénale, le traitement antidépresseur est majoré à 2cp/j.

Lors d'un entretien familial avec la patiente, Mme B exprime une difficulté à supporter l'isolement et une volonté de vivre en maison de retraite. Une orientation en foyer logement est décidée en présence de la famille.

Un bilan cognitif de dépistage par Moca est réalisé le 14 janvier 2014

Le résultat est à 10/30 avec une atteinte globale des fonctions exécutives (fluence verbale, abstraction, inhibition), de la mémoire à court terme et à long terme.

Un bilan neuropsychologique est réalisé début février 2014.

Lors de la passation du bilan la patiente présente un ralentissement psychomoteur sans autres signes dépressifs.

L'évaluation cognitive globale se fait au moyen de l'*échelle de Mattis*.

Le résultat donne un score total à 118/144 (norme autour de 137) avec un sous-score pathologique en initiation verbale et motrice Le bilan neuropsychologique conclut en un dysfonctionnement cognitif léger sous-cortico-frontal probablement en lien avec les facteurs vasculaires et thymiques, sans arguments pour l'entrée dans un processus démentiel neurodégénératif.

L'imagerie par IRM réalisée durant l'hospitalisation montre une atrophie cortico-sous-corticale d'importance moyenne modérée, une leucopathie vasculaire péri-ventriculaire à prédominance sous-corticale sans autre anomalie et absence d'atteintes hippocampiques.

Le dernier bilan avant la sortie montre une fonction thyroïdienne dans la norme et une insuffisance rénale chronique améliorée (clairance rénale à 45.7ml/mn.)

A la sortie, la patiente ne présente plus d'idées suicidaires, elle est bien orientée, sa thymie est améliorée et elle critique ses idées délirantes. Son autonomie est préservée. Elle intègre un foyer –logement.

## **DISCUSSION**

Ce cas clinique illustre un cas de décompensation thymique du sujet âgé avec une présentation « pseudo-déméntielle ». Au delà de la symptomatologie dépressive avec caractéristique mélancolique, les entretiens ont retrouvé des éléments confusionnels avec désorientation temporo-spatiale, les troubles de l'attention et de la mémoire. Ces quelques signes confusionnels sont apparus insidieusement, la vigilance était conservée. La famille décrit par ailleurs une symptomatologie dépressive progressive quelques semaines avant son entrée en hospitalisation.

Ces éléments cliniques et l'examen clinique ne rattachent donc pas ces symptômes cognitifs à une confusion. Ils accompagnent davantage la symptomatologie dépressive, d'autant plus qu'ils régressent avec l'amélioration thymique.

Ces troubles cognitifs que l'on peut qualifier de légers, n'entrent pas à proprement parler dans le cadre d'un syndrome déméntiel puisque l'autonomie n'est pas altérée. Mais un bilan de démence a été réalisé dans le service afin d'éliminer un processus déméntiel débutant. Surtout que la dépression peut révéler l'entrée dans un processus déméntiel lorsqu'elle est associée à des troubles cognitifs.

Le profil cognitif n'était alors pas en faveur d'une maladie d'Alzheimer débutante (profil strictement cortical). Les aspects cliniques (ralentissement psychomoteur et dépression) et le profil davantage sous-cortical pouvaient être plus proches d'une

démence vasculaire ou d'une maladie à corps de Lewy. Cliniquement, il n'existait pas d'arguments en faveur d'une démence de Lewy (pas de signes moteurs extrapyramidaux, pas d'hallucinations, pas de troubles du sommeil paradoxal caractéristiques). L'imagerie quant à elle, montrait des aspects vasculaires non spécifiques et non suffisants pour entrer dans les critères diagnostics de démence vasculaire. Le profil cognitif et l'imagerie n'était pas non plus en faveur d'une démence fronto-temporale. Ces lésions radiologiques aspécifiques pouvaient être au contraire, cohérentes avec celles que l'on retrouve dans le trouble bipolaire.

Ce cas clinique permet aussi de discuter des résultats de ce bilan cognitif et pose donc la question du moment opportun pour réaliser un tel bilan cognitif.

Le bilan mettait en avant des troubles cognitifs globaux, prédominant sur les troubles attentionnels, des troubles de la mémoire de travail, des troubles de la mémoire à long terme en raison de la part attentionnelle sans trouble du stockage et de la consolidation. Le ralentissement psychomoteur prédominait. Le neuropsychologue a conclu à un profil sous-cortico-frontal. Ce profil pouvait correspondre à un profil cognitif de patient déprimé. Seule sa réitération à distance de l'hospitalisation, après rémission complète permettra de rattacher ce profil à un profil typique sous-cortico-frontal de patient bipolaire euthymique. D'autre part, il existe en effet plusieurs biais cognitifs au moment de sa réalisation qui peuvent fausser son interprétation. Le premier biais était l'existence de symptômes dépressifs résiduels probables. La part cognitive attribuée à l'hypothyroïdie était aussi difficilement évaluable d'autant qu'elle est responsable en elle-même d'une altération cognitive globale, d'un ralentissement psycho-moteur avec troubles attentionnels, de l'apprentissage et de la mémoire verbale (182). En effet, bien que l'hypothyroïdie soit traitée, la littérature retrouve que les troubles ont pu persister partiellement jusqu'à 10 mois après sa résolution avec

persistance notamment de troubles attentionnels (182). Le DEPAKOTE a également un effet cognitif, et pourrait pour une part majorer le ralentissement psychomoteur et les troubles de l'attention. Mais vue la gravité de la symptomatologie initiale présentée par la patiente, on peut penser qu'il a plutôt eu un effet bénéfique en réduisant les symptômes dépressifs et le ralentissement.

Ce premier bilan cognitif réalisé, présente des limites mais n'en est pas moins pertinent. Nous l'avons vu, il n'a pas mis en évidence de processus dégénératif et a permis de quantifier le déficit. C'est un référentiel qui sera comparé aux futurs bilans cognitifs de suivi. Les prochaines évaluations permettront soit de rattacher les perturbations cognitives de la patiente à l'épisode aigu dépressif en cas de normalisation des performances. Soit de mettre en évidence un profil cognitif cohérent avec le vieillissement normal s'il s'améliore. Soit de confirmer un profil sous-cortico-frontal déjà présent en euthymie. Soit, en cas d'aggravation des performances plus rapide que celle attendue pour l'âge, d'évoquer une évolution démentielle.

Ce cas clinique pose ensuite celui de la tolérance médicamenteuse des psychotropes chez un sujet âgé. Le thymorégulateur par lithium ont été à l'origine de complications dans cette observation. L'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale iatrogènes (bien que des données récentes suggèrent que l'insuffisance rénale sous lithium serait rare (294) ont motivé le changement de thymorégulateur. Le DEPAKOTE, a quant à lui était bien toléré.

On y voit l'intérêt de surveiller régulièrement les paramètres biologiques de surveillance avant initiation et tout au long de la prise médicamenteuse. La bonne tolérance rénale a ainsi permis de maintenir le traitement antidépresseur.

Les traitements ont été initiés à doses inférieures à celles de l'adulte et les augmentations de posologie progressives, toujours afin d'évaluer la tolérance du sujet. Les benzodiazépines ont également été progressivement arrêtées au vue de l'état de sédation mal toléré par cette patiente. Il ne faut pas perdre de vue qu'une chute secondaire à une trop forte sédation aurait pu être catastrophique chez cette patiente qui conservait une parfaite autonomie à l'entrée.

Le clinicien a également tout intérêt à effectuer des dosages sériques de médicaments. Ici le dosage de la mirtazapine a été particulièrement utile pour évaluer l'efficacité de ce traitement. Si l'antidépresseur avait été à l'origine d'effets secondaires, il aurait aussi pu être dosé.

Chez la personne âgée, il convient aussi de réfléchir aux moyens d'améliorer l'observance médicamenteuse. La présence de troubles visuels (cataracte) chez cette patiente a probablement été à l'origine d'erreurs de prises médicamenteuses et peu avoir été un facteur d'inobservance médicamenteuse. Ces troubles sensoriels sont donc à dépister et à prendre en compte. Si la patiente n'avait pas été opérée, on n'aurait pu proposer le passage d'une infirmière au foyer-logement pour préparer le pilulier de la patiente.

Cette prise en charge s'intègre à celle d'une prise en charge plus globale d'une personne âgée. L'autonomie a été prise en compte. Les symptômes dépressifs ont été seulement à l'origine d'une diminution de l'autonomie de façon transitoire. Ni l'iatrogénie ni l'hospitalisation n'ont entraîné de perte d'autonomie durable. Cette hospitalisation a néanmoins été l'occasion pour la patiente d'exprimer auprès des médecins et de sa famille son souhait d'aller en maison de retraite. Cette demande nous questionne. Bien que la patiente ait mis en avant une volonté de socialisation,

on remarque que cette demande coïncidait avec l'apparition de troubles cognitifs. A travers cette demande, la patiente n'exprimait-elle pas son ressenti de perte d'autonomie ? Ce projet d'institutionnalisation a été anticipé et programmé afin d'être le moins délétère pour la patiente. L'évaluation de l'autonomie de la patiente sera également importante à évaluer tout au long du suivi.

La suite des soins psychiques à apporter à cette patiente doit être adaptée à ses nouvelles conditions de vie. Il nous semble que des visites à domicile par une infirmière psychiatrique de secteur permettraient d'évaluer l'adaptation de cette patiente en maison de retraite. Cette infirmière pourrait non seulement évaluer l'état psychique et le risque suicidaire de cette patiente dans son nouvel environnement de vie, mais aussi sensibiliser le personnel encadrant à la situation de cette patiente. Le suivi médical, quant à lui pourrait se poursuivre en centre médico-psychologique de secteur tant que l'autonomie de la patiente est préservée, ou par un psychiatre de secteur faisant de la liaison en maison de retraite dans le cas contraire.

## **2.2 Les troubles bipolaires tardifs : le diagnostic différentiel démentiel au cœur du problème.**

### **Cas clinique n°2 : M. F un patient de 65 ans...**

#### **Mode de vie**

Ce patient d'origine Algérienne est un ancien ouvrier en filature, il est retraité depuis janvier 2010 (soit depuis 9 mois). Il est marié, a 7 enfants dont 3 à charge. Il effectue des voyages fréquents dans son pays d'origine, à son hospitalisation il rentrait d'un séjour de 6 mois passé en Algérie.



Il exprime un mode de vie très banal mais rapporte des conflits conjugaux chroniques majorés depuis la retraite avec épisodes de violence.

### Synthèse des hospitalisations (voir tableaux ci-dessous)

A noter que durant l'intervalle des hospitalisations, le patient a été suivi régulièrement par son psychiatre référent au CMP.

Hospitalisations	1ère : du 8 au 18 octobre 2010 sous contrainte avec demande d'un tiers	2ème : 23/08/2011 au 15/09/2011 en soins libres
<b>Motif</b>	A la retraite depuis 9 mois, modification du comportement et des habitus, dépenses inhabituelles et inconsidérées, hyperphagie, insomnie avec hyperactivité nocturne, perte du sens de la pudeur, grossièreté inhabituelle dans le langage, comportements violents.	adressé par le CMP pour réadaptation thérapeutique et observation clinique suite à un fléchissement thymique dans un contexte de conflit familial.
<b>symptomatologie psy</b>	orienté, syntone, familiarité sans symptômes thymiques, petite élation de l'humeur	plaintes somatiques à tonalité anxieuse, humeur triste, apragmatisme, anhédonie, perte des initiatives sans idées noires ni idéations suicidaires, insomnies d'endormissement
<b>Evaluation cognitive</b>	<b>Pdt hospit.</b> : MMS, Test de l'horloge, BREF, test des 5 mots <b>En ambulatoire</b> : IRM cérébrale bilan neuropsychologique	<b>En ambulatoire</b> : consultation mémoire Bilan neuropsychologique IRM cérébrale
<b>Hypothèse diag</b>	démence fronto-temporale non confirmée	syndrome dépressif
<b>traitement à la sortie</b>	SEROPRAM 20mg/j TEMESTA 2.5mg : 0.5-0.5-0.5-0.5 TERCIAN 25mg : 1-1-1 STILNOX 10mg : 1 au coucher 1 juillet 2011: arrêt SEROPRAM EFFEXOR 75mg : 1/j.	SEROPLEX 1mg : 2/j TEMESTA 2.5mg : ½ -1 -½ le soir STILNOX 10MG : 1 au coucher

Hospitalisations	3ème : 17 au 27/09/2013 en soins libres	4ème : 28/11 au 19/12/2013 en soins libres
<b>Motif</b>	projet de vente de la maison en Algérie hospitalisé en Algérie pour « hétéro-agressivité et bouffée délirante aiguë ». Hospitalisé après rapatriement sanitaire d'Algérie pour troubles du comportement avec hétéroagressivité.	à la demande du CMP pour décompensation thymique sur un versant anxio-dépressif
<b>symptomatologie psy</b>	patient bien orienté. Le contact est familial avec une légère exaltation de l'humeur mais reste calme. Absence de symptomatologie délirante , troubles du sommeil.	fléchissement thymique avec manifestations anxieuses itératives, somatisations multiples, dégradation du sommeil, perte de l'appétit et des initiatives, sentiment de culpabilité, idées de ruine sans idées noires ou idéations suicidaires
<b>Evaluation cognitive</b>	non	<b>Pdt hospit.</b> : MMS, BREF, Test de l'horloge
<b>Hypothèse diag</b>	hypomanie?	épisode dépressif chez un bipolaire tardif?
<b>Traitement à la sortie</b>	DEPAKOTE 250mg : 3/j STILNOX10 mg : 1 le soir si besoin	DEPAKOTE 250 mg :3/j XANAX 0.5mg : 1-1-1 MIRTAZAPINE 15mg : 2 au coucher

Faisant suite à l'histoire de la maladie présentée dans le tableau ci-dessus et au mode de vie nous allons comme pour le cas précédent décrire l'évolution lors de la dernière hospitalisation et donner les résultats des examens complémentaires antérieurs et actuels.

### Lors de la dernière hospitalisation

A l'entrée, il présente un fléchissement thymique avec manifestations anxieuses itératives, des somatisations multiples, dégradation du sommeil, perte de l'appétit et des initiatives. On retrouve aussi l'expression d'un sentiment de culpabilité avec idées de ruine sans idées noires ou idéations suicidaires. Cette décompensation est survenue assez brutalement mi-novembre alors qu'il était en séjour en Algérie dans un contexte de difficultés d'observance.

L'accompagnement psychothérapeutique et le traitement médicamenteux ont permis une évolution clinique favorable avec stabilisation de l'humeur, dissipation des troubles anxieux, une amélioration du contact avec une expression verbale plus spontanée.

Le dosage de l'acide valproïque a objectivé un taux dans l'intervalle thérapeutique.

Le patient est sorti avec le traitement suivant :

DEPAKOTE 250 mg: 3/j

XANAX 0.5mg: 1-1-1

MIRTAZAPINE 15mg : 2 au coucher

#### **Suivi médical au CMP :**

Il poursuit le suivi médical au CMP. En Mai 2014, le patient a de nouveau interrompu l'antidépresseur mais poursuit le DEPAKOTE 250g : 3/j. Il exprime une perte d'envie et une anhédonie. Son état clinique est à surveiller mais ne nécessite pas d'hospitalisations à ce jour.

#### **Dépistages cognitifs réalisés dans le service lors des différentes**

##### **hospitalisations :**

*Lors de la première hospitalisation en octobre 2010 :* le MMS est à 26/30 (trouble du rappel). Le test des 5 cinq mots est à 10/10. Le test de l'horloge est de 6/7 (lenteur lors de sa réalisation mais les chiffres sont placés correctement). Le BREF est à 14/18 avec des difficultés pour les concepts et la programmation.

*Lors de la 4<sup>ème</sup> hospitalisation en septembre 2013* : le MMS est à 27/30 (perte de points aux subtests d'attention). Le test de l'horloge est réalisé sans erreur. La BREF est à 13/18 avec perte des points en programmation motrice.

### **Les examens complémentaires réalisés en ambulatoire :**

#### Imageries par IRM cérébrale:

Celle réalisée le 27 octobre 2010 montre, un hypersignal FLAIR punctiforme de la substance blanche sous-corticale pariétale droite non spécifique, une petite atrophie cortico-sous-corticale diffuse associée à une minime atrophie des structures hippocampiques non significatives.

L'IRM réalisée en avril 2012, note une atrophie cortico-sous corticale diffuse et modérée sans atrophie significative de l'hippocampe.

#### Les bilans neuropsychologiques:

*Le 19 novembre 2010* : Il conclut à la présence d'un syndrome dysexécutif cognitivo-comportemental (BREF, EDF) avec un déficit marqué des capacités attentionnelles, de l'abstraction et du raisonnement, et des capacités d'inhibition spontanées, ainsi qu'une atteinte des gnosies et des capacités visuo-constructives (figures de Rey et figures de la BEC96). Les capacités mnésiques, le langage et l'orientation sont préservés

*Celui du 25 janvier 2012* montre une efficacité cognitive globalement déficitaire avec un score de 128/144 à l'échelle de Mattis, associé à un déficit attentionnel (ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, déficit d'attention divisée et de mémoire de travail). Par ailleurs, les processus mnésiques, le fonctionnement exécutif et instrumental, ainsi que les capacités d'abstraction et de raisonnements

sont fonctionnels. Le profil de M. F est nettement amélioré comparativement au bilan de novembre 2010 qui avait été réalisé à très faible distance des symptômes psycho-comportementaux puisqu'on ne retrouve plus le syndrome dyséxecutif ou l'atteinte des capacités de raisonnement. L'absence de troubles cognitifs marqués ne permet de rejeter l'hypothèse d'une démence fronto-temporale.

#### Les consultations mémoire:

*Le 13 octobre 2011* : Il est accompagné de son épouse. Il ne se plaint pas de troubles cognitifs. Celle-ci nous fait part de troubles mnésiques fréquents et invalidants en situation de vie courante. Le patient a un discours cohérent et peu informatif, notamment sur les antécédents psychiatriques récents. L'examen somatique est sans particularités, en particulier au niveau neurologique. L'évaluation cognitive retrouve un MMS à 26/30 avec perte d'un point en orientation temporelle sur le mois, et sur des troubles du rappel améliorés par l'indiçage.

*Le 11 avril 2012* : Le patient connaît le motif de la consultation. Il vient seul. Le discours est cohérent et informatif. L'examen neurologique est normal. Le MMS est à 27/30 (une erreur à l'épreuve du calcul et oubli d'un mot mais normalisé par l'indiçage). Ce score est normal en tenant compte du niveau scolaire.

En conclusion, le bilan neuropsychologique et les examens complémentaires ne font pas évoquer une maladie dégénérative affectant la mémoire. Un contrôle à 1 an est reproposé.

## DISCUSSION

Ce cas clinique démontre la difficulté pour le clinicien de distinguer, chez un sujet âgé, l'entrée dans un trouble bipolaire de révélation tardive avec un trouble démentiel, notamment fronto-temporal de type comportemental dans ce cas précis.

On constate qu'une confusion ou une prise de toxique, ont été éliminés à l'examen d'entrée et par le bilan biologique.

Dans l'anamnèse de la première hospitalisation, on ne retrouve pas d'antécédents psychiatriques francs, pas de notion de cyclicité. Un épisode de trouble du comportement semblable 10 ans auparavant aurait pu signifier l'entrée dans un processus démentiel ou un épisode hypomaniaque. Néanmoins, le fait que cet épisode antérieur soit résolutif spontanément et que l'épisode lors de la première hospitalisation ait débuté seulement 15 jours avant l'hospitalisation ne concordent pas avec un processus dégénératif.

L'évaluation clinique mettait en avant essentiellement : des achats compulsifs, des troubles des convenances sociales, une familiarité avec désinhibition. D'autres symptômes de la lignée maniaque étaient présents comme des insomnies avec hyperactivité la nuit quelques jours avant l'hospitalisation. Étaient absents : une tachypsychie ou logorrhée, une fuite des idées, l'agitation psychomotrice. L'humeur n'était pas franchement exaltée. L'hyperphagie est plus rare au cours d'un épisode maniaque. Le poids était inchangé. Ces éléments cliniques essentiellement comportementaux semblaient davantage s'inscrire dans un syndrome frontal comportemental plus qu'un trouble de l'humeur.

La mise en place de l'antidépresseur était plutôt un argument en faveur de l'hypothèse démentielle, devant l'absence de symptomatologie dépressive lors de la

première hospitalisation. On peut supposer qu'en présence d'un trouble bipolaire, cette thérapeutique aurait pu induire un virage maniaque. Or ce traitement a d'abord permis d'améliorer la symptomatologie. Or, il existe des hypothèses sérotoninergiques dans la démence fronto-temporale et certains antidépresseurs sérotoninergiques (249), la trazadone (295) notamment, améliorent les symptômes psycho-comportementaux. Le premier bilan cognitif est clairement en faveur d'un syndrome frontal puisqu'il montre un syndrome dyséxecutif comportemental et cognitif. Néanmoins, un tel bilan pourrait aussi se retrouver chez un patient maniaque, avec notamment un trouble de l'inhibition au premier plan. Néanmoins, l'imagerie d'atrophie diffuse sous-cortico-frontale n'est pas une imagerie typique de démence fronto-temporale.

Par la suite, la symptomatologie comportementale a régressé faisant place à des épisodes dépressifs répétés améliorés sous antidépresseurs. On constate que ces épisodes sont intervenus dans un contexte d'arrêt d'activité professionnelle l'année de la première décompensation. De même, lors des épisodes dépressifs, les modifications des relations intra-familiales suite à cette mise à la retraite et les conflits avec l'épouse ont été des facteurs associés aux décompensations thymiques. On note qu'au cours des épisodes dépressifs, la symptomatologie se présente toujours de la même façon : des somatisations multiples, une clinophilie et un repli avec apragmatisme. Trois ans après la première décompensation, et à une période à peu près similaire en septembre-octobre, le patient a présenté de nouveau des troubles du comportement avec une familiarité et une élation de l'humeur au premier plan, qui peuvent évoquer un épisode hypomaniaque atypique. Là encore, on peut se poser la question d'éventuels facteurs déclenchant à cet épisode tel le projet de vente de la maison en Algérie ou des conflits avec l'épouse. Enfin,

l'amélioration à distance de la première hospitalisation des troubles cognitifs, notamment une régression du syndrome dyséxecutif et l'absence de perte d'autonomie sont moins en faveur d'une démence fronto-temporale mais ne l'élimine pas totalement. Cette cyclicité des épisodes, les présentations cliniques à peu près similaires lors des décompensations, la sensibilité aux facteurs extérieurs, et une bonne réponse aux traitements antidépresseurs ainsi qu'au thymorégulateur nous paraissent davantage en faveur d'un trouble bipolaire tardif.

On voit donc qu'il n'est pas aisé de distinguer des symptômes frontaux de symptômes maniaques ou hypomaniaques.

Néanmoins, on voit dans ce cas clinique, que des troubles cognitifs persistent tels que le ralentissement de la vitesse de traitement et un déficit attentionnel. A l'heure actuelle, une démence de type Alzheimer est éliminée au vue du profil cognitif. Il semble que ces troubles soient associés au trouble de l'humeur, mais il faut rester prudent puisqu'un processus démentiel débutant comme une démence fronto-temporale, aujourd'hui n'est pas totalement exclu. L'évolutivité de ces troubles et notamment la vitesse du déclin cognitif sera déterminante pour rattacher ces troubles soit au trouble de l'humeur, soit à un processus démentiel sous-jacent si les fonctions se dégradent.

Mais la réitération de ce bilan cognitif devra être réalisée, lorsque le patient sera stable cliniquement et avec le traitement minimal efficace, afin que l'évaluation soit la moins biaisée possible. En effet, lors de la première évaluation neuropsychologique le patient présentait probablement des symptômes résiduels psychiatriques. Il avait également un traitement assez important avec notamment du



TERCIAN, traitement non responsable en lui-même d'un profil dyséxécutif mais qui peut y contribuer.

Deuxièmement, par cette observation, on voit comment les troubles cognitifs ont été intégrés dans la prise en charge psychiatrique.

C'est l'hypothèse démentielle qui a été évoquée tout d'abord devant la symptomatologie comportementale en l'absence d'antécédent psychiatrique documenté chez ce patient âgé.

Les moyens mis en place pour cette exploration ont consisté en un dépistage cognitif, un bilan biologique, une imagerie cérébrale et dans un second temps, l'orientation vers un spécialiste.

Ce dépistage des troubles cognitifs s'est fait durant l'hospitalisation en psychiatrie, au lit du malade avec un MMSE, un test des cinq mots et une BREF. Les troubles de mémoire étant au second plan, c'est la BREF qui a été la plus informative. Elle a révélé un trouble des fonctions exécutives (le score était inférieur à 15/18 pour un patient peu instruit), non détecté par le MMSE ou le test des cinq mots. La BREF a donc toute sa place pour dépister des troubles cognitifs au même titre que les explorations plus classiques, moins sensibles aux perturbations exécutives.

Après mise en évidence de perturbations cognitives et devant la complexité de la symptomatologie présentée par ce patient, le bilan neuropsychologique et l'imagerie cérébrale ont été demandés par le service de psychiatrie.

C'est donc le psychiatre qui a initié le dépistage des troubles cognitifs avant de l'adresser vers un confrère spécialiste, un gériatre en consultation mémoire.

Le patient a par la suite pu bénéficier du plateau technique à la disposition du gériatre, à savoir d'une prise en charge en hôpital de jour destiné à l'exploration des troubles cognitifs. On voit la nécessité pour les psychiatres de connaître les outils de dépistage et de travailler en collaboration avec la gériatrie afin d'apporter les soins les plus adaptés au patient.

On voit aussi l'importance du suivi cognitif à distance d'un épisode aigu, puisque celui-ci a pu remettre en question le diagnostic au départ plus prégnant de démence fronto-temporale. Ce suivi est à réaliser dans un délai de 6 mois à 1 an.

On peut penser que cette évaluation cognitive a pu aussi influencer la mise en place d'un traitement thymorégulateur par DEPAKOTE puisque c'est seulement après le second épisode de trouble du comportement, après les résultats du bilan cognitif qu'il a été instauré. Si l'hypothèse dégénérative n'avait pas été remise en question, on peut se demander quel aurait été le choix thérapeutique du clinicien. On peut également supposer que le DEPAKOTE a été privilégié au profit du LITHIUM, pourtant thymorégulateur de référence pour les troubles bipolaires en raison de la comorbidité hypertensive du patient et cardiaque chez ce patient, de son maniement plus délicat chez les sujets âgés et du risque majoré d'effets secondaires.

Par cette observation, on voit également que la prise du traitement antidépresseur a été bénéfique pour ce patient à doses semblables à celles de l'adulte plus jeune et que ce traitement n'a pas influencé négativement le profil cognitif du patient. La présence de troubles cognitifs chez un patient âgé ne doit pas limiter le clinicien quant à la prise en charge du trouble de l'humeur. Le clinicien ne doit pas faire

abstraction de l'arsenal thérapeutique à sa disposition et ne doit pas retarder la prise en charge du trouble de l'humeur.

Les soins apportés à ce patient par le secteur de psychiatrie générale ont consisté en des hospitalisations sur les structures temps plein et un suivi régulier au CMP.

Au cours des décompensations thymiques, le risque suicidaire a toujours été un souci pour les médecins qui ont rencontré ce patient.

Le suivi ambulatoire a été déterminant pour le repérage précoce des décompensations thymiques, la surveillance de la tolérance et l'observance médicamenteuse. Ce suivi a probablement limité le nombre d'hospitalisations et tout retard de prise en charge.

Il faut savoir, que le psychiatre a toujours été en lien avec le généraliste. Après chaque consultation le psychiatre adressait au médecin traitant un courrier récapitulatif et l'informait des modifications thérapeutiques. Ce travail de collaboration n'a donc pas été limité au seul spécialiste de gériatrie mais s'étend aux différents professionnels gravitant autour du patient.

Par ailleurs, l'entourage du patient a également été pris en compte.

Lors de l'évaluation cognitive, cet entourage a été déterminant pour retracer l'anamnèse et mieux évaluer le retentissement des troubles comportementaux sur le quotidien et l'autonomie du patient. Le projet de vivre au domicile n'a pas été remis en question pour l'instant. Mais devra être anticipé en cas de perte d'autonomie

ultérieure. Si tel est le cas, des aides financières et techniques devront être mises en place.

Les entretiens familiaux ont été importants d'une part pour évaluer l'épuisement de la famille et ils ont été d'autre part l'occasion de mettre en évidence une dynamique de couple conflictuelle majorée depuis la mise en retraite de ce patient. Des conflits répétés peuvent être un facteur de stress pour ce patient et son épouse et être à l'origine d'un réaménagement de leur projet de vie. Cette dynamique est donc à prendre en compte par le psychiatre.

Ce cas clinique est l'occasion de repenser les soins des patients bipolaires âgés et d'intégrer les troubles cognitifs à cette prise en charge.

### **3 DIMINUER LE HANDICAP : PRENDRE EN CHARGE LA MALADIE BIPOLAIRE ET LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES CHEZ LA PERSONNE AGEE**

#### **3.1 Quelle conduite à tenir devant des troubles bipolaires chez le sujet âgé ?**

##### **3.1.1 Eliminer une confusion**

En présence d'une décompensation thymique chez un sujet âgé, il est indispensable d'éliminer une confusion, et ce d'autant plus si le patient présente un tableau « pseudo-déméntiel » avec des symptômes cognitifs plus bruyants ou une symptomatologie délirante. La confusion a un début brutal et évolue sur quelques heures à quelques jours. Elle s'accompagne de trouble de la vigilance avec une inversion du rythme nyctéméral, des troubles de l'attention et de la mémoire avec une désorientation temporo-spatiale et des troubles du comportement, une fluctuation du comportement avec une recrudescence vespérale. Tandis que dans le cas d'une décompensation thymique, les troubles de l'humeur sont au premier plan, l'évolutivité est quant à elle sur quelques jours ou semaines. Mais il n'est pas toujours aisé de les différencier. L'interrogatoire recherchera alors une cause toxique ou iatrogène. Un examen somatique complet s'avère indispensable et recherchera notamment un globe vésical, un fécalome, une cause de douleur ou d'un foyer infectieux et d'autres causes métaboliques en particulier avec un ionogramme sanguin, urée, protides totaux, créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine, calcémie, glycémie capillaire, hémogramme, Protéine C Réactive (CRP), une bandelette urinaire. L'électrocardiogramme et parfois une imagerie cérébrale permettront d'éliminer une cause cardiaque ou neurologique (296–298).

### **3.1.2 Le dépistage des troubles cognitifs : deux approches différentes selon l'âge de début des troubles**

Concernant le dépistage des troubles cognitifs chez les patients bipolaires et notamment chez le sujet âgé, il n'existe pas de guidelines actuellement. On pourra s'inspirer des recommandations pour le dépistage d'un trouble démentiel chez les personnes âgées (127,128,236,299,300).

Palmer (135) propose quant à lui, une conduite à tenir en fonction de l'âge de début de la maladie bipolaire en présence de troubles cognitifs chez un patient bipolaire.

Si la pathologie bipolaire a débuté avant 40 ans, que le trouble est un trouble vieillissant, la prise en charge sera d'abord psychiatrique.

Le suivi sera essentiel au bon repérage des troubles cognitifs au cours de l'évolution de la maladie. Une détérioration cognitive ou un changement de comportement, repérés par le patient, ses aidants ou le clinicien seront l'occasion d'un dépistage cognitif simple. En cas d'anomalie au bilan de dépistage, ou si les données sont difficilement interprétables, le patient devra être adressé vers le neuropsychologue et/ou en consultation mémoire pour un bilan neuropsychologique complet et une évaluation des troubles cognitifs « globale, fonctionnelle, thymique et comportementale » selon la Haute Autorité de Santé. Si le bilan est normal, une évaluation cognitive à 6 mois-12 mois permettra de dépister une éventuelle dégradation cognitive et de repérer l'évolutivité de cette dégradation. C'est une dégradation brutale des performances cognitives qui sera en faveur d'une entrée

dans un processus démentiel, plutôt qu'une évolution cognitive normale de la maladie bipolaire de type sous-cortico-frontal.

<b>Début du Trouble apparu avant 40 ans</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Soins psychiatriques et attendre le moment opportun</li><li>2. Repérer avec le patient et ses aidants s'il y a des changements cognitifs ou du fonctionnement, en dehors d'un état psychiatrique aigu.</li><li>3. Adresser en consultation mémoire et demander des tests neuropsychologiques si cas ambigus et/ou quand le test cognitif de dépistage est anormal et/ou l'interprétation des résultats nécessite des connaissances en neuropsychologie</li><li>4. Examen neurologique complet et bilans diagnostiques</li><li>5. Rechercher une cause iatrogène aux troubles cognitifs</li></ol>
<b>Selon Palmer (135)</b>	

Si le patient présente des troubles cognitifs dans le cadre d'une maladie bipolaire apparue après 40 ans, il faudra, dans ce cas, éliminer : une cause de manie secondaire ou un facteur modifiable, une cause iatrogène et l'entrée dans une démence.

Pour Palmer(135), avant la prise en charge psychiatrique de la manie, il sera nécessaire de rechercher des causes de manies secondaires avec un examen clinique complet, un bilan biologique, une imagerie cérébrale. Holtzheimer (73) propose ainsi un bilan assez général à la recherche d'une manie d'apparition tardive. On a vu notamment que des changements comportementaux, émotionnels ou

cognitifs d'apparition récente après 40 ans peuvent être le signe de l'entrée dans un processus dégénératif, comme la démence fronto-temporale en particulier (267).

<b>Début du Trouble apparu après 40 ans : suspecter une cause médicale ou dementielle</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Examen neurologique complet</li><li>2. Examens de laboratoire qui pourraient déterminer une cause secondaire de troubles psychiatriques ou une prise de médicaments ou de toxiques</li><li>3. Imagerie cérébrale (IRM ou TDM)</li><li>4. Si symptômes atypiques ou paroxystiques, discuter un EEG (diagnostic comitial ou une détérioration dementielle rapide peut aider au diagnostic de maladie de Creutzfeld-Jacob)</li><li>5. Ponction lombaire réservée à des cas spécifiques (infectieux) ou atypique</li><li>6. Encore éliminer des causes iatrogènes expliquant des troubles cognitifs (benzodiazépines, opiacés, effets anticholinergiques cumulés, notamment avec les antihistaminiques)</li><li>7. si une cause neurologique est éliminée, on peut faire appel au psychiatre.</li></ol>
<b>Selon Palmer (135)</b>	

L'évaluation somatique initiale peut être faite par le généraliste en ville, par un médecin somaticien dans un service psychiatrique.

Quant au bilan cognitif, il sera réalisé dans tous les cas à distance de l'épisode thymique aigu. La Haute Autorité de Santé recommande pour le bilan de dépistage à proprement un MMSE mais comme nous l'avons vu, le MoCA, le test des cinq mots, le test de l'horloge ou la BREF sont des outils intéressants pour le dépistage des



troubles cognitifs dans le trouble bipolaire. Ce dépistage cognitif, rapide, peut être réalisé en consultation de psychiatrie.

La Haute Autorité de Santé recommande aussi une évaluation fonctionnelle des troubles cognitifs, autrement dit l'évaluation des répercussions sur les activités de la vie quotidienne avec l'échelle IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) ou sa version simplifiée à 4 items. Par ailleurs, en cas de troubles cognitifs avancés, une évaluation comportementale est recommandée par la Haute Autorité de Santé au moyen d'échelles telles que le *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI) et l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF). La présence de symptômes psychocomportementaux de démence pourra en effet modifier le projet thérapeutique du patient et influencer les modalités d'hébergement de ce patient (250).

Comme nous l'avons vu au travers des cas cliniques, la réitération du bilan cognitif à distance est capitale pour déterminer l'entrée ou pas dans un processus démentiel. Le dépistage des troubles cognitifs et de ses conséquences peut être réitéré à 6 mois puis une fois par an ou en cas d'aggravation ou de modification du comportement (300).

### **3.1.3 La consultation mémoire, le bilan cognitif et la place du neuropsychologue**

Les médecins généralistes ou les psychiatres de secteur auraient tout intérêt à adresser à un centre mémoire, les patients bipolaires présentant des troubles cognitifs.

La consultation mémoire :

Composée d'une équipe pluridisciplinaire notamment de psychiatres, neurologues, neuropsychologues elle a pour objectifs de diagnostiquer les plaintes mnésiques et une démence, de les traiter, les suivre, informer les patients et leurs familles, de former les médecins et les auxiliaires médicaux et de contribuer à la recherche. Elle pourra aider à la prise en charge des troubles psycho-comportementaux de démence.

Cette consultation s'intègre au sein du réseau de soins régional autour de la démence et permet le lien avec les différents partenaires médicaux (services médicaux-chirurgicaux, médecins traitants, spécialistes) et médico-sociaux (EHPAD, Centre Local d'Information et de Coordination, Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des Malades d'Alzheimer).

Un bilan étiologique complet des troubles cognitifs est réalisé par le médecin de la consultation mémoire. Ce bilan réalisé en ambulatoire, parfois en hôpital de jour mémoire, comprend un bilan neuropsychologique détaillé.

#### Le bilan neuropsychologique :

Hormis le temps de passation des tests neuropsychologiques, ce bilan comprend un temps d'anamnèse et d'observation.

Au préalable, le neuropsychologue va déterminer l'âge du patient, son niveau d'expression et de compréhension en langue française, son niveau culturel et la présence de troubles sensoriels (visuel, auditif). Ces données peuvent limiter la réalisation des tâches cognitives et modifier leur interprétation. On rappelle en effet, que les tests sont étalonnés selon l'âge et le niveau culturel.

Le comportement, la vigilance et l'état affectif du patient seront déterminants puisqu'ils modifient les performances cognitives. Le neuropsychologue tiendra compte de la même façon, des comorbidités ou des traitements du patient.

Ce bilan neuropsychologique aura pour fonction (133):

- le diagnostic différentiel entre une plainte subjective et une plainte objective

- le diagnostic différentiel entre un trouble lié à l'âge et une démence vraie

- le diagnostic étiologique de démence

- le diagnostic différentiel entre un trouble de l'humeur et une démence de type maladie d'Alzheimer. Nous avons vu que le profil cognitif des patients bipolaires se distingue de celui de la maladie d'Alzheimer. Ce n'est pas évident pour les autres profils de démence tels celui de la maladie à corps de Lewy ou celui de la démence fronto-temporale.

C'est un outil diagnostique quand il est couplé à des tests thérapeutiques. L'évaluation peut être réalisée avant et après un traitement d'épreuve par antidépresseur en cas de suspicion de dépression. Le traitement antidépresseur sera en effet moins efficace en cas de maladie d'Alzheimer ou de démence à corps de Lewy (98). Mais le traitement d'épreuve, par thymorégulateurs, a un poids limité pour le diagnostic différentiel, puisque nous avons vu qu'il est aussi employé dans les troubles comportementaux des démences indépendamment de la présence d'un trouble psychiatrique préexistant.

- le suivi des déficits cognitifs et permet d'évaluer la vitesse de dégradation des troubles.

### Le neuropsychologue :

Il a une place et un rôle non négligeable à jouer au sein d'un secteur public de psychiatrie générale.

Son expertise pourrait éviter d'encombrer la consultation mémoire par des plaintes cognitives révélant d'un trouble de l'humeur ou d'un autre trouble psychiatrique.

Ainsi, dans une série de 50 cas de consultations de novo en centre mémoire, dans 76 % des cas, le bilan neuropsychologique était normal, en lien avec des troubles psychiatriques (301).

De même il pourrait concourir à dépister ou à réaliser plus tôt un diagnostic différentiel de démence chez les patients vieillissants avec des antécédents psychiatriques. Surtout si ces patients, généralement plus isolés socialement, ont moins recours aux soins généraux ambulatoires et ont des réticences à consulter en centre mémoire, par crainte que ne soit porté un diagnostic démentiel.

De plus, avec l'évolution des connaissances en psychiatrie, le clinicien doit aujourd'hui tenir compte des troubles cognitifs, comme part indissociable de la clinique. Ces troubles, nous l'avons vu avec les troubles bipolaires, s'intègrent dans l'histoire du patient, modifient son contexte psychologique et socio-familial. Même si cette démarche ne fait pas l'accord entre l'ensemble des thérapeutes, il est crucial que l'examen psychiatrique se complète dans la pratique d'un examen psychologique. Celui-ci fait partie intégrante de la réflexion critique qui s'engage dès le premier contact avec le patient, réflexion qui sous-tend le processus thérapeutique (302). Le neuropsychologue peut ainsi apporter sa connaissance et son expérience au psychiatre quant à la compréhension de ces troubles et aider le psychiatre dans la mise en place d'un projet de soin adapté. Comme corollaire, le neuropsychologue

de secteur peut enrichir sa pratique par un aspect plus psychopathologique et psychiatrique des troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs étant une part indissociable de la clinique du trouble bipolaire la nécessité de l'expertise du neuropsychologue prend toute sa place dans la compréhension de ces troubles et dans la mise en place d'un projet de soin adapté.

En outre, avec le développement de la remédiation cognitive outil de soins utilisé en psychiatrie, le neuropsychologue a tout à fait sa place sur le secteur dans la prise en charge de ces patients.

### **3.2 Traiter la maladie bipolaire du sujet âgé en tenant compte des troubles cognitifs**

#### **3.2.1 Un traitement médicamenteux (42,176,250,303–311) tenant compte des troubles cognitifs et des comorbidités médicales**

Nous avons vu que le traitement médicamenteux de la maladie bipolaire est indispensable. Il réduit : les décompensations thymiques et leurs récurrences, les complications cognitives propres à la maladie ou secondaires à la toxicité des épisodes thymiques, le taux de suicide (le lithium en particulier) et améliore le pronostic et la qualité de vie des patients et de leurs aidants. En outre les thymorégulateurs (lithium et anticonvulsivants) sont efficaces sur les symptômes résiduels, donc gage d'un meilleur fonctionnement psychosocial (312–314).

Cependant, les modifications pharmacodynamiques liées au vieillissement provoquent une hypersensibilité du cerveau aux psychotropes, une élimination plus lente et une métabolisation moins efficace des psychotropes. Les sujets âgés souffrent fréquemment de comorbidités médicales à risque de se voir décompenser par les effets indésirables des psychotropes. Les personnes âgées sont sujettes à la polymédication et ainsi exposées au risque d'interaction médicamenteuse (304).

Il est important de rappeler que les psychotropes ne sont pas dénués d'effets secondaires cognitifs.

On ne retrouve pas dans la littérature d'essais contrôlés en double aveugle permettant d'apporter, d'établir des stratégies thérapeutiques pour traiter les patients bipolaires âgés. Seul, un essai contrôlé en double aveugle (315) est en cours et va comparer l'efficacité et la tolérance du lithium et du valproate chez les patients âgés de plus de 60 ans.

La plupart des données concernant le traitement des personnes âgées atteintes de maladie bipolaire sont issues de séries de cas.

Actuellement, les recommandations formalisées d'experts s'inspirent des données de l'adulte plus jeune extrapolées à ce que l'on connaît des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'âge. Elles proposent différents schémas d'action en cas de phase maniaque, dépressive et en prévention de la récurrence d'épisodes thymiques (42,304). Nous rappelons que l'arrêt d'un traitement antidépresseur sera la première chose à faire en cas d'épisode maniaque.

(42)

<b>Stratégies thérapeutiques pour le sujet bipolaire âgé selon les experts (42).</b>			
	<b><i>Episode maniaque</i></b>	<b><i>Episode dépressif</i></b>	<b><i>Phase de prophylaxie</i></b>
1ère ligne	Lithium (Li) ou anticonvulsivant (AC)	AC ou AC +AD ou ECT	Li ou AC ou poursuite du traitement efficace en phase aiguë
2ème ligne	Antipsychotique de deuxième génération (AP2G) ou AC + AP2G	Li ou Li + antidépresseur (AD)	
3ème ligne	ECT	AP2G ou AP2G +AD	

Selon la Haute Autorité de Santé, après un premier épisode de trouble bipolaire, le traitement doit être maintenu au moins 2 ans ou peut être maintenu jusqu'à 5 ans si le patient présente des risques de rechutes élevés(309). Il n'est pas précisé si la durée du traitement est différente chez le sujet âgé.

En pratique, on retrouve que le valproate est davantage prescrit que le lithium chez le sujet âgé (316). Par rapport à des sujets bipolaires plus jeunes, les bipolaires âgés ont en moyenne 2 psychotropes de la même façon que les patients jeunes, mais moins de lithium, à des doses plus faibles et pour des cibles thérapeutiques sériques plus faibles. Par rapport aux patients plus jeunes les patients bipolaires âgés récupèrent plus souvent avec le lithium en monothérapie (317).

Dans un premier temps, nous résumerons très brièvement, les quelques données de la littérature concernant les traitements utilisés dans le trouble bipolaire du sujet âgé (117,280,303,304,306,318,319).

Nous reprendrons les recommandations concernant le suivi thérapeutique et l'adaptation des traitements aux comorbidités des patients bipolaires âgés.

Nous suggérerons ensuite au lecteur, les traitements qui nous paraissent les plus adaptés en présence de troubles cognitifs.

**Tolérance des principaux traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire du sujet âgé**

MOLECULES	POSOLOGIES MOYENNES (mg/j)	EFFETS INDESIRABLES PREVALENTS	EFFETS DELETERES NEUROCOGNITIFS	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	INTERETS
<u>Lithium( téralithe®)</u>	400mg LP/j,lithiémie cible :0,4 et 0,7 mEq/l	risque de surdosage, sédation,confusion, insuffisance rénale et diabète insipide, hypercalcémie, dysthyroïdie, prise de poids, modification à l'électrocardiogramme	atteinte de la mémoire à court terme et épisodique,de la fluence verbale,de l' attention, sentiment d'ennui	avec les IEC ou diurétiques thiazidiques, les AINS	effets neuroprotecteurs à long terme
<u>Anticonvulsivants</u>					
Acide Valproïque (Dépakote®)	500 à 1000	somnolence, prise de poids,nausées, throbompénie, troubles digestifs	ralentissement psychomoteur, autres atteintes cognitives modestes et transitoires (mémoire,flexibilité mentale, attention)	avec l'aspirine, la warfarine, l'amitriptyline et les anticoagulants (risque de saignement), la lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne, fluoxétine	bonne tolérance, effets neuroprotecteurs
Carbamazépine (TégrétoI®)	400 à 800	vertiges, nausées, ataxie, toxicité hépatique, leucopénie	effets transitoires sur la mémoire à court et long terme	auto-induction enzymatique, interactions avec anticoagulants, inhibiteurs calciques, cimétidine, terféndine, erythromlycine	
Lamotrigine (Lamictal®)	75 à 243	céphalées, nausées, troubles cutanés, somnolence,tremblem ents , insomnie	bonne tolérance cognitive	peu d'interactions médicamenteuses	bonne tolérance

D'après (303,304,306,310)

Concernant le lithium chez les bipolaires âgés, la littérature montre que les patients âgés sont plus sujets aux surdosages et aux effets indésirables modérés à sévères, de même que pour ses interactions avec les traitements antihypertenseurs et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. En conséquence, la titration est plus lente, les doses maximums sont plus faibles et l'index thérapeutique est réduit par rapport à l'adulte jeune. Nous avons vu qu'il est responsable d'effets neurotoxiques sur la cognition. Néanmoins, son efficacité chez le sujet jeune ne peut être remise en cause et notamment son effet anti-suicide. Il pourrait aussi avoir des propriétés



neuroprotectrices à long terme et des effets anti-inflammatoires. Pour Limosin(318) si une surveillance adéquate est proposée ce traitement a toute sa place dans la prise en charge des bipolaires âgés. La lithémie (par dosages plasmatiques réguliers et par dosages intraérythrocytaires) et la créatinémie doivent être réalisées au moins 2 fois par an et systématiquement en cas de déshydratation aiguë ou de confusion mentale lorsqu'il est utilisé (311).

Quand au valproate son efficacité sur les troubles bipolaires est similaire au lithium chez les patients plus jeunes et notamment utilisé en cas de cycles rapides (42,320). Chez le sujet âgé, il est mieux toléré que le lithium. Bien moins fréquemment que le lithium, il peut aussi être à l'origine d'interactions médicamenteuses chez les sujets âgés, souvent polymédiqués. Il serait surtout responsable au niveau cognitif d'un ralentissement psychomoteur (321) et peut-être d'effets neuroprotecteurs (183,322). La plupart des prescripteurs proposent le valproate comme stabilisateur de l'humeur de choix avec une titration progressive de la dose d'environ 125-250 mg/jour jusqu'à une dose maximale de 500-1000 mg/jour. Selon Dorey (280) l'utilisation du valproate serait plus appropriée en cas de symptômes psycho-comportementaux de démence, en cohérence avec l'hypothèse d'un trouble bipolaire de type VI et d'un spectre bipolaire élargi aux symptômes psycho-comportementaux des démences (280).

La carbamazépine est aussi utilisée pour traiter la manie du sujet jeune. Cependant, son utilisation est restreinte chez le sujet âgé puisqu'elle agit sur le métabolisme des cytochromes, à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Elle présente aussi des effets secondaires cognitifs au niveau de la mémoire.

La lamotrigine est un traitement de première ligne pour la dépression bipolaire. Ce traitement apparaît prometteur dans le traitement de la dépression bipolaire chez les personnes âgées (319,323–325). Il peut être néanmoins responsable de complications cutanées graves, d'où une vigilance cutanée accrue. Il est bien toléré au niveau cognitif (321,326).

Concernant les autres anticonvulsivants (gabapentine, topiramate, oxycarbazépine) bien qu'ils aient une bonne tolérance cognitive (hormis pour le topiramate). Nous avons peu de données sur une éventuelle efficacité chez les sujets âgés bipolaires,

Quant aux neuroleptiques, les patients âgés sont beaucoup plus sensibles que l'adulte jeune à leurs effets secondaires extrapyramidaux (3 à 5 fois plus fréquents) et anticholinergiques. Les antipsychotiques atypiques, moins pourvoyeurs de ce type d'effets indésirables, seront préférés aux neuroleptiques classiques. Il existe aussi d'autres effets secondaires potentiellement problématiques, cardiaques notamment. Des études ont démontré un risque relatif de mortalité de 1,6 à 1,7 fois plus élevé sous antipsychotiques atypiques chez des patients déments. On ignore cependant si ces risques d'accidents vasculaires cérébraux sont spécifiques aux patients âgés déments ou s'ils sont généralisables à l'utilisation des antipsychotiques atypiques chez l'ensemble des personnes âgées (304). D'un point de vue cognitif, on ignore s'ils sont bénéfiques aux patients bipolaires. La rispéridone est souvent le traitement de première intention. Alexopoulos et al. (307) recommandent leur utilisation chez le sujet âgé dans les cas de manies avec symptômes psychotiques et proposent la rispéridone (1,25 à 3,0 mg / jour) et l'olanzapine (5-15 mg / jour) en association aux thymorégulateur en première ligne et la quétiapine (50-250 mg / jour)

en deuxième ligne. Ils doivent donc être utilisés à des doses plus faibles que chez l'adulte jeune. Il faut attendre 1 semaine avant l'augmentation de leur posologie et 2-3 mois pour atteindre une efficacité chez les sujets âgés. Nous avons néanmoins peu de recul quant à l'utilisation de ces molécules dans le trouble bipolaire du sujet âgé.

Les antidépresseurs sont seulement indiqués en association avec les thymorégulateurs dans la dépression bipolaire. Les données concernent les dépressions unipolaires chez les sujets âgés. Les ISRS sont considérés comme le traitement de première intention suivis des IRSNa en raison de leur bonne efficacité et de leur profil favorable d'effets secondaires. Les doses initiales doivent être plus faibles que l'adulte jeune, mais les doses efficaces sont similaires à l'adulte jeune. A noter qu'il y a plus d'interactions médicamenteuses avec la paroxétine et la fluoxétine. Les ISRS, le bupropion, la venlafaxine, la duloxétine et la mirtazapine seraient moins pourvoyeurs d'effets anticholinergiques (304). Pour certains (94), les ISRS et le bupropion donneraient moins de risque de virage pour d'autres chez les patients bipolaires âgés. Nous ne pouvons néanmoins affirmer ces données.

L'ECT est un traitement rapide et efficace dans les troubles bipolaires chez le sujet plus jeune (327). Pour les patients âgés réfractaires aux traitements ou exposés à un risque élevé de toxicité induite par les médicaments ou les interactions médicamenteuses. Ce traitement pose néanmoins la question des risques liés à l'anesthésie et aux effets cognitifs induits chez les personnes âgées. La Haute Autorité de Santé stipule de ne pas faire d'ECT chez les sujets âgés déments. Pourtant ce traitement s'avère prometteur (328,329) et pourrait être efficace chez

tous les patients âgés déments souffrant de dépression, de manie et/ou de trouble du comportement.

Enfin, la TMS, peu pourvoyeuse d'effets secondaires (188), nécessite une meilleure validation scientifique tant pour la prise en charge des troubles bipolaires du sujet jeunes (327,330) que pour la dépression du sujet âgé (331).

Pour conclure, l'utilisation des benzodiazépines doit être limitée et transitoire dans la gestion des symptômes anxieux et d'agitation des patients bipolaires âgés. Elles sont responsables d'un certain nombre d'effets secondaires dont une dépendance, des risques de chutes et des troubles cognitifs. L'utilisation des benzodiazépines pendant plus de quelques semaines n'est généralement pas recommandée chez le sujet âgé d'autant que l'utilisation prolongée de benzodiazépines semble associée à un risque augmenté de démence (184,332).

D'autre part, le clinicien doit effectuer une surveillance rapprochée des patients bipolaires âgés en fonction de la molécule choisie, au même titre que pour des patients plus jeunes.

	T0	M1	M3	Tous les 2 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans	Tous les 5 ans
BHCG	X							
ECG	X						X(NLP)	
Poids et IMC	X	X	X(NLP)	X(NLP)	X(Li,AC)			
Périmètre ombilical	X					X(NLP)		
Glycémie à jeun	X		X(NLP)		X(NLP)		X(AC,Li)	
Bilan lipidique	X		X(NLP)		X(NLP)	X(AC)	X(Li)	X
Pression artérielle	X		X		X(NLP, Li)	X(AC)	X	
Hémogramme	X (+coag pour divalproate de sodium)	1/sem M1(carbamazépine)	clozapine : 1/sem 18 sem puis 1 fois par mois			X(NLP,AC)	X(Li)	
TSH	X					X(Li,AC)	X(NLP)	
Transaminases, GGT	X	1/sem M1(carbamazépine)				X(AC,OH)	X(Li)	
Créatinine	X					X(Li)	X(AC, NLP)	
Ionogramme sanguin	X					X (Carbamazépine:hyponatrémie)		
Taux plasmatique des médicaments	Lithiémie à 1 semaine				X(Lithiémie)	X (Carbamazépine)	Lithiémie à chaque changement de posologie	

T0 : avant le traitement ; M1 : un mois après le début du traitement ; M3 : trois mois après le début du traitement; AC:anticonvulsivant;

NLP:neuroleptiques; Li: lithium

**Surveillance de la tolérance thérapeutique d'après (23,42,211)**

D'après (23,42,211)

De plus, des ajustements thérapeutiques seront nécessaires en fonction des comorbidités présentées par les patients bipolaires. Nous reprendrons les recommandation de Kales (101), bien que celui-ci fait part de recommandations concernant la ziprasidone, antipsychotique non commercialisé en France.

Recommandations pour le traitement des patients âgés atteints de trouble bipolaire et de comorbidités médicales d'après Kales (2007)

Médicaments	Clairance rénale réduite	Clairance hépatique réduite	Maladie cardiovasculaire	Démence	Intéactions médicamenteuses
Lithium	contre-indiqué dans l'insuffisance rénale aiguë. Ajuster la dose dans l.rénale chronique et hémodialyse	nécessité d'augmenter la dose si ascite	peut causer des dysfonctions du nœud sinusal à des niveaux thérapeutiques. Arythmie à niveaux toxiques. Peut exacerber l. cardiaque congestive; surveiller le niveau des électrolytes	Peut être mal toléré. Réduire les doses. Surveiller la détérioration cognitive et autres effets secondaires	Augmentation du risque d'arythmie quand prise IEC. Taux sanguins modifiés par IEC, diurétique (Thiazine) et AINS (augmentation) et théophylline (diminution)
Valproate	aucune	réduire la dose si trasaminases élevées	nécessité de réduire la dose dans l. cardiaque congestive	Patient peut être plus enclin aux effets secondaires tels que la sédation	Risques de lésions hépatiques avec les agents hypolipémiants. Augmentation du risque de saignements avec les agents antiplaquettaires, warfarin, niacin
Carbamazepine	nécessité de réduire la dose	réduire la dose si trasaminases élevées	Augmente le risque de bloc de branche complet. On peut avoir besoin de réduire la dose dans l. cardiaque congestive	Patient peut être plus enclin aux effets négatifs tel que l'ataxie et la diplopie	Augmentation du métabolisme de quelques anticoagulants et médicaments cardiovasculaires via induction de CYP3A4
Gabapentine	nécessité de réduire la dose	aucune	aucune	effets secondaires du Syst. Nerveux central (somnolence, étourdissements) dans quelques cas	Cimetidine peut réduire la clairance. Les antiacides peuvent réduire la biodisponibilité,
Antipsychotiques atypiques	nécessité de réduire la dose de rispéridone de 50%-60% (clairance diminuée); attention avec les intra musculaire de Ziprasidone	nécessité de réduire la dose	Ziprasidone: allongement QT/risque torsade de pointe. Nécessaire de réduire la dose dans l. cardiaque congestive. HypoTA avec Risperidone et Quetiapine. Augmente les facteurs de risque cardio-vasculaire (prise de poids, variations métaboliques, hyperlipidémie)	Augmentation du risque de mortalité retrouvé dans l'analyse des données regroupées provenant de patients âgés souffrant de troubles du comportement liés à la démence	Les inhibiteurs ou inducteurs du Cytochrome peuvent modifier la concentration plasmatique,

Les troubles cognitifs, la comorbidité médicale, et des limitations fonctionnelles sont fréquentes et susceptibles d'influer sur l'observance du traitement dans cette population, il faut donc en tenir compte (333).

Afin d'améliorer la tolérance cognitive, nous ne pouvons que recommander la monothérapie en traitement de fond.

En première intention la lamotrigine puis le valproate et le lithium nous semblent plus adaptés chez un sujet qui présente des troubles cognitifs. L'indication du premier est néanmoins restreinte à la dépression bipolaire. Concernant les neuroleptiques atypiques, les données actuellement insuffisantes quant à leur tolérance cognitive chez les bipolaires, ajoutés aux effets anticholinergiques et extrapyramidaux connus et aux risques de mortalité aggravés chez des patients déments, ne nous incitent pas à prescrire cette thérapeutique dans ce cadre là. Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue, qu'un traitement thymorégulateur efficace est, en soi, le gage d'une amélioration cognitive.

Les benzodiazépines, qui pourtant présentent des effets négatifs cognitifs, constituent un traitement d'appoint en aigu pour soulager le patient et prévenir le risque suicidaire dans l'attente d'un traitement de fond efficace. Ce traitement peut être utilisé, si la posologie est adaptée à l'état de sédation et la prescription transitoire.

Cependant, nous voyons ici que seules des données futures plus documentées pourront concilier efficacité et tolérance cognitive à long terme pour ces patients.

La priorité pour le clinicien reste l'amélioration symptomatique du patient. Le clinicien averti des effets potentiellement délétères des traitements pour ces patients âgés, devra s'enquérir à surveiller leur tolérance, afin d'améliorer l'observance et la qualité de vie de ces patients à long terme.

En regard de ce que nous venons de développer, la prise en charge médicamenteuse de patients bipolaires âgés s'avère complexe. La recherche en ce domaine se heurte d'ailleurs à de multiples problèmes méthodologiques. D'une part

la difficulté à trouver des critères d'inclusion rendant compte de l'hétérogénéité de la population bipolaire âgée et polypathologique, d'autre part la difficulté à constituer des échantillons de grande taille. Enfin la présence de nombreuses limitations : pharmacocinétiques, éthiques (quand on veut proposer un placebo en connaissant les risques liés à l'absence de traitement, obtenir le consentement de patients aux stades de démence...), la multiplicité des facteurs de confusion du fait de la polypathologie et de la polymédication, et les biais liés au vieillissement (biais de survie, de génération...).

« Le traitement médicamenteux n'étant pas la panacée » l'association à des thérapies non médicamenteuses s'avère salutaire voire indispensable. Un consensus en ce sens s'appuie sur la nécessité d'associer précocement un traitement pharmacologique à une ou des thérapies non médicamenteuses.

### **3.2.2 la psychoéducation, la thérapie cognitivo-comportementale à adapter aux personnes âgées (189,320,327,333–345)**

Plusieurs interventions sont spécifiquement centrées ou adaptées aux troubles bipolaires, comme la psychoéducation, la thérapie cognitivo-comportementale, les thérapies des thérapies centrées sur la famille (FFT-*familial focused therapy*) (338), la psychothérapie des rythmes sociaux et des relations interpersonnelles d'Ellen Frank (IPSRT)...(320) Ces interventions visent à compléter, et non à remplacer un traitement médicamenteux.

Malheureusement, les programmes thérapeutiques spécialement adaptés aux personnes âgées sont actuellement moins développés. La plupart s'inspirent de la psychoéducation et des thérapies cognitivo-comportementale proposées aux



patients bipolaires plus jeunes. Chez les sujets plus jeunes, il est démontré qu'elles diminuent le nombre et le risque de rechutes (320,327,335), elles améliorent le fonctionnement psycho-social, l'observance médicamenteuse et pourraient diminuer les symptômes résiduels (339).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la psychoéducation (334), a pour objectif de « rendre le patient capable d'acquérir et de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie ». Cette psychoéducation, réalisée en groupe ou en individuel permet d'informer les patients sur leur maladie et ses traitements par des supports théoriques et pratiques et permettent d'améliorer la compliance aux traitements des patients(340).

La thérapie cognitivo-comportementale a pour objectif de travailler sur les schémas cognitifs. Les séances dans cette thérapie sont très hiérarchisées et se regroupent en 3 phases : une phase de psychoéducation, une phase d'apprentissage des techniques cognitives et de « décentration » (identifier les pensées dépressives ou liées à la manie qui a des comportements extrêmes et questionner ces pensées), enfin une phase d'entretien qui permet de consolider les acquis (335).

Mais ces programmes ne sont pas toujours adaptés aux personnes âgées.

Il convient donc que les thérapies psycho éducatives destinées aux personnes plus jeunes prennent en compte les particularités des patients bipolaires âgés pour améliorer leur prise en charge. Depp (333) propose notamment que les séances soient de durée plus brève par rapport à celles proposées à des patients bipolaires plus jeunes, que des supports visuels puissent améliorer l'assimilation des informations, que le contenu des séances soient davantage répétés. Il propose qu'un « gestionnaire de soins » puissent aider à coordonner les différents aspects des

soins (somatiques et psychiatriques). La place de la famille a tout aussi son rôle, puisqu'elle peut pallier aux difficultés de la personne âgée.

Un programme de thérapie cognitivo-comportementale adapté aux patients bipolaires âgés, le protocole thérapeutique multimodal FACE© (Facilitation des Ajustements Cognitifs et Emotionnels), permet de prendre en compte les patients et leur entourage et s'avère favorable pour une stabilisation clinique (336,341).

Un autre programme prometteur, cible également les patients bipolaires âgés, le *Medical Care Model* (342). Il intègre une psychoéducation sur la maladie bipolaire, sur le traitement et, sur les comorbidités cardiovasculaires et addictives.

Mais ces deux programmes n'ont pas eu pour objectif l'amélioration des performances cognitives des patients bipolaires âgés.

D'autres programmes de réhabilitation psychosociale sont actuellement développés pour les personnes âgées atteintes de troubles mentaux. Ils ont été élaborés au départ plutôt pour les schizophrènes vieillissants, mais leur application s'étend aux troubles mentaux sévères comme les troubles bipolaires. C'est le cas du programme *FAST* pour *Functional Adaptation Skills Training*, du programme *Cognitive Behavioral Social Skills Training (CBSST)*, ou encore du programme *Helping Older People Experience Success (HOPES)*(343). Ils ont pour objectif essentiel d'améliorer les habiletés sociales des patients âgés dans la communauté (gestion des finances, prendre les transports, gestion des loisirs, améliorer la communication...). Ces prises en charge se font sous formes de groupes et les exercices sont adaptés aux personnes âgées. Le *FAST* utilise la modélisation, la répétition de compétences et le renforcement positif. Le *CBSST* utilise en plus des techniques de restructuration cognitive. Enfin HOPES (343,344) combine aux exercices d'entraînement aux

habiletés sociales hebdomadaires, une intervention de psychoéducation mensuelle sur le traitement et les comorbidités médicales réalisée par les infirmiers la première année. La seconde année consiste en une phase de maintenance.

Ces thérapies montrent une efficacité sur le fonctionnement social des patients âgés atteints de troubles mentaux mais on ne sait pas si ces résultats sont applicables à l'ensemble des personnes âgées en particuliers celles qui présentent des troubles cognitifs ou les personnes âgées institutionnalisées. Ainsi, parmi les facteurs d'exclusion des programmes *FAST* (346) et *CBSST* (347) on trouve les démences, les affections médicales, et les abus d'alcool. Le programme *HOPES* (344) exclut les troubles cognitifs avec un *MMS* inférieur à 20 et les patients en institution. L'effet sur la cognition de ce dernier programme a été néanmoins recherché dans une étude, en supposant que l'amélioration du fonctionnement psychosocial pourrait avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement cognitif (348). Les résultats de l'étude montrent que ce programme, comparativement au traitement habituel n'améliore pas le fonctionnement cognitif des patients âgés. Cette étude est pourtant optimiste puisque les auteurs suggèrent que l'effet de ce programme sur les fonctions exécutives pourrait être démontré dans des études futures.

A ce jour, il existe donc peu d'études démontrant l'efficacité de thérapies psycho-éducatives spécifiques à la personne âgée bipolaire et la plupart n'ont pas pour objectif premier l'amélioration des performances cognitives.

A coté des ces thérapies, la remédiation cognitive, quant à elle se concentre davantage sur les déficits cognitifs rencontrés dans la maladie bipolaire.

### **3.2.3 Une thérapie visant les troubles cognitifs ? (149, 327, 349–352)**

La remédiation fonctionnelle est une méthode thérapeutique non médicamenteuse destinée à réduire l'impact des déficits cognitifs sur le fonctionnement quotidien des patients. En améliorant les fonctions cognitives, elle vise la réhabilitation des patients, autrement dit l'insertion sociale (353).

L'efficacité de la remédiation cognitive a d'abord été étudiée chez les schizophrènes.

Mais récemment, deux études (349,350) ont montré l'efficacité de cette thérapie dans les troubles bipolaires. La première (350) montre une amélioration du fonctionnement psychosocial avec l'amélioration du fonctionnement exécutif dans une population de bipolaires déprimés. La deuxième (349), un essai multicentrique randomisé de grande envergure chez des bipolaires euthymiques, montre que l'efficacité psychosociale de la remédiation cognitive adjointe aux traitements médicamenteux est supérieure au seul usage de la pharmacothérapie. À ce jour, le programme le plus avancé dans sa conception et dans son évaluation pour les troubles bipolaire est celui développé par l'équipe d'E. Vieta à Barcelone (349).

Ce traitement commence par un bilan intégratif multidisciplinaire (bilan neuropsychologique et une évaluation fonctionnelle), suivi d'une phase de psychoéducation et d'une phase de réhabilitation fonctionnelle à proprement parlé.

Le programme alterne alors des stratégies purement cognitives (remédiation cognitive) et des tâches en milieu écologique en proposant des stratégies de gestion des déficits des différents domaines cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale) dans des situations de vie courante. Globalement, la remédiation cognitive vise la restauration des processus altérés ou la compensation des déficits soit par acquisition de nouvelles stratégies, soit par un entraînement

répétitif des fonctions altérées soit par la sollicitation et le renforcement de facultés préservées soit par l'utilisation de stratégies palliatives.

Ce traitement encore à l'étude chez les bipolaires semble être intéressant, puisqu'il permettrait de prendre en compte les déficits cognitifs, pourtant plus importants dans les populations de bipolaires âgés. Mais, encore une fois, ce type de traitement est expérimenté, à l'heure actuelle, seulement chez des adultes jeunes sans affections neurologiques.

Il nous semble néanmoins que la remédiation cognitive est à rapprocher des thérapeutiques déjà utilisées en neurologie pour le traitement des pathologies dégénératives aux stades légers (354). Les objectifs en sont le maintien des capacités existantes, le confort de vie et limiter la survenue d'une maladie dégénérative. Ce sont davantage des outils de rééducation cognitive centrés sur les déficiences cognitives et les limitations d'activités. Ces thérapies comprennent notamment, la stimulation cognitive et la réhabilitation cognitive. La première consiste à proposer des exercices cognitifs visant à « réveiller » les capacités préservées sous forme « d'ateliers mémoire ». La stimulation a trois niveaux d'objectifs : un niveau cognitif, un second fonctionnel (transfert des performances dans les activités de la vie quotidienne pour maintenir une autonomie optimale) et un dernier niveau d'ordre psychosocial (renforcer l'estime de soi, la motivation, la communication verbale et non verbale, les liens sociaux). Elle est indiquée chez les personnes âgées non démentes avec des plaintes en lien avec l'âge. La revalidation ou réhabilitation cognitive quant à elle, est plus proche de la remédiation cognitive, mais

est spécialement adaptée aux patients souffrant de troubles cognitifs légers ou de MA aux stades légers à modérés. Ce dernier traitement est même recommandé par la Haute Autorité de Santé pour la prise en charge des symptômes psycho comportementaux des démences. Elle vise à fournir des aides à la mémorisation face à des problèmes réels, définis au préalable avec la personne malade et son aidant. Elle facilite la performance cognitive, utilise des techniques d'apprentissages qui exploitent les capacités mnésiques préservées et confie une partie des fonctions déficitaires à un support physique ou à des aides externes.

Il nous semble que la stimulation cognitive, puisse d'ores et déjà s'appliquer à la population de bipolaires âgés qui présente des troubles cognitifs. Mais on peut aussi espérer, à l'avenir, le développement d'une thérapie de remédiation cognitive spécialement adaptée aux patients bipolaires âgés et empruntant les outils cognitifs déjà utilisés pour le traitement des stades précoces de démence.

### **3.2.4 Quelles perspectives à l'avenir pour améliorer les fonctions cognitives des patients bipolaires ?**

La recherche se concentre à l'heure actuelle davantage sur des thérapeutiques médicamenteuses ayant pour objectif l'amélioration des performances cognitives.

Ces recherches s'inspirent d'abord des modèles des démences dégénératives puisqu'elles s'intéressent aux traitements anti-démence.

Les médicaments anticholinestérasiques sont habituellement utilisés aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. Ils améliorent les performances cognitives, notamment la mémoire de travail, l'attention et le traitement de l'information (117) et ont un effet bénéfique non quantifiable sur les troubles du

comportement associés aux démences et sur les activités de la vie quotidiennes (355). La mémantine (Ebixa®) est également indiquée aux stades modéré et modérément sévère et au stade sévère de la maladie d'Alzheimer puisqu'elle améliore le fonctionnement cognitif global (355).

Dans le cas de la maladie bipolaire, il semblerait que le donépézil (Aricept®), puisse améliorer la cognition de patients bipolaires de type II et les patients bipolaires de type non spécifiés stabilisés. Mais ne doit pas être utilisé chez des patients bipolaires I en raison d'un risque de virage maniaque (117,356). Deux séries de cas (117,357,358) semblent montrer de la même manière, une potentielle efficacité de la galantamine (Reminyl®/Reminyl® LP) sur la mémoire et l'apprentissage.

Enfin, dans une série de cas, la mémantine (Ebixa®) aurait amélioré le fonctionnement cognitifs global de patients bipolaires (117,359).

Les antiparkinsonien sont aussi à l'étude pour l'amélioration des troubles cognitifs des bipolaires. L'utilisation potentielle de pramipexole (117,176,360) un agoniste du récepteur de la dopamine n'a pas montré de bénéfice significatif contre placebo. Cependant, après une analyse multivariée, le groupe euthymique de bipolaires (18 avec placebo et 16 avec pramipexole) a présenté des différences dans deux mesures neurocognitives, la vitesse de traitement et la mémoire de travail ( $p=0.003$ ).

L'emploi d'insuline intra nasale, pourrait aussi améliorer le fonctionnement cognitif des patients bipolaires euthymique de type I en agissant sur les fonctions cognitives dépendantes de l'hippocampe (361).

D'autres pistes concernent l'hypercorticisme.

Les médicaments agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, comme le mifepristone (RU-486), un antagoniste des récepteurs de corticostéroïdes pourrait améliorer la mémoire de travail spatiale, la fluidité verbale et les symptômes dépressifs chez les patients bipolaires déprimés (117,362). Cet effet pourrait même être durable à 7 semaines après l'arrêt du traitement sans effet sur l'humeur (363).

D'autres voies médicamenteuses sont encore à explorer. C'est le cas de l'usage de psychostimulants (amphétamines, méthylphénidate) efficaces dans le trouble déficitaire de l'attention hyperactivité et l'apathie (117) ; du modafinil qui pourrait améliorer les performances cognitives dans la schizophrénie (117) ; des antioxydants comme la N- acétyl cystéine (117,364) qui pourrait soutenir l'hypothèse inflammatoire des troubles bipolaires ; de l'érythropoïétine (365) ; de l'utilisation d'une plante médicinale la *Withania somnifera* (366) et la réduction des niveaux d'homocystéine (367) ( dont l'élévation n'est toutefois pas spécifique aux troubles bipolaires) par les vitamines B9 (acide folique) et B12 (cobalamine) (368) .

Encore une fois, ces recherches ne sont pour l'instant que des ébauches. A l'heure actuelle, ces études manquent de puissance statistique et restent à réitérer mais on peut espérer qu'elles puissent être un jour utiles et transposables dans la pratique. Pour les appliquer aux patients âgés, encore une fois, le clinicien devra tenir compte des bénéfices-risques liés à leur emploi.



### **3.3 Une prise en charge globale**

#### **3.3.1 Traiter les comorbidités (42,369–371)**

Nous avons vu l'importance des comorbidités psychiatriques et somatiques chez les patients âgés et l'intérêt à les rechercher systématiquement, tout au long de la prise en charge, avant ou après la prise en charge.

En présence d'un trouble anxieux comorbide, les recommandations découlent de celles de l'adulte jeunes bipolaire. Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du trouble anxieux consiste en thérapie cognitivo-comportementale (42) et l'utilisation des antidépresseurs doit être prudente devant les risques de virages maniaques.

Pour la comorbidité addictive, de la même façon que pour l'adulte jeune, elle doit être prise en charge de façon concomitante au trouble bipolaire (42). Mais les stratégies de soins restent encore mal définies pour la population âgée. Il apparaît cependant, que le sujet âgé doit pouvoir bénéficier des mêmes thérapeutiques que l'adulte, en particulier pour les psychothérapies et les thérapies de groupe. Tandis que l'utilisation de thérapeutiques médicamenteuses spécifiques d'aide au maintien du sevrage alcoolique n'est pas recommandée chez les sujets de plus de 65 ans du fait de risques iatrogènes (cas du disulfirame, Espéral<sup>®</sup>) ou d'absence de données spécifiques sur cette population (cas de l'acamprosate (Aotal<sup>®</sup>) et de la naltrexone (Revia<sup>®</sup>)).

Nous avons vu que les personnes âgées sont aussi souvent sujettes à la dépendance aux benzodiazépines. Pour lutter contre cette dépendance, la Haute Autorité de Santé (372) a donc élaboré dans ce contexte des recommandations préconisant l'arrêt des benzodiazépines dès 30 jours de consommation, en l'absence

d'indication thérapeutique et une limitation de la prescription des benzodiazépines chez la personne âgée.

La comorbidité addictive et cardio-vasculaire doivent particulièrement interpeller le clinicien, puisqu'elles sont en elles-mêmes des facteurs de risque de trouble cognitifs.

Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que les comorbidités somatiques et les limitations fonctionnelles, majorent le risque suicidaire, augmentent les troubles cognitifs, diminuent la compliance aux soins, influencent négativement la qualité de vie et peuvent être à l'origine d'une perte d'autonomie pour les patients bipolaires âgés. Le psychiatre aura donc tout intérêt à questionner son patient sur ses comorbidités. Il s'avère également nécessaire de vérifier auprès du patient, si celui-ci est suivi régulièrement par un médecin généraliste ou l'adresser vers un confrère dans le cas contraire. De même, lors d'une éventuelle hospitalisation en psychiatrie, les patients bipolaires âgés auront tout intérêt à bénéficier d'un examen clinique complet et biologique complémentaire dans ce sens.

### **3.3.2 Prise en charge sociale**

Le lien social est à favoriser chez ces patients bipolaires âgés. Une étude récente (373) montre ainsi que les interactions sociales et l'étayage de proches chez les personnes âgées bipolaires diminuent la durée de l'épisode thymique avant même que cet épisode ne soit traité. C'est aussi un moyen de prévention contre le suicide. Le Programme national d'actions contre le suicide 2011–2014 prévoit ainsi de renforcer les actions de la lutte contre l'isolement des personnes âgées (374). Mais les programmes visant à améliorer les facteurs de protection comme l'interaction sociale et la communication chez les personnes âgées sont encore rares.

Pourtant l'isolement social, souvent plus important pour les malades mentaux âgés (375), est aussi une des raisons d'entrée en institution.

La prise en charge du patient âgé ne peut se faire sans tenir compte des aidants qui accompagnent. Un aidant est défini comme un conjoint ou un parent, qui porte assistance au patient bipolaire. Il a les contacts les plus fréquents avec le patient, l'aide financièrement, est impliqué dans son traitement et peut être contacté par l'équipe médicale en cas d'urgence. C'est un partenaire du soin. On a ainsi vu l'importance des entretiens familiaux lors des cas cliniques pour améliorer le recueil d'information, comprendre la dynamique du patient et rediscuter éventuellement du projet de vie du patient. Il est démontré par ailleurs que les approches psycho-éducatives, cognitivo-comportementale ou de thérapie familiale dans les troubles bipolaires peuvent améliorer la compréhension de la maladie et la qualité de vie de l'entourage et des patients (376–379).

En cas d'évolution vers une démence, il sera alors important d'augmenter l'aptitude de l'aidant à interagir avec le patient bipolaire âgé pour prolonger sa capacité à lui procurer des soins à domicile, améliorer leur qualité de vie commune et diminuer le niveau de stress ressenti. La mise en place d'un réseau de soutien s'avèrera indispensable afin de prévenir l'épuisement physique et psychologique de l'aidant.

Il s'agira aussi d'apporter au patient et à son aidant l'information sur leurs droits et les possibilités d'aides à domicile. Si les troubles cognitifs du patient bipolaire évoluent vers une démence et sont responsables de symptômes psycho-comportementaux devenus ingérables pour l'aidant, il sera nécessaire de faire appel au réseau

gériatrique médico-sanitaire local pour un recours éventuel à des structures de répit type accueils de jour et hébergements temporaires en EHPAD (354).

Par ailleurs, il n'existe pas de lieux de vie spécifiques pour les patients âgés présentant des troubles mentaux (380,381). En France, il existe seulement des structures d'hébergement spécialement adaptées aux patients déments qui présentent des troubles du comportement, comme les unités de vie pour personnes désorientées. Le patient bipolaire âgé devra donc bénéficier de toutes les aides financières (prise en charge à 100%, Allocation Personnalisée d'Autonomie) humaines et techniques pour faciliter son autonomie et son maintien au domicile. Le cas échéant, une éventuelle entrée en maison de retraite devra être anticipée (380). Parfois des solutions intermédiaires pourront être proposées comme l'hébergement temporaire et l'accueil de jour (plus occupationnel), l'accueil familial qu'il soit thérapeutique (géré par les établissements psychiatriques) ou social (géré par le Conseil général) ce dernier permettant de proposer un soin dans un milieu ordinaire, démedicalisé selon la problématique du patient. Dans tous les cas, il paraît important que le choix du lieu de vie ne soit pas précipité. Afin que ce projet ne soit mis en échec ni par le patient et son entourage, ni par les institutions psychiatrique et médico-sociale. Il doit donc être réfléchi en équipe, intégré au projet de soins du patient, en prenant en compte les désirs du patient et de son entourage.

La maladie bipolaire continue à évoluer avec l'âge et peut débuter tardivement. Il va de soi que le suivi psychiatrique s'avérera indispensable et devra s'adapter aux conditions et aux lieux de vie de ces patients. Les soins ne doivent pas s'arrêter avec l'entrée dans les différentes institutions. Comment la psychiatrie de secteur peut-elle s'intégrer dans les dispositifs de soins gériatriques ?

## CONCLUSION

A la lumière de ce travail, nous percevons les difficultés posées par la maladie bipolaire chez les personnes âgées.

En tout premier lieu, celui de sa létalité suicidaire en particulier et celui de sa morbidité. Les comorbidités addictives et cardio-vasculaires particulièrement présentes vont, complexifier la prise en charge médicamenteuse de ces patients, diminuer la compliance au traitement et également influencer le fonctionnement cognitif.

En second lieu, on voit bien que la maladie bipolaire ne s'éteint pas avec l'âge. Bien que la prévalence de 0.1 à 0.5% chez les plus de 65 ans semble diminuer avec l'âge, le nombre absolu de personnes âgées bipolaires va certainement augmenter à l'avenir. La question de l'âge de début des troubles apparaît intéressante pour distinguer des groupes de patients bipolaires plus homogènes sur le plan génétique, avec des particularités cliniques, cognitives et pronostiques propres. Mais la définition de l'âge limite pour le début des troubles est non consensuelle lorsqu'il s'agit d'études scientifiques sur le trouble bipolaire gériatrique. Bien souvent, c'est l'âge social qui est privilégié au profit de l'âge plus pertinent de la première décompensation, mais forcément soumis à des biais de rappel lors de son recueil.

De même qu'il n'est pas tenu compte de l'âge de début des troubles, le critère cognitif n'est pas présent dans les classifications diagnostiques actuelles. Alors même que le développement ces dernières années des sciences neurocognitives montrent que des troubles cognitifs d'allure sous-cortico-frontale se retrouvent à tous les stades de la maladie bipolaire. Ils sont aussi présents en euthymie chez une majorité de patients, et constituent pour certains des marqueurs trait de la maladie.

Mais les comorbidités et les traitements psychotropes administrés aux patients bipolaires, non dénués d'effets indésirables cognitifs, ne peuvent totalement expliquer les altérations cognitives de ces malades. Chez les patients bipolaires âgés ces atteintes cognitives se majorent. A la vulnérabilité cognitive inhérente à la maladie et à son évolution, s'ajoutent alors les effets cognitifs cumulés, du vieillissement normal, des comorbidités addictives et cardio-vasculaires en particulier, et de la polymédication. Selon la littérature le déclin cognitif est relativement stable après seulement une à trois années de recul et laisse présager d'une aggravation progressive et non pas accélérée des troubles cognitifs avec l'âge. Pourtant le risque de démence apparaît majoré chez les patients bipolaires.

Nous voyons là, que la présence de tels troubles cognitifs chez un patient bipolaire âgé complexifie la démarche diagnostique du clinicien et questionne le diagnostic différentiel démentiel.

Les études recensées dans notre travail qui traitent la question démentielle chez les patients bipolaires restent encore insuffisantes. Néanmoins force est de constater que les troubles bipolaires se rapprochent de certaines démences par leurs aspect neuropsychologiques comme les démences à corps de Lewy, les démences fronto-temporales et les démences alcooliques. Mais il est surtout troublant de constater que les symptômes psycho-comportementaux des démences fronto-temporales peuvent facilement être confondus avec les symptômes thymiques des troubles bipolaires.

Les liens avec les principales démences questionnent. Mais les théories actuelles ne permettent pas encore de répondre à toutes les questions du clinicien, elles ouvrent à de nouvelles perspectives.

Le clinicien doit faire face, en conséquence, à ce nouveau paradigme de compréhension des troubles bipolaires en y intégrant les troubles cognitifs dans sa prise en charge. Le dépistage des troubles cognitifs et surtout le suivi de leur évolution, seront déterminants pour adapter l'offre de soins à ces patients. Le neuropsychologue aura donc toute sa place au sein d'un secteur de psychiatrie.

Les patients bipolaires âgés se retrouvent alors au centre d'une nouvelle discipline, la psychogériatrie ou psychiatrie du sujet âgé(5,382,383).

Il est en effet crucial d'améliorer les moyens actuels et de développer des stratégies futures.

La filière psychogériatrique, encore inégale, sur le territoire national français se centre essentiellement autour des unités de psychogériatrie et des équipes mobiles de psychogériatrie (384).

Il nous paraît pertinent de proposer des soins dans ce type d'unités lorsqu'à l'occasion de décompensations thymiques aiguës ou sub-aiguës, troubles cognitifs et comportementaux s'entremêlent à la pathologie psychiatrique, et que des soins à domicile s'avèrent insuffisamment contenant. La famille serait également partie prenante dans le projet de soin et l'hospitalisation permettrait d'évaluer l'épuisement des aidants. La filière psychogériatrique semble à même de répondre à la demande bio-psycho-sociale des patients bipolaires âgés.

Des expériences (383,385–388) ont ainsi montré l'intérêt des unités intersectorielles de psychogériatrie, gérées par l'institution psychiatrique. En effet, on peut penser qu'une hospitalisation dans un service classique de psychiatrie serait une perte de chance pour ces patients âgés, puisque les professionnels sont moins sensibilisés à

la prise en charge de ces patients et les moyens techniques moins adaptés à cette population.

Un autre moyen d'action : la création d'une équipe mobile de psychogériatrie intersectorielle. Elle aurait l'avantage d'intervenir au domicile ou sur le lieu de vie des patients et permettrait l'évaluation, l'observation et l'orientation des patients soit vers les services d'hospitalisations (unités de psychogériatrie, unités de gériatrie, de médecine), soit vers le suivi ambulatoire sectoriel de psychiatrie générale : elle peut avoir une action thérapeutique (instauration d'un psychotrope, consultations) ou d'orientation vers les autres partenaires du réseau psychogériatrique et serait au carrefour des différents intervenants auprès des patients bipolaires : les aidants, le médecin généraliste, les services de gériatrie, les services de médecine-chirurgie, le secteur psychiatrique, les structures médico-sociales et le secteur associatif, les instances locales d'information et de coordination (Centre Local d'Information et de Coordination [CLIC]) (389) et les instances locales de gestion de cas(390) (Maison pour l'Autonomie et l'Intégration des Malades Alzheimer [MAIA] (390)).

De même, la psychogériatrie se doit d'être créative afin d'améliorer le devenir de «ses patients». Elle pourrait s'inspirer à l'avenir de systèmes téléphoniques d'appels et d'assistance spécifiquement dédiés à la personne âgée comme *Tele-Help/Tele-Check* développés en Italie (le patient peut demander de l'aide et est contacté deux fois par semaine pour évaluer ses besoins et un soutien psychologique). Ce type de programme a en effet permis un meilleur repérage des facteurs de risque propres à la personne âgée et a réduit les taux de suicide dans la population âgée, alors que des programmes destinés à la population générale n'avaient pas été efficaces (391,392)



De plus les services de psychogériatrie ont un rôle à jouer dans la formation des professionnels de santé au niveau local (dont au sein des secteurs de psychiatrie générale). Elle peut ainsi apporter une véritable expertise en ce domaine. Elle doit s'interroger sur la promotion de la psychiatrie du sujet âgé par le biais de la formation universitaire et des formations continues des médecins. Elle doit s'assurer de développer l'enseignement de la psychiatrie du sujet âgé et améliorer les compétences en termes de repérage des pathologies démentielles particulièrement fréquentes à cet âge.

Les soins psychiques aux personnes âgées doivent aussi se développer au sein des institutions médico-sociales, afin d'éviter toute perte de chance pour ces patients (393–395). En pratique courante, il nous semble que l'intervention de la psychiatrie de liaison dans ces structures permette un repérage plus précoce des décompensations psychiatriques et diminue le nombre d'hospitalisations en urgence. Cela sensibilise aussi les équipes à la psychiatrie et renforce le partenariat avec ces structures(396,397).

La psychiatrie générale doit donc travailler en partenariat avec les différents acteurs du réseau gérontologique. Ce travail de collaboration doit être privilégié, non seulement avec les acteurs du sanitaire (médecins traitants, centres de consultation mémoire, services de gériatrie), avec les acteurs du médico-social (Etablissements d'Hébergements pour Personnes Agées Dépendantes, foyers –logements, Services médicosociaux de soins et d'aide à domicile ...) mais aussi avec les instances de coordination locale (CLIC, MAIA) et le secteur associatif local (services municipaux...). C'est dire l'intérêt à mettre en place des réseaux gérontologiques régionaux, comme le réseau Méotis(398) en régions Nord-Pas-de-Calais, mais qui cible encore une fois davantage la problématique démentielle.

La psychiatrie sectorielle possède des outils de soins intéressants en destination des personnes âgées, comme par exemple la possibilité de visites à domicile, mais ces moyens restent encore insuffisants. Il nous semble que les psychiatres ont donc une place à revendiquer au sein de cette filière gériatrique auprès des autorités décisionnelles. Ils doivent connaître et être reconnus par les différents partenaires sur leurs secteurs et développer une offre de soins de psychogériatrie.

A charge aux autorités compétentes de donner les moyens nécessaires à la mise en place de tels programmes.

# ANNEXES

## Annexe 1: Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
Version 7.2 **FRANÇAIS**

NOM : \_\_\_\_\_  
Scolarité : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_  
Sexe : \_\_\_\_\_ DATE : \_\_\_\_\_

<b>VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF</b>		Copier la chaise					Dessiner HORLOGE (9 h 10 min) (3 points)	POINTS	
							<input type="checkbox"/> Contour <input type="checkbox"/> Chiffres <input type="checkbox"/> Aiguilles		___/5
<b>DÉNOMINATION</b>									
									___/3
<b>MÉMOIRE</b>	Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		MAIN	NYLON	PARC	CAROTTE	JAUNE	Pas de point	
	1 <sup>er</sup> essai								
	2 <sup>ème</sup> essai								
<b>ATTENTION</b>	Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [ ] 8 1 5 2 4					___/2	
			Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 2 4 7						
	Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
	Soustraire série de 7 à partir de 70		[ ] 63	[ ] 56	[ ] 49	[ ] 42	[ ] 35	___/3	
			4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt						
<b>LANGAGE</b>	Répéter : Le voleur de l'auto grise a été arrêté par la police [ ] L'étudiant est retourné à l'école sans ses livres et crayons [ ]							___/2	
	Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre R en 1 min		[ ] (N 11 mots)					___/1	
<b>ABSTRACTION</b>	Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ]		Lit-Table [ ] Lettre-Téléphone					___/2	
<b>RAPPEL</b>	Doit se souvenir des mots SANS INDICES		MAIN	NYLON	PARC	CAROTTE	JAUNE	Points pour rappel SANS INDICES seulement	
	Optionnel		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	___/5	
	Indice de catégorie								
	Indice choix multiples								
<b>ORIENTATION</b>	[ ] Date	[ ] Mois	[ ] Année	[ ] Jour	[ ] Endroit	[ ] Ville	___/6		
© Z.Nasreddine MD Administré par : _____		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		<b>TOTAL</b> ___/30		Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans	

D'après (134)

## Annexe 2 : Batterie rapide d'efficacité frontale

### Batterie rapide d'efficacité frontale

Nom: \_\_\_\_\_  
 Date: \_\_\_\_\_ Résultat:   
 Examineur \_\_\_\_\_

Domaine	Instruction	Score
1. Similitudes (conceptualisation)	"De quelle façon sont-ils semblables?" "Une banane et une orange..." (en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas comptabiliser, ne pas aider le patient pour les deux autres items) "Une table et une chaise..." "Une tulipe, une rose et une marguerite..."	3 réussies: 3 points 2 réussies: 2 points 1 réussie: 1 point Aucune: 0 point
2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)	"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre "S", n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénoms" Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant pas S..." Temps alloué: 60 secondes Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés	10 mots et plus: 3 points 6 à 9 mots: 2 points 3 à 5 mots: 1 point 2 mots ou moins: 0 point
3. Séquences motrices (programmation)	"Regardez attentivement ce que je fais." L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing – tranche – plat de la main). "Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul." L'examineur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite: "Maintenant, faites-le seul."	6 séries réussies seul: 3 points 3 séries réussies seul: 2 points 3 séries réussies avec l'examineur: 1 point Moins de 3 séries avec l'examineur: 0 point.
4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)	"Tapez deux coups quand j'en tape un." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Tapez un coup quand j'en tape deux." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
5. Go – No Go (contrôle inhibiteur)	"Tapez un coup quand je tape un coup." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Ne tapez pas quand je tape deux fois." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)	"Ne prenez pas mes mains" L'examineur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examineur refait un essai après avoir dit: "Maintenant, ne prenez pas mes mains."	Ne prend pas les mains de l'examineur: 3 points Hésite et demande ce qu'il doit faire: 2 points Prend les mains sans hésitations: 1 point Prend les mains même au deuxième essai: 0 point

D'après (130,136)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gay C. Les troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur. L'Encéphale. juin 2008;34:S130- S137.
2. Kaladjian A, Azorin J-M, Adida M, Fakra E, Da Fonseca D, Pringuey D. Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. L'Encéphale. déc 2010;36:S178- S182.
3. Azorin J-M, Kaladjian A. Épidémiologie et classification des troubles bipolaires. Traitement psychologiques des troubles bipolaires. Masson. 2011.2011
4. Bourgeois M-L, Verdoux H, Angst J. Les troubles bipolaires de l'humeur. Masson; 1995.
5. Albou P. Les grandes étapes de l'histoire de la psychogériatrie. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. avr 2006;6(32):45- 50.
6. Bourgeois M-L. Les dépressions bipolaires: Les deux maladies de l'humeur : troubles unipolaires (dépressions récurrentes) et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs). L'Encéphale. août 2006;32(4, Part 2):497- 500.
7. Bourgeois M-L, Verdoux H. Clinique des troubles bipolaires (le spectre bipolaire). Les troubles bipolaires de l'humeur. Masson; 1995. p. 43- 69.
8. Bourgeois M-L. Aspects nosologiques des troubles bipolaires maniaco-dépressifs. Considérations critiques. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. déc 2009;167(10):803- 809.
9. Azorin J-M. Des troubles psychotiques aux troubles bipolaires. L'Encéphale. juin 2008;34:S127- S129.
10. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. Psychiatr Clin North Am. sept 1999;22(3):517- 534, vii.
11. Henry C, Desage A. Aux confins de la bipolarité. L'Encéphale. 2006;32(4):526- 30.

12. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord.* mars 2005;85(1–2):3- 16.
13. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* déc 2009;167(10):793- 795.
14. Angst J, Gamma A. Prevalence of bipolar disorders: traditional and novel approaches. *Clinical Approaches in Bipolar Disorders.* 2002;1:10- 4.
15. Rouillon F, Gasquet I, Garay R-P, Lancrenon S. Prévalence des troubles bipolaires en médecine générale : enquête Bipolact Impact. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* oct 2009;167(8):611- 615.
16. Nuss P, de Carvalho W, Blin P, Arnaud R, Filipovics A, Loze J-Y, et al. Pratiques thérapeutiques dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires en France. Étude TEMPPO. *L'Encéphale.* févr 2012;38(1):75- 85.
17. Slama F, Bellivier F. Les formes cliniques du trouble bipolaire. *Troubles bipolaires: pratiques, recherches et perspectives.* John Libbey Eurotext; 2005. p. 27- 50.
18. Sentissi O. Espérance de vie des patients bipolaires. *L'Encéphale.* déc 2007;33:187- 191.
19. Goodwin F, Jamison K. *Manic Depressive Illness.* Oxford University Press. New York; 2007. 288 p.
20. Maron M, Vaiva G. Polarité prédominante, mixité et suicide. *L'Encéphale.* déc 2012;38, Supplement 4:S155- S159.
21. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv Wash DC.* févr 2009;60(2):147- 156.

22. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* sept 2011;131(1–3):101- 104.
23. Zaghbib K, Milhiet V, Jamain S, Bellivier F. Santé physique et troubles bipolaires. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* févr 2012;170(1):56- 61.
24. Chauvet-Gélinier J-C, Gaubil I, Kaladjian A, Bonin B. Trouble bipolaire et comorbidités somatiques : diabète et troubles cardiométaboliques Données physiopathologiques. *L'Encéphale.* déc 2012;38:S167- S172.
25. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 1 déc 2012;141(1):1- 10.
26. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry.* déc 2010;71(12):1689- 1695.
27. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* mars 2001;158(3):420- 426.
28. Kahn J-P. Comorbidités et troubles bipolaires. *L'Encéphale.* 2006;32(4-C2):511- 14.
29. Neria Y, Olfson M, Gameroff MJ, Wickramaratne P, Pilowsky D, Verdelli H, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder among primary care patients with bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord.* juin 2008;10(4):503- 510.
30. Aouizérate B. Troubles bipolaires et symptômes dits névrotiques. *L'Encéphale.* juin 2006;32(3, Part 2):33- 37.
31. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* oct 2005;66(10):1205- 1215.

32. Le Strat Y. Trouble bipolaire et comorbidités addictives. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* oct 2010;168(8):584- 587.
33. Godart N-T, Perdereau F, Jeammet P, Flament M-F. Comorbidité des troubles alimentaires et des troubles de l'humeur: Revue de la littérature : problèmes méthodologiques et données. *L'Encéphale.* nov 2005;31(5):575- 587.
34. Henry C. Troubles bipolaires et personnalités borderline chez l'adulte. *L'Encéphale.* déc 2007;33, Supplement 3:110- 113.
35. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* déc 2008;10(8):867- 876.
36. Scott J, Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encéphale.* déc 2011;37, Supplement 3:S173- S175.
37. Morselli PL, Elgie R. GAMIAN-Europe/BEAM survey I--global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord.* août 2003;5(4):265- 278.
38. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord.* janv 2003;73(1-2):19- 32.
39. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* févr 2003;64(2):161- 174.
40. Azorin J-M. Dépression majeure : quels sont les indicateurs de bipolarité ? *L'Encéphale.* déc 2011;37:S163- S168.



41. Besnier N, Fakra E, Kaladjian A, Adida M, Maurel M, Azorin J-M. Premier épisode dépressif d'un trouble bipolaire : aspects cliniques et pronostiques. *L'Encéphale*. janv 2010;36:S18- S22.
42. Llorca P-M, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard J-A, et al. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. *L'Encéphale*. mars 2010;36, Supplement 4:S86- S102.
43. Azorin J-M. Trouble bipolaire : la pathologie intercritique. *L'Encéphale*. déc 2012;38:S147- S150.
44. Bonin B, Trojak B. Intervalle libre et/ou rémission. *L'Encéphale*. oct 2009;35, Supplement 5:S172- S177.
45. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. oct 2006;67(10):1551- 1560.
46. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, et al. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *J Affect Disord*. avr 2009;114(1-3):58- 67.
47. INSEE. Evolution de la population par âge au 1er janvier 2013. <http://www.insee.fr>
48. Caradec V. *Sociologie de la vieillesse et du vieillissement*. Armand Colin. 2010.
49. Muller F, Denis B, Valentin C, Teillet L. Vieillissement humain : évolution démographique et implications médicales. *Nutr Clin Métabolisme*. déc 2004;18(4):171- 174.
50. Collège National des enseignants en gériatrie. Item 54, Vieillissement normal. *Vieillissement (2ème édition)*. Masson. 2010.

51. Giordana JY, Roelandt JL, Porteaux C. La Santé Mentale des personnes âgées : Prévalence et représentations des troubles psychiques. *L'Encéphale*. janv 2010;36(3):59- 64.
52. BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. Institut de veille sanitaire. 2011 [cité 3 août 2013]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-47-48-2011>
53. Saïas T, Véron L, Lapierre V. Prévention du suicide de la personne âgée : la place des interventions communautaires. *Prat Psychol*. juin 2013;19(2):103- 117.
54. Jalenques I, Gallarda T, Vaille-Perret E. Suicide. *Psychiatrie de la personne âgée*. Médecine Sciences Flammarion; 2010. p. 262- 75.
55. Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Venisse J-L. Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. août 2008;8(46):9- 16.
56. Bourin M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale*. sept 2010;36(4):340- 347.
57. Leurs P, Huvent-Grelle D, Lelievre-Leroy S, Roche J, Puisieux F. La consommation d'alcool en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes est excessive. *Presse Médicale*. déc 2010;39(12):e280- e288.
58. Chermack S, Wryobeck J, Blow FC. Substance abuse among older adults with bipolar disorder. *Bipolar disorder in later life*. Baltimore Johns Hopkins University Press. 2007. p. 143- 181.
59. Preliminary estimates from 1995 National Household Survey on Drug Abuse. Rockville: Department of Health and Human Services; 1996. Report No.: 18.
60. Onen SH. Problèmes d'alcool chez les personnes âgées. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. juin 2008;8(45):9- 14.

61. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*. avr 1997;153(3):185- 192.
62. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):343- 67.
63. Sajatovic M, Chen P. Geriatric Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. juin 2011;34(2):319- 333.
64. Sajatovic M, Blow FC. Bipolar disorder in later life. Baltimore Johns Hopkins University Press. 2007.
65. Volkert J, Schulz H, Härter M, Wlodarczyk O, Andreas S. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. janv 2013;12(1):339- 353.
66. Galland F, Jalenques I, Malauzat D, Clément J-P. Troubles bipolaires. *Psychiatrie de la personne âgée. Médecine-Sciences Flammarion*. Paris; 2010. p. 254- 61.
67. Galland F, Vaille-Perret E, Jalenques I. Les troubles bipolaires chez le sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 juin 2005;3(2):115- 123.
68. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy A-M, et al. Prevalence of DSM—IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry*. 2 janv 2004;184(2):147- 152.
69. Galland F, Vaille-Perret E, Jalenques I. Etiopathogénie des troubles bipolaires chez le sujet âgé. *Annales médico psychologiques*. 2005;(163):405- 409.
70. Dols A, Kupka RW, van Lammeren A, Beekman AT, Sajatovic M, Stek ML. The prevalence of late-life mania: a review. *Bipolar Disord*. 6 août 2013;
71. Almeida OP, Fenner S. Bipolar Disorder: Similarities and Differences Between Patients With Illness Onset Before and After 65 Years of Age. *Int Psychogeriatr*. 2002;14(03):311- 322.

72. Sajatovic M, Blow FC. Epidemiology of bipolar disorder in later life. *Bipolar disorder in later life*. Baltimore Johns Hopkins University Press. 2007. p. 3- 16.
73. Holtzheimer P, Mc Donald W. Late-onset bipolar disorder and secondary mania. *Bipolar disorder in later life*. Baltimore Johns Hopkins University Press. 2007. p. 53- 70.
74. Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: A 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(6):581- 583.
75. Shulman KI, Tohen M, Satlin A, Mallya G, Kalunian D. Mania compared with unipolar depression in old age. *Am J Psychiatry*. mars 1992;149(3):341- 345.
76. Galland F, Vaillat-Perret E, Gerbaud L, Jalenques I. Récurrences dans les troubles bipolaires – Étude comparative à partir d’une population âgée de 65 ans et plus entre troubles bipolaires, troubles dépressifs récurrents et épisodes dépressifs simples. *L’Encéphale*. sept 2007;33(4, Part 1):544- 549.
77. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot M-L, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord*. 2005;7(2):111- 8.
78. Bellivier F. Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. déc 2009;167(10):796- 802.
79. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*. mai 2003;160(5):999- 1001.
80. Tozzi F, Manchia M, Galwey NW, Severino G, Del Zompo M, Day R, et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 30 janv 2011;185(1–2):27- 32.
81. Geoffroy PA, Etain B, Leboyer M, Bellivier F. Une entité clinique aux implications thérapeutiques majeures : le trouble bipolaire à début précoce. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. sept 2012;170(7):502- 509.

82. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *J Nerv Ment Dis.* nov 2004;192(11):796- 799.
83. Kesebir, Şayakçı, Süner. Comparison of Bipolar Patients with and without Late Onset. *J Psychiatry Neurol Sci.* 2012;25:244- 51.
84. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology.* 1986;19 Suppl 2:47- 52.
85. Bellivier F. Hétérogénéité de la maladie maniaco-dépressive : intérêt des sous-groupes d'âge de début. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juin 2004;162(5):365- 369.
86. Chu D, Gildengers AG, Houck PR, Anderson SJ, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Does age at onset have clinical significance in older adults with bipolar disorder? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(12):1266- 71.
87. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *J Nerv Ment Dis.* nov 2004;192(11):796- 799.
88. Moorhead SRJ, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder subgroup from 50 years. *J Affect Disord.* févr 2003;73(3):271- 277.
89. Benedetti A, Scarpellini P, Casamassima F, Lattanzi L, Liberti M, Musetti L, et al. Bipolar disorder in late life: clinical characteristics in a sample of older adults admitted for manic episode. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH.* 2008;4:22.
90. Jaulin P. bipolarité tardive chez le sujet âgé. *l'information psychiatrique.* oct 2011;87(8):629- 40.
91. Mahé V, Feline A. La manie du sujet âgé. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1996;154(4):217- 31.
92. Putot H. Maladie bipolaire du sujet âgé, troubles cognitifs et évolution vers un syndrome démentiel? [Besançon]: Franche-Comté; 2010.

93. Polosan M, Palazzolo J, Gallarda T. La maladie Bipolaire. Viellissement, trouble bipolaire, schizophrénie. CNRS Editions. Paris; 2006. p. 63- 88.
94. Azorin J-M, Kaladjian A, Adida M, Fakra E. Late-onset Bipolar Illness: The Geriatric Bipolar Type VI. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(3):208- 13.
95. Sajatovic M. Aging-related issues in bipolar disorder: a health services perspective. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2002;15(3):128- 133.
96. Benazzi F. Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord.* sept 2001;66(1):13- 18.
97. Jurdi RKA, Nguyen QX, Petersen NJ, Pilgrim P, Gyulai L, Sajatovic M. Acute Bipolar I Affective Episode Presentation Across Life Span. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1 mars 2012;25(1):6- 14.
98. Jaulin P. Troubles bipolaires du sujet âgé : pièges diagnostiques à éviter. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2008;8(43):47- 53.
99. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25(1):20- 25.
100. Huang S-H, Chung K-H, Hsu J-L, Wu J-Y, Huang Y-L, Tsai S-Y. The risk factors for elderly patients with bipolar disorder having cerebral infarction. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* mars 2012;25(1):15- 19.
101. Kales H. C. Medical Comorbidity in late-life Bipolar disorder. *Bipolar disorder in later life.* The Johns Hopkins University Press. 2007. p. 162- 181.
102. Bhalerao S, Seyfried LS, Kim HM, Chiang C, Kavanagh J, Kales HC. Mortality Risk With the Use of Atypical Antipsychotics in Later-Life Bipolar Disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1 mars 2012;25(1):29- 36.
103. Gildengers AG, Whyte EM, Drayer RA, Soreca I, Fagiolini A, Kilbourne AM, et al. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* mars 2008;16(3):194- 200.

104. Tsai S-Y, Kuo C-J, Chung K-H, Huang Y-L, Lee H-C, Chen C-C. Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. déc 2009;17(12):1004- 1011.
105. Sajatovic M, Kales HC. Diagnosis and management of bipolar disorder with comorbid anxiety in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 1:21- 27.
106. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord*. août 2009;116(3):176- 183.
107. Léger JM, Clément J-P, Wertheimer J. *Psychiatrie du sujet âgé*. Flammarion Médecine-Sciences. Paris; 1999.
108. Meeks S. Bipolar disorder in the latter half of life : symptom presentation, global functioning and age of onset. *J Affect Disord*. 1999;(52):161- 7.
109. Snowden J. A retrospective case-note study of bipolar disorder in old age. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 1991;158:485- 490.
110. Benazzi F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 févr 2009;33(1):86- 93.
111. Almeida. Bipolar disorder with late onset: an organic variety of mood disorder? *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;(Supl III)(26):27- 30.
112. Fabre I, Gallarda T. Dépression vasculaire : intérêts et limites du concept. *L'Encéphale*. déc 2006;32(6, Part 4):1141- 1144.
113. Tamashiro JH, Zung S, Zanetti MV, de Castro CC, Vallada H, Busatto GF, et al. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. nov 2008;10(7):765- 775.
114. Carlino AR, Stinnett JL, Kim DR. New Onset of Bipolar Disorder in Late Life. *Psychosomatics*. janv 2013;54(1):94- 97.

115. Thomas-Antérion C. Outils neuropsychologiques en pratique neurologique. Presse Médicale. mai 2012;41(5):474- 481.
125. Chesnoy G., Sevos J., A., Grosselin A. Intérêts des mesures neuropsychologiques en psychiatrie. EMC- Psychiatrie 2013;10(3):1-8 [Article 37-092-A-10]
117. Lopes R, Fernandes L. Bipolar Disorder: Clinical Perspectives and Implications with Cognitive Dysfunction and Dementia. *Depress Res Treat.* 2012;2012:1- 11.
118. Deschamps R, Moulignier A. La mémoire et ses troubles. EMC - Neurologie. 2005. p. 505- 25.
119. Peretti C., Ferreri F. Trouble bipolaire et cognition. John Libbey Eurotext. John Libbey Eurotext; 2006.
120. Croisile B. Comment examiner la mémoire en pratique médicale courante ? *Prat Neurol - FMC.* févr 2012;3(1):32- 39.
121. K. Dujardin, P. Lemaire. Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique. Masson. 2008. 208 p.
122. Gil R. Neuropsychologie. Elsevier Masson; 2010.
123. Godefroy O, Roussel-Pierronne M, Routier A, Dupuy-Sonntag D. Etude neuropsychologique des fonctions exécutives. *Neuropsychologie des fonctions exécutives.* Solal; 2004. p. 11- 23.
124. Godefroy O. Syndromes frontaux et dysexécutifs. *Rev Neurol.* 2004;160(10):899- 909.
125. Meulemans T. Chapitre 8 : L'évaluation des fonctions exécutives. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques.* Solal; 2008. p. 179- 203.



126. Besnier N. Aspects cognitifs et émotionnels de l'interférence au test de stroop émotionnel dans les troubles schizophréniques et bipolaires [thèse de doctorat en neurosciences]. de la méditerranée, faculté de médecine de marseille; 2010.
127. Pariel-Madjlessi S, Opéron C, Péquignot R, Konrat C, Léonardelli S, Belmin J. Syndromes démentiels du sujet âgé : démarches diagnostiques. Presse Médicale. oct 2007;36(10, Part 2):1442- 1452.
137. L. Hugonot-Diener, E. Duron , F. Labourée , A.-S. Rigaud. Exploration clinique des troubles cognitifs chez les sujets âgés. EMC (Elsevier Masson SAS,Paris), Psychiatrie, 37-530-A-16,2012
129. Hugonot-Diener L, Barbeau E, Michel B-F, Thomas-Antérion C, Robert P. GREMOIRE: tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. Solal. 2008.
130. Site-Greco - Groupe de réflexion sur les Evaluations Cognitives [Internet]. . Disponible sur: <http://site-greco.net/index.php>
131. Chesnoy, G, Sevos J, Grosselin A. Intérêts des mesures neuropsychologiques en psychiatrie. EMC psychiatrie. 2013;1- 8.
132. Thomas-Anterion C, Laurent B. Les marqueurs neuropsychologiques du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Rev Neurol (Paris). oct 2006;162(10):913- 920.
133. Levy R. L'évaluation neuropsychologique : un outil clinique utile pour le diagnostic des maladies neurodégénératives. Rev Neurol (Paris). 2000;156(4):415- 426.
134. The Montreal Cognitive Assessment [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.mocatest.org/>
135. Palmer BW, Loughran CI, Meeks TW. Cognitive impairment among older adults with late-life schizophrenia or bipolar disorder. Contin Minneap Minn. avr 2010;16(2 Dementia):135- 152.

136. Batterie rapide d'efficience frontale [Internet]. Disponible sur:  
<http://www.sepec.ca/bref.pdf>
137. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):149- 62.
138. Cadet L, Anterion CT, Fillia N, De Bonfils J, Lebrun-Givois C, Laurent B. Troubles cognitifs et maladie bipolaire vieillissante. *Année Gériatologique*. 2005;19(1):90- 102.
139. 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. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. avr 2006;6(32):35- 40.
140. Seidman LJ, Lanca M, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT. Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth complex figure: effects of duration of illness. *J Clin Exp Neuropsychol*. oct 2003;25(7):949- 964.
141. Lebert F, Lys H, Haëm E, Pasquier F. Syndrome démentiel dans les suites d'une bipolarité. *L'Encéphale*. 2008;34(6):606- 610.
142. Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, et al. The International Society for Bipolar Disorders–Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*. 2010;12(4):351- 63.
143. Rosa AR, Mercadé C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Mar Bonnin CD, Torrent C, et al. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J Affect Disord*. 15 août 2013;150(1):29-36
144. Goldberg JF, Chengappa KNR. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. juin 2009;11 Suppl 2:123- 137.

145. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* juill 2006;93(1–3):105- 115.
146. Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: Literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord.* mai 2006;92(1):125- 131.
147. Aprahamian I, Nunes PV, Forlenza OV. Cognitive impairment and dementia in late-life bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry.* janv 2013;26(1):120- 123.
148. Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med.* 30 juill 2012;1- 11.
149. Bellivier F. Déficits cognitifs des troubles bipolaires : repérage et prise en charge. *L'Encéphale.* déc 2012;38:S151- S154.
150. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Solé B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* janv 2013;28(1):21- 29.
151. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* 1 janv 2005;186(1):32- 40.
152. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* mars 2013;37(3):418- 435.
153. Daban C, Mathieu F, Raust A, Cochet B, Scott J, Etain B, et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *J Affect Disord.* juin 2012;139(1):98- 101.

154. Fakra E, Dubois M, Adida M, Corréard N, Kaladjian A, Mazzola P, et al. Les endophénotypes émotionnels dans les troubles bipolaires et la schizophrénie. *L'Encéphale*. déc 2012;38, Supplement 3:S93- S97.
155. Vidailhet P. Psychose, troubles bipolaires et cognition. *L'Encéphale*. oct 2009;35, Supplement 5:S164- S167.
156. Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M, Zugno E, Serati M, et al. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:661.
157. Thaler NS, Allen DN, Sutton GP, Vertinski M, Ringdahl EN. Differential impairment of social cognition factors in bipolar disorder with and without psychotic features and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. déc 2013;47(12):2004- 2010.
158. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*. mars 2012;14(2):198- 205.
159. Delaloye C, Moy G, Baudois S, de Bilbao F, Remund CD, Hofer F, et al. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):735- 743.
160. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*. nov 2008;18(11):787- 793.
161. Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. [How to differentiate schizophrenia from bipolar disorder using cognitive assessment?]. *L'Encéphale*. avr 2009;35(2):139- 145.
162. Besnier N. Le trouble bipolaire: pathologie des cognitions et des émotions. *l'information psychiatrique*. 2008;84(2).

163. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. sept 2009;23(5):551- 562.
164. 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. *J Affect Disord*. févr 2009;113(1-2):1- 20.
165. Dorey J-M, Estingoy P, Padovan C, Bogey S, Pongan E, Benoit M. Vieillesse et évolution démentielle du trouble bipolaire. *Cah Année Gériatrique*. 1 sept 2011;3(3):125- 130.
166. Merceron K, Prouteau A. Évaluation de la cognition sociale en langue française chez l'adulte : outils disponibles et recommandations de bonne pratique clinique. *L'Évolution Psychiatr*. janv 2013;78(1):53- 70.
167. Peyroux É, Gaudelus B, Franck N. Remédiation cognitive des troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie. *L'Évolution Psychiatr*. janv 2013;78(1):71- 95.
168. Baez S, Herrera E, Villarin L, Theil D, Gonzalez-Gadea ML, Gomez P, et al. Contextual Social Cognition Impairments in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *PLoS ONE*. 8 mars 2013;8(3):e57664.
169. Sole B, Bonnin CM, Torrent C, Martinez-Aran A, Popovic D, Tabarés-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. *CNS Neurosci Ther*. mars 2012;18(3):194- 200.
170. Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, et al. Neurocognition in bipolar disorders—A closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol*. 10 janv 2010;626(1):87- 96.
171. Bellivier F. Troubles cognitifs de l'interépisode. 2012;(167):35- 37.
172. Raust A, Bellivier F. Troubles cognitifs et dépression bipolaire. *L'Encéphale*. déc 2011;37, Supplement 3:S191- S195.

173. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord.* juill 2006;93(1–3):185- 192.
174. Vandiel P, Haffen E, Sechter D. Comment vieillissent les bipolaires? *La lettre du psychiatre.* 2013;IX(1):24- 6.
175. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* juin 2004;6(3):171- 182.
176. Dorey J-M, Estingoy P, Padovan C, Bogey S, Pongan E, Benoit M. Vieillesse et évolution démentielle du trouble bipolaire. *Cah Année Gérontologique.* 1 sept 2011;3(3):125- 130.
177. Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord.* juin 2008;10(4):479- 494.
178. Levy B, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res.* 30 oct 2008;161(1):28- 35.
179. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 4 janv 2007;190(4):359- 360.
180. Forlenza OV, de Paula VJ, Machado-Vieira R, Diniz BS, Gattaz WF. Does lithium prevent Alzheimer's disease? *Drugs Aging.* 1 mai 2012;29(5):335- 342.
181. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry.* nov 2008;65(11):1331- 1335.
182. Bégin ME, Langlois MF, Lorrain D, Cunnane SC. Thyroid Function and Cognition during Aging. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2008;474868.

183. Zhang X-Z, Li X-J, Zhang H-Y. Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* 15 janv 2010;81(1):3- 6.
184. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345:e6231.
185. Quiles C, Bosc E, Verdoux H. Altérations cognitives et plaintes mnésiques lors d'un traitement par électroconvulsivothérapie : revue de la littérature. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juin 2013;171(5):285- 294.
186. 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. *J Psychiatry Neurosci JPN.* juill 2007;32(4):241- 249.
187. Galinowski A, Pretalli J-B, Haffen E. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) en psychiatrie : principes, utilisation pratique, effets secondaires et sécurité d'emploi. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juin 2010;168(5):382- 386.
188. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* déc 2011;41(5-6):221- 295.
189. Correard N, Elissalde SN, Azorin J-M, Fakra E, Belzeaux R. Interventions psychothérapeutiques et psychosociales et endophénotypes dans les troubles bipolaires. *L'Encéphale.* déc 2012;38:S110- S115.
190. Adida M, Azorin J-M, Fakra E, Belzeaux R, Kaladjian A, Pomietto P, et al. Schizophrénie et/ou trouble bipolaire : les endophénotypes neurobiologiques. *L'Encéphale.* déc 2012;38:S98- S102.
191. Kaladjian A, Azorin J-M, Pomietto P, Corréard N, Belzeaux R, Adida M. Schizophrénie et/ou trouble bipolaire : les endophénotypes neurocognitifs. *L'Encéphale.* déc 2012;38:S81- S84.

192. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* oct 2008;32(8):1426- 1438.
193. Thomas P. Schizophrénie et troubles bipolaires : les dimensions cliniques. *L'Encéphale.* oct 2009;35, Supplement 5:S142- S145.
194. Lecardeur L, Meunier-Cussac S, Dollfus S. Troubles cognitifs des sujets présentant un premier épisode psychotique et à haut risque de transition vers la psychose : du repérage à la prise en charge. *L'Encéphale.* mai 2013;39, Supplement 1:S64- S71.
195. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med.* févr 2011;41(2):225- 241.
196. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. mars 2013;35(1):70- 74.
197. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* nov 2007;9(7):671- 678.
198. Berk M, Hallam K, Malhi GS, Henry L, Hasty M, Macneil C, et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J Ment Health Abingdon Engl.* avr 2010;19(2):113- 126.
199. Moroni C, Gély-Nargeot M-C. Modifications cognitives liées à l'âge. *Psychiatrie de la personne âgée. Médecin-Sciences Flammarion. Lavoisier;* 2010. p. 67- 73.
200. Taconnat L, Lemaire P. Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychol Fr.* 2014;59(1):89- 100.



201. Collette F, Salmon E. Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychol Fr.*2014;59(1):41-58
202. Young RC, Shulman KI. Bipolar disorders in late life: early days, gradual progress. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* déc 2009;17(12):1001- 1003.
203. Aprahamian I, Ladeira RB, Diniz BS, Forlenza OV, Nunes PV. Cognitive Impairment in Euthymic Older Adults With Bipolar Disorder: A Controlled Study Using Cognitive Screening Tests. *Am J Geriatr Psychiatry.*avril 2014;22(4):389-97
204. Canuto A, Giannakopoulos P, Moy G, Rubio MM, Ebbing K, Meiler-Mititelu C, et al. Neurocognitive deficits and personality traits among euthymic patients with mood disorders in late life. *J Neurol Sci.* 15 déc 2010;299(1–2):24- 29.
205. Berrios GE, Bakshi N. Manic and Depressive Symptoms in the Elderly: Their Relationships to Treatment Outcome, Cognition and Motor Symptoms. *Psychopathology.* 1991;24(1):31- 38.
206. Bartels SJ, Mueser KT, Miles KM. A comparative study of elderly patients with schizophrenia and bipolar disorder in nursing homes and the community. *Schizophr Res.* 30 oct 1997;27(2-3):181- 190.
207. Wylie ME, Mulsant BH, Pollock BG, Sweet RA, Zubenko GS, Begley AE, et al. Age at onset in geriatric bipolar disorder: Effects on clinical presentation and treatment outcomes in an inpatient sample. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1999;7(1):77- 83.
208. Burt T, Prudic J, Peyser S, Clark J, Sackeim HA. Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: Effects of aging. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2000;13(4):246- 253.
209. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord.* août 2007;101(1-3):201- 209.

210. Gildengers AG, Mulsant BH, Al Jurdi RK, Beyer JL, Greenberg RL, Gyulai L, et al. The relationship of bipolar disorder lifetime duration and vascular burden to cognition in older adults. *Bipolar Disord.* déc 2010;12(8):851- 858.
211. Jalenques I, Rachez C, Cellier Y, Legrand G. Quels liens entre les troubles bipolaires de l'adulte et les troubles cognitifs chez l'âgé ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* août 2011;11(64):151- 156.
212. Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: a first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1990;5:215- 22.
213. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, et al. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* avr 2004;161(4):736- 738.
214. Cadet L, Anterion CT, Fillia N, De Bonfils J, Lebrun-Givois C, Laurent B. Troubles cognitifs et maladie bipolaire vieillissante. *Année Gériatrique.* 2005;19(1):90- 102.
215. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord.* janv 2008;105(1-3):291- 295.
216. Radanovic M, Nunes PV, Gattaz WF, Forlenza OV. Language impairment in euthymic, elderly patients with bipolar disorder but no dementia. *Int Psychogeriatr IPA.* août 2008;20(4):687- 696.
217. Schouws SNTM, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* juin 2009;17(6):508- 515.
218. Brooks JO 3rd, Rosen AC, Hoblyn JC, Woodard SA, Krasnykh O, Ketter TA. Resting prefrontal hypometabolism and paralimbic hypermetabolism related to verbal recall deficits in euthymic older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* déc 2009;17(12):1022- 1029.

219. Martino DJ, Strejilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(2):142- 8.
220. Meesters PD, Schouws S, Stek M, de Haan L, Smit J, Eikelenboom P, et al. Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar I disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. janv 2013;28(1):82- 90.
221. Aprahamian I, Ladeira RB, Diniz BS, Forlenza OV, Nunes PV. Cognitive impairment in euthymic older adults with bipolar disorder: a controlled study using cognitive screening tests. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. avr 2014;22(4):389- 397.
222. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 7 mai 2013;
223. Meesters PD, Schouws S, Stek M, de Haan L, Smit J, Eikelenboom P, et al. Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar I disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. janv 2013;28(1):82- 90.
224. Depp CA, Savla GN, Moore DJ, Palmer BW, Stricker JL, Lebowitz BD, et al. Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10(6):684- 90.
225. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds lii CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):744- 752.
226. Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Weber K, Baudois S, Haller S, et al. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. déc 2011;26(12):1309- 1318.
227. Schouws SNTM, Comijs HC, Stek ML, Beekman ATF. Self-Reported Cognitive Complaints in Elderly Bipolar Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. août 2012;20(8):700- 706.

228. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord.* juin 2001;3(3):106- 150; discussion 151- 153.
229. Young RC, Shulman KI. Bipolar disorders in late life: early days, gradual progress. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* déc 2009;17(12):1001- 1003.
230. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* mai 2008;69(5):712- 719.
231. Torrent C, Martínez-Arán A, del Mar Bonnin C, Reinares M, Daban C, Solé B, et al. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* juill 2012;73(7):e899- 905.
232. Cassidy F, Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med.* févr 2002;32(2):359- 362.
233. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* août 2007;22(8):733- 737.
234. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke J Cereb Circ.* juin 1995;26(6):946- 949.
235. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 17 déc 2005;366(9503):2112- 2117.
236. Fortin M-P, Krolak-Salmon P. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : vers un diagnostic plus précis et précoce. *Rev Médecine Interne.* déc 2010;31(12):846- 853.
237. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 5 janv 2013;202(5):329- 335.

238. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry*. nov 2012;25(6):457- 461.
239. Silva J da, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 3 janv 2013;202(3):177- 186.
240. Cooper B, Holmes C. Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-based case-control study. *Age Ageing*. mars 1998;27(2):181- 188.
241. Kessing LV, Andersen PK. The effect of episodes on recurrence in affective disorder: a case register study. *J Affect Disord*. juin 1999;53(3):225- 231.
242. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*. févr 2003;73(3):261- 269.
243. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2004;75(12):1662- 1666.
244. Wu K-Y, Chang C-M, Liang H-Y, Wu C-S, Chia-Hsuan Wu E, Chen C-H, et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disord*. nov 2013;15(7):787- 794.
245. Collège national des enseignants de gériatrie. Item 63b - Démences du sujet âgé. Module 5, vieillissement (2ème édition). Paris: Masson; 2010. p. 169- 86.
246. A.-S. Rigaud, Duron E, Seux M-L, Hugonot-Diener L. Troubles cognitifs et principales « démences » ou maladie dégénérative non Alzheimer. EMC(Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-540-B50,2010.
247. CLEMENT J-P. Psychiatrie de la personne âgée. Médecine-Sciences Flammarion. Paris: LAVOISIER; 2010. 649 p.

248. Lebert F, Pasquier F. Signes et symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. EMC (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-057-A-35, 1999, 7p.
249. Deramecourt V, Lebert F, Pasquier F. Démences frontotemporales. EMC (Elsevier Masson Paris, SAS), Neurologie, 17-057-A-30, 2007.
250. Pahin A, Haffen E, Sechter D, Vandiel P. Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans la démence. EMC (Elsevier Masson SAS), Psychiatrie, 37-540-C-40, 2011
251. Roblin J. Symptômes psycho-comportementaux du sujet âgé. L'Encéphale. sept 2009;35(4, Supplement 1):H19- H27.
252. Sarazin M. Maladie d'Alzheimer. EMC - Psychiatrie. janv 2006;3(2):1- 12.
253. Sarazin M, Hamelin L, Lamari F, Bottlaender M. Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer. EMC-Neurologie 2013;11(1):1-14 [Article17-056-A-20].
254. Belin C, Ergis A-M, Moreaud O. Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques. Marseille: Solal; 2006.
255. Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 2000;69(2):167- 171.
256. Michel BF, Becker H, Pellissier J-F. Démence à corps de Lewy. EMC - Neurologie 2007:1- 15[Article 17-057-A-40].
257. Chauvire V, Even C, Thuile J, Rouillon F, Guelfi J-D. La démence frontotemporale : revue de la littérature. L'Encéphale. déc 2007;33(6):933- 940.
258. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. déc 1998;51(6):1546- 1554.
259. Marc G, Etcharry-Bouyx F, Dubas F. Démences vasculaires. EMC - Neurologie 2006:1- 11[Article 17-057-A50).

260. Mackowiak M-A. Démences vasculaires. *Presse Médicale*. juill 2010;39(7-8):799- 806.
261. Derouesné C. Encéphalopathies alcooliques et carentielles. *EMC-Psychiatrie* 2012; 9(3):1-6[Article 37-550-A-30].
262. Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. août 2002;10(3):193- 212.
263. Banga A, Gyurmey T, Matuskey D, Connor DF, Kaplan RF, Steffens DC. Late-life Onset Bipolar Disorder Presenting as a Case of Pseudo-Dementia: A Case Discussion and Review of Literature. *Yale J Biol Med*. juin 2013;86(2):235- 244.
264. Kontis D, Theochari I, Tsalta E. [Dementia and bipolar disorder on the borderline of old age]. *Psychiatr Psychiatr*. juin 2013;24(2):132- 144.
265. Thomas P, Hazif-Thomas C. Particularités médicosociales de la dépression du sujet âgé : le point en 2008. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. déc 2008;8(48):27- 33.
266. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds III CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2008;10(3):345- 357.
267. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. févr 2011;72(2):126- 133.
268. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 2009;194(4):298- 305.

269. Pose M, Cetkovich M, Gleichgerrcht E, Ibáñez A, Torralva T, Manes F. The overlap of symptomatic dimensions between frontotemporal dementia and several psychiatric disorders that appear in late adulthood. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* avr 2013;25(2):159- 167.
270. Ey H, Bernard P, Brisset C. *Manuel de psychiatrie*. 5ème éd. Masson; 1978. 1252 p.
271. Gigi A, Pirrotta R, Kelley-Puskas M, Lazignac C, Damsa C. [Behavior disturbances in emergency psychiatry or fronto-temporal dementia diagnosis? A challenge for psychiatrists]. *L'Encéphale*. oct 2006;32(5 Pt 1):775- 780.
272. Pavlovic A, Marley J, Sivakumar V. Development of frontotemporal dementia in a case of bipolar affective disorder: is there a link? *BMJ Case Rep*. 2011;2011.
273. Masouy A, Chopard G, Vandell P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, et al. Bipolar disorder and dementia: where is the link? *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. mars 2011;11(1):60- 67.
274. Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. nov 2006;63(11):1627- 1631.
275. Paul S, Goetz J, Bennett J, Korah T. Efficacy of Electroconvulsive Therapy for Comorbid Frontotemporal Dementia with Bipolar Disorder. *Case Rep Psychiatry*. 2013;2013:1- 3.
276. Vorspan F, Bertoux M, Brichant-Petitjean C, Dubois B, Lépine J-P. Relapsing-remitting behavioural variant of frontotemporal dementia in a bipolar patient. *Funct Neurol*. sept 2012;27(3):193- 196.
277. Menecier P, Rouaud O, Arezes C, Nasr D, Menecier-Ossia L, Charvet-Blanc A, et al. [Bipolar disorders and dementia: fortuitous association or filiation? A case-report and review of the literature]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. mars 2007;5(1):23- 34.



278. Ng B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: Bipolar type VI? *J Affect Disord.* avr 2008;107(1–3):307- 315.
279. Akiskal HS, Pinto O, Lara DR. Bipolarity in the setting of dementia bipolar type VI? Available at: [Internet]. *Medscape Family Medicine/Primary Care.*; 2005. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/495795> [Accessed July 2010].
280. Dorey J-M, Beauchet O, Thomas Antérion C, Rouch I, Krolak-Salmon P, Gaucher J, et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia and bipolar spectrum disorders: review of the evidence of a relationship and treatment implications. *CNS Spectr.* sept 2008;13(9):796- 803.
281. Bartels SJ, Forester B, Miles KM, Joyce T. Mental health service use by elderly patients with bipolar disorder and unipolar major depression. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2000;8(2):160- 166.
282. Ezquiaga E, García-López A, Montes JM, Alegría A, de Dios C, Balanzá V, et al. Variables associated with disability in elderly bipolar patients on ambulatory treatment. *Rev Psiquiatr Salud Ment Engl Ed.* juill 2012;5(3):183- 190.
283. Miller EA, Rosenheck RA. Risk of nursing home admission in association with mental illness nationally in the Department of Veterans Affairs. *Med Care.* avr 2006;44(4):343- 351.
284. Bowden CL. Bipolar disorder and work loss. *Am J Manag Care.* juin 2005;11(3 Suppl):S91- 94.
285. Fajutrao L, Locklear J, Priaulx J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH.* 2009;5:3.
286. De Carvalho W, Nuss P, Blin P, Arnaud R, Filipovics A, Loze J-Y, et al. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de patients souffrant de troubles bipolaires suivis en ambulatoire en France métropolitaine. *L'Encéphale.* juin 2012;38(3):211- 223.

287. Morselli PL, Elgie R, Cesana BM. GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord.* déc 2004;6(6):487- 497.
288. Guillaume S, Courtet P, Chabannes J-P, Meynard J-A, Moreau-Mallet V. Prises en charge, besoins et attentes de patients souffrant de troubles bipolaires I (Étude ECHO – France). *L'Encéphale.* sept 2011;37(4):332- 338.
289. Courtet P, Guillaume S. Enquête sur le vécu des patients bipolaires. *L'Encéphale.* sept 2011;37(4):H18- H22.
290. Depp CA, Mausbach BT, Bowie C, Wolyniec P, Thornquist MH, Luke JR, et al. Determinants of occupational and residential functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord.* févr 2012;136(3):812- 818.
291. Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* sept 2010;167(9):1116- 1124.
292. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea J, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):103- 13.
293. Depp CA, Mausbach BT, Eyler LT, Palmer BW, Cain AE, Lebowitz BD, et al. Performance-based and subjective measures of functioning in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* juill 2009;197(7):471- 475.
294. Fréquence des effets indésirables du lithium. *Rev Prescrire.* 2013;(360):752- 3.
295. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;17(4):355- 359.
296. Chassagne P, Druesne L, Bentot C, Kadri N. Gériatrie - La confusion mentale chez les sujets âgés. *juill 2005;34(12):863- 68.*

297. Sellal F, Michel J-M. Syndrome confusionnel. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-023-A-40, 2011.
298. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [Internet]. HAS; 2009. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion\\_aigue\\_chez\\_la\\_personne\\_agee\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion_aigue_chez_la_personne_agee_-_synthese_des_recommandations.pdf)
299. Thomas-Antérion C, Mahieux F. Les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés : pourquoi et comment les explorer ? NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. août 2009;9(52):183- 190.
300. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. HAS; 2011.
301. Thomas-Antérion C, Richard-Mornas A. Situations de plaintes ou de déficits « psychocognitifs » observées lors d'une première consultation de mémoire en CM2R. Rev Neurol (Paris). févr 2013;169(2):97- 107.
302. Bauvois C, Debaisieux A, Lefebvre L. Le champ psychiatrique au risque des sciences cognitives : quel soutien pour le diagnostic et l'orientation thérapeutique ? Inf Psychiatr. 2008;84(4):301- 9.
303. Dolder CR, Depp C, Jeste DV. Bipolar treatments of bipolar disorder in late life. Bipolar disorder in later life. The Johns Hopkins University Press. 2007. p. 71- 93.
304. Desmidt T, Camus V. Psychotropes et sujet âgé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-540-C-10, 2011.
305. Bonin-Guillaume S, Vandell P. Psychotropes. Psychiatrie de la personne âgée. Médecine-sciences Flammarion. 2010. p. 429- 43.
306. Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. Int J Geriatr Psychiatry. 2002;17(9):865- 73.

307. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 2:5- 99; discussion 100- 102; quiz 103- 104.
308. Legrand G, Tourtauchaux R, Jalenques I. Prescription d'antipsychotiques de deuxième génération chez les patients souffrant de schizophrénie devenus âgés. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. mai 2012;170(4):278- 282.
309. Adida M, Richieri R, Maurel M, Kaladjian A, Da Fonseca D, Bottai T, et al. Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques. *L'Encéphale*. déc 2010;36, Supplement 6:S188- S196.
310. Gebretsadik M, Jayaprabhu S, Grossberg GT. Mood Disorders in the Elderly. *Med Clin North Am*. sept 2006;90(5):789- 805.
311. HAS. Guide\_ALD 23\_ troubles bipolaires\_WEB [Internet]. 2009. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald\\_23\\_\\_gm\\_troubles\\_bipolaires\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf)
312. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry*. mai 1992;49(5):371- 376.
313. Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, et al. Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. oct 1996;153(10):1301- 1307.
314. Morriss R. Clinical importance of inter-episode symptoms in patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. déc 2002;72 Suppl 1:S3- 13.
315. Young RC, Schulberg HC, Gildengers AG, Sajatovic M, Mulsant BH, Gyulai L, et al. Conceptual and methodological issues in designing a randomized, controlled treatment trial for geriatric bipolar disorder: GRI-BD. *Bipolar Disord*. févr 2010;12(1):56- 67.

316. Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S, et al. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ*. 3 mai 2003;326(7396):960- 961.
317. Al Jurdi RK, Marangell LB, Petersen NJ, Martinez M, Gyulai L, Sajatovic M. Prescription Patterns of Psychotropic Medications in Elderly Compared With Younger Participants Who Achieved a « Recovered » Status in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. nov 2008;16(11):922- 933.
318. Limosin F. Le lithium chez le sujet bipolaire âgé. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* [Internet]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448714000614>
319. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, et al. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. avr 2005;13(4):305- 311.
320. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 11 mai 2013;381(9878):1672- 1682.
321. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. oct 2008;32(8):1426- 1438.
322. Yuan P, Salvatore G, Li X, Zhang L, Du J, Chen G, et al. Valproate activates the Notch3/c-FLIP signaling cascade: a strategy to attenuate white matter hyperintensities in bipolar disorder in late life? *Bipolar Disord*. mai 2009;11(3):256- 269.
323. Sajatovic M, Gildengers A, Al Jurdi RK, Gyulai L, Cassidy KA, Greenberg RL, et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disord*. mai 2011;13(3):294- 302.
324. Robillard M, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. oct 2002;47(8):767- 770.

325. Gildengers A, Tatsuoka C, Bialko C, Cassidy KA, Al Jurdi RK, Gyulai L, et al. Correlates of treatment response in depressed older adults with bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* mars 2012;25(1):37- 42.
326. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed Medscape Gen Med.* 2006;8(3):46.
327. Milhiet V, Yon L, Bellivier F. Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* nov 2012;170(9):667- 673.
328. Quentin S, Voyer M, Daniel M-L, Rachid F, Paillard C, Wassouf I, et al. Intérêt de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez les sujets âgés souffrant d'une pathologie démentielle : une revue de la littérature. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* oct 2010;10(59):204- 214.
329. Kerner N, Prudic J. Current electroconvulsive therapy practice and research in the geriatric population. *Neuropsychiatry.* févr 2014;4(1):33- 54.
330. Lévy-Rueff M, Gourion D. Traitement du trouble bipolaire. *EMC - Psychiatr.* janv 2009;6(1):1- 16.
331. Jalenques I, Legrand G, Vaille-Perret E, Tourtauchaux R, Galland F. Efficacité et tolérance de la stimulation magnétique transcrânienne (SMTr) dans le traitement des dépressions chez le sujet âgé : revue de la littérature. *L'Encéphale.* juin 2010;36:D105- D118.
332. Wu C-S, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* juill 2009;17(7):614- 620.
333. Depp CA, Lebowitz BD. Enhancing medication adherence: in older adults with bipolar disorder. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* juin 2007;4(6):22- 32.
334. Mirabel-Sarron C, Giachetti R. Les thérapies non-médicamenteuses dans les troubles bipolaires. *L'Encéphale.* déc 2012;38, Supplement 4:S160- S166.

335. Docteur A, Mirabel-Sarron C, Guelfi J-D, Siobud-Dorocant E, Rouillon F. Impact d'une thérapie comportementale et cognitive sur la qualité de vie perçue de patients bipolaires. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* févr 2012;170(1):39- 42.
336. Celestin L-P, Celestin-Westreich S. Faire FACE© au trouble bipolaire chez la personne âgée : défis cliniques. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* juin 2006;6(33):22- 28.
337. F. Dibie-Racoupeau, M. Herrmann, V. Chavane, C. Granet, J.-F. Safar. Psychothérapies du patient âgé. *EMC-Psychiatrie* 2013;10(3):1-8[Article 37-540-C-50].
338. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, et al. Psychosocial Treatments for Bipolar Depression: A 1-Year Randomized Trial From the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry.* 1 avr 2007;64(4):419.
339. Fava GA, Bartolucci G, Rafanelli C, Mangelli L. Cognitive-behavioral management of patients with bipolar disorder who relapsed while on lithium prophylaxis. *J Clin Psychiatry.* juill 2001;62(7):556- 559.
340. Depp CA, Moore DJ, Patterson TL, Lebowitz BD, Jeste DV. Psychosocial interventions and medication adherence in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(2):239- 250.
341. Célestin L-P, Célestin-Westreich S. Chapitre 14 : FACE © aux troubles bipolaires chez les seniors : vers une approche multimodale. *Traitements psychologiques des troubles bipolaires [Internet].* Masson. Paris; 2011. p. 177- 89.
342. Kilbourne AM, Post EP, Nosssek A, Sonel E, Drill LJ, Cooley S, et al. Service delivery in older patients with bipolar disorder: a review and development of a medical care model. *Bipolar Disord.* sept 2008;10(6):672- 683.

343. Bartels SJ, Pratt SI. Psychosocial rehabilitation and quality of life for older adults with serious mental illness: recent findings and future research directions. *Curr Opin Psychiatry*. juill 2009;22(4):381- 385.
344. Mueser KT, Pratt SI, Bartels SJ, Swain K, Forester B, Cather C, et al. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *J Consult Clin Psychol*. août 2010;78(4):561- 573.
345. Pratt SI, Mueser KT, Bartels SJ, Wolfe R. The impact of skills training on cognitive functioning in older people with serious mental illness. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. mars 2013;21(3):242- 250.
346. Patterson TL, McKibbin C, Taylor M, Goldman S, Davila-Fraga W, Bucardo J, et al. Functional adaptation skills training (FAST): a pilot psychosocial intervention study in middle-aged and older patients with chronic psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. févr 2003;11(1):17- 23.
347. Granholm E, McQuaid JR, Link PC, Fish S, Patterson T, Jeste DV. Neuropsychological predictors of functional outcome in Cognitive Behavioral Social Skills Training for older people with schizophrenia. *Schizophr Res*. mars 2008;100(1-3):133- 143.
348. Pratt SI, Mueser KT, Bartels SJ, Wolfe R. The impact of skills training on cognitive functioning in older people with serious mental illness. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. mars 2013;21(3):242- 250.
349. Torrent C, Bonnin C del M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 1 août 2013;170(8):852- 859.
350. Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, Lund HG, Ametrano RM, Sachs G, et al. RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for



- employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther.* oct 2010;16(5):298- 307.
351. Franck N. Remédiation cognitive dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie* 2014;11(2):11-10[Article 37-820-A-55
352. Langlois T, Olivier F, Amoyal C. L'évaluation des fonctions neurocognitives dans la schizophrénie : de l'examen complémentaire à la fonction thérapeutique. *J Thérapie Comport Cogn.* sept 2012;22(3):117- 124.
353. Goyet V, Duboc C, Voisinet G, Dubrulle A, Boudebibah D, Augier F, et al. Enjeux et outils de la réhabilitation en psychiatrie. *Évolution Psychiatr.* janv 2013;78(1):3- 19.
354. Clement J-P, Pancrazi M-P. Traitements non pharmaceutiques des troubles cognitifs et comportementaux chez le sujet âgé -. *EMC - Psychiatrie.* 2013;11(1):1- 10 [Article 37-540-C-45].
355. Haute Autorité de Santé - Place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer - Fiche BUM [Internet]. HAS; 2012. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1439691/fr/place-des-medicaments-du-traitement-symptomatique-de-la-maladie-dalzheimer-fiche-bum?xtmc=&xtcr=13](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439691/fr/place-des-medicaments-du-traitement-symptomatique-de-la-maladie-dalzheimer-fiche-bum?xtmc=&xtcr=13)
356. Kelly T. Is donepezil useful for improving cognitive dysfunction in bipolar disorder? *J Affect Disord.* avr 2008;107(1-3):237- 240.
357. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czechoslov.* mars 2011;155(1):19- 26.
358. Schrauwen E, Ghaemi SN. Galantamine treatment of cognitive impairment in bipolar disorder: four cases. *Bipolar Disord.* avr 2006;8(2):196- 199.
359. Teng CT, Demetrio FN. Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. sept 2006;28(3):252- 254.

360. Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, Shaya Y, Stearns WH, Malhotra AK. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry*. janv 2012;73(1):103- 112.
361. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Vaccarino A, Macqueen G, et al. A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. nov 2012;14(7):697- 706.
362. Young AH, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen BM, Ferrier IN. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. août 2004;29(8):1538- 1545.
363. Watson S, Gallagher P, Porter RJ, Smith MS, Herron LJ, Bulmer S, et al. A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2012;72(11):943- 949.
364. Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Kohlmann K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. Effects of N-acetyl cysteine on cognitive function in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2012;66(6):514- 517.
365. Miskowiak KW, Vinberg M, Harmer CJ, Ehrenreich H, Knudsen GM, Macoveanu J, et al. Effects of erythropoietin on depressive symptoms and neurocognitive deficits in depression and bipolar disorder. *Trials*. 2010;11:97.
366. Chengappa KNR, Bowie CR, Schlicht PJ, Fleet D, Brar JS, Jindal R. Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of withania somnifera for cognitive dysfunction in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 2013;74(11):1076- 1083.
367. Dittmann S, Seemüller F, Grunze HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K, et al. The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. juin 2008;69(6):899- 906.

368. Borson-Chazo F, Guadagnino L, Bernard S, Moulin P. Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire -. Act Med Int Métabolismes Horm Nutr [Internet]. 1999;III(1). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/publications/pdf/1056.pdf>
369. Salve A, Leclercq S, Ponavoy E, Trojak B, Chauvet-Gelinier J-C, Vandell P, et al. Conduites addictives du sujet âgé. EMC - Psychiatr. janv 2011;8(4):1- 13.
370. Vandell P, Clément J-P. Alcoolisme et autres conduites addictives de la personne âgée. Psychiatrie de la personne âgée. Médecine sciences Flammarion. 2010. p. 307- 14.
371. Onen SH. Problèmes d'alcool chez les personnes âgées. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. juin 2008;8(45):9- 14.
372. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé [Internet]. HAS; 2007. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_bzd\\_-\\_version\\_finale\\_2008.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf)
373. Beyer JL, Greenberg RL, Marino P, Bruce ML, Al Jurdi RK, Sajatovic M, et al. Social support in late life mania: GERI-BD. Int J Geriatr Psychiatry. 24 mars 2014;
374. Programme national d'actions contre le suicide 2011-2014. [Internet]. [sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr). 2011 [cité 27 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme\\_national\\_d\\_actions\\_contre\\_le\\_suicide\\_2011-2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_national_d_actions_contre_le_suicide_2011-2014.pdf)
375. Bartels SJ, Mueser KT, Miles KM. A comparative study of elderly patients with schizophrenia and bipolar disorder in nursing homes and the community. Schizophr Res. 30 oct 1997;27(2-3):181- 190.
376. Pompili M, Harnic D, Gonda X, Forte A, Dominici G, Innamorati M, et al. Impact of living with bipolar patients: Making sense of caregivers' burden. World J Psychiatry. 22 mars 2014;4(1):1- 12.

377. Perlick DA, Miklowitz DJ, Lopez N, Chou J, Kalvin C, Adzhiashvili V, et al. Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* sept 2010;12(6):627- 637.
378. Fristad MA, Goldberg-Arnold JS, Gavazzi SM. Multi-family psychoeducation groups in the treatment of children with mood disorders. *J Marital Fam Ther.* oct 2003;29(4):491- 504.
379. Mouchabac S. Les troubles de l'humeur bipolaire : rôle et souffrance des proches. *L'Encéphale.* sept 2011;37(4, Supplement 4):H29- H31.
380. Thubert B. Adaptation du sujet âgé dans les diverses institutions. *EMC-Psychiatrie* 2013; 10(2):1-11 [Article 37-540-C-35].
381. Raucher-Chéné D, Cuervo-Lombard C-V, Bera-Potelle C, Havet J-M. Schizophrénie du sujet âgé : particularités cliniques, cognitives et sociales. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* août 2011;11(64):157- 165.
382. Hazif-Thomas C, Peix R-O, Thomas P. Le choix d'une approche, le destin d'un mot, le sens d'une question : gérontopsychiatrie ou psychogériatrie ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* août 2010;10(58):184- 188.
383. Viéban F, Peix R-O, Clément J-P. Organisation des soins en psychiatrie de la personne âgée. *Psychiatrie de la personne âgée. Médecine Sciences Flammarion;* 2010. p. 497- 511.
384. Massé G, Veber A. Prise en charge des troubles mentaux du sujet âgé : quel rôle pour la psychiatrie ? *2008;33(5):432- 30.*
385. Lepresle C, Drunat O, Bilcik-Dorna C, Le Corre C. Quelques réflexions à partir d'expériences de psychogériatrie autour de l'interprofessionnalisation. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* oct 2008;8(47):45- 49.
386. Barbe P, Gallice I, Guyot P. L'interdisciplinarité en gérontopsychiatrie: le point de vue des gériatres. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* avr 2006;6(32):9-14.
387. Gaudeau V, Royer J-Y, Morin S, REGARDIN F, Elineau M, Choukroun B. Une structure originale en géronto-psychiatrie : l'exemple du CHS de Blain (Loire-

- Atlantique, France). *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. déc 2010;10(60):254-259.
388. Jaulin P. Intérêt d'un hôpital de jour gérontopsychiatrique dans une filière de soins aux personnes âgées. 2010;86(1):27-31.
389. Centre Local d'information et de Coordination [Internet]. [cité 27 mai 2014]. Disponible sur: <http://clic-info.personnes-agees.gouv.fr/clic/construirePageLogin.do>
390. Décret numéro 2011-1210 du 29 septembre 2011 relatif au cahier des charges des maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer [Internet]. MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA COHÉSION SOCIALE; 2011. Disponible sur: [http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/soins-accompagnement/AppelCand\\_MAIA/2012-09-29\\_Decret\\_CCN\\_MAIA\\_BO\\_2011\\_10\\_15nov11.pdf](http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/soins-accompagnement/AppelCand_MAIA/2012-09-29_Decret_CCN_MAIA_BO_2011_10_15nov11.pdf)
391. De Leo D, Dello Buono M, Dwyer J. Suicide among the elderly: the long-term impact of a telephone support and assessment intervention in northern Italy. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 2002;181:226-229.
392. De Leo D, Carollo G, Dello Buono M. Lower suicide rates associated with a Tele-Help/Tele-Check service for the elderly at home. *Am J Psychiatry*. avr 1995;152(4):632-634.
393. Li Y, Cai X, Cram P. Are patients with serious mental illness more likely to be admitted to nursing homes with more deficiencies in care? *Med Care*. avr 2011;49(4):397-405.
394. Aschbrenner K, Grabowski DC, Cai S, Bartels SJ, Mor V. Nursing home admissions and long-stay conversions among persons with and without serious mental illness. *J Aging Soc Policy*. sept 2011;23(3):286-304.
395. Schuster J-P, Manetti A, Aeschmann A, Limosin F. Epidemiology of psychiatric disorders in elderly and their impact on somatic health. *Gériatrie et Psychologie NeuroPsychiatrie du Vieillissement*. 2013;11(2):181-5.

396. Zumbach S. [Consultation-liaison psychiatry to nursing homes in the canton of Fribourg]. *Rev Médicale Suisse*. 17 juin 2009;5(208):1388-1391.
397. Kirchen-Peters S, Fehrenbach R-A, Diefenbacher A. [Geropsychiatric liaison services and nursing homes--do they need them? Results of a pilot study in five nursing homes in Germany]. *Psychiatr Prax*. janv 2012;39(1):14-20.
398. Méotis : réseau de prise en charge de la maladie d'Alzheimer Nord (59) et Pas de Calais (62) [Internet]. [cité 1 juin 2014]. Disponible sur:  
<http://www.meotis.com/meotis.php>

**AUTEUR : Nom : Forzan Prénom : Adèle**

**Date de Soutenance : 3 juillet 2014**

**Titre de la Thèse : Les troubles bipolaires du sujet âgé: approches théoriques et pratiques des troubles cognitifs**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : Psychiatrie du sujet âgé**

**DES + spécialité : Psychiatrie**

**Mots-clés : T r o u b l e s bipolaires ; vieillissement; sujet âgé; troubles cognitifs ; bilan neuropsychologique; démences; démence vésanique.**

**Résumé : Les troubles bipolaires du sujet âgé : approches théoriques et pratiques des troubles cognitifs.**

La maladie bipolaire est une affection psychiatrique fréquente, chronique qui peut être invalidante pour les sujets qui en sont atteints. Le vieillissement et l'apport des sciences neurocognitives nous questionnent sur la place à accorder aux troubles cognitifs dans les soins aux patients bipolaires âgés.

C'est au travers d'une revue de la littérature et de deux cas cliniques, que nous tentons de répondre, de façon théorique et pratique à cette question.

La maladie bipolaire ne s'éteint pas avec l'âge et la population de ces sujets âgés est hétérogène. Cette dernière comprend des patients vieillissants dont la maladie bipolaire est ancienne et des patients dont la maladie va se révéler tardivement, après 60 ans. Les présentations parfois « pseudo-déméntielles » et la présence d'une bipolarité de survenue tardive questionnent le diagnostic différentiel. D'autant plus que les symptômes psycho-comportementaux des démences, notamment fronto-temporales, peuvent mimer une pathologie bipolaire. En outre, les études actuelles confirment la présence de troubles cognitifs dans la maladie bipolaire à tous âges et à tous les stades de la maladie. Ces troubles se majorent chez la personne âgée mais seraient peu évolutifs à 3 ans. Pourtant, il est établi que la maladie bipolaire majore le risque de démence. Un continuum entre bipolarité et démence semble même se dessiner. Le psychiatre doit faire face à ce nouveau paradigme de compréhension des troubles bipolaires. Il doit prendre en compte et rechercher activement, à l'aide du bilan neuropsychologique, les troubles cognitifs. Leur suivi déterminera l'entrée potentielle dans un processus déméntiel. Bien que les outils thérapeutiques à destination des personnes âgées soient encore limités, le psychiatre averti choisira, en tenant compte des comorbidités, le traitement médicamenteux le moins délétère d'un point de vue cognitif.

Devant les problématiques bio-psycho-sociales posées par la maladie bipolaire du sujet âgé, les psychiatres devront s'investir au sein du réseau gérontologique et développer une offre de soins en psychogériatrie.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur THOMAS

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur PUISIEUX, Monsieur le Professeur VAIVA, Monsieur le Docteur Durand.