



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Troubles neurocognitifs majeurs chez les patients bipolaires de plus de 60 ans : description et facteurs associés

Présentée et soutenue publiquement le 7 Juin 2019 à 18h
au Pôle Formation
Par Simon BEST

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Madame le Professeur Florence PASQUIER

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Madame le Docteur Florence LEBERT

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Anne DESPREZ

Avertissement

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

Liste des abréviations

TB : Trouble bipolaire

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

TNC : Trouble neurocognitif

TNCM : Trouble neurocognitif majeur

BNP : Bilan neuropsychologique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

DFT : Démence Fronto-temporale

DCL : Démence à Corps de Lewy

CH : Centre Hospitalier

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

IMC: Indice de Masse Corporelle

DS: Déviation Standard

ATCD : Antécédent

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LCS : Liquide Cérébro-spinal

Table des matières

Remerciements	5
Liste des abréviations	12
Résumé	15
Introduction.....	16
Matériels et Méthodes.....	23
Résultats.....	27
I. Analyse descriptive.....	27
a. Caractéristiques démographiques et antécédents	27
b. Facteurs de risque cardio-vasculaires	27
c. Consommation de toxiques.....	28
d. Maladie bipolaire.....	28
e. Suivi cognitif	28
f. Thérapeutiques psychotropes.....	29
II. Comparaison groupe « bipolaire » et groupe « trouble neurocognitif majeur »	30
III. Analyse en sous-groupe	33
a. Comparaison groupe « profil bipolaire » et groupe « profil évolutif »	33
b. Comparaison groupe « profil bipolaire » et groupe « trouble neurodégénératif ».....	34
Discussion.....	35
I. Analyse descriptive.....	35
a. Niveau d'étude	35
b. Antécédent « d'agression cérébrale ».....	35
c. Facteurs de risque cardio-vasculaires	36
d. Maladie bipolaire.....	37
e. Profil cognitif	39
f. Thérapeutiques psychotropes.....	41
II. Analyses comparatives	41
a. Profil cognitif	41
b. Maladie bipolaire.....	43
c. Thérapeutiques psychotropes.....	44
d. Antécédent « d'agression cérébrale ».....	45
e. Forces de l'étude	46
f. Faiblesses de l'étude	46
Conclusion	48
Références Bibliographiques.....	49
Annexes	56

BEST Simon

I.	Annexe 1: DSM IV	56
a.	Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur	56
b.	Critères diagnostiques d'un épisode maniaque	57
c.	Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque	58
d.	Critères diagnostiques d'un épisode mixte	59
e.	Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire de type I.....	60
f.	Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire de type II.....	60
g.	Critères diagnostiques d'un trouble cyclothymique	61
h.	Trouble bipolaire non spécifié.....	62

Résumé

Introduction : Des troubles cognitifs existent dans la maladie bipolaire, persistants en phase euthymique. Le nombre d'épisodes dépressifs ou maniaques, les facteurs de risque cardiovasculaires, certains thymo-régulateurs, ont un rôle dans leur genèse. Un sur-risque de trouble neurocognitif majeur (TNCM) existe dans la maladie bipolaire, notamment trois fois plus élevé de maladie d'Alzheimer. Cependant les facteurs associés aux TNCM dans la maladie bipolaire sont peu étudiés. L'objectif de notre étude est de décrire une population de patients de plus de 60 ans souffrant de maladie bipolaire, ayant une évaluation cognitive, et d'étudier les facteurs associés aux TNCM.

Méthode : Les données démographiques, les antécédents, les comorbidités, le suivi de la maladie bipolaire et les thérapeutiques de patients bipolaires ont été analysés. Deux groupes sont définis, selon que le profil cognitif initial soit imputable à la maladie bipolaire seule (profil bipolaire) ou à un TNCM.

Résultats : 87 patients sont inclus, d'âge moyen lors de la première consultation de 67 ans (DS 6,55). 50% (n=43) présentent un TNCM. Les patients ayant un trouble neurocognitif majeur présentent plus de troubles dysexécutifs (95% (n=41) versus 73% (n=32), p=0,001) et de dysfonction frontale (44% (n=19) versus 20% (n=9), p=0,01) que les patients de profil bipolaire. Une tendance aux mêmes troubles est retrouvée chez les patients au profil bipolaire, mais évoluant secondairement vers un TNCM. Aucun facteur associé ne diffère de manière significative entre les deux groupes.

Conclusion : L'évaluation des fonctions cognitives du patient bipolaire est complexe. Une attention particulière des patients bipolaires présentant notamment une dysfonction frontale ou exécutive au diagnostic pourrait permettre un dépistage précoce de TNCM.

Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie psychiatrique chronique caractérisée par un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansion de l'humeur (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs. La prévalence globale de cette pathologie est de 1,5 à 2,4% de la population générale (1) (2). Selon le DSM IV, on distingue les TB de type I (caractérisés par la présence d'au moins un épisode maniaque), les TB de type II (caractérisés par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie), les TB de type cyclothymique (alternance pendant au moins deux ans de symptômes d'hypomanie, et de symptômes dépressifs ne remplissant pas les critères d'épisode dépressif majeur) et les TB non spécifiés (annexe 1).

Un trouble neurocognitif (TNC) est défini, d'après le DSM V, comme une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Ce déclin cognitif est persistant, non expliqué par une dépression ou des troubles psychotiques, souvent associé à un changement de comportement, de personnalité. Ce TNC est défini comme majeur (TNCM) lorsque le déclin cognitif est suffisamment important pour induire une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne (3).

Les troubles bipolaires, par leur caractère chronique, sont pourvoyeurs de nombreuses complications. L'OMS a ainsi classé les TB parmi les dix pathologies les plus invalidantes (4). Au premier rang de ces complications se trouve le risque suicidaire, quinze fois plus élevé qu'en population générale. Selon les études, 25 à 60% des patients feront au moins une tentative de suicide dans leur vie, et 4 à 19% en décèderont (5) (6). Par ailleurs, il est établi que l'espérance de vie des patients touchés par un TB est

significativement réduite par rapport à la population générale, principalement due aux affections cardiovasculaires (7).

Le lien entre maladie bipolaire, troubles cognitifs et troubles neurocognitifs majeurs à également été étudié.

En effet, la première description de troubles cognitifs dans la maladie bipolaire remonte à 1989 (8). Ils furent d'abord décrits au cours des épisodes dysthymiques (9), représentés surtout par un déficit des capacités attentionnelles, des fonctions exécutives et de la mémoire de travail. Des études plus récentes mettent en évidence une persistance de cette atteinte cognitive en période euthymique (10) (11) (12), touchant notamment la mémoire de travail, les fonctions exécutives, la fluence (13) ou l'attention (14). La persistance de ces troubles existerait ainsi chez un tiers des patients bipolaires (15), et atteindrait 50% chez les patients âgés de plus de 60 ans (16).

Au-delà de l'atteinte cognitive intrinsèque à la maladie bipolaire, plusieurs auteurs se sont interrogés quant au risque de développer un trouble neurocognitif majeur chez ces patients.

Certaines études suggèrent ainsi un sur-risque de trouble neurocognitif majeur dans la maladie bipolaire, en comparaison aux autres maladies psychiatriques comme la schizophrénie (17) (18) (19), mais également en comparaison aux autres maladies chroniques, telles que le diabète, les pathologies rhumatismales (20) (21) et aussi aux sujets sains (22). Par ailleurs, une étude récente conduite au Danemark par Nunes et Al. montre que les patients bipolaires ont un risque trois fois plus élevé que le reste de la population de développer une maladie d'Alzheimer (23).

Cependant l'évaluation cognitive dans la maladie bipolaire reste difficile. La population de patients bipolaires âgés souffre souvent d'un suivi moins régulier, et sont moins

enclin à bénéficier d'une évaluation cognitive. Lorsqu'une évaluation cognitive est proposée, l'intrication des troubles cognitifs inhérents à la maladie bipolaire et ceux de certaines pathologies neurodégénératives rend le diagnostic peu aisé. Ainsi, le profil cognitif frontal de la démence fronto-temporale (DFT), caractérisé par des troubles marqués des fonctions exécutives, l'absence fréquente de désorientation spatiale, de trouble praxique ou gnosique, présente de nombreuses similitudes avec le profil cognitif global des patients bipolaires. La DFT constitue ainsi un diagnostic différentiel classique de la maladie bipolaire de début tardif, et l'existence d'évènements thymiques antérieurs, entre autres, aidera au diagnostic. De la même manière, le profil cognitif sous-cortico-frontal de la démence à Corps de Lewy (DCL) est très proche de celui présenté par les sujets bipolaires, d'autant que des fluctuations du syndrome démentiel peuvent être également présentes dans la maladie bipolaire, et des symptômes psychiatriques (hallucinations, symptômes thymiques à la phase précoce) dans la DCL. L'absence d'antécédent psychiatrique, l'existence d'un syndrome extrapyramidal, et la réalisation d'un DAT-Scan peuvent alors orienter le praticien. Le diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer peut également tromper le clinicien, une atteinte des fonctions mnésiques pouvant dominer le profil cognitif de la maladie bipolaire, et la maladie d'Alzheimer pouvant s'exprimer par son variant frontal. Enfin, deux études (24) (25), ont décrit un tableau démentiel spécifique chez certains sujets bipolaires, d'évolution plus lente et comprenant au premier plan un syndrome dysexécutif, un trouble de la mémoire épisodique verbale de type sous-cortical (amélioration des performances en rappel indicé), un déficit des compétences visuo-spatiales, une altération des capacités conceptuelles, de la mémoire visuelle, et un syndrome frontal comportemental modéré, suggérant l'existence d'une authentique « démence bipolaire ». Akiskal et al. vont même jusqu'à évoquer l'existence d'une maladie bipolaire

de type VI, à l'interface entre bipolarité et démence, caractérisée par un diagnostic de bipolarité tardif (6^{ème} ou 7^{ème} décennie), des troubles cognitifs (altération des capacités attentionnelles, syndrome dysexécutif et altération de la mémoire épisodique verbale) et/ou des troubles psycho-comportementaux (26). Cette hypothèse élargit donc le spectre de la maladie bipolaire et soutient l'hypothèse d'un continuum physiopathologique entre bipolarité et démence.

Si l'existence de troubles cognitifs chez le patient bipolaire est connue, plusieurs auteurs se sont interrogés sur les facteurs favorisant leur persistance en période euthyrique.

Les caractéristiques intrinsèques de la maladie bipolaire, tout d'abord, semblent jouer un rôle sur la gravité des troubles cognitifs. Ainsi, certaines études suggèrent que les patients souffrant de maladie bipolaire de type I présenteraient une atteinte cognitive plus sévère que les patients de type II (27). Par ailleurs le nombre d'épisodes maniaques (20), l'âge de début et la durée d'évolution de la maladie bipolaire (9) (28), ainsi que les manifestations psychotiques au cours des décompensations maniaques (29) semblent être délétères sur les fonctions cognitives. Ces facteurs, également décrits chez les patients bipolaires âgés, suggèrent donc une neurotoxicité intrinsèque de la maladie bipolaire (30) (31) (32).

L'association aux facteurs de risque cardio-vasculaires est également décrite, puisque les patients souffrant d'une maladie bipolaire et qui présentent une atteinte cérébro-vasculaire semblent présenter un sur-risque de déficience cognitive (33). La consommation de substances est plus controversée. Si l'éthylisme chronique, présent chez 30 à 50% des patients âgés souffrant de bipolarité (34) (35) semble associé à des performances cognitives moins bonnes, notamment en fonctionnement exécutif (36), des études plus récentes montrent que ces altérations de la cognition sont moins liées à

la consommation d'alcool qu'à la maladie bipolaire elle-même (20). La consommation de cannabis, quant à elle, semble associée à une diminution du fonctionnement cognitif global lors du suivi à un an de patients bipolaires (37).

La gestion médicamenteuse constitue un axe important dans la prise en charge des patients bipolaires. La plupart des médicaments dans cette maladie peuvent aggraver des dysfonctions cognitives, interrogeant patients et familles sur leur bénéfice à long terme. En premier lieu, de nombreux auteurs se sont intéressés à l'effet neurotoxique ou neuroprotecteur du lithium. Certaines études laissent penser que le lithium peut aggraver certaines capacités cognitives (38), notamment la mémoire de travail et l'attention (39). L'effet délétère sur la cognition des traitements anti-épileptiques utilisés dans les troubles bipolaires (acide valproïque ou la carbamazépine) est connu, mais les études ne s'intéressent principalement qu'aux sujets indemnes de trouble bipolaire ou souffrant d'épilepsie (40) (41). Des études se sont également intéressées à l'effet cognitif des antipsychotiques (olanzapine, quétiapine, rispéridone), montrant de moins bonnes performances chez les patients bipolaires traités par antipsychotiques de seconde génération comparativement aux patients sans traitement (27) (42) (43).

D'autres auteurs, en revanche, suggèrent que l'altération cognitive pré-existe avant l'apparition de la maladie bipolaire, allant dans le sens d'une cause « neuro-développementale ». En effet, il apparaît que les apparentés sains au premier degré de patients bipolaires ont de moins bonnes performances que les témoins pour la mémoire verbale (44) (27), les fonctions exécutives (27) (45), la flexibilité mentale (46) (45) et la vitesse de traitement de l'information (47) (48). Ces données soutiennent l'hypothèse d'un « endophénotype cognitif », préexistant aux symptômes cliniques de la maladie bipolaire, et stigmate d'une vulnérabilité génétique à la maladie.

Si la littérature est abondante concernant les facteurs de risque associés aux troubles cognitifs chez les patients bipolaires, les facteurs favorisant l'apparition d'un trouble neurocognitif majeur ne sont clairement pas établis.

Nous avons vu que certains auteurs soutiennent l'hypothèse d'une « neuro-progression », due à une réorganisation neurobiologique du système nerveux central avec la répétition des épisodes thymiques (49) (10). En effet, plusieurs études suggèrent une augmentation du risque de trouble neurocognitif majeur en parallèle du nombre d'épisodes dépressifs majeurs (50), mais également avec le nombre d'épisodes maniaques (51). L'apparition d'un trouble neurocognitif majeur serait donc une conséquence directe de la gravité de la maladie bipolaire, les épisodes thymiques occasionnant un abaissement de la réserve cognitive (52).

Des facteurs extérieurs à la maladie bipolaire favorisent également l'apparition de troubles neurocognitifs majeurs, et notamment les facteurs de risques cardio-vasculaires et la consommation de toxiques (53).

Enfin la gestion médicamenteuse peut impacter la survenue de trouble neurocognitif majeur. En effet, une étude récente conduite sur une cohorte de plus de 16000 patients bipolaires ayant eu une prescription de lithium, montre que si les patients ayant eu une prescription unique de lithium présentaient un sur-risque de trouble neurocognitif majeur, une prescription au long cours réduisait ce risque par rapport à la population générale (54). Des études combinant évaluation neuropsychologique et neuroradiologique montrent, par ailleurs, une amélioration de la mémoire verbale et une augmentation du volume hippocampique lors de la prescription au long cours de lithium, soutenant cet effet neuro-protecteur (55) (56) (57). Une étude portant chez des patients bipolaires montre également qu'un traitement au long cours par anticonvulsivant ne réduit pas le risque de trouble neurocognitif majeur (58).

BEST Simon

Ces études restent malgré tout peu nombreuses, et il semble important d'établir les facteurs de risque d'évolution vers un TNCM afin de mieux cibler le suivi de ces patients plus à risque de démence.

L'objectif de cette étude est donc de décrire la population de patients âgés de plus de 60 ans souffrant de troubles bipolaires et ayant une évaluation cognitive, mais également d'étudier les facteurs associés à l'apparition de troubles neurocognitifs majeurs.

Matériels et Méthodes

Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective et multicentrique. Les dossiers ont été recueillis à partir de la base de données Méotis (base de données des consultations mémoires du Nord-Pas-de-Calais). Les critères d'inclusion sont : patients de plus de 60 ans suivis pour une maladie bipolaire, définie par les critères du DSM IV, et ayant bénéficié d'une évaluation cognitive (évaluation clinique, bilan neuropsychologique et imagerie cérébrale (scanner cérébral ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)). Nous avons choisi d'inclure les patients dont le diagnostic de trouble bipolaire était basé sur les critères du DSM IV, et non ceux du DSM V, trop récents par rapport à la date de diagnostic des patients concernés par notre étude. Quatre centres ont accepté de participer à cette étude (le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lille, le Centre Hospitalier de Valenciennes, le Centre Hospitalier de Le Quesnoy et le Centre Hospitalier D'Hénin-Beaumont).

Les variables d'intérêt reprennent les données démographiques (âge, sexe, niveau d'études), les facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle, indice de masse corporelle, dyslipidémie), les consommations de toxiques (tabagisme actif, consommation éthylique, consommation de stupéfiants), l'antécédent familial au premier de degré de maladie neurodégénérative, l'antécédent personnel « d'agression cérébrale » (traumatisme crânien grave défini par l'existence de trouble de conscience sévère ou la nécessité d'hospitalisation en service de réanimation, pathologie infectieuse du système nerveux central). Les données concernant la maladie bipolaire sont également notifiées, comprenant l'âge de diagnostic, le type de bipolarité selon la classification du DSM IV, l'antécédent d'épisode maniaque. Nous avons également re-

cueilli les traitements psychotropes reçus par les patients, défini comme la prise d'antipsychotiques, d'anxiolytiques, d'antidépresseurs, d'anti-épileptiques au moins une fois dans le cadre de la prise en charge de la maladie bipolaire. La prescription d'au moins un traitement aux propriétés anticholinergiques est également reprise. Concernant les troubles cognitifs, nous notons l'âge de diagnostic du premier et du dernier bilan neuropsychologique, ainsi que le profil cognitif global, compatible avec soit des troubles cognitifs en lien avec la maladie bipolaire (« profil bipolaire »), soit une maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire, une démence mixte (associant un profil de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire), une démence à Corps de Lewy, une démence fronto-temporale, une démence alcoolique, une démence d'origine iatrogène, soit un trouble neurocognitif majeur en lien avec des traumatismes crâniens. Les différentes composantes cognitives de la première évaluation neuro-psychologique sont recueillies. Nous nous sommes basés sur la conclusion globale de l'évaluation neuro-psychologique. Nous avons ainsi notifié la présence de troubles mnésiques, de trouble du fonctionnement exécutif (anticipation, flexibilité mentale, planification...), de troubles attentionnels, de troubles praxiques (apraxie visuo-constructive, apraxie idéomotrice...), de troubles gnosiques, de troubles phasiques, et de dysfonction frontale (désinhibition, persévérations verbales ou écrites, ralentissement psychomoteur...). Lorsque l'évaluation initiale était en faveur d'un « profil bipolaire », mais que celui-ci se modifie lors du suivi prospectif du patient, l'âge de modification est repris. Enfin, la prescription d'inhibiteur d'acétylcholinestérase et de mémantine est recueillie.

Deux groupes de patients sont alors constitués, que nous avons pu comparer. Le groupe contrôle est composé des patients bipolaires dont les troubles cognitifs sont considérés comme compatible avec un « profil bipolaire », c'est-à-dire imputable uni-

quement à la maladie bipolaire. Le second groupe est composé des patients présentant un trouble neurocognitif majeur, c'est-à-dire dont le profil cognitif final retenu est compatible avec une maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire, une démence mixte (associant un profil de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire), une démence à Corps de Lewy, une démence fronto-temporale, une démence alcoolique, une démence d'origine iatrogène ou en lien avec des traumatismes crâniens.

Nous avons comparé également le groupe dont le profil cognitif a évolué aux patients conservant un « profil bipolaire », afin de déterminer les éventuels facteurs associés à l'évolution vers un trouble neurocognitif majeur.

Enfin un sous-groupe est créé, comprenant les patients présentant un profil neurodégénératif type maladie d'Alzheimer, DCL, DFT ou démence mixte, et a été comparé aux patients avec un « profil bipolaire ».

L'ensemble des données a été recueilli sur les logiciels SILLAGE DM du CHRU de Lille, et MILLENIUM du CH de Valenciennes, et, en cas de donnée manquante, par consultation sur place des dossiers.

Une demande d'autorisation de recherche médicale a été réalisée auprès de la CNIL.

Les analyses statistiques ont été réalisées par la Cellule d'aide biostatistique du Centre Hospitalier de Valenciennes, avec le logiciel R version 3.5.1. Le seuil de significativité est fixé à 0,05 et tous les tests sont bilatéraux. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm déviation standard (pour les variables quantitatives) ou de pourcentage (pour les variables qualitatives). Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, une analyse bivariée a été réalisée afin de déterminer les facteurs associés au développement de trouble neurocognitifs majeurs. Les tests statistiques utilisés sont le test de Chi-deux de Pearson (ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable)

BEST Simon

pour les variables qualitatives, et le test-T de Student (ou le test non paramétrique de Mann-Whitney selon la distribution de la variable) pour les variables quantitatives. Une analyse multivariée par régression logistique multiple n'a pu être réalisée au vu de l'effectif insuffisant des patients.

Résultats

Sur 278 dossiers recueillis, 87 patients ont été finalement inclus (50 dossiers exclus devant un âge de diagnostic de troubles cognitifs inférieur à 60 ans, 112 dossiers exclus car ne remplissant pas les critères DSM IV de bipolarité, 29 dossiers exclus devant l'absence de données disponibles concernant l'évaluation cognitive).

I. Analyse descriptive

a. Caractéristiques démographiques et antécédents

La population totale comprend 49 femmes (56%) et 38 hommes (44%). Concernant le niveau d'étude, 44% (n=38) des patients ont un niveau supérieur ou égal au baccalauréat

Parmi les antécédents, 16% (n=14) des patients ont un antécédent de trouble neuro-cognitif majeur chez un apparenté du premier degré, et 17% (n=15) un antécédent personnel « d'agression cérébrale » qu'il soit traumatique ou infectieux.

b. Facteurs de risque cardio-vasculaires

L'IMC moyen est de 26,8kg/m² (DS 5,19). Treize patients (15% de la population totale) présentent un antécédent de diabète, et 43 patients souffrent d'hypertension artérielle, soit près d'un patient sur deux. Une dyslipidémie est retrouvée chez 57% des patients (n=50).

c. Consommation de toxiques

Vingt-trois patients (26%) présentent un antécédent de tabagisme actif, 37 patients (soit 43%) une consommation excessive d'alcool, et 3 patients (3%) une consommation de stupéfiants (un patient consomme régulièrement du cannabis, et deux patients présentent un abus d'antalgiques morphiniques).

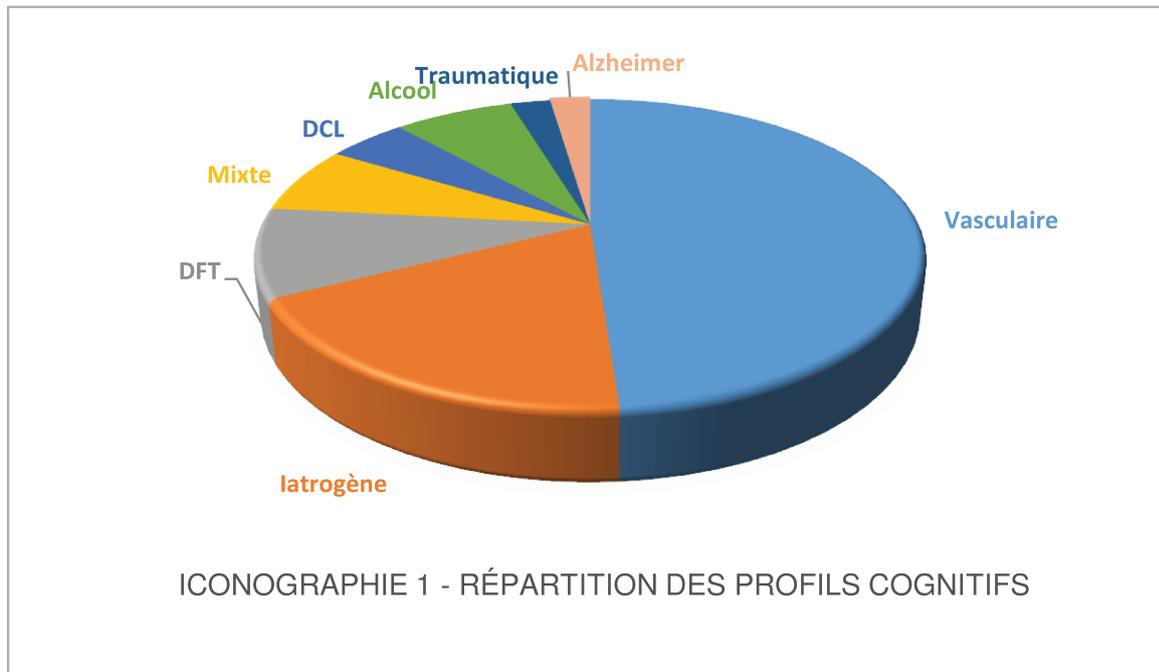
d. Maladie bipolaire

L'âge moyen de diagnostic est de 49 ans (DS 15,18). 69% (n=60) de la population totale étudiée présente un trouble bipolaire de type I, 23% (n=20) un trouble bipolaire de type II, et 5% (n=4) un trouble cyclothymique. Trois patients (3%) présentent un trouble bipolaire non spécifié (deux ont présenté un virage maniaque sous antidépresseurs, et un patient un épisode hypomaniaque sous antidépresseurs).

e. Suivi cognitif

L'âge moyen de la première consultation est d'environ 67 ans (DS 6,55) et l'âge moyen lors de la réalisation du dernier bilan neuropsychologique de 70 ans (DS 6,92). Le diagnostic des troubles cognitifs s'appuie quasiment systématiquement sur l'imagerie de référence, puisque 94% des patients (soit 82 patients) ont bénéficié d'une IRM cérébrale au moins une fois au cours de leur suivi. Concernant les résultats de l'évaluation cognitive, le « profil bipolaire » représente 50% (n=44) des patients. Les autres profils cognitifs sont distribués comme suit : 1% (n=1) des patients présentent un profil « pur » de maladie d'Alzheimer, 24% (n=21) une démence vasculaire, 3% (n=3) une démence mixte (associant maladie d'Alzheimer et démence vasculaire), 2% (n=2) une démence à corps de Lewy, 5% (n=4) une démence fronto-temporale, 3% (n=3) une démence d'origine éthylique, 1% (n=1) des troubles cognitifs d'origine traumatique, et 9% (n=8) des troubles cognitifs d'origine iatrogène. La répartition des profils cognitifs

(hors profil cognitif en lien avec la pathologie bipolaire) est représentée sur l'icône-
graphie 1.



En s'intéressant en détail aux composantes du bilan neuropsychologique, on retrouve en premier plan l'atteinte de trois catégories cognitives : l'atteinte mnésique, touchant 87% des patients (n=76) ; l'atteinte des fonctions exécutives, touchant 84% de la population (n=73) ; et l'atteinte des fonctions attentionnelles touchant 75% des patients (n=65). Par ailleurs, 32% de la population (n=28) présente une dysfonction frontale, 22% (n=19) des troubles praxiques, 22% (n=19) une atteinte des gnosies et 14% (n=12) des troubles du langage.

f. Thérapeutiques psychotropes

Les thérapeutiques les plus retrouvées dans l'ordonnance des patients sont les anxiolytiques, prescrits chez 77 patients (88%), et les antidépresseurs chez 74 patients (85%).

Les thymo-régulateurs représentent une grande part des prescriptions de psychotropes. En effet, 70% des patients (n=61) ont bénéficié d'un traitement anti-épileptique dans le cadre de la maladie bipolaire, 70% (n=61) d'un traitement par antipsychotique, et 34% (n=30) un traitement par lithium. Concernant le traitement des troubles cognitifs majeurs, 6 patients (7%) ont reçu un traitement anticholinestérasique, et 2 patients (2%) un traitement par mémantine (un patient diagnostiqué d'une maladie d'Alzheimer, un patient d'une démence mixte, un patient d'une démence à corps de Lewy et 3 patients d'une démence vasculaire). Enfin, l'ordonnance de 75 patients comprend au moins un traitement anticholinergique, soit 86% de la population étudiée.

II. Comparaison groupe « bipolaire » et groupe « trouble neurocognitif majeur »

La groupe contrôle, c'est-à-dire dont le profil cognitif retenu n'est en lien qu'avec la pathologie bipolaire, représente 50% de la population étudiée, soit 44 patients. Nous avons comparé ce groupe aux patients présentant un trouble neurocognitif majeur.

Les deux populations ne diffèrent pas sur les données épidémiologiques (sexe, niveau d'étude). Le suivi cognitif n'est pas significativement différent pour les deux groupes, que cela soit sur l'âge de premier bilan neuropsychologique, et la durée totale de suivi.

En revanche, concernant les résultats du premier bilan neuropsychologique, on retrouve une différence significative entre les deux groupes concernant la présence de troubles des fonctions exécutives (73% (n=32) pour le groupe « bipolaire », contre 95% (n=41) pour le groupe « trouble neurocognitif majeur », $p=0,001$) et la présence d'une dysfonction frontale (20% (n=9) pour le groupe « bipolaire », contre 44% (n=19) pour le groupe « trouble neurocognitif majeur », $p=0,01$). Enfin, on retrouve plus de troubles praxiques dans le groupe « trouble neurocognitif majeur » comparativement

BEST Simon

au groupe « bipolaire », sans que cette tendance ne soit statistiquement significative. L'altération des autres catégories cognitives n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'ensemble des autres données recueillies : antécédent familiaux de trouble neurocognitif majeur ou « d'agression cérébrale », facteurs de risque cardiovasculaires, caractéristiques de la maladie bipolaire, prescription de psychotropes... L'ensemble de ces données est rapporté dans le tableau 1.

	"Bipolaire" (n=44)	TNC majeur (n=43)	P
Données épidémiologiques			
Sexe féminin	57% (n=25)	56% (n=24)	0,92
Niveau d'étude > 10 ans	51% (n=25)	49% (n=24)	0,92
Suivi cognitif			
Age de début de suivi cognitif	66.89 +/- 7.05	66.6 +/- 6.07	0,74
Durée de suivi cognitif	3.03 +/- 3	2.88 +/- 3.88	0,35
Bilan neuropsychologique initial			
Troubles mnésiques	82% (n=36)	93% (n=40)	0,12
Troubles attentionnels	77% (n=34)	72% (n=31)	0,59
Troubles praxiques	14% (n=6)	30% (n=13)	0,06
Trouble du langage	9% (n=4)	19% (n=8)	0,2
Trouble dysexécutif	73% (n=32)	95% (n=41)	0,001
Troubles gnosisques	20% (n=9)	23% (n=10)	0,75
Dysfonction frontale	20% (n=9)	44% (n=19)	0,01
ATCD familial de trouble neurocognitif	11% (n=5)	21% (n=9)	0,23
ATCD « d'agression cérébrale »	16% (n=7)	19% (n=8)	0,74
Facteurs de risque cardiovasculaire			
IMC	26.87 +/- 4.52	26.72 +/- 5.83	0,72
Tabagisme actif	18% (n=8)	35% (n=15)	0,07
Diabète	14% (n=6)	16% (n=7)	0,73
Hypertension artérielle	48% (n=21)	51% (n=22)	0,75
Dyslipidémie	59% (n=26)	56% (n=24)	0,76
Consommation d'alcool	41% (n=18)	44% (n=19)	0,58
Consommation de stupéfiant	5% (n=2)	2% (n=1)	1
Maladie bipolaire			
Type de bipolarité			0,34
Type 1	70% (n=31)	67% (n=29)	
Type 2	18% (n=8)	28% (n=12)	
Cyclothymie	5% (n=2)	5% (n=2)	
Type indéterminé	7% (n=3)	0% (n=0)	
Age de diagnostic de la maladie bipolaire	47.49 +/- 15.83	50.16 +/- 14.57	0,39
ATCD d'épisode maniaque	77% (n=34)	70% (n=30)	0,43
Thérapeutiques			
Traitement antipsychotique	68% (n=30)	72% (n=31)	0,69
Traitement par lithium	32% (n=14)	37% (n=16)	0,58
Traitement antidépresseur	93% (n=41)	77% (n=33)	0,69
Traitement anxiolytique	86% (n=38)	91% (n=39)	0,57
Traitement antiépileptique	68% (n=30)	72% (n=31)	0,69
Traitement anticholinergique	84% (n=37)	88% (n=38)	0,56

Tableau 1 – Comparaison groupe « bipolaire » et groupe « trouble neurocognitif majeur

III. Analyse en sous-groupe

a. Comparaison groupe « profil bipolaire » et groupe « profil évolutif »

Dans notre population, 8 patients (9%), dont le profil cognitif initial est uniquement mis en lien avec la pathologie bipolaire, ont évolué vers un trouble neurocognitif majeur au cours du suivi. Trois patients ont évolué vers une démence vasculaire, deux patients vers une démence mixte, un patient vers une démence fronto-temporale, un patient vers une démence secondaire à des traumatismes crâniens, et un patient vers une démence d'origine iatrogène (liée aux médicaments psychotropes). L'âge moyen du premier bilan neuropsychologique chez ces patients est de 68 ans (DS 6,2), et l'âge moyen de modification du profil cognitif de 75 ans (DS 7,01).

Il n'y a pas eu d'analyse statistique comparative par rapport au reste de la population, au vu des faibles effectifs du sous-groupe. On retrouve néanmoins une proportion importante de dysfonction frontale lors du premier bilan neuropsychologique, touchant 75% (n= 6) des patients dont le profil cognitif a évolué au cours du suivi, contre 20% (n=9) des patients bipolaires non évolutifs, ainsi qu'une atteinte systématique des fonctions exécutives (100% (n=8), contre 82% (n=35)). Par ailleurs la durée de suivi cognitif était en moyenne de 3 ans (DS 3) pour les patients de « profil bipolaire », contre 7.5 ans (DS 4.69) pour les patients évolutifs.

On retrouve dans ce groupe une proportion importante de patients ayant un antécédent de traumatisme crânien ou d'infection du système nerveux central (38% (n=3) pour le groupe « profil évolutif », contre 16% (n=7) pour le groupe « profil bipolaire »).

Enfin, concernant la prescription de psychotropes, 62% (n=5) des patients du groupe « profil évolutif » ont bénéficié d'une prescription de lithium, contre 32% (n=14) pour le groupe « profil bipolaire ».

b. Comparaison groupe « profil bipolaire » et groupe « trouble neurodégénératif »

Dans notre population, 10 patients ont un diagnostic de trouble neurocognitif majeur d'origine neurodégénérative, c'est-à-dire une maladie d'Alzheimer (1%, n=1), une démence mixte (3%, n=3), une démence à corps de Lewy (2%, n=2), ou une démence fronto-temporale (5%, n=4).

On retrouve une proportion importante d'antécédent « d'agression cérébrale » touchant 30% (n=3) du groupe « trouble neurodégénératif », contre 16% (n=7) du groupe « profil bipolaire ».

La durée de suivi cognitif est de 5.3 ans (DS 5.52) dans le groupe « trouble neurodégénératif », contre 3 ans (DS 3) dans le groupe « profil bipolaire ».

Concernant les résultats de l'évaluation neuropsychologique, on retrouve une proportion importante de dysfonction frontale, concernant 90% (n=9) du groupe « trouble neurodégénératif », contre 20% (n=9) des patients ayant un « profil bipolaire ». On retrouve systématiquement une dysfonction exécutive (100% (n=10) dans le groupe « trouble neurodégénératif », contre 73% (n=32) du groupe « profil bipolaire », ainsi qu'une importante proportion de troubles praxiques (60% (n=6) contre 14% (n=6)).

Enfin, la prescription de lithium concernait 60% (n=6) des patients du groupe « trouble neurodégénératif », contre 32% (n=14) du groupe « profil bipolaire ».

Aucune analyse statistique n'a été réalisée devant les faibles effectifs.

Discussion

I. Analyse descriptive

a. Niveau d'étude

Le niveau éducatif de notre population est élevé, puisque près d'un patient sur deux dispose d'un niveau supérieur ou égal au baccalauréat. Cela est supérieur à la moyenne nationale de bacheliers pour la génération étudiée, évaluée entre 20 et 30% d'après un recensement de l'INSEE (59). Ces données sont concordantes avec plusieurs études, retrouvant une association entre la maladie bipolaire et la réussite scolaire (60) (61). Cette interprétation est à pondérer car la très grande majorité de notre population est constituée de patients suivis au CMRR du CHRU de Lille, et les patients dont le niveau socio-économique est élevé sont adressés plus fréquemment vers les centres de référence.

b. Antécédent « d'agression cérébrale »

On retrouvait un antécédent de traumatisme crânien grave chez 10 patients, et d'infection cérébrale grave chez 5 patients, soit 17%. L'association entre l'antécédent de traumatisme crânien et la maladie bipolaire est déjà décrite dans plusieurs études (62) (63). Dans une revue de la littérature, Van Reekum et al. (64) estime ainsi qu'un trouble bipolaire survient chez 4,2% des patients victimes de traumatisme crâniens, soit près de 3 fois plus qu'en population générale. Deux hypothèses se confrontent. La première affirme que cette association est liée aux comportements à risque des patients souffrant de maladie bipolaire, et donc au sur-risque de traumatisme crânien, ce qui constituerait un biais d'interprétation. Cependant, la temporalité des événements de soutien pas cette hypothèse, puisque 12 des 15 patients de notre étude ont présenté cet antécédent « d'agression cérébrale » dans l'enfance, et une patiente a développé une

maladie bipolaire dans les suites immédiates d'un traumatisme crânien. Ces données concordent avec la deuxième hypothèse, soutenant que les lésions cérébrales d'origine traumatique, et notamment les lésions temporales sous corticales et limbiques, pourrait participer à la genèse du trouble bipolaire (64) (65).

c. Facteurs de risque cardio-vasculaires

Les patients présentent un surpoids (IMC moyen= 27,8 kg/m²). Par ailleurs, 49% des patients présentent une hypertension artérielle, 57% une dyslipidémie. De nombreuses études confortent ces données (66) (67), retrouvant un syndrome métabolique chez 37,3% des patients souffrant de maladie bipolaire. Les hypothèses avancées sont nombreuses.

Premièrement, les patients bipolaires présenteraient une moins bonne hygiène de vie, associant tabagisme (26% de notre population), consommation excessive d'alcool (43% de notre population), mauvaise hygiène alimentaire, mauvaise hygiène de sommeil et d'activité physique, ce qui est une donnée commune chez tous les patients présentant une pathologie psychiatrique (68).

Deuxièmement, des études suggèrent que la proportion de patients souffrant de maladies psychiatriques recevant des soins médicaux optimaux est réduite (69), ce qui pourrait contribuer au développement d'un syndrome métabolique.

Troisièmement, des études récentes mettent en évidence une vulnérabilité génétique commune entre maladies psychiatriques et pathologies cardiovasculaires. En effet, des études d'associations pangénomiques récentes ont révélé l'existence de 24 gènes pléiotropiques, notamment CACNA1D (encodant une sous unité d'un canal calcium-dépendant), FTO (encodant une protéine impliquée dans la constitution de masse grasse), BDNF (encodant un facteur neurotrophique), POMC (encodant la pro-opio-

melanocortine) et IGF1 (encodant le facteur de croissance insuline-like), suggérant des voies communes entre la production d'hormones corticotropes, la signalisation axonale, la signalisation dopaminergique et sérotoninergique, le rythme circadien et la signalisation leptine-dépendante impliquée dans la régulation de la dépense énergétique et de la prise alimentaire (70) (71).

Enfin, les thérapeutiques utilisées pour le traitement de la maladie bipolaire ont un effet sur le risque cardiovasculaire. Une étude récente montre que les patients bipolaires bénéficiant d'un traitement antipsychotique présentaient un sur-risque de 1,72 de développer un syndrome métabolique, ainsi qu'un sur-risque d'accident vasculaire cérébral, comparativement aux patients naïfs de tout traitement antipsychotique (72) (73). Ces chiffres sont concordants avec notre étude, puisque 70% des patients ont reçu un traitement antipsychotique dans le cadre du traitement de la maladie bipolaire.

d. Maladie bipolaire

L'âge de début de la maladie bipolaire est d'environ 48 ans dans notre population, ce qui est élevé. En effet, les études épidémiologiques récentes évaluent l'âge moyen d'apparition de la maladie vers 20-25, en faisant classiquement une maladie du sujet jeune (2). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette différence.

La première réside dans le caractère rétrospectif de notre étude, et dans le fait que les dossiers sont inclus d'après les bases de données des centres mémoire, et non d'après les centres de psychiatrie où sont suivis les patients. Cela constitue probablement un biais dans l'évaluation de l'âge de début de la maladie bipolaire, recueilli auprès du patient lors de la première consultation au centre mémoire, et donc moins précis.

La deuxième explication réside dans le fait que cet âge de début de la maladie puisse avoir été confondu avec l'âge de début de suivi psychiatrique, pondérant à la hausse l'âge du diagnostic. En effet, de nombreuses études montrent un délai important entre le début des manifestations de la maladie bipolaire et le premier contact avec un professionnel de santé, pouvant atteindre plus de 5 ans (74). De même, après ce premier contact, 69% des patients auraient un diagnostic erroné, majoritairement celui de « dépression unipolaire », le retard diagnostique s'élevant ainsi à 10 ans chez près de 35% des patients (74). En outre, la grande fréquence d'épisodes atypiques, mixtes ou évoquant un autre tableau psychiatrique (confusion, altération cognitive sévère) s'ajoute à la complexité du problème (8 % des premières manifestations d'une bipolarité tardive se ferait ainsi par un tableau mixte) (75).

Une autre hypothèse, celle de « l'extinction » de la maladie, pourrait expliquer cet âge élevé de diagnostic. En effet, certaines études révèlent un déclin de la maladie après 40 ans dans les formes de survenue précoce. D'autres études montrent également que le risque de récurrence d'épisodes psychiatriques aurait tendance à augmenter avec l'âge du premier épisode (50 % des récurrences ont lieu dans les 24 mois si le début se fait entre 25 et 35 ans, mais 82 % si le début se fait après 45 ans, avec un risque plus important d'évolution vers la chronicité) (76). Ces données soutiennent la théorie du « kindling » (embrasement), qui ferait ainsi l'hypothèse d'un délai long entre les deux premiers épisodes et une tendance à récidiver plus facilement après le deuxième épisode du fait d'une instabilité auto-induite (77). L'extinction des formes précoces de bipolarité, ainsi que l'embrasement des formes tardives contribueraient ainsi à une sur-représentation des formes « tardives » de bipolarité parmi notre population, qui bénéficieraient d'un suivi plus important, notamment sur le plan cognitif.

BEST Simon

Ces données sont donc en faveur d'une grande hétérogénéité dans l'âge de début du trouble bipolaire qui peut se déclarer dès la puberté et jusqu'à un âge avancé.

Enfin, plusieurs études semblent laisser penser qu'une déclaration tardive de la bipolarité augmenterait le risque de trouble neurocognitif mineur et majeur (78) (79), majorant leur probabilité d'être orientés vers les centres mémoire.

e. Profil cognitif

Les résultats du bilan neuropsychologique sont concordants avec la littérature, dominés par les troubles mnésiques, le syndrome dysexécutif et l'altération des capacités attentionnelles (12) (13) (14).

La prédominance de la démence vasculaire est cohérente avec notre population, présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires.

En revanche, un seul diagnostic de maladie d'Alzheimer a été porté, et seulement trois diagnostics de démence mixte. De nombreuses études décrivent une association entre la présence d'une pathologie psychiatrique et la maladie d'Alzheimer (17) (20) (50), et notamment entre la dépression et la maladie d'Alzheimer (19) (80) (81) (82). La dépression entraînerait des altérations structurales au niveau de l'hippocampe par le biais des hormones glucocorticoïdes (82), et abaisserait le seuil de réserve cognitive, aboutissant à l'expression plus précoce de la maladie d'Alzheimer.

Cette association n'est cependant pas aussi claire concernant les troubles bipolaires, reposant en partie sur l'extrapolation de ce modèle neurobiologique des patients dépressifs (83) (84). Quelques études retrouvent un sur-risque de maladie d'Alzheimer chez les patients bipolaires, mais par comparaison à des patients souffrant d'autres pathologies psychiatriques ou somatiques (20) (50). Cependant, la présence d'un sur-

risque de maladie d'Alzheimer chez des patients bipolaires en comparaison à des patients souffrant de diabète est un résultat solide, l'antécédent de diabète étant un facteur de risque reconnu de maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, Nunes et al. ont réalisé chez 118 patients bipolaires euthymique une évaluation cognitive, aboutissant au diagnostic de maladie d'Alzheimer chez 19 patients (16%) parmi les 23 patients (19%) répondant aux critères de démence (23). Cependant, le diagnostic reposait uniquement sur des scores cliniques (CAMDEX et IQCODE), sans recherche des biomarqueurs du LCS, ni mention de l'imagerie cérébrale. Par ailleurs, dans le groupe de patients répondant aux critères de démence, les patients étaient uniquement répartis entre démence d'Alzheimer et démence vasculaire, ce qui a pu surestimer le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Enfin, la certitude diagnostique de maladie d'Alzheimer est d'autant plus relative que la bipolarité peut s'associer à des troubles de mémoire épisodiques, souvent importants (85).

L'absence de diagnostic de maladie d'Alzheimer dans notre étude n'en reste pas moins surprenant au vu de la littérature.

Enfin, le diagnostic de démence fronto-temporale a été porté pour 4 patients dans notre étude. La présence d'une dysfonction frontale dans l'état maniaque ou mixte rend difficile le diagnostic lors de l'apparition de troubles cognitifs chez un patient suivi pour une bipolarité. Les données de l'imagerie, non reprises dans notre étude, peuvent aider au diagnostic, en cas d'atrophie focale prédominant dans les régions antérieures, ou d'hypométabolisme des régions fronto-temporales (24).

f. Thérapeutiques psychotropes

On retrouve une proportion de patients ayant bénéficié d'un traitement par lithium relativement faible (34%). L'existence d'effets indésirables non négligeables du lithium pourrait expliquer une relative sous prescription (86). Par ailleurs, la proportion importante de patients présentant une consommation excessive d'alcool dans notre étude (43%, n= 37) pourrait expliquer ce résultat, des études suggérant une possible diminution de l'efficacité du lithium en cas d'abus de substances, notamment d'alcool (86) (87).

En revanche, 86% (n=75) des patients recevaient au moins un traitement anticholinergique, reconnus pour avoir un impact négatif à court et long terme sur les fonctions cognitives des patients âgés (88) (89). L'un des axes d'amélioration est donc la détection et l'éviction des traitements anticholinergiques parmi les patients souffrant de maladie bipolaire.

II. Analyses comparatives

a. Profil cognitif

La comparaison des deux groupes de l'étude fait apparaître une différence concernant la présence d'une dysfonction frontale lors du premier bilan neuropsychologique, significativement plus fréquente dans le groupe de patients souffrant d'un trouble neurocognitif majeur. Une proportion importante de patients dont le profil cognitif a évolué au cours du suivi présentait également une dysfonction frontale. Cette différence ne peut être expliquée par le diagnostic de démence fronto-temporale, associée classiquement à des manifestations frontales, et diagnostiquée chez seulement 5 patients dans notre étude.

Des données de la littérature font état d'une dérégulation de certains gènes impliqués dans la migration neuronale, notamment dans la partie préfrontale du cerveau, et qui serait plus spécifiquement associée à des déficits frontaux chez les patients bipolaires (90). Selon ces données, la présence d'une dysfonction frontale ne devrait donc pas différer, que les patients bipolaires soit diagnostiqués d'un trouble neurocognitif majeur ou non.

Une hypothèse serait l'existence d'une démence bipolaire, trouble neurocognitif majeur spécifique de l'évolution de la pathologie bipolaire, déjà décrit par plusieurs auteurs (24) (84), connue anciennement sous le nom de « démence vésanique ». Le phénotype des patients se distinguerait clairement des autres formes de troubles neurocognitifs majeurs et se caractériserait par des déficits cognitifs propres au trouble bipolaire en phase euthymique mais accentués (syndrome dysexécutif, perturbations de la mémoire épisodique verbale de type sous cortical), des déficits cognitifs spécifiques à la démence bipolaire (altération des capacités conceptuelles, perturbation des fonctions visuospatiales et visuoconstructives, déficit de la mémoire visuelle), et des signes frontaux et comportementaux, cependant moins sévères que dans la démence fronto-temporale. Dans notre étude, la présence d'une dysfonction exécutive significativement différente entre nos deux groupes étudiés pourrait corroborer cette hypothèse.

Evidemment, la sévérité du profil cognitif des patients présentant un TNCM pourrait être expliquée par l'accumulation des troubles cognitifs liés à la bipolarité et d'une pathologie surajoutée. Néanmoins, parmi les patients ayant un « profil bipolaire » initial et ayant évolué vers un TNCM, nous retrouvons une dysfonction exécutive et frontale importante lors de la première évaluation cognitive. Bien qu'il ne s'agisse que d'une

analyse en sous-groupe, et que les effectifs ne permettent pas de confirmer statistiquement cette tendance, ces données suggèrent la présence de ces troubles dès le début du suivi, et souligne l'intérêt d'un suivi cognitif plus rapproché pour les patients bipolaires ayant, lors de la première évaluation cognitive, une dysfonction frontale ou une dysfonction exécutive importante.

Toujours selon Lebert et al. (24), le diagnostic de la démence bipolaire pourrait s'appuyer sur l'imagerie : l'IRM montrerait une atrophie diffuse à l'imagerie morphologique, sans atrophie temporale interne, et l'imagerie fonctionnelle montrerait une hypofixation fronto-temporale bilatérale constante et sévère. Le déclin cognitif de la démence bipolaire serait par ailleurs d'évolution lente comparativement aux autres formes de démence.

Cependant notre étude manque de données comparatives concernant l'imagerie et la vitesse d'évolution des troubles cognitifs.

Le design de notre étude, dont les données ont été recueillies de manière rétrospective, ainsi que l'hétérogénéité des profils cognitifs diagnostiqués, ne nous ont pas permis de mettre en évidence de différence significative concernant le reste des données d'intérêt.

Ces données suggèrent l'intérêt d'un suivi cognitif plus rapproché pour les patients bipolaires ayant, lors de la première évaluation cognitive, une dysfonction frontale, des troubles praxiques ou une dysfonction exécutive importante.

b. Maladie bipolaire

L'âge de diagnostic de la maladie bipolaire ne différait pas entre les groupes « profil bipolaire » et « trouble neurocognitif majeur ».

Les données de la littérature divergent à ce sujet.

En effet, plusieurs études semblent laisser penser qu'une déclaration tardive de la maladie augmenterait le risque de trouble neurocognitif majeur (91) (92). Ce trouble neurocognitif surviendrait alors plus précocement que dans la population générale, avec une atteinte plus importante de la flexibilité mentale (93), ou du langage (78), et serait indépendant de la survenue de facteurs de risques cardiovasculaires avec l'âge (93).

Pour d'autres auteurs, en revanche, la précocité de la survenue de la maladie bipolaire serait associée à une majoration du risque de trouble neurocognitif (94), principalement en raison de l'accumulation d'épisodes thymiques, et notamment dépressifs (50) (51) (52) .

c. Thérapeutiques psychotropes

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant la prescription de lithium entre les groupes « bipolaire » et « trouble neurocognitif majeur ». On remarque également une prescription de lithium plus importante pour les patients dont le profil cognitif a évolué, ainsi que pour le groupe « trouble neurodégénératif ». Bien que ces données ne soient retrouvées que dans les analyses en sous-groupe, elles semblent être en contradiction avec la littérature, soutenant l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur du lithium (23) (54) (55) (58). En effet, ce thymo-régulateur agirait sur la cascade amyloïde en inhibant la tau-phosphorylation et la production du peptide β - amyloïde. Il aurait aussi un effet neuroprotecteur en augmentant l'expression de gènes anti-apoptotiques, en inhibant le stress oxydatif cellulaire, en activant la synthèse du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (95). Des données supplémentaires de

neuro-imagerie semble confirmer cet effet neurotrophique, l'exposition au lithium semblant être associé à une meilleure trophicité hippocampique (56). Le mode d'action du lithium pourrait ainsi constituer un des arguments en faveur d'un lien entre trouble bipolaire et maladie d'Alzheimer et pourrait ainsi ralentir la progression de trouble neurocognitif mineur vers la démence d'Alzheimer (95). Notre étude ne semble pas soutenir ces résultats, probablement par manque de puissance, et par sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, aucune différence n'est retrouvée entre les deux groupes de notre étude concernant la prescription d'anti-épileptique et d'antipsychotique. Cela soutiendrait les résultats de la littérature, ne retrouvant pas d'effet neuro-protecteur de ces différentes thérapeutiques (58).

d. Antécédent « d'agression cérébrale »

Une proportion importante du sous-groupe de patients bipolaires ayant évolué vers un trouble neurocognitif majeur présentait un antécédent « d'agression cérébrale », principalement de traumatisme crânien. L'analyse des patients souffrant d'une pathologie neurodégénérative retrouve des données similaires.

Des études suggèrent un lien entre antécédent de traumatisme crânien et développement d'un trouble neurocognitif majeur, et notamment d'une maladie d'Alzheimer (96). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant cette association chez les patients souffrant de maladie bipolaire et d'un TNCM. La recherche d'un tel antécédent pourrait donc être intéressante lors de toute première évaluation cognitive des patients bipolaires.

BEST Simon

Ces résultats sont à interpréter avec prudence, car présents uniquement dans les analyses en sous-groupes. Ils pourraient donc être le seul fait du hasard au regard de nos effectifs.

e. Forces de l'étude

Notre travail se démarque par son sujet, car, à notre connaissance, peu d'études se sont intéressées aux facteurs associés aux troubles neurocognitifs majeurs chez les patients bipolaires.

Notre étude reprend les données de 87 patients bipolaires suivis en centre mémoire dans le cadre de troubles cognitifs. Cet effectif est comparable à de nombreux travaux retrouvés dans la littérature.

L'évaluation cognitive est par ailleurs complète, comprenant une évaluation clinique, un bilan neuropsychologique et une imagerie cérébrale. Bien que les données d'imagerie ne soient pas reprises dans notre étude, 94% des patients ont bénéficié de l'imagerie de référence, à savoir l'IRM. Par ailleurs, l'évaluation neuropsychologique dans de nombreuses études se base sur des sous tests cognitifs, ce qui nous a paru incomplet au regard de la complexité de la cognition chez les patients bipolaires. Les patients de notre étude ont bénéficié, quant à eux, d'une évaluation multidisciplinaire de leurs fonctions cognitives, à la fois par l'analyse neuropsychologique, mais également par le clinicien.

f. Faiblesses de l'étude

Du fait de son caractère rétrospectif, notre étude n'a pu reprendre certaines données d'intérêt, notamment concernant le nombre d'épisodes dépressifs ou d'épisodes maniaques, connus pour être des facteurs grevant le pronostic cognitif.

Par ailleurs, les dossiers sont recueillis parmi les bases de données des centres mémoires et non des centres de psychiatriques, pondérant probablement à la baisse le nombre de patients inclus.

Le profil cognitif de nos patients se base sur les conclusions multidisciplinaires de l'évaluation neuropsychologique. Cependant, les sous catégories cognitives n'ont pas été analysées, notamment les différentes composantes mnésiques, inégalement touchées dans la maladie bipolaire, ou les fonctions visuo-constructives, très souvent rattachées aux praxies dans notre étude. L'évaluation de ces sous catégories serait évidemment intéressante pour préciser un éventuel profil cognitif de patients bipolaires à risque d'évolution vers un TNCM.

Concernant le suivi cognitif, notre étude manque possiblement de puissance, car près d'un patient sur trois n'a bénéficié que d'une seule évaluation neuropsychologique. Ceci est à l'origine d'un possible sous diagnostic de trouble neurocognitif majeur. Une étude prospective, avec une réévaluation neuropsychologique systématique de tous les patients, serait intéressante pour évaluer la trajectoire des troubles cognitifs, notamment chez les patients ayant un « profil bipolaire » initial.

Conclusion

Peu d'études se sont intéressées aux facteurs associés aux troubles neurocognitifs majeurs chez les patients bipolaires. Notre travail, basé sur l'analyse de 87 patients bipolaires de plus de 60 ans suivis pour des troubles cognitifs, ne retrouve pas de facteur de risque associé au développement de troubles neurocognitif majeurs. Les patients bipolaires bénéficiant moins fréquemment d'un suivi cognitif, et leur évaluation restant difficile, il paraît important de définir des critères « d'alerte » orientant le clinicien vers un suivi cognitif plus systématique ou plus régulier. Nos données suggèrent ainsi l'intérêt d'un suivi rapproché des patients bipolaires présentant un âge de diagnostic tardif de maladie bipolaire, un antécédent de traumatisme crânien, une dysfonction frontale ou exécutive au diagnostic, permettant un dépistage précoce de trouble neurocognitif majeur. Ces données méritent malgré tout d'être confirmées par de nouvelles études prospectives.

Références Bibliographiques

1. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar 7;68(3):241–51.
2. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2009 Dec 1;167(10):793–5.
3. Boyer P, Crocq M, Guelfi J, Pul C, Pull-Erpelding M. Mini DSM5 critères diagnostiques. American Psychiatric Association. Paris: Elsevier Masson; 2016.
4. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*. 1998 Nov;4(11):1241–3.
5. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1997 Mar;170:205–28.
6. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. 2010 Feb;12(1):1–9.
7. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2009 Feb;60(2):147–56.
8. Stone K. Mania in the elderly. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1989 Aug;155:220–4.
9. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004 Jun 1;6(3):224–32.
10. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001 Jun 1;3(3):106–50.
11. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006 Apr;8(2):103–16.
12. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):17–26.
13. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008 Jun;38(6):771–85.
14. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Apr;180:313–9.
15. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2002 Dec 1;72(3):209–26.
16. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, et al. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):736–8.

BEST Simon

17. Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Sep;100(3):176–85.
18. Cooper B, Holmes C. Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-based case-control study. *Age Ageing.* 1998 Mar;27(2):181–8.
19. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2013 Mar;202(3):177–86.
20. 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.* 2003 Feb;73(3):261–9.
21. Zilkens RR, Bruce DG, Duke J, Spilbury K, Semmens JB. Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late- life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(7):681–93.
22. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds Iii CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009 Nov;11(7):744–52.
23. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer’s disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2007 Apr;190:359–60.
24. Lebert F, Lys H, Haëm E, Pasquier F. [Dementia following bipolar disorder]. *L’Encephale.* 2008 Dec;34(6):606–10.
25. Menecier P, Rouaud O, Arezes C, Nasr D, Menecier-Ossia L, Charvet-Blanc A, et al. Troubles bipolaires et démence : association fortuite ou filiation ? *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2007 Mar 1;5(1):23–34.
26. 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.* 2008 Apr;107(1–3):307–15.
27. 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.* 2010 Jan 10;626(1):87–96.
28. Zubieta JK, Huguelet P, Lajiness-O’Neill R, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 2001 10;102(1):9–20.
29. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007 Oct 15;62(8):910–6.
30. 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.* 2004 Dec;75(12):1662–6.
31. Osuji IJ, Cullum CM. Cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2005 Jun;28(2):427–41.

BEST Simon

32. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010 Aug;12(5):557–67.
33. Schouws SNTM, Stek ML, Comijs HC, Beekman ATF. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord*. 2010 Sep;125(1–3):330–5.
34. Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):319–21.
35. Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *Am J Psychiatry*. 2013 Jan;170(1):23–30.
36. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jan;55(1):41–6.
37. Kvitland LR, Melle I, Aminoff SR, Demmo C, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. Continued cannabis use at one year follow up is associated with elevated mood and lower global functioning in bipolar I disorder. *BMC Psychiatry*. 2015 Feb 5;15:11.
38. Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Nov;170(3):225–34.
39. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009 Nov;70(11):1588–97.
40. Akaho R. The effects of antiepileptic drugs on cognition in normal volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1996 Apr;50(2):61–9.
41. Trimble MR, Thompson PJ. Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia*. 1983;24 Suppl 1:S55-63.
42. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Amann B, Balanzá-Martínez V, del Mar Bonnín C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. 2011 Dec;52(6):613–22.
43. Hammonds MD, Shim SS. Effects of 4-week treatment with lithium and olanzapine on levels of brain-derived neurotrophic factor, B-cell CLL/lymphoma 2 and phosphorylated cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein in the sub-regions of the hippocampus. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 Aug;105(2):113–9.
44. Lopes R, Fernandes L. Bipolar disorder: clinical perspectives and implications with cognitive dysfunction and dementia. *Depress Res Treat*. 2012;2012:275957.
45. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán 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*. 2008 Oct;32(8):1426–38.
46. Interventions psychothérapeutiques et psychosociales et endophénotypes dans les troubles bipolaires - EM | consulte [Internet]. [cited 2019 Apr 25]. Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/778927>

BEST Simon

47. Aprahamian I, Nunes PV, Forlenza OV. Cognitive impairment and dementia in late-life bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Jan;26(1):120–3.
48. 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*. 2012 Jun;139(1):98–101.
49. Masouy A, Chopard G, Vandel P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, et al. Bipolar disorder and dementia: where is the link? *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. 2011 Mar;11(1):60–7.
50. 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*. 2004 Dec;75(12):1662–6.
51. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Apr 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534552>
52. Torrent C, Martinez-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*. 2012 Jul;73(7):e899-905.
53. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2017 Apr;25(4):357–62.
54. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Nov;65(11):1331–5.
55. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*. 2009 Jun;11(Suppl 2):92–109.
56. van Erp TGM, Thompson PM, Kieseppä T, Bearden CE, Marino AC, Hoftman GD, et al. Hippocampal Morphology in Lithium and Non-Lithium-Treated Bipolar I Disorder Patients, Non-Bipolar Co-Twins, and Control Twins. *Hum Brain Mapp*. 2012 Mar;33(3):501–10.
57. Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, et al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Dec;195(3):357–67.
58. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010 Feb;12(1):87–94.
59. Balan D, Join-Lambert E, Pape C. Les diplômes des Français. INSEE Première. 1994 Mar; Available from: <https://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/10227/1/ip305.pdf>
60. MacCabe JH, Lambe MP, Cnattingius S, Sham PC, David AS, Reichenberg A, et al. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2010 Feb;196(2):109–15.
61. Vreeker A, Boks MPM, Abramovic L, Verkooijen S, van Bergen AH, Hillegers MHJ, et al. High educational performance is a distinctive feature of bipolar disorder; a study on cognition in bipolar disorder, schizophrenia patients, relatives and controls. *Psychol Med*. 2016 Mar;46(4):807–18.

BEST Simon

62. Mortensen PB, Mors O, Frydenberg M, Ewald H. Head injury as a risk factor for bipolar affective disorder. *J Affect Disord.* 2003 Sep 1;76(1):79–83.
63. Wilcox JA, Nasrallah HA. Childhood head trauma and psychosis. *Psychiatry Res.* 1987 Aug;21(4):303–6.
64. van Reekum R, Cohen T, Wong J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(3):316–27.
65. Jorge RE, Robinson RG, Starkstein SE, Arndt SV, Forrester AW, Geisler FH. Secondary mania following traumatic brain injury. *Am J Psychiatry.* 1993 Jun;150(6):916–21.
66. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry.* 2013 Mar;170(3):265–74.
67. Moreira FP, Jansen K, Cardoso T de A, Mondin TC, Magalhães PV da S, Kapczinski F, et al. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *J Psychiatr Res.* 2017;92:119–23.
68. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV, Ulloa M, Copeland PM. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry.* 2015 May;2(5):452–64.
69. Mitchell AJ, Lord O, Malone D. Differences in the prescribing of medication for physical disorders in individuals with v. without mental illness: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2012 Dec;201(6):435–43.
70. Malan-Müller S, Kilian S, van den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L, et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016 Jan;170(1):1–17.
71. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017 24;7(1):e1007.
72. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2010 Mar;12(2):116–41.
73. Chen P-H, Tsai S-Y, Pan C-H, Chang C-K, Su S-S, Chen C-C, et al. Mood stabilisers and risk of stroke in bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2018 Oct 8;1–6.
74. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994 Aug;31(4):281–94.
75. 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.* 2004 Nov 1;192(11):796–9.
76. Bougerol T. Évolution et pronostic du trouble bipolaire. *Acanthe Masson;* 1995. p. 59-75.

BEST Simon

77. Gorwood P. [Recurrent depression: episodes neurotoxicity and recurrences prevention]. *L'Encephale*. 2010 Dec;36 Suppl 5:S136-139.
78. 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 Feb;28(2):142–8.
79. 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*. 2006 May;92(1):125–31.
80. 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 J Ment Sci*. 2013 May;202(5):329–35.
81. Thomas P, hazif-thomas C. Particularités médicosociales de la dépression du sujet âgé : le point en 2008. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2008 Dec 1;8:27–33.
82. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):345–57.
83. 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*. 2013 Apr;43(4):801–11.
84. Dorey JM, Estingoy P, Padovan C, Bogey S, Pongan E, Benoit M. Vieillesse et évolution démentielle du trouble bipolaire. *Cah Année Gérontologique*. 2011 Sep 1;3:125–30.
85. 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 Nov;11(7):735–43.
86. Thomas P. Treatment options for acute mania. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2003 Dec;18 Suppl 1:13s–18s.
87. Frye MA, Altshuler LL. Selection of initial treatment for bipolar disorder, manic phase. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1997;25:88–113.
88. Wouters H, Hilmer SN, Gnjjidic D, Van Campen JP, Teichert M, Van Der Meer HG, et al. Long-term exposure to anticholinergic and sedative medications and cognitive and physical function in later life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Jan 21;
89. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225–33.
90. Tabarés-Seisdedos R, Mata I, Escámez T, Vieta E, López-Ilundain JM, Salazar J, et al. Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a Spanish isolate population. *Psychiatr Genet*. 2008 Dec;18(6):313–7.
91. Young RC. Bipolar mood disorders in the elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 1997 Mar;20(1):121–36.

BEST Simon

92. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Risk of dementia and death in community-dwelling older men with bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2016;209(2):121–6.
93. 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.* 2009 Jun;17(6):508–15.
94. Meeks S. Bipolar disorder in the latter half of life: symptom presentation, global functioning and age of onset. *J Affect Disord.* 1999 Mar;52(1–3):161–7.
95. Forlenza OV, de Paula VJ, Machado-Vieira R, Diniz BS, Gattaz WF. Does lithium prevent Alzheimer's disease? *Drugs Aging.* 2012 May 1;29(5):335–42.
96. Li Y, Li Y, Li X, Zhang S, Zhao J, Zhu X, et al. Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. *PloS One.* 2017;12(1):e0169650.

Annexes

I. Annexe 1: DSM IV

a. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
- Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

b. Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I

c. Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie.

Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif.

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament).

Les critères A à D constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

d. Critères diagnostiques d'un épisode mixte

A. Les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception du critère de durée), et cela presque tous les jours pendant au moins une semaine.

B. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou il existe des caractéristiques psychotiques.

C. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie).

NB : Des épisodes d'allure mixte clairement secondaires à un traitement antidépresseur somatique (médicament, électrothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de Trouble bipolaire 1.

e. Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire de type I

A. Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.

B. L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

f. Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire de type II

A. Les critères (A à D) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.

B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.

C. L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une détérioration des activités sociales, du fonctionnement professionnel, ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

g. Critères diagnostiques d'un trouble cyclothymique

A. Existence, pendant au moins 2 ans, de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents et de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif majeur.

NB. : Chez les enfants et les adolescents, la durée doit être d'au moins un an.

B. Durant la période de 2 ans décrite ci-dessus (1 an chez les enfants et les adolescents), le sujet n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans les symptômes décrits au Critère A.

C. Aucun épisode dépressif majeur, épisode maniaque ou mixte n'est survenu au cours des 2 premières années du trouble.

NB. : Après la période initiale de 2 ans (1 an chez les enfants et les adolescents) du trouble cyclothymique, il peut exister des épisodes maniaques ou mixtes (auquel cas les diagnostics de trouble bipolaire I et de trouble cyclothymique peuvent être portés conjointement) ou des épisodes dépressifs majeurs (auquel cas les diagnostics de trouble bipolaire II et de trouble cyclothymique peuvent être portés conjointement).

D. Les symptômes thymiques évoqués au critère A ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizo-affectif et ils ne sont pas surajoutés à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un trouble psychotique non spécifié.

E. Les symptômes thymiques évoqués au critère A ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus ou un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., une hyperthyroïdie).

F. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

h. Trouble bipolaire non spécifié

La catégorie du trouble bipolaire non spécifié regroupe des troubles avec des caractéristiques bipolaires qui ne répondent aux critères d'aucun trouble bipolaire spécifié.

Des exemples en sont :

1. Une alternance très rapide, sur quelques jours, de symptômes maniaques et dépressifs qui atteignent le seuil de critères symptomatiques mais pas les critères de durée minimale d'épisode maniaque, d'épisode hypomaniaque ou d'épisode dépressif majeur.
2. Des épisodes hypomaniaques récurrents sans symptômes dépressifs entre les épisodes.
3. Un épisode maniaque ou mixte surajouté à un trouble délirant, à une schizophrénie résiduelle, ou à un trouble psychotique non spécifié.
4. Des épisodes hypomaniaques, s'accompagnant de symptômes dépressifs chroniques, qui ne sont pas assez fréquents pour remplir les critères diagnostiques de trouble cyclothymique.
5. Une situation au cours de laquelle le clinicien a conclu à l'existence d'un trouble bipolaire mais n'est pas en mesure de déterminer s'il s'agit d'un trouble primaire, ou d'un trouble dû à une affection médicale générale ou induit par une substance.

AUTEUR : Nom : BEST

Prénom : SIMON

Date de Soutenance : Vendredi 07 Juin 2019

Titre de la Thèse : Troubles neurocognitifs majeurs chez les patients bipolaires de plus de 60 ans : description et facteurs associés

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Gériatrie

DES + spécialité : Médecine Interne

Mots-clés : Trouble bipolaire – Trouble neurocognitif majeur

Résumé :

Introduction : Des troubles cognitifs existent dans la maladie bipolaire, persistants en phase euthymique. Le nombre d'épisodes dépressifs ou maniaques, les facteurs de risque cardiovasculaires, certains thymo-régulateurs, ont un rôle dans leur genèse. Un sur-risque de trouble neurocognitif majeur (TNCM) existe dans la maladie bipolaire, notamment trois fois plus élevé de maladie d'Alzheimer. Cependant les facteurs associés aux TNCM dans la maladie bipolaire sont peu étudiés. L'objectif de notre étude est de décrire une population de patients de plus de 60 ans souffrant de maladie bipolaire, ayant une évaluation cognitive, et d'étudier les facteurs associés aux TNCM.

Méthode : Les données démographiques, les antécédents, les comorbidités, le suivi de la maladie bipolaire et les thérapeutiques de patients bipolaires ont été analysés. Deux groupes sont définis, selon que le profil cognitif initial soit imputable à la maladie bipolaire seule (profil bipolaire) ou à un TNCM.

Résultats : 87 patients sont inclus, d'âge moyen lors de la première consultation de 67 ans (DS 6,55). 50% (n=43) présentent un TNCM. Les patients ayant un trouble neurocognitif majeur présentent plus de troubles dysexécutifs (95% (n=41) versus 73% (n=32), p=0,001) et de dysfonction frontale (44% (n=19) versus 20% (n=9), p=0,01) que les patients de profil bipolaire. Une tendance aux mêmes troubles est retrouvée chez les patients au profil bipolaire, mais évoluant secondairement vers un TNCM. Aucun facteur associé ne diffère de manière significative entre les deux groupes.

Conclusion : L'évaluation des fonctions cognitives du patient bipolaire est complexe. Une attention particulière des patients bipolaires présentant notamment une dysfonction frontale ou exécutive au diagnostic pourrait permettre un dépistage précoce de TNCM.

Composition du Jury :

Président : Professeur François PUISIEUX

Asseseurs : Professeur Florence PASQUIER

Professeur Pierre THOMAS

Docteur Florence LEBERT

Directrice de Thèse : Docteur Anne DESPREZ

AUTEUR : Nom : BEST

Prénom : SIMON

Date de Soutenance : Vendredi 07 Juin 2019

Titre de la Thèse : Troubles neurocognitifs majeurs chez les patients bipolaires de plus de 60 ans : description et facteurs associés

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Gériatrie

DES + spécialité : Médecine Interne

Mots-clés : Trouble bipolaire – Trouble neurocognitif majeur

Résumé :

Introduction : Des troubles cognitifs existent dans la maladie bipolaire, persistants en phase euthy-mique. Le nombre d'épisodes dépressifs ou maniaques, les facteurs de risque cardiovasculaires, cer-tains thymo-régulateurs, ont un rôle dans leur genèse. Un sur-risque de trouble neurocognitif majeur (TNCM) existe dans la maladie bipolaire, notamment trois fois plus élevé de maladie d'Alzheimer. Ce-pendant les facteurs associés aux TNCM dans la maladie bipolaire sont peu étudiés. L'objectif de notre étude est de décrire une population de patients de plus de 60 ans souffrant de maladie bipolaire, ayant une évaluation cognitive, et d'étudier les facteurs associés aux TNCM.

Méthode : Les données démographiques, les antécédents, les comorbidités, le suivi de la maladie bi-polaire et les thérapeutiques de patients bipolaires ont été analysés. Deux groupes sont définis, selon que le profil cognitif initial soit imputable à la maladie bipolaire seule (profil bipolaire) ou à un TNCM.

Résultats : 87 patients sont inclus, d'âge moyen lors de la première consultation de 67 ans (DS 6,55). 50% (n=43) présentent un TNCM. Les patients ayant un trouble neurocognitif majeur présentent plus de troubles dysexécutifs (95% (n=41) versus 73% (n=32), p=0,001) et de dysfonction frontale (44% (n=19) versus 20% (n=9), p=0,01) que les patients de profil bipolaire. Une tendance aux mêmes troubles est retrouvée chez les patients au profil bipolaire, mais évoluant secondairement vers un TNCM. Aucun facteur associé ne diffère de manière significative entre les deux groupes.

Conclusion : L'évaluation des fonctions cognitives du patient bipolaire est complexe. Une attention particulière des patients bipolaires présentant notamment une dysfonction frontale ou exécutive au dia-gnostic pourrait permettre un dépistage précoce de TNCM.

Composition du Jury :

Président : Professeur François PUISIEUX

**Assesseurs : Professeur Florence PASQUIER
Professeur Pierre THOMAS
Docteur Florence LEBERT**

Directrice de Thèse : Docteur Anne DESPREZ