

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2023**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Causes de décompensation comportementale lors de déclin  
cognitif probablement lié au trouble bipolaire chez le sujet âgé : une  
expérience en UCC**

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2023 à 15h30  
au Pôle Recherche  
**par Constance DENIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre THOMAS**

**Assesseur :**

**Madame le Docteur Wanda BLERVAQUE**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Florence LEBERT**

---

## **AVERTISSEMENT**

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

## ABREVIATIONS

**AMS** : Atrophie Multisystématisée

**ASP** : Abdomen Sans Préparation

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**DC** : Déclin Cognitif

**DFT** : Dégénérescence lobaire Fronto Temporale

**DSM-5** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 ème édition

**DV** : Démence vasculaire

**EDC** : Episode Dépressif Caractérisé

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**MA** : Maladie d'Alzheimer

**MCL** : Maladie à Corps de Lewy

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PSP** : Paralyse Supranucléaire Progressive

**SD** : Syndrome Démentiel

**SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique

**TB** : Trouble Bipolaire

**TBDP** : Trouble Bipolaire à Début Précoce

**TBDT** : Trouble Bipolaire à Début Tardif

**TDAAH** : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

**TDP** : Trouble Délirant Persistant

**TNCM** : Trouble NeuroCognitif Majeur

**TOC** : Trouble Obsessionnel Compulsif

**TU** : Trouble Unipolaire

**UCC** : Unité Cognitivo Comportementale

# TABLE DES MATIERES

<b>AVERTISSEMENT</b> .....	2
<b>ABREVIATIONS</b> .....	3
<b>RESUME</b> .....	6
<b>INTRODUCTION</b> .....	8
<b>I/ Evolution du trouble bipolaire avec l'âge</b> .....	11
<b>A) Généralités sur le trouble bipolaire chez l'adulte</b> .....	11
a) Définition et épidémiologie .....	11
b) Diagnostic et diagnostics différentiels .....	13
<b>B) Spécificités du trouble bipolaire chez le sujet âgé</b> .....	15
a) Généralités et épidémiologie .....	15
b) Caractéristiques du trouble bipolaire à début précoce .....	18
c) Caractéristiques du trouble bipolaire à début tardif .....	18
<b>II/ Déclin cognitif du sujet âgé ayant un trouble bipolaire</b> .....	19
<b>A) La fragilité cognitive des patients bipolaires</b> .....	19
<b>B) Evolution vers les causes classiques de démence avec l'avancée en âge et liens avec le trouble bipolaire</b> .....	22
a) Maladie d'Alzheimer .....	22
b) Maladie à Corps de Lewy .....	24
c) Démence vasculaire .....	27
d) Dégénérescence lobaire fronto-temporale .....	30
e) Autres causes moins classiques de démences .....	32
<b>C) L'hypothèse de la « démence bipolaire »</b> .....	32
<b>III/ Décompensations comportementales lors de déclin cognitif possiblement lié au trouble bipolaire chez le sujet âgé : analyse rétrospective d'hospitalisations à l'UCC de Bailleul</b> .....	37
<b>A) Introduction</b> .....	37
<b>B) Patients et Méthodes</b> .....	37
a) Description des patients .....	37
b) Méthodes .....	38
<b>C) Résultats</b> .....	41
a) Nombre de patients et nombre de séjours .....	41
b) Présentations cliniques des décompensations comportementales .....	49
c) Etiologies des décompensations .....	50
<b>D) Discussion</b> .....	54
a) Concernant les présentations cliniques des patients à l'admission .....	54

b) Pistes proposées pour expliquer les étiologies retrouvées .....	54
c) Forces de l'étude .....	60
d) Limites de l'étude .....	61
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>

# RESUME

## **Introduction :**

L'évolution d'un trouble bipolaire à un âge avancé peut se faire vers un syndrome démentiel très lentement progressif qui se distingue des autres maladies neurodégénératives type Maladie d'Alzheimer. Ces patients bipolaires âgés peuvent présenter ponctuellement un tableau de décompensation comportementale à type de décompensation maniaque, dépressive ou mixte mais qui est en général d'intensité moindre que chez le sujet jeune. Nous nous sommes interrogés dans cette étude sur les étiologies de ces décompensations.

## **Méthodes :**

Nous avons analysé rétrospectivement 58 séjours consécutifs de décompensations comportementales (versant maniaque, dépressif, mixte ou troubles du sommeil isolés) nécessitant une hospitalisation chez 11 patients ayant un déclin cognitif probablement lié au trouble bipolaire, bilantés en centre mémoire. A chaque hospitalisation, les patients bénéficiaient d'un suivi psychiatrique, gériatrique, neuropsychologique, d'une concertation médicamenteuse, d'un bilan biologique et d'un bilan radiologique standard.

## **Résultats :**

L'âge moyen à la première admission était de 73,5 ans (8,8), le sex ratio était de 8 hommes pour 3 femmes, la durée moyenne de la bipolarité était de 42,6 ans (14,8) pour 8 troubles bipolaires de type I et 3 troubles bipolaires de type II, le MMS moyen

à la première admission était de 23,7/30 (3,4). 6 patients sur 11 avaient été traités par LITHIUM à un moment de leur vie ; 10 sur 11 présentaient des antécédents familiaux de troubles de l'humeur.

Nous avons retenu 4 motifs principaux d'hospitalisations pouvant mimer la décompensation d'un trouble bipolaire sur un plan maniaque (agitation, agressivité, insomnie), dépressif (apathie, anxiété, tristesse de l'humeur, troubles du sommeil) mixte (intrication de symptômes maniaques et dépressifs) ou des troubles du sommeil.

Les étiologies retrouvées aux décompensations comportementales étaient : décompensation de la bipolarité 25,9%, confusion 17,2%, pathologie somatique avec inconfort sans état confusionnel 44,8%, iatrogénie 22,1%, aggravation de la démence 0%, prise de toxiques 0%.

### **Discussion :**

Chez des sujets âgés bipolaires avec déclin cognitif, la décompensation psychiatrique pure ne représente que 25,9% des causes de décompensation comportementale dans notre étude. En effet, certaines causes somatiques facilement corrigeables comme une constipation, une infection urinaire, un surdosage médicamenteux... entraînaient une décompensation de la pathologie psychiatrique sous-jacente.

Ces résultats nous incitent à une évaluation gériatrique systématique dans cette population. Le risque serait en effet d'augmenter d'introduire ou d'augmenter un traitement psychotrope en se focalisant sur la symptomatologie psychiatrique, à l'origine d'effets secondaires importants chez la personne âgée, alors que la correction du facteur étiologique suffirait à rétablir l'équilibre thymique.

# INTRODUCTION

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie psychiatrique sévère, chronique et fréquente, qui se caractérise par des changements pathologiques de l'humeur. Celle-ci peut en effet être augmentée ; la forme maniaque, être diminuée ; la forme dépressive, ou rassembler des symptômes maniaques et dépressifs ; la forme mixte. Selon l'OMS, elle fait partie des 10 pathologies les plus invalidantes au monde.

L'âge de début du trouble bipolaire commence classiquement entre 15 et 25 ans. Il est en effet beaucoup moins fréquent de diagnostiquer des formes de trouble bipolaire à début tardif (TBDT). On estime entre 5 et 10% les patients développant un trouble bipolaire après 50 ans (1), cependant il est dans ce cas bien plus souvent secondaire à une pathologie organique.

Avec le vieillissement de la population, d'ici 2030, plus de la moitié des patients atteints d'un trouble bipolaire dépassera l'âge de 60 ans (2), d'où l'intérêt de se pencher davantage sur les spécificités cliniques des patients bipolaires vieillissants. La symptomatologie des décompensations thymiques à cet âge est atypique, parfois trompeuse (3), et donc plus difficile à diagnostiquer.

Certains patients ayant un trouble bipolaire présentent progressivement un syndrome démentiel ne répondant à aucun critère des principales étiologies neurodégénératives des Troubles Neurocognitifs Majeurs (TNCM) comme la maladie d'Alzheimer par exemple, laissant à penser qu'il existe une possible évolution spécifique au TB que certains auteurs qualifient de « démence bipolaire » ou encore « démence vésanique » (4). Pour rappel, un TNCM est défini par le DSM 5 comme une « réduction

acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, suffisamment importante pour ne plus être capable d'effectuer seul les activités de la vie quotidienne (perte d'autonomie) ». Nous ne pouvons parler à ce jour de TNCM pour les patients bipolaires présentant un syndrome démentiel ne cochant pas les critères diagnostiques des causes classiques de TNCM, le concept de « démence vésanique » n'étant actuellement qu'une hypothèse. Nous utiliserons dans notre travail le terme « déclin cognitif possiblement lié au trouble bipolaire » ou encore « démence bipolaire » afin de simplifier la lecture bien qu'il n'y ait aucun consensus à ce sujet et que le terme « démence » ne fait plus partie du DSM-5. Dans tous les cas, le déclin cognitif possiblement lié à la maladie bipolaire reste indispensable à diagnostiquer et à prendre en charge, au même titre que les causes classiques de TNCM, afin de prévenir les complications engendrées qui sont la perte d'autonomie, l'institutionnalisation plus précoce (5).

Des facteurs de risque de décompensation du trouble bipolaire sur un versant dépressif, maniaque ou mixte ont été identifiés chez le sujet jeune. Les causes de décompensation thymique du trouble bipolaire chez le sujet âgé sont très peu abordées dans la littérature actuelle. Il est connu que toute épine irritative gériatrique peut être à l'origine de la décompensation d'une pathologie psychiatrique sous-jacente (schizophrénie, dépression, trouble bipolaire, trouble anxieux, ...) (6), mais nous ne retrouvons pas dans la littérature de chiffres précis sur ce sujet.

Nous avons donc dans notre étude voulu répondre à la question suivante : quelles sont les causes de décompensation comportementale chez un patient âgé souffrant d'un déclin cognitif probablement lié au trouble bipolaire ?

Et de façon associée, ces causes de décompensation thymique sont-elles les mêmes que chez le sujet jeune ? En sachant qu'une pathologie somatique peut déséquilibrer la thymie d'un sujet âgé, ces causes sont-elles plus souvent somatiques ou psychiatriques pures ?

Dans une première partie, nous décrivons l'évolution du trouble bipolaire avec l'âge. Puis dans une deuxième partie nous décrivons le déclin cognitif probablement lié au trouble bipolaire en comparant sa symptomatologie à celle des autres causes classiques de TNCM. Dans la dernière et troisième partie, nous décrivons notre étude qui est une analyse rétrospective de 58 séjours de 11 patients souffrant d'un déclin cognitif probablement lié à la maladie bipolaire au sein de l'Unité Cognitivo-Comportementale (UCC) de Bailleul et qui porte donc sur les causes de décompensation comportementale chez les patients ayant possiblement une « démence bipolaire ».

# **I/ Evolution du trouble bipolaire avec l'âge**

## **A) Généralités sur le trouble bipolaire chez l'adulte**

### a) Définition et épidémiologie

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie psychiatrique sévère, chronique et fréquente, qui se caractérise par des changements pathologiques de l'humeur. Il existe chez les patients qui en sont atteints une alternance entre des épisodes maniaques ou hypomaniaques (agitation psychomotrice, exaltation de l'humeur, idées mégalomaniaques, insomnie,...) et des épisodes dépressifs (ralentissement psychomoteur, tristesse de l'humeur, repli sur soi,...). Il existe 2 types de TB : le TB de type I (alternance d'épisodes maniaques et d'épisodes dépressifs caractérisés) et le TB de type II (alternance d'épisodes hypomaniaques et d'épisodes dépressifs caractérisés). La maladie se caractérise par des rechutes fréquentes tout au long de la vie, que ce soit sur un versant maniaque, hypomaniaque, dépressif voire mixte, et cela quel que soit l'âge de début.

On considère à l'heure actuelle que 1 à 4% de la population générale est atteinte des formes typiques du TB (type I ou II).

L'étiologie du TB est complexe et multifactorielle. De nombreuses études ont démontré l'existence d'une forte vulnérabilité génétique chez les patients atteints d'un TB. Pour autant, si la génétique pèse pour 60 % dans l'origine des troubles (7), le TB semble être la résultante de l'interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs psychologiques et environnementaux (8). Le stress est en effet souvent associé à l'apparition des symptômes et aux aggravations suivantes, en 1<sup>er</sup> lieu les antécédents de traumatismes affectifs dans l'enfance qui sont fréquemment rapportés par les

patients (9). On retrouve aussi des facteurs très précoces comme un accouchement difficile ou prématuré, une infection pendant la grossesse (10) ; mais également des facteurs de stress survenant plus tardivement comme les événements de vie négatif tel un deuil et la consommation de toxiques. On retrouve également dans les études chez les patients atteints d'un TB des modifications au niveau de leurs neuromédiateurs (diminution du taux de noradrénaline, de sérotonine et de dopamine dans la dépression, élévation du taux de noradrénaline et de dopamine lors d'un épisode maniaque). (11)

L'âge de début du TB se situe classiquement entre 15 et 25 ans, d'où la nécessité d'une surveillance accrue chez les patients de cette tranche d'âge consultants pour des troubles d'ordre psychiatrique. 90% des diagnostics de TB de type I se font avant l'âge de 50 ans (12). Le sex-ratio est autour de 1 pour le TB de type I, alors qu'il existerait une légère prédominance féminine pour le TB de type II (13).

Le TB est reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une des 10 pathologies les plus invalidantes et coûteuses au monde, ayant des conséquences désastreuses sur les plans familial, social et professionnel. En plus du retentissement socio-professionnel majeur, le TB est la pathologie psychiatrique la plus à risque de suicide abouti. (14) Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), 1 patient bipolaire sur 2 fera au moins une tentative de suicide dans sa vie et 15 % décèderont par suicide.

Les causes de décompensation thymique sur un versant dépressif, mixte ou maniaque dans la population adulte bipolaire sont bien connues. Selon la HAS, on retrouve au premier plan la rupture thérapeutique, la prise de toxiques comme le cannabis, une privation de sommeil ou encore la présence de symptômes dépressifs résiduels. On retrouve également au sein de la littérature scientifique actuelle de multiples causes :

un événement de vie négatif (15), une cause somatique intercurrente, la grossesse (16) ou encore une cause iatrogène. En effet, certains traitements comme les corticoïdes ou certains antibiotiques (17) sont reconnus comme potentiels pourvoyeurs d'une décompensation maniaque, et pourront donc être suspendus ou switchés.

#### b) Diagnostic et diagnostics différentiels

Pour poser le diagnostic de TB, que ce soit le TB de type I ou de type II, des critères précis doivent être réunis, on utilise actuellement ceux du DSM-5.

Pour faire le diagnostic de TB de type I, on doit notamment retrouver cliniquement un épisode maniaque, qui se définit comme « une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire) » (18)

Pour faire le diagnostic de TB de type II, on doit retrouver cliniquement un épisode hypomaniaque, qui se définit comme « une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité ou du niveau d'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins 4 jours consécutifs » (17)

Un épisode dépressif caractérisé se définit quant à lui comme « un changement par rapport au fonctionnement antérieur, avec au moins une humeur dépressive et/ou une perte d'intérêt, pendant une période d'au moins 2 semaines. »

Les épisodes maniaques ou hypomaniaques peuvent avoir des caractéristiques mixtes, ce qui rend parfois le diagnostic difficile. Un épisode de manie ou d'hypomanie est désigné comme ayant des caractéristiques mixtes si  $\geq 3$  symptômes dépressifs sont présents au cours de la plupart des jours de l'épisode.

Le diagnostic du TB est difficile, d'où un retard diagnostique estimé à environ 10 ans (19). En effet, les phases dépressives sont prédominantes, plus nombreuses et passent plus facilement inaperçues aux yeux des médecins et des patients ou de leur entourage que les épisodes maniaques et hypomaniaques. Pour poser le diagnostic, il faut constater cliniquement au moins 1 épisode maniaque ou hypomaniaque. Or, un patient ne peut présenter pendant des années que des épisodes dépressifs caractérisés, ce qui peut aussi expliquer le retard diagnostique, une première phase maniaque ou hypomaniaque ne pouvant apparaître qu'à un âge avancé.

Avant de pouvoir poser le diagnostic de TB, il faut pouvoir éliminer les diagnostics différentiels. Ils sont nombreux et peuvent être psychiatriques comme somatiques. Les principaux diagnostics différentiels psychiatriques selon la HAS et la littérature scientifique actuelle sont : l'Episode Dépressif Caractérisé (EDC) (20), la schizophrénie (21), le Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) (22), ou encore le trouble de personnalité borderline (23). On compte parmi les principaux diagnostics différentiels somatiques une prise de toxiques (alcool, cannabis, amphétamines, cocaïne...), des causes neurologiques (TNCM, tumeur cérébrale, SEP, AVC,...), un dysfonctionnement thyroïdien, une iatrogénie (antidépresseurs, corticoïdes, ...) (24,25)

## **B) Spécificités du trouble bipolaire chez le sujet âgé**

### a) Généralités et épidémiologie

Nous avons vu dans la partie précédente que le diagnostic du TB se fait dans la plus grande majorité des cas avant l'âge de 50 ans. En raison de l'augmentation de l'espérance de vie, nous serons de plus en plus amenés à prendre en charge des patients âgés bipolaires dans notre pratique courante, d'où l'intérêt de connaître leurs spécificités. Actuellement, les patients âgés de plus de 60 ans représentent approximativement 25% de la population bipolaire globale (26).

Chez le sujet âgé, le TB présente un tableau clinique plus atypique et polymorphe.

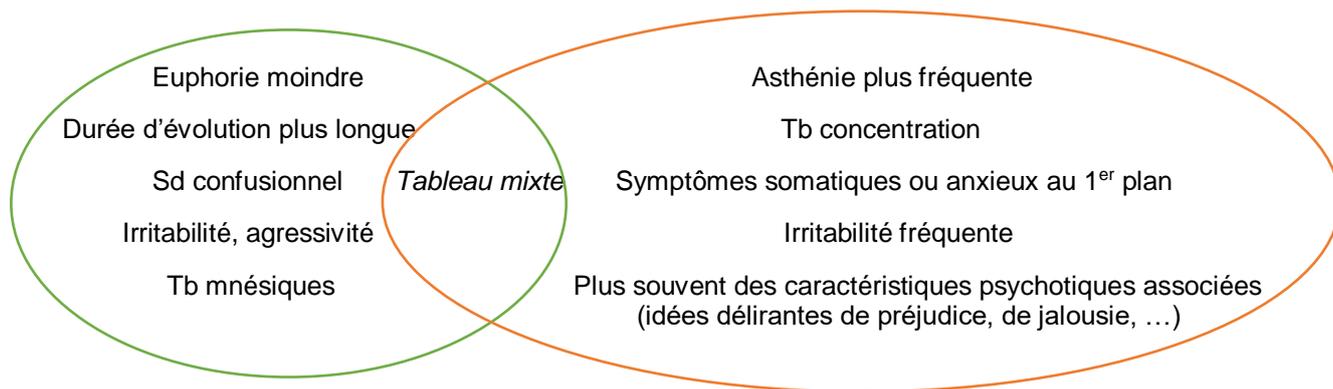
Une décompensation thymique sur un versant maniaque ou hypomaniaque est plus difficile à caractériser que chez le sujet jeune (27), le tableau étant en général moins explosif. L'euphorie est moins importante, les idées mégalomaniaques moins présentes, à la différence de l'irritabilité voire de l'agressivité. Les altérations cognitives sont plus marquées et la durée d'évolution de la phase maniaque est plus longue (28,29). De plus, le syndrome confusionnel peut-être au 1<sup>er</sup> plan. En effet, à cet âge, la confusion peut être le mode d'expression d'une pathologie psychiatrique sous-jacente. Même si cela est rare, une décompensation maniaque peut prendre la forme d'un syndrome confusionnel (30), le diagnostic étant établi après l'élimination des diagnostics différentiels habituels.

L'épisode dépressif caractérisé chez le sujet âgé est sous-diagnostiqué et sous-traité (31), avec une tendance à la banalisation des symptômes de la part des proches comme des professionnels de santé. Par exemple, l'asthénie est parfois attribuée à tort à la vieillesse. Le diagnostic d'EDC chez le sujet âgé se base comme chez le sujet jeune sur les critères du DSM-5 mais il existe quelques particularités. Comme nous

l'avons vu précédemment, le risque suicidaire est élevé dans le TB, mais il est amplifié chez les patients bipolaires âgés car cette tranche d'âge est la plus exposée au risque suicidaire (32). On retrouve souvent au 1<sup>er</sup> plan des symptômes généraux d'allure non-psychiatrique comme des douleurs ostéoarticulaires, des manifestations gastro-intestinales, une anorexie, un réveil précoce (25,33) pouvant s'intriquer avec diverses pathologies somatiques sous-jacentes. Les plaintes mnésiques sont fréquentes, qu'elles soient associées ou non à une pathologie neurodégénérative, ainsi que les plaintes anxieuses et les plaintes d'allure hypochondriaque (28). L'alexithymie, qui se définit comme la difficulté à identifier, différencier et exprimer ses émotions, est davantage retrouvée en population gériatrique (29). On retrouve également fréquemment des troubles de la concentration, une asthénie ou encore une irritabilité et même parfois une agressivité. L'EDC à caractéristiques psychotiques n'est pas rare chez le sujet âgé bipolaire : on observe plus souvent que chez le sujet jeune des idées délirantes de préjudice, de persécution, de jalousie, de culpabilité, ou encore un syndrome de Cotard.

Il est à noter que les phases mixtes (combinaison de symptômes dépressifs et de symptômes maniaques / hypomaniaques) sont également plus fréquentes chez le sujet âgé et que 8 % des premières manifestations d'une bipolarité tardive se feraient par un tableau mixte (29).

L'iconographie ci-dessous récapitule les différentes spécificités des décompensation d'un TB du sujet âgé décrites précédemment :



### Spécificités de la phase maniaque chez le sujet âgé

### Spécificités de la phase dépressive chez le sujet âgé

**Figure 1 : Caractéristiques cliniques d'un tableau maniaque, mixte et dépressif chez le sujet âgé**

Plusieurs auteurs ont proposé une classification des troubles bipolaires chez le sujet âgé en fonction de l'âge d'apparition des troubles. On distingue ainsi 2 entités cliniques :

- Le trouble bipolaire à début précoce (TBDP)
- Le trouble bipolaire à début tardif (TBDT)

Le cut-off entre le TBDP et le TBDT est encore mal défini au sein de la communauté scientifique. Par exemple, l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) propose un cut-off  $\geq 50$  ans, prenant en compte l'espérance de vie moins importante chez un sujet bipolaire qu'un sujet sain (34). Nous utiliserons dans notre travail un cut-off  $\geq 60$  ans qui semble le plus retenu dans les dernières études (35) : en effet, le cut-off pour définir une personne âgée selon l'OMS en 2022 est également  $\geq 60$  ans. Par soucis de clarté dans notre travail, nous avons décidé d'aligner ces 2 cut-off. Les différentes caractéristiques entre TBDP et TBDT sont à retrouver dans les sous-parties suivantes.

### b) Caractéristiques du trouble bipolaire à début précoce

Le TBDP se définit par une première phase maniaque ou hypomaniaque apparue avant l'âge de 60 ans. La surveillance de nouvelles décompensations chez les patients âgés semble plus aisée dans cette catégorie, étant donné que l'existence du TB est normalement déjà connu par l'équipe soignante en charge du patient.

Concernant le TBDP, nous retrouvons dans la littérature scientifique :

- Une histoire familiale de TB semble fréquemment retrouvée (36)
- Des caractéristiques psychotiques sont plus souvent associées aux phases maniaques / hypomaniaques (37)
- Récidives de décompensations thymiques plus fréquentes (38)
- Comorbidités psychiatriques plus souvent associées

### c) Caractéristiques du trouble bipolaire à début tardif

Le TBDT se définit par une première phase maniaque ou hypomaniaque apparue après l'âge de 60 ans, et il est beaucoup plus rare que le TBDP comme nous l'avons vu dans l'introduction, et il est surtout principalement secondaire à une pathologie organique. L'augmentation de l'espérance de vie est susceptible d'avoir entraîné l'émergence d'un nombre croissant de cas de TBDT. Le pic d'apparition du TB étant entre 15 et 25 ans, les équipes médicales sont moins susceptibles de penser à ce diagnostic à un âge plus avancé. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses autres pathologies sont à écarter avant d'établir ce diagnostic.

Les dernières études sur le sujet montrent que dans le TBDT :

- Le TB de type II est le plus fréquent (39)
- On retrouve de nombreuses comorbidités associées, comme la coexistence

d'un trouble neurocognitif (40)

- Antécédents familiaux de TB souvent absents
- La résistance au traitement semble plus importante ainsi que le taux de mortalité (41)
- Des symptômes comme l'agressivité, l'irritabilité sont plus souvent retrouvés
- La manie secondaire à une pathologie organique serait plus fréquente (décompensation maniaque secondaire à une affection organique comme un AVC ou une pathologie neurodégénérative, à des toxiques, à un traitement comme un antidépresseur ou des corticoïdes, ...) (35)
- Les facteurs de risque cardiovasculaires sont plus présents

## **II/ Déclin cognitif du sujet âgé ayant un trouble bipolaire**

### **A) La fragilité cognitive des patients bipolaires**

Chez le sujet âgé, des anomalies cérébrales peuvent survenir et le patient peut alors progressivement présenter ce que l'on appelle un syndrome démentiel. Ce dernier n'est donc pas une composante normale du vieillissement cérébral. Le syndrome démentiel est défini par une perte de plusieurs fonctions cognitives à l'origine d'une perte d'autonomie et de troubles du comportement.

Les patients présentant un TB, qu'il soit de type I ou de type II, présentent déjà des altérations neuropsychologiques avant même d'atteindre un âge avancé, évidemment lors des décompensations thymiques mais aussi en période intercritique. 30% des patients bipolaires présenteraient en effet des déficits cognitifs objectivables par un

bilan neuropsychologique en période euthymique (42), témoins d'une fragilité cognitive chez ces patients.

Les principaux troubles retrouvés dans la littérature récente sont un déficit de l'attention soutenue visuelle et auditive (temps de réaction altéré), des troubles des fonctions exécutives (altération des capacités d'organisation, de planification et d'inhibition), une altération de la flexibilité mentale ainsi que des capacités d'abstraction et de raisonnement et enfin des troubles mnésiques concernant la mémoire de travail et la mémoire épisodique verbale (43–45). Les troubles des fonctions exécutives, les troubles attentionnels et les troubles de la mémoire verbale seraient d'ailleurs présents dès le début de la maladie (46). Les patients ayant un TB de type I et les patients présentant une décompensation thymique avec caractéristiques psychotiques associées présenteraient des troubles cognitifs plus importants, même en début d'évolution de la maladie (47).

La présence et l'intensité de symptômes dépressifs résiduels et de troubles cognitifs en phase intercritique seraient liées à l'évolution péjorative du trouble bipolaire vers un syndrome démentiel (45). Le risque de dégénérescence cérébrale serait directement lié à la durée d'évolution du TB, au nombre de décompensations thymiques et au nombre d'hospitalisations (48,49). On observerait sur le plan neuroanatomique une atrophie de l'hippocampe et du gyrus fusiforme plus importante lors de TB, significativement corrélée au nombre de décompensations thymiques et la gravité des troubles cognitifs (50). Dans une étude plus récente, on constate une diminution de l'épaisseur corticale frontale et temporale dans le TB, significativement associée à l'âge d'apparition du TB, l'intensité des épisodes dépressifs et l'intensité des troubles cognitifs (notamment des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information) (51).

Comme nous l'expliquions dans notre introduction, les patients bipolaires peuvent à un âge avancé développer un trouble neurocognitif majeur d'étiologie classique, comme pour toute personne indemne de pathologie psychiatrique au sein de la population générale. Nous savons grâce à des études récentes qu'il existe un risque majoré de survenue d'une démence chez les patients bipolaires par rapport à la population générale (52,53), mais nous ignorons dans ces études quel est le type précis de TNCM présenté par les patients.

Cependant, on retrouve parfois un syndrome démentiel chez les patients bipolaires ne correspondant pas aux étiologies habituelles, et cela même parfois à l'examen neuropathologique. Une des hypothèses diagnostiques actuelles serait qu'un patient bipolaire pourrait développer une démence atypique, il s'agit du concept de « démence vésanique » ou encore que nous nommons ici « démence bipolaire » (4). A l'heure actuelle, nous ignorons si le TB pourrait évoluer naturellement vers un trouble neurocognitif spécifique au trouble bipolaire ou si le déclin cognitif présenté par certains patients bipolaires est d'une autre origine encore non déterminée.

Nous détaillerons plus tard quel tableau clinique semble être retrouvé chez ces patients « déments bipolaires ». Toutefois, pour envisager l'hypothèse d'une « démence bipolaire », il est évidemment nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels, à savoir les causes classiques de troubles neurocognitifs. Nous énumérerons dans la partie ci-dessous quelques généralités, les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques et les liens avec le TB des principales causes de TNCM.

## **B) Evolution vers les causes classiques de démence avec l'avancée en âge et liens avec le trouble bipolaire**

### a) Maladie d'Alzheimer

#### ➤ **Généralités**

La Maladie d'Alzheimer (MA) est la pathologie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde. Aux États-Unis, on estime que 10% des sujets âgés de  $\geq 65$  ans ont une maladie d'Alzheimer (54), tandis qu'en France 1 million de personnes  $\geq 65$  ans en seraient atteintes si l'on se base sur l'étude épidémiologique française PAQUID et sur des études des données de la Sécurité sociale.

La MA est caractérisée par 3 anomalies biologiques :

- L'accumulation de protéines  $\beta$ -amyloïdes ( $A\beta$ -42) en amas extracellulaires appelés plaques amyloïdes au niveau des cortex préfrontaux, pariétaux et temporaux.
- L'accumulation de protéines TAU anormalement phosphorylées dans les prolongements neuronaux, appelés dégénérescences neurofibrillaires au niveau temporel interne notamment les hippocampes.
- la perte neuronale (les prolongements neuronaux ayant été le siège des dégénérescences neurofibrillaires), entraînant l'atrophie des zones cérébrales touchées.

La forme sporadique de la MA est la forme la plus courante. Elle représente plus de 95% des cas et touche principalement les personnes âgées de plus de 65 ans. La forme familiale de la MA est d'apparition plus précoce et représente 1,2 à 2% des cas de MA selon l'INSERM : l'identification précise de tous les gènes impliqués est encore en cours de recherche.

### ➤ **Caractéristiques cliniques et neuropsychologiques**

L'anomalie la plus fréquente est le trouble de la consolidation en mémoire épisodique qui se manifeste par un oubli à mesure. Le bilan neuropsychologique est marqué par des difficultés lors du rappel lors de l'épreuve des 5 mots, sans bénéfice de l'indication. L'anosognosie est habituelle, et la consultation en centre mémoire de ce fait souvent demandée par les proches du patient.

Lors de l'évolution de la maladie, on pourra constater le syndrome «aphaso-apraxo-agnosique» se manifestant par des troubles du langage à type de manque du mot, des troubles de la coordination gestuelle impactant les activités de la vie quotidienne et des troubles de la reconnaissance des objets et/ou des personnes. Des troubles du comportement pourront également apparaître à type d'apathie, d'agressivité, de dépression, de troubles du sommeil, de déambulation, d'hallucinations, d'idées délirantes, ... (54)

### ➤ **Examens complémentaires**

L'IRMc permet de mettre en évidence une atrophie hippocampique bilatérale, dont la gravité est évaluée grâce à l'échelle de Scheltens.

A la scintigraphie de perfusion, on peut constater une hypoperfusion des régions corticales associatives et temporales internes.

La ponction lombaire permettra de doser dans le liquide cébrospinal les taux de la protéine  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ -42) et de la protéine TAU hyperphosphorylée (TAU-p). On retrouve classiquement dans la MA une baisse d' $A\beta$ 1-42, indiquant une séquestration de cette protéine au sein des plaques séniles, et une augmentation de TAU-p, indiquant le largage de cette protéine vers le compartiment extra-cellulaire lors de la dégénérescence neuronale.

### ➤ Liens avec le trouble bipolaire

On retrouve dans la littérature scientifique peu de données concernant le type de trouble neurocognitif observé chez les patients bipolaires. Un syndrome démentiel pourrait être révélateur d'un trouble bipolaire antérieurement peu symptomatique, il s'agit du concept de manie secondaire, retrouvé chez les patients ayant un TBDT (55).

Il semblerait que la MA soit moins fréquente lorsque l'on présente un TB qu'en population générale, notamment car le LITHIUM aurait un effet préventif sur la survenue de la MA (56,57).

#### b) Maladie à Corps de Lewy

### ➤ Généralités

La Maladie à Corps de Lewy est la 2<sup>ème</sup> cause de pathologie neurodégénérative dans le monde après la Maladie d'Alzheimer (58). Elle est souvent présentée comme une entité hybride entre Maladie d'Alzheimer et Maladie de Parkinson, mais elle peut également mimer une pathologie psychiatrique en début d'évolution, ce qui rend le diagnostic d'autant plus difficile.

Les corps de Lewy sont des dépôts anormaux de la protéine alpha-synucléine qui s'accumulent à l'intérieur des cellules nerveuses. La MCL se caractérise par la présence de corps de Lewy au niveau cortical (à l'origine des troubles cognitifs et psychiatriques) et au niveau sous-cortical dans le locus coeruleus, le noyau dorsal du vague et le locus niger (à l'origine des autres symptômes) (59).

## ➤ **Caractéristiques cliniques et neuropsychologiques**

Les symptômes présentés par les patients atteints de MCL sont variés. Le praticien peut s'aider des critères dits de McKeith énoncés ci-dessous pour poser le diagnostic (60).

On distingue des signes cardinaux qui sont les suivants, en sachant que les 3 premiers signes peuvent apparaître très tôt et persister pendant l'évolution de la maladie :

- Fluctuations majeures des performances cognitives
- Hallucinations visuelles généralement bien construites comme des zoopsies mais également des hallucinations de passage, une sensation de présence, ...
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal
- Syndrome parkinsonien (1 des 3 signes est suffisant parmi la bradykinésie, le tremblement de repos et la rigidité extra-pyramidale)

Il existe également d'autres signes cliniques en faveur d'une MCL :

- Hypersensibilité aux neuroleptiques
- Instabilité posturale
- Chutes à répétition
- Syncopes
- Dysautonomie sévère (constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire)
- Symptômes psychiatriques autres : épisode dépressif caractérisé inaugurale d'intensité sévère avec parfois des caractéristiques mélancoliques, idées délirantes, anxiété invalidante, ...

L'annexe n°1 présente les critères de consensus dits de McKeith révisés en 2017 du diagnostic de MCL.

Lors du bilan neuropsychologique, les troubles visuo-spatiaux et visuo-constructifs sont souvent au 1<sup>er</sup> plan, pouvant parfois intervenir avant l'apparition d'un syndrome parkinsonien et en l'absence de troubles psychiatriques ou de troubles attentionnels avérés. On peut également retrouver un trouble des fonctions exécutives à type de dysfonctionnement de la mémoire de travail, un déficit de la flexibilité mentale et des difficultés de planification. (61).

#### ➤ **Examens complémentaires**

Bien que le diagnostic de MCL soit clinique, l'imagerie par DAT-scan peut permettre de vérifier l'intégrité des circuits dopaminergiques nigro-striés. Il permet la détection chez certains patients ayant une MCL d'une perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum (62). Selon la HAS, il permet de distinguer MA et MCL mais ne permet pas de différencier la MCL d'un autre type de démence parkinsonienne (Maladie de Parkinson (MP), Atrophie MultiSystématisée (AMS) et Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP)).

#### ➤ **Liens avec le trouble bipolaire**

Des symptômes psychiatriques sont donc souvent inauguraux dans l'évolution de la MCL, ce qui rend son diagnostic difficile. Un épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère, des troubles psychotiques peuvent être des signes précoces de la maladie. L'existence fréquente d'hallucinations peut également brouiller les pistes.

Au début de la pathologie, le diagnostic de TBBDT peut donc être posé à tort, devant par exemple un épisode maniaque isolé à un âge avancé (63). Un traitement antipsychotique pourrait être introduit, source de peu d'amélioration clinique mais

d'effets indésirables lourds, d'autant plus dans cette population qui présente souvent une hypersensibilité aux neuroleptiques. Dans ce contexte, il est primordial de réaliser en plus d'un examen clinique minutieux des examens d'imagerie et un bilan neuropsychologique complet afin de ne pas passer à côté du diagnostic de MCL.

Dans la littérature, on ne retrouve actuellement pas de données concernant la possible évolution d'un TBDP vers une MCL.

### c) Démence vasculaire

#### ➤ **Généralités**

La démence vasculaire représente 15 à 20% des cas de démence en Europe (64). Elle se caractérise par des troubles cognitifs apparaissant brutalement à la suite d'un événement cardiovasculaire aigu comme un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique, ou apparaissant insidieusement suite à une accumulation de lésions cérébrales d'origine vasculaire (lacunes causées par l'athérosclérose, des anomalies de la substance blanche périventriculaire ou plus diffuses, des micro-saignements et des micro-infarctus sous corticaux (65)). On considère que l'évolution se fait par paliers, avec des aggravations plus brutales, à l'inverse de la MA qui est d'évolution lentement progressive.

L'apparition des lésions vasculaires est fortement corrélée à la présence de facteurs de risque non modifiables et modifiables. Les facteurs de risque non modifiables sont le patrimoine génétique et l'âge. Les facteurs de risque modifiables sont quant à eux en 1<sup>er</sup> lieu l'hypertension artérielle (HTA), mais également le diabète, l'hypercholestérolémie, l'obésité (66–68). La prise en charge actuelle consiste à

contrôler au maximum ces facteurs de risque afin de prévenir l'apparition de nouvelles lésions.

➤ **Caractéristiques cliniques et neuropsychologiques**

Le tableau clinique est fortement hétérogène et dépend du mécanisme de l'atteinte vasculaire, du type de vaisseau atteint et de la ou des zones cérébrales touchées.

Pour poser le diagnostic de DV, il est primordial de documenter l'existence d'un ou de plusieurs événements vasculaires cérébraux et il faut que le déclin cognitif soit temporellement associé à ce ou ces événements. Concernant l'AVC, le risque de développer une DV à la suite d'un AVC est maximal en phase subaiguë mais il persiste encore des années après (69).

A côté de ces troubles cognitifs d'apparition brutale, la pathologie ischémique sous-corticale peut donner un tableau d'installation progressive (61). En effet, lorsqu'un ou plusieurs événements vasculaires passent inaperçus, les troubles cognitifs s'installent de manière plus insidieuse et le diagnostic est alors plus difficile. Une évaluation neuropsychologique complète permet alors d'étayer le diagnostic. On retrouve généralement dans la DV une diminution de la vitesse de traitement de l'information, des troubles de l'attention complexe et/ou des fonctions exécutives ainsi que des troubles urinaires et des troubles de la marche précoces (70). Par rapport à la MA, on observe souvent en début d'évolution une altération plus précoce des fonctions exécutives et des troubles mnésiques moins marqués, généralement en lien avec une distractibilité lors des tests. On retrouve parfois des symptômes psychiatriques avant même l'apparition du déclin cognitif, à type principalement d'apathie, de dépression, d'anxiété et d'irritabilité (71).

Lorsqu'on retrouve lors du bilan neuropsychologique des éléments à la fois en faveur d'une DV et d'une MA, on peut évoquer le diagnostic de démence mixte. La fréquence de la démence mixte en population globale serait sous-estimée, et retrouvée chez la majorité des patients très âgés lors d'analyses neuropathologiques post-mortem (72).

➤ **Examens complémentaires**

L'IRMc est l'examen de choix que ce soit lors d'un événement neurovasculaire aigu ou lors de la DV d'apparition progressive, et les lésions observées sont à l'image des tableaux cliniques, très hétérogènes. Pour un AVC, selon la séquence utilisée à l'IRMc, on pourra visualiser un infarctus cérébral récemment installé ou plus ancien ; on pourra aussi identifier une lésion hémorragique intraparenchymateuse.

Devant des troubles cognitifs d'apparition plus progressive faisant penser à une DV ischémique sous-corticale, l'IRMc permettra d'identifier des lésions cérébrales non spécifiques comme la leucopathie vasculaire (atteinte diffuse de la substance blanche avec un hypersignal sur les séquences T2), des lacunes (infarctus de petite taille). Parfois sont associées des lésions hémorragiques comme des microsaignements (visibles en T2\*).

➤ **Liens avec le trouble bipolaire**

Le risque cardiovasculaire est plus élevé chez les patients souffrant d'une pathologie psychiatrique, notamment dans la schizophrénie mais également le trouble bipolaire (6,73,74). On retrouve par exemple dans le TBDP un risque d'athérosclérose accéléré et de maladie cardiovasculaire plus précoce qu'en population générale (75). De plus, la dépression est actuellement reconnue comme facteur de risque de DV : la répétition et la gravité des épisodes dépressifs serait directement lié au risque de survenue d'une

DV (76). Il en va de même pour le TB où la répétition des décompensations thymiques augmente ce risque.

d) Dégénérescence lobaire fronto-temporale

➤ **Généralités**

La Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT) est une pathologie neurodégénérative apparentée à la Maladie d'Alzheimer, mais qui comme son nom l'indique, est responsable d'une atrophie du lobe frontal et du lobe temporal. C'est la 2<sup>ème</sup> cause la plus fréquente de démence du sujet de moins de 65 ans après la MA (77). On considère que 20 à 30% des DFT sont d'origine génétique, sur un mode autosomique dominant.

Parmi les différentes variantes de la DFT, la variante comportementale (DFT-c) représente actuellement  $\frac{3}{4}$  des cas de DFT (78), et se caractérise classiquement par des troubles du comportement précoces et prédominants, suivis plus tardivement par des troubles cognitifs.

➤ **Caractéristiques cliniques et neuropsychologiques**

Les principaux symptômes retrouvés dans la DFT sont :

- Désinhibition dans les conduites sociales et interpersonnelles (familiarité excessive, perte des convenances sociales, désinhibition sexuelle, ...)
- Apathie , incurie
- Perte de l'intérêt pour les autres (émoussement affectif)
- Troubles du comportement alimentaire (glotonnerie, appétence pour le sucré ou l'alcool)
- Comportements ritualisés, persévérations et idées fixes

- Labilité émotionnelle, impulsivité
- Comme dans la MA, l'anosognosie est fréquente

L'annexe n°2 liste les critères nécessaires pour poser le diagnostic de la DFT-c selon Rascovsky et al.

Le bilan neuropsychologique retrouve dans la DTF-c une atteinte frontale avec des troubles des fonctions exécutives et/ou des troubles des aptitudes socio-émotionnelles (notamment concernant la théorie de l'esprit et l'empathie). Toutefois, il ne faut pas oublier que le défaut de motivation retrouvé chez certains patients peut impacter les résultats des tests neuropsychologiques.

Le diagnostic de DFT n'est pas aisé, les troubles du comportement pouvant être absents, ou concomitants même en tout début d'évolution avec des troubles mnésiques pouvant faire penser à une variante frontale de la MA. (79)

#### ➤ **Examens complémentaires**

L'IRMc peut montrer une atrophie des lobes frontaux et temporaux.

La scintigraphie de perfusion et le TEP-scan permettent d'établir un diagnostic probable et retrouvent une hypoperfusion ou un hypométabolisme des régions frontales et temporales.

La ponction lombaire permettra d'éliminer une MA.

Un prélèvement génétique sera la règle si l'on suspecte une forme familiale de DFT.

#### ➤ **Liens avec le trouble bipolaire**

Le diagnostic de TB peut être posé à tort en début d'évolution en raison de l'existence de troubles du comportement d'allure psychiatrique (80), notamment faisant évoquer un état mixte, maniaque ou hypomaniaque (euphorie, irritabilité, labilité émotionnelle,

ludisme, familiarité, ...). Et, de ce fait, le diagnostic de DFT peut également être posé lors d'apparition d'un syndrome démentiel chez un patient bipolaire en raison des troubles du comportement initiaux et les troubles cognitifs généralement légers. Diagnostiquer une DFT chez un patient bipolaire est donc difficile et nécessite un suivi rigoureux, un bilan neuropsychologique complet des examens d'imagerie complémentaires. Finalement, dans les données scientifiques actuelles, peu de cas de TB et de DFT concomitants sont rapportés. (4)

Il est à noter que certains symptômes fréquemment présents dans la DFT comme l'indifférence affective et la négligence physique, sont généralement absents chez les patients présentant un TB (81,82).

e) Autres causes moins classiques de démences

On pourra citer la démence liée à la maladie de Parkinson, la démence de Korsakoff, d'autres étiologies encore plus rares comme la chorée de Huntington, la Paralyse Supra Nucléaire Progressive, l'Atrophie Multi-systématisée, la Dégénérescence cortico basale, ... Mais le tableau clinique atypique (mouvements brusques, imprévisibles et involontaires dans la chorée de Huntington par exemple) ou certaines spécificités (une consommation prolongée et importante d'alcool dans la démence de Korsakoff) permettront de s'orienter vers ces diagnostics moins fréquents.

**C) L'hypothèse de la « démence bipolaire »**

Les patients bipolaires, à un âge avancé, peuvent donc présenter un tableau de syndrome démentiel ne correspondant pas aux étiologies classiques de TNCM. A

l'heure actuelle, comme nous l'avons déjà expliqué, il est impossible de déterminer si ce syndrome démentiel serait spécifique au trouble bipolaire (en quelque sorte, l'évolution « naturelle » du trouble bipolaire), ou si le trouble bipolaire évoluerait vers un trouble neurocognitif d'étiologie encore indéterminée.

Le concept de « démence vésanique » a été historiquement développé au 19<sup>ème</sup> siècle pour définir la réduction des capacités cognitives des patients souffrant de psychose, à l'époque le trouble bipolaire étant déjà décrit sous le terme de « psychose maniaco-dépressive ». Ce concept, défendu par certains auteurs (4,83,84), semblerait être de nouveau d'actualité et est nommé dans ce travail « démence bipolaire » ou encore « déclin cognitif lié au trouble bipolaire », mais ne pourrait être envisagé qu'après l'élimination des causes classiques et moins classiques de TNCM. Un long suivi en centre mémoire est dans ce contexte nécessaire chez les patients bipolaires présentant un syndrome démentiel, avec la réalisation répétée d'exams cliniques, de bilans neuropsychologiques complets, d'exams d'imagerie morphologique et fonctionnelle, de bilans biologiques,... afin d'éliminer toute autre étiologie neurodégénérative ou vasculaire.

Il arrive que certains patients consultant au centre mémoire présentent un tableau de syndrome démentiel atypique mais qu'ils ne soient pas connus comme bipolaires. C'est l'anamnèse qui sera alors primordiale afin de s'orienter vers une « démence bipolaire », une fois tous les diagnostics différentiels éliminés. Les éléments biographiques, recherchés avec l'aide des proches, permettront de s'orienter vers un TBDP jamais diagnostiqué. Le TB de type II, à la symptomatologie moins bruyante, est alors plus souvent retrouvé. Les antécédents familiaux de TB sont un argument supplémentaire pour penser à un TBDP chez un patient.

Il existe actuellement peu d'études s'intéressant à l'évolution d'un trouble bipolaire de type I ou II à un âge avancé. L'étude de Gildengers et al. (2004) a par exemple montré de manière significative que, chez des patients bipolaires de plus de 60 ans en phase euthymique, plus de la moitié d'entre eux présentaient des déficits lors de tests neurocognitifs d'1 à 2 écarts-types (Mini-mental state Examination (MMSE), l'échelle globale de Mattis et une échelle d'évaluation des fonctions cognitives « the Executive Interview – EXIT 25- ») par rapport à une population contrôle du même âge indemne de pathologie psychiatrique (85). On retrouverait donc des altérations cognitives franches chez les patients bipolaires, qu'ils soient jeunes ou plus âgés.

Toutefois, chez les patients bipolaires de plus de 60 ans, les altérations cognitives pourraient être de nature différente et de sévérité plus importante, et ne correspondant pas toujours aux étiologies classiques des TNCM. Les rares données sur ce sujet observeraient au 1<sup>er</sup> plan chez ces patients un ralentissement cognitif, des troubles des fonctions exécutives, des difficultés visuo-constructives et des troubles de la mémoire visuelle (4,86).

L'étude de Lebert et al. (2008) a permis la réalisation d'une batterie de tests neuropsychologiques chez 13 patients bipolaires suivis en centre mémoire pour syndrome démentiel n'appartenant pas aux étiologies classiques de TNCM.

On note ainsi des similitudes entre « démence bipolaire » et les troubles cognitifs présentés par les patients bipolaires plus jeunes en phase euthymique : troubles mnésiques verbaux, syndrome dysexécutif, diminution des fluences verbales notamment catégorielle (87). La mémoire épisodique quant à elle, touchée chez les patients bipolaires <60 ans, semble être très touchée chez les patients bipolaires > 60 ans. On observe d'autres déficits qui ne semblent pas être retrouvés chez les patients

jeunes : des difficultés visuo-constructives, des difficultés visuospatiales, et un déficit plus marqué à l'échelle de Mattis notamment pour les concepts.

Altérations cognitives	Sujet bipolaire <60 ans en phase euthymique	Sujet âgé >60 ans avec déclin cognitif probablement lié au TB
Troubles mnésiques verbaux de type sous corticaux	+	++
Troubles de la mémoire épisodique	+	+++
Troubles des fonctions exécutives (planification, organisation, inhibition)	+	++
Diminution des fluences verbales	+	++
Troubles attentionnels	+	++
Troubles des fonctions visuoconstructives et visuospatiales	0	+
Déficit à l'item « concepts » de l'échelle de Mattis	0	+

**Tableau 1 : Tableau comparatif des altérations cognitives présentes chez les patients bipolaires de moins de 60 ans en phase euthymique par rapport aux altérations cognitives chez les patients de plus de 60 ans « déments bipolaires », adapté selon Lebert et al. (2008)**

+ présence

++ présence de manière a priori plus marquée

+++ présence de manière a priori très marquée

0 a priori absence

Par rapport aux autres démences, le déclin cognitif probablement lié au TB serait très lentement progressif. (4) On retrouverait un syndrome frontal, mais d'intensité moindre et avec une incurie et un émoussement affectif plus rares que pour la DFT (81,84).

Sur le plan neuroradiologique, l'étude de Lebert et al. (2008) retrouvait chez 10 parmi 13 patients présentant un déclin cognitif probablement lié au TB (pour lesquels les étiologies classiques de TNCM avaient été écartées) une hypofixation fronto-temporale bilatérale constante et sévère à prédominance temporale ainsi qu'une hypofixation pariétale bilatérale plus modérée (86). Grâce à des examens d'imagerie

morphologique et fonctionnelle, les étiologies autres de TNCM avaient pu être écartées.

Sur le plan neuropathologique, une étude récente montre que l'analyse post-mortem de cerveaux de patients atteints d'un trouble bipolaire serait également en faveur de l'hypothèse d'une « démence bipolaire » (88). En effet, on retrouve au niveau hippocampique une accumulation de la protéine TDP-43, protéine entrant dans la composition des granules de stress et jouant donc un rôle dans la réponse au stress oxydatif, sans d'autres lésions cérébrales classiques associées. Les troubles cognitifs présentés par les patients bipolaires pourraient possiblement en partie s'expliquer par l'accumulation de cette protéine au niveau cérébral.

Pour résumer, il serait possible que le syndrome démentiel présenté par certains patients âgés bipolaires de plus de 60 ans soit directement lié à l'évolution de leur TB, les causes classiques de démences neurodégénératives et/ou vasculaires ayant été écartées au préalable. Cette « démence bipolaire » se différencierait des autres types de TNCM par une plus lente évolutivité, des troubles des fonctions visuo-constructives et visuospatiales, des troubles de la mémoire verbale et épisodique, un syndrome frontal atypique avec absence d'indifférence affective et moindre négligence physique ; et sur le plan radiologique l'absence d'atrophie frontale et un hypométabolisme non limité aux régions fronto-temporales.

La description de ce déclin cognitif qui semble propre à certains patients âgés bipolaires était nécessaire pour maintenant présenter, dans notre 3<sup>ème</sup> et dernière partie, l'analyse des causes de décompensations comportementales chez 11 patients âgés bipolaires de l'UCC de Bailleul présentant un syndrome démentiel.

### **III/ Décompensations comportementales lors de déclin cognitif possiblement lié au trouble bipolaire chez le sujet âgé : analyse rétrospective d'hospitalisations à l'UCC de Bailleul**

#### **A) Introduction**

L'objectif de notre travail était d'analyser les différentes étiologies à l'origine d'une décompensation comportementale faisant penser à une décompensation thymique sur un versant dépressif, maniaque ou mixte chez des patients âgés bipolaires avec syndrome démentiel.

#### **B) Patients et Méthodes**

##### a) Description des patients

Une analyse rétrospective sur les périodes de 2003 à 2021 des patients admis à l'UCC de Bailleul a été réalisée à partir du registre du service. La consultation des courriers de sortie a permis de retenir le diagnostic principal.

Le diagnostic de « démence bipolaire » n'était retenu :

- Que chez des patients dont le trouble bipolaire avait commencé avant 50 ans
- Qu'une fois que le patient avait été bilanté en centre mémoire de ressources et de recherches avec bilan neuropsychologique, IRM, TEP scan, parfois l'analyse de biomarqueurs dans le LCR afin d'éliminer les causes classiques de déclin cognitif neurodégénératif
- Après un suivi d'au moins 3 ans

Les patients retenus ont pour la plupart bénéficié de plusieurs hospitalisations. Seuls les patients qui présentaient une décompensation comportementale récente ne permettant pas un maintien au domicile étaient inclus. Nous avons donc exclu tout autre motif d'hospitalisation.

Les caractéristiques des patients retenues étaient l'âge moyen à la première admission en UCC, le sexe, la durée moyenne du trouble bipolaire, le type de trouble bipolaire selon les critères du DSM-5, le MMS moyen à la première admission, les antécédents familiaux de troubles de l'humeur et de troubles neurocognitifs.

#### b) Méthodes

Les motifs d'hospitalisation retenus correspondaient à des troubles du comportement mimant une phase maniaque, une phase dépressive ou une phase mixte d'une décompensation d'un TB, ou alors des troubles du sommeil isolés. En effet, ce dernier critère paraît essentiel étant donné que chez les sujets âgés, les décompensations comportementales peuvent être nettement moins bruyantes que chez les sujets jeunes et peuvent parfois se manifester uniquement par des troubles du sommeil. Les motifs d'admission retenus grâce aux courriers médicaux étaient donc une combinaison diverse de symptômes que l'on peut retrouver dans le tableau ci-dessous.

Symptômes maniaques	Symptômes dépressifs	Symptômes mixtes	Troubles du sommeil
Insomnie Euphorie Agitation psycho-motrice Logorrhée Irritabilité Hétéro-agressivité Caractéristiques psychotiques (hallucinations, idées délirantes) Désinhibition Augmentation des ingestas avec ou sans prise de poids	Tristesse de l'humeur Pleurs Troubles du sommeil à type de réveils précoces Apathie et/ ou anxiété Diminution de l'expression verbale Ralentissement psychomoteur Auto-agressivité Comportement inhabituels (par exemple : reprise des consommations d'alcool) Anorexie, variations du poids	Combinaison de symptômes maniaques et dépressifs	Troubles du sommeil (Insomnie, hypersomnie, cauchemars, inversion du rythme nyctéméral)

**Tableau 2 : Motifs d'admissions retenus chez les patients hospitalisés pour l'analyse des causes de décompensation comportementale**

Evidemment, d'autres symptômes pouvaient être retrouvés en dehors d'une décompensation aiguë chez ces patients comme la présence d'hallucinations, une apathie, une agressivité. Dans ce cas, on retenait comme motif d'admission des troubles du comportement récents à semi-récents datant de moins d'1 mois.

Nous avons recherché dans les dossiers médicaux et les courriers médicaux les étiologies retrouvées aux troubles du comportement. Nous avons classé ces étiologies en 6 catégories, que nous savons via la littérature scientifique actuelle pouvant entraîner une décompensation thymique sur un versant dépressif ou maniaque / hypomaniaque (6,17,89). Ces étiologies sont :

- Cause organique sans confusion
- Syndrome confusionnel
- Cause psychiatrique pure

- Cause iatrogène
- Prise de toxiques
- Aggravation de la démence

Pour chaque séjour, le patient bénéficiait d'un examen clinique rigoureux, d'un entretien psychiatrique, d'une évaluation neuropsychologique réalisée en dehors de la période de décompensation comportementale, d'un bilan biologique complet, d'une recherche de toxiques, d'une radiographie de thorax, d'un Abdomen Sans Préparation (ASP) et d'une bandelette urinaire. Les signes de douleur étaient également recherchés : pour les patients non communicants, on utilisait alors une échelle adaptée type « Algoplus ». Une recherche systématique des critères de confusion aiguë était également réalisée selon les critères du DSM-5. On récupérait également la dernière ordonnance du patient et on vérifiait auprès de leurs proches l'observance thérapeutique, les patients étant systématiquement accompagnés de leur(s) aidant(s) à l'admission. De même, on demandait à l'aidant s'il existait un événement de vie négatif ou un facteur de stress récent.

On retenait une « **cause organique sans confusion** » sur le bilan réalisé et sur l'amélioration du comportement après traitement de la cause somatique sans critères en faveur d'un syndrome confusionnel.

Si au contraire on retenait une confusion aiguë, alors on classait cette cause dans la catégorie « **syndrome confusionnel** ».

Lorsque le bilan complet d'admission somatique revenait négatif, la recherche de toxiques négatives et que l'évaluation psychiatrique ou psychogériatrique était en

faveur, on classait alors ces causes dans la catégorie « **décompensation psychiatrique pure** ».

Comme pour la population jeune, des causes iatrogènes sont reconnues également chez le sujet âgé comme pouvant donner un tableau dépressif ou maniaque/hypomaniaque. Si cette cause était retenue par les praticiens, on la classait alors dans la catégorie « **cause iatrogène** ».

La prise de toxiques pouvant être à l'origine d'une décompensation thymique ou psychotique dans la population, nous avons intégré cette étiologie possible dans la catégorie « **prise de toxiques** ».

Enfin, un lien avec l'état démentiel était retenu si on notait une aggravation cognitive sur le bilan neuropsychologique et l'on retenait cette cause sous l'appellation « **aggravation de la démence** ».

## **C) Résultats**

### a) Nombre de patients et nombre de séjours

11 patients ont ainsi un diagnostic de « démence bipolaire » et leurs dossiers médicaux ont été analysés. Le tableau ci-dessous présente leurs caractéristiques, à savoir :

- leur sexe
- le type de TB et leur âge au diagnostic
- les traitements psychotropes pris avant l'apparition du déclin cognitif
- les antécédents psychiatriques familiaux
- la présentation initiale, la durée du déclin cognitif

- le MMSE à l'admission en UCC
- le nombre d'hospitalisations à l'UCC
- l'âge du décès pour les patients décédés

	<b>Sexe / âge au diagnostic de TB / type de TB</b>	<b>Traitement psychotrope avant le déclin cognitif</b>	<b>Antécédents psychiatriques familiaux</b>	<b>Histoire du déclin cognitif</b>	<b>Nombre d'hospitalisations à l'UCC / Age à la 1<sup>ère</sup> admission / Date de décès si décédé</b>
<b>P1</b>	Féminin 48 ans TB type 1	Lithium Carbamazépine Valpromide Lorazepam Hydroxyzine	TB chez 2 apparentés au 2 <sup>ème</sup> degré TNM non étiqueté chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré	Déclin cognitif vers 57 ans Présentation clinique initiale : troubles mnésiques et irritabilité MMSE : 24/30 Institutionnalisation à l'âge de 71 ans Durée totale du déclin cognitif : 25 ans	8 hospitalisations entre 2003 et 2008 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 66 ans Décédée à l'âge de 82 ans
<b>P2</b>	Masculin 35 ans TB type 1	Lithium Olanzapine Valproate de sodium Clomipramine Cyamémazine Citalopram Bromazepam Alimémazine Nordazepam Clorazéate	TB chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré	Déclin cognitif vers 70 ans Présentation clinique initiale : troubles praxiques, apparition de tocs, apathie MMSE : 27/30 Durée totale du déclin cognitif : 14 ans	19 hospitalisations entre 2003 et 2014 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 73 ans Décédé à l'âge de 84 ans
<b>P3</b>	Féminin 20 ans TB type 1	Quetiapine Lorazepam Sertraline Prazépan Tiapride Cyamémazine Trimipramine Olanzapine	TU chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré MA chez un autre apparenté au 1 <sup>er</sup> degré	Déclin cognitif vers 63 ans Présentation clinique initiale : apparition d'une agressivité, troubles mnésiques MMSE : 23/30	8 hospitalisations entre 2009 et 2019 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 63 ans

				Durée totale du déclin cognitif : 12 ans	
<b>P4</b>	Masculin 20 ans TB type 2	Clomipramine Carbamazépine Sertraline Fluoxétine Dosulépine	TB chez 2 apparentés au 2 <sup>ème</sup> et au 3 <sup>ème</sup> degré TU chez 2 apparentés au 2 <sup>ème</sup> degré SLA chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré Suspicion TNCM chez un apparenté au 2 <sup>ème</sup> degré	Déclin cognitif vers 73 ans Présentation clinique initiale : troubles praxiques, répétition d'épisodes confusionnels MMSE : 22/30 Institutionnalisation à l'âge de 88 ans Durée totale du déclin cognitif : 19 ans	4 hospitalisations entre 2010 et 2013 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 88 ans Décédé à l'âge de 92 ans
<b>P5</b>	Masculin 50 ans TB type 1	Lithium Zolpidem Sertraline Prazepam	TB chez un apparenté au 2 <sup>ème</sup> degré	Déclin cognitif vers 67 ans Présentation clinique initiale : troubles des fonctions exécutives et apparition d'une agressivité MMSE : 22/30 Institutionnalisation à l'âge de 85 ans Durée totale du déclin cognitif : 22 ans	1 hospitalisation en 2010 à l'âge de 89 ans Décédé à l'âge de 89 ans
<b>P6</b>	Féminin 39 ans TB type 1	Lithium Olanzapine Quetiapine Escitalopram Diazepam Tiapride Amitriptyline Duloxétine Clonazépan Rispéridone Sulpiride Amisulpride Alimémazine	TB chez un apparenté au 3 <sup>ème</sup> degré	Déclin cognitif vers 65 ans Présentation clinique initiale : troubles des fonctions exécutives et apparition d'une agressivité MMSE : 25/30 Durée totale du déclin cognitif : 6 ans	3 hospitalisations entre 2012 et 2013 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 69 ans Décédée à l'âge de 71 ans
<b>P7</b>	Masculin 18 ans	Rispéridone Levomepromazine Valpromide Clorazébate	TU chez un apparenté au 2 <sup>ème</sup> degré	Déclin cognitif vers 65 ans	14 hospitalisations entre 2015 et 2020

	TB type 1		MA chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré	Présentation clinique initiale : syndrome frontal MMSE : 25/30 Durée totale du déclin cognitif : 10 ans	1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 69 ans Décédé à l'âge de 75 ans
<b>P8</b>	Masculin 34 ans TB type 1	Cyamémazine Lorazepam Clomipramine Diazépam	Suspicion de TB chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré TU chez 2 autres apparentés au 1 <sup>er</sup> degré	Déclin cognitif vers 56 ans Présentation clinique initiale : apathie MMSE : 28/30 Durée totale du déclin cognitif : 16 ans	10 hospitalisations entre 2016 et 2021 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 67 ans
<b>P9</b>	Masculin 35 ans TB type 1	Lithium Olanzapine	TB chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré Schizophrénie chez 2 apparentés au 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> degré	Déclin cognitif vers 72 ans Présentation clinique initiale : apathie, troubles des fonctions exécutives MMSE : 26/30 Durée totale du déclin cognitif : 8 ans	4 hospitalisations de 2017 à 2021 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 76 ans
<b>P10</b>	Masculin 62 ans TB type 2	Lithium Quétiapine Risperidone Mirtazapine Lamorigine Oxazépam Paroxétine Sertraline	TU chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré	Déclin cognitif vers 72 ans Présentation clinique initiale : apathie, majoration de l'anxiété MMSE : 26/30 Durée totale du déclin cognitif : 10 ans	3 hospitalisations de 2019 à 2021 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 80 ans
<b>P11</b>	Masculin 40 ans TB type 1	Valproate de sodium Loxapine Risperidone Fluvoxamine Paroxétine Prazépam Halopéridol	MA chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré.	Déclin cognitif vers 66 ans Présentation clinique initiale : troubles mnésiques MMSE : 16/30 Durée totale du déclin cognitif : 5 ans	4 hospitalisations entre 2020 et 2021 1 <sup>ère</sup> hospitalisation à l'âge de 69 ans

**Tableau 3 : Tableau descriptif des 11 patients présentant un déclin cognitif probablement lié au TB hospitalisés à l'UCC**

P1, P2, etc : Patient 1, Patient 2, etc

TB : Trouble Bipolaire

TU : Trouble Unipolaire

TNCM : Trouble NeuroCognitif Majeur

MA : Maladie d'Alzheimer

Concernant les caractéristiques des patients :

- l'âge moyen à la première admission était de 73,5 ans (8,8)
- le sex-ratio était de 8 hommes pour 3 femmes
- la durée moyenne de la bipolarité était de 42,6 ans (14,8) pour 8 troubles bipolaires de type 1 et 3 troubles bipolaires de type 2
- le MMS moyen à la première admission est de 23,7/30 (3,4).

Sur le plan médicamenteux, 6 patients sur 11 avaient été traités par LITHIUM à un moment de leur vie avant l'apparition de troubles cognitifs.

Dix patients sur 11 présentent des antécédents familiaux de troubles de l'humeur :

- 5/11 avaient un ou plusieurs apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré ayant un trouble bipolaire
- 5/11 avaient un ou plusieurs apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré ayant a priori un trouble unipolaire
- 1/11 avait un apparenté au 3<sup>ème</sup> degré ayant un trouble bipolaire.
- 5/11 avaient un ou plusieurs apparentés ayant un TNCM.

Trois des 11 patients vivaient en EHPAD lors du recueil de données.

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Age moyen à la 1 <sup>ère</sup> admission	73,5 ans (8,8)
Sex ratio	8 hommes 3 femmes
Durée moyenne du TB	42,6 (14,8)
TB type 1 / TB type 2	8 TB type 1 / 3 TB type 2
MMSE moyen à la 1 <sup>ère</sup> admission	23,7/30 (3,4)
Prise de LITHIUM	6 patients concernés
Antécédents familiaux de troubles de l'humeur	10 patients concernés
Lieu de vie en EHPAD	3 patients concernés

**Tableau 4 : Résultats des caractéristiques des patients**

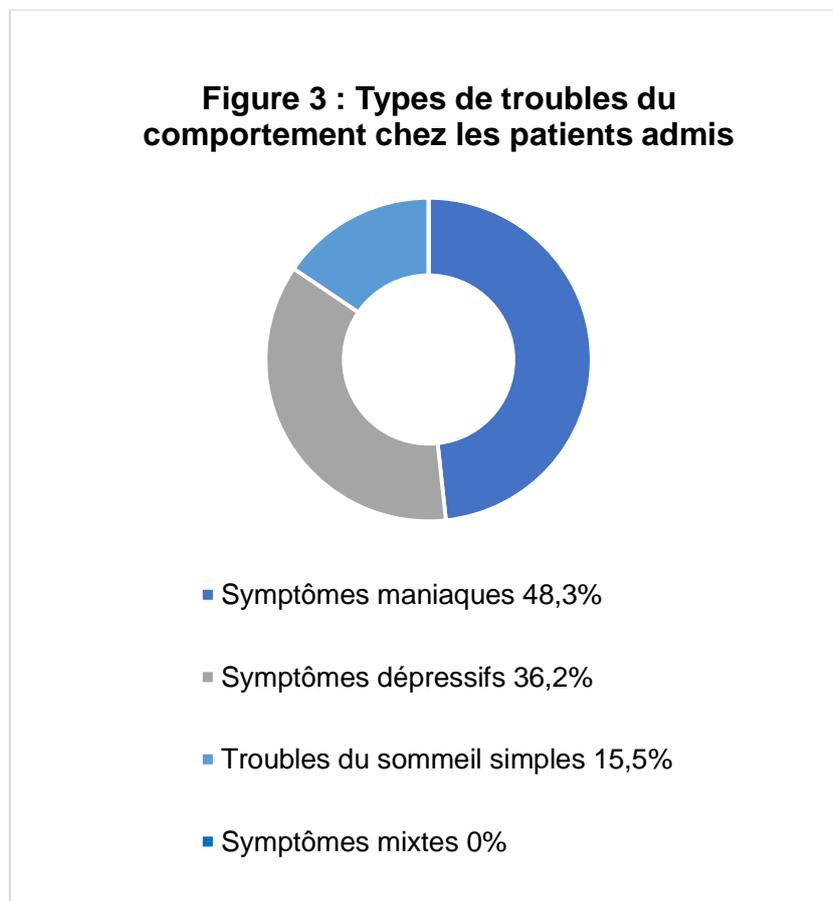
Dix des 11 patients ont réalisé plusieurs séjours en UCC, pour un total de 71 hospitalisations. Après exclusion des motifs d'hospitalisation ne correspondant pas à une décompensation comportementale, 58 séjours ont été retenus.



**Figure 2 : Nombre final d'hospitalisations retenues après exclusion**

## b) Présentations cliniques des décompensations comportementales

Comme décrit précédemment, nous avons classé les différents motifs d'hospitalisation en UCC chez les 11 patients déments bipolaires de notre travail en plusieurs catégories : décompensation comportementale sur un versant maniaque, sur un versant dépressif, sur un versant mixte ou via des troubles du sommeil isolés. Parmi les 58 différents motifs d'hospitalisation, on retrouve 48,3% de symptômes maniaques (soit 28 motifs d'hospitalisations), 36,2% de symptômes dépressifs (soit 21 motifs d'hospitalisation), 15,5% de troubles du sommeil (soit 9 motifs d'hospitalisations) et 0% de symptômes mixtes. Cette répartition est à retrouver dans la figure ci-dessous.

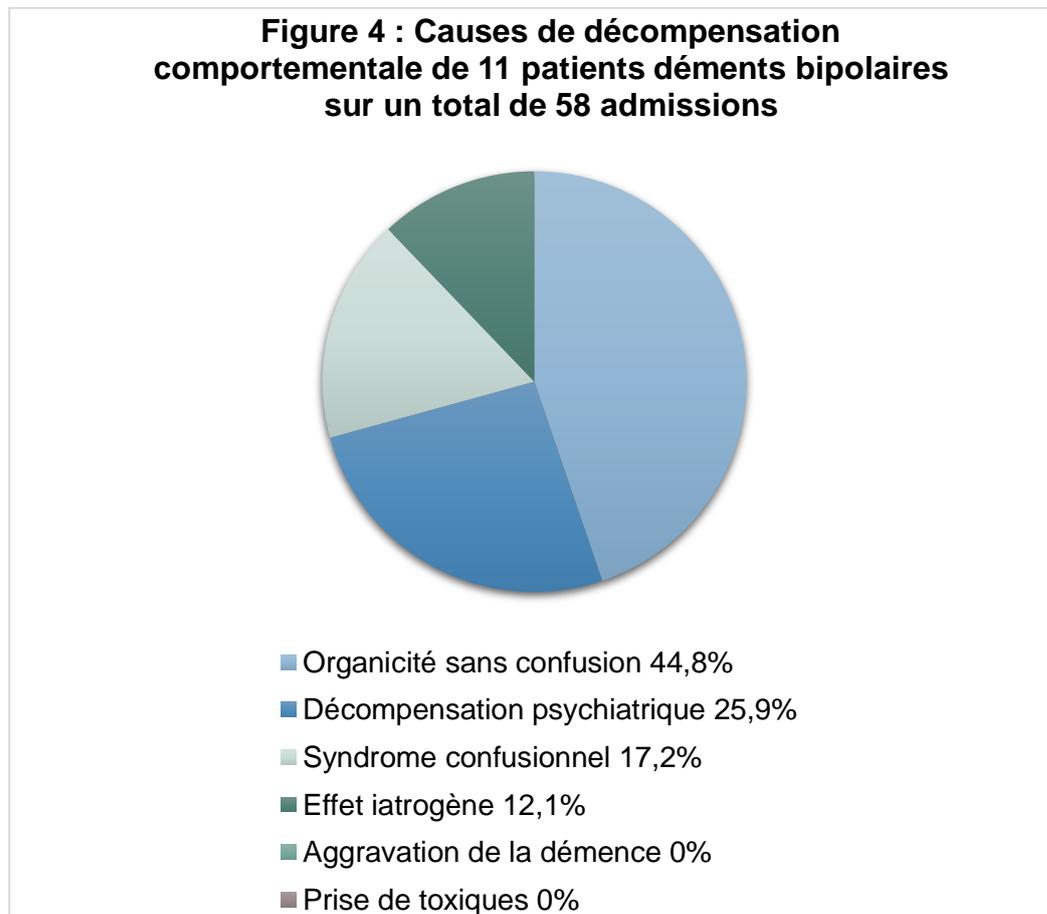


c) Etiologies des décompensations

Les étiologies retrouvées aux décompensations comportementales présentées par les 11 patients « déments bipolaires » de notre travail sont regroupées en plusieurs catégories :

- Pathologie somatique avec inconfort sans syndrome confusionnel 44,8%
- Décompensation de la bipolarité 25,9%
- Iatrogénie 22,1%
- Syndrome confusionnel 17,2%
- Aggravation de la démence 0%
- Prise de toxiques 0%

Cette répartition est à retrouver dans la figure ci-dessous.



Parmi les 58 hospitalisations pour décompensation comportementale, 26 causes d'**organicité sans confusion** étaient retrouvées représentant 44,8% de l'ensemble des étiologies.

On peut citer quelques exemples :

- hydrocéphalie à pression normale découverte via des symptômes dépressifs à type de majoration de l'apathie et de l'anxiété avec une tristesse de l'humeur
- constipation découverte via des symptômes hypomaniaques à type d'agitation psychomotrice, de déambulation excessive, d'hétéro-agressivité
- hypodermite des membres inférieurs découverte via des symptômes maniaques avec agitation psychomotrice, insomnie, agressivité, hyperphagie

Causes organiques retrouvées devant un tableau de décompensation comportementale sur un versant dépressif	Causes organiques retrouvées devant un tableau de décompensation comportementale sur un versant maniaque / hypomaniaque	Causes organiques retrouvées devant un tableau de troubles du sommeil isolés
Hydrocéphalie Constipation Eczéma Douleurs Sinusite Sténose urétrale Mycose buccale Insuffisance rénale aiguë	Constipation Infection urinaire Erythermalgie Hypodermite des membres inférieurs Douleurs Pneumopathie Erysipèle	Aucune

**Tableau 5 : Causes organiques retrouvées selon le type de symptômes comportementaux à l'admission**

La 2<sup>ème</sup> étiologie la plus fréquemment retrouvée à l'origine d'une décompensation comportementale est la **décompensation psychiatrique pure**. C'est la cause retrouvée chez 15 hospitalisations pour troubles du comportement, et elle représente donc 25,9% de l'ensemble des étiologies dans notre travail. Nous avons identifié :

- 4 cas d'EDC sans caractéristiques psychotiques associées
- 1 cas d'épisode dépressif caractérisé (EDC) avec caractéristiques mélancoliques et symptômes catatoniques associés
- 6 cas d'épisodes maniaques sans symptômes psychotiques associés
- 2 cas d'épisodes maniaques avec symptômes psychotiques associés (idées délirantes de persécution pour un patient, idées délirantes mystiques pour un autre patient)
- et enfin 2 cas d'épisodes hypomaniaques.

Le tableau ci-dessous récapitule les étiologies psychiatriques retrouvées.

Diagnostic psychiatrique	Nombre d'admissions concernées
EDC sans caractéristiques psychotiques	4
EDC avec caractéristiques mélancoliques et catatoniques	1
Décompensation maniaque sans symptômes psychotiques associés	6
Décompensation maniaque avec symptômes psychotiques associés	2
Décompensation hypomaniaque	2

**Tableau 6 : Types de diagnostics psychiatriques retenus comme causes de décompensation comportementale pour 15 admissions**

Le **syndrome confusionnel** est quant à lui à l'origine d'une décompensation comportementale pour 10 hospitalisations, et représente donc 17,2% de l'ensemble des étiologies retrouvées. Les patients concernés présentaient tous une inversion du rythme nyctéméral et une désorientation temporo-spatiale (nouvellement apparue ou majorée). Les types de décompensation comportementale présentés par les patients

confus étaient des troubles du sommeil isolés, ou associés à des hallucinations, pour 8 de ces 10 motifs d'hospitalisation.

Les 2 derniers motifs d'hospitalisations étaient des tableaux de décompensation maniaque avec logorrhée, agitation psycho-motrice, euphorie, inversion du rythme nyctéméral. Le traitement de la cause permettait un retour à l'état de base. Par exemple : extraction d'un fécalome, traitement d'une prostatite, d'une arthrite, prise en charge d'une insuffisance cardiaque.

On identifiait une **étiologie iatrogène** aux décompensations comportementales de 7 séjours, soit 12,1% de l'ensemble des étiologies. Un patient avait par exemple été hospitalisé pour symptômes dépressifs (ralentissement psycho-moteur, tristesse de l'humeur, majoration de l'apathie, reprise de consommations d'alcool) et c'est finalement l'arrêt de la CYAMEMAZINE qui a permis le retour à l'état de base. Les autres traitements incriminés qui ont dû être arrêtés ou dont la posologie a dû être diminuée en raison d'un surdosage sont la RISPERIDONE, la LOXAPINE et le CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE pour un tableau dépressif ; l'OXAZEPAM et la TRAZODONE pour un tableau maniaque / hypomaniaque.

La **prise isolée de toxiques** comme cause de décompensation comportementale n'a pas été identifiée chez ces patients. Pour un seul patient, on note bien une reprise de consommation d'alcool mais secondaire, la symptomatologie dépressive précédant de plusieurs semaines la prise de toxiques (isolement social lié à la pandémie covid-19).

L'**aggravation de la démence** n'a pas été retenue comme cause de décompensation comportementale non plus dans notre travail.

## **D) Discussion**

Parmi les 56 séjours en UCC des patients « déments bipolaires », la décompensation psychiatrique pure ne représente finalement que 25,9% des causes de décompensation comportementale, ce qui est très éloigné de ce que l'on peut retrouver dans la population adulte où l'origine psychiatrique prédomine devant un tableau dépressif ou maniaque / hypomaniaque.

### a) Concernant les présentations cliniques des patients à l'admission

On constate dans notre travail que la sémiologie psychiatrique n'est pas très spécifique, on retrouve des causes variées pour les mêmes présentations cliniques à l'admission.

Malgré tout, certains symptômes décrits également dans la littérature peuvent avoir un intérêt discriminant comme la co- existence de troubles du sommeil et d'hallucinations sans autres symptômes associés (90). En effet l'association d'une inversion du rythme nyctéméral et d'hallucinations concernait 7 motifs d'hospitalisations, et un syndrome confusionnel était retenu comme étiologie.

### b) Pistes proposées pour expliquer les étiologies retrouvées

➤ **La cause organique comme cause principale de décompensation comportementale ?**

On constate qu'une cause somatique est donc à l'origine de la grande majorité des troubles du comportement : c'est l'étiologie retrouvée pour 62% des décompensations comportementales (qu'elles soient des symptômes dépressifs, maniaques/hypomaniaques ou des troubles du sommeil), avec ou sans confusion aiguë.

Ces résultats ne sont toutefois pas si étonnants en regard de ce que l'on retrouve dans la littérature scientifique : les causes de décompensation comportementale dans la démence, principalement la MA, semblent en effet très souvent en lien avec une **cause somatique**, qu'il y ait un syndrome confusionnel ou non (90–93). Les étiologies sont variées comme un trouble métabolique, une infection, ... (89).

Dans la littérature, on retrouve que la décompensation du TB peut parfois se faire sous forme de **syndrome confusionnel** (94). On ne retrouve pas cette donnée dans notre travail, une étiologie organique a été retrouvée pour tous les cas de confusion aiguë.

De nombreux tableaux d'épisode maniaque secondaire à une cause non psychiatrique chez des patients indemnes de trouble bipolaire ont été décrits dans la littérature. Il s'agit du concept de **manie secondaire**. Les causes organiques à l'origine d'un 1<sup>er</sup> épisode maniaque à un âge avancé sont diverses (17,63,95–99) :

- causes neurologiques (AVC, tumeurs cérébrales, traumatismes crâniens, ...) et neurodégénératives (MCL)
- causes médicamenteuses (antidépresseurs, LEVODOPA, certains

antibiotiques, ...)

- Causes métaboliques (carence en vitamine B12) et endocriniennes (hyperthyroïdie)
- Causes infectieuses (encéphalite, ...)
- Causes toxiques (psychostimulants, opiacés), ...

Des épisodes maniaques peuvent donc survenir suite à des causes organiques chez des patients indemnes de pathologie psychiatrique. On est donc moins étonnés de constater que dans notre groupe plus vulnérable de patients « déments bipolaires », la cause de la décompensation comportementale soit également souvent en lien avec une pathologie somatique.

Les causes organiques retrouvées avec et sans syndrome confusionnel dans notre travail sont diverses : constipation, fécalome, infection urinaire, insuffisance rénale aiguë, insuffisance cardiaque, eczéma, sinusite, pneumopathie, érythermalgie,... La reconnaissance de l'étiologie somatique permet **d'éviter les traitements psychotropes** avec leurs conséquences chez le sujet âgé (100–103) :

- Risque de chute
- Hypotension orthostatique
- Sédation
- Syndrome extrapyramidal
- Rétention aiguë d'urine , constipation
- Syndrome confusionnel
- Troubles du rythme
- Hyponatrémie

- Anorexie
- Etc.

La tendance en gériatrie va en effet à une épuration maximale de l'ordonnance (104).

La prise en charge se doit donc d'être multidisciplinaire, et il ne faut pas négliger les causes somatiques de décompensation comportementale. Nous savons que les antécédents psychiatriques et donc de TB peuvent parfois être en défaveur dans la prise en charge d'un patient, en raison de la stigmatisation persistante au sein même du personnel de santé (105), et l'orientation se fait parfois rapidement vers la psychiatrie sans avoir éliminé toutes les causes organiques à l'origine de la décompensation observée. Cela nous incite donc chez ces patients âgés bipolaires admis dans un service d'urgences à recommander un bilan organique complet de qualité au même titre qu'une pathologie neurologique comme la Maladie d'Alzheimer.

#### ➤ **La question de l'inconfort et de la douleur**

Nous avons retrouvé 7 cas de douleurs et d'inconfort comme causes de décompensation comportementale dans notre travail :

- 1 cas de céphalées en lien avec une sinusite
- 3 cas d'inconfort et de douleurs abdominales dans une constipation
- 1 cas de douleurs liées à une érythermalgie
- 2 cas de douleurs d'étiologie inconnue où un traitement antalgique d'épreuve a été réalisé et a permis un retour à l'équilibre thymique

On pourrait généraliser ce traitement d'épreuve devant un bilan étiologique négatif, aux urgences par exemple. Il semblait important de souligner ce lien, les patients

bipolaires étant connus comme se plaignant davantage de douleurs que la population générale et même que les patients souffrant d'anxiété généralisée ou d'EDC (106). On pourrait émettre l'hypothèse qu'en vieillissant, la douleur pourrait être un facteur de décompensation comportementale plus fréquemment retrouvé chez les patients bipolaires qu'en population générale.

➤ **L'étiologie psychiatrique pure**

Concernant les 5 cas de décompensation sur un versant dépressif d'origine psychiatrique pure, des facteurs déclenchants environnementaux étaient identifiés pour 3 de ces 5 cas. Par exemple, un isolement social lié à la pandémie de covid 19 ou un fléchissement thymique lié à la découverte d'un cancer de la prostate. Le recueil d'informations auprès des proches semble donc primordial lors de l'enquête étiologique après élimination des causes organiques.

A noter, la rupture thérapeutique à l'origine d'une décompensation psychiatrique n'a été retrouvée que pour une seule hospitalisation dans notre travail, ce qui semble très éloignée de la pratique en psychiatrie adulte.

➤ **A propos de la iatrogénie**

17,2% des causes de décompensation comportementale dans notre travail sont d'origine iatrogène avec un arrêt ou une diminution de posologie des psychotropes incriminés nécessaire pour le retour à l'état de base (CYAMEMAZINE, RISPERIDONE, LOXAPINE et CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE pour un tableau dépressif ; OXAZEPAM et TRAZODONE pour un tableau maniaque / hypomaniaque).

On retrouve ces résultats dans la littérature, notamment pour la RISPERIDONE qui par son effet sédatif peut entraîner une apathie, un ralentissement psychomoteur et cognitif, un émoussement des affects (100). Il peut être utilisé chez le sujet âgé mais la posologie doit être adaptée. Il en va de même pour la CYAMEMAZINE et la LOXAPINE (107). On retrouve pour le CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE des effets secondaires pouvant mimer une phase dépressive (108). L'OXAZEPAM est connu pour donner un tableau maniaque (109). La TRAZODONE étant un antidépresseur, il est logique que des cas de virage maniaque aient été décrits (110).

Ce sont donc des causes évitables de décompensation comportementale, et encore une fois l'épuration de l'ordonnance à un âge avancé semble être indispensable, afin d'éviter tout effet secondaire médicamenteux mais aussi afin d'éviter une hospitalisation pour le patient âgé bipolaire.

Même si on retrouve ici uniquement des causes de surdosage en traitement, à l'inverse une diminution ou un arrêt trop rapides d'un psychotrope peuvent également être à l'origine d'une décompensation comportementale.

➤ **La prise de toxiques : étiologie plus fréquente dans les années à venir ?**

Dans notre travail, nous ne retrouvons pas de prises de toxiques comme déclencheur d'une décompensation comportementale. Un patient avait repris des consommations d'alcool, mais dans les suites d'un fléchissement thymique progressif. C'est encore une fois grâce aux aidants que ces informations avaient pu être recueillies.

La consommation de toxiques est pourtant très souvent retrouvée dans la population adulte générale, et davantage encore dans la population adulte souffrant d'un TB. Cette différence peut s'expliquer par la moindre consommation de toxiques type

cannabis ou psychostimulants à un âge avancé (111). Elle devrait s'amoinrir dans les années à venir avec le vieillissement de la population, cette étiologie n'est donc pas à mettre de côté.

### c) Forces de l'étude

Notre travail se démarque par l'originalité du sujet, car la littérature sur les facteurs de décompensation comportementale chez des patients âgés bipolaires avec déclin cognitif est faible.

De plus, un diagnostic de déclin cognitif lié au TB a pu être posé pour chacun des 11 patients bipolaires après un long suivi en centre mémoire et grâce à une évaluation multidisciplinaire permettant d'éliminer les causes classiques de TNCM.

Une des autres forces de notre travail est la recherche précise de l'étiologie de la décompensation comportementale grâce à une exploration diagnostique de qualité, les patients ayant tous bénéficié d'un examen clinique complet, d'une évaluation psychiatrique, d'un bilan biologique, d'une recherche de toxiques, d'une bandelette urinaire, d'une radiographie pulmonaire et d'un ASP.

L'avantage d'avoir un petit échantillon de patients (N=11) permet un recueil de données plus détaillé, notamment concernant l'histoire de la maladie, les antécédents familiaux, l'historique des traitements.

d) Limites de l'étude

Le diagnostic de déclin cognitif probablement lié au TB étant une entité peu connue en pratique, et surtout un diagnostic ne pouvant être envisagé qu'après un long suivi en centre mémoire et après exclusion des principaux diagnostics différentiels, notre étude ne comprend qu'un nombre limité de patients (N=11) et correspond donc évidemment à la limite principale de notre travail.

De plus, le caractère rétrospectif de notre travail peut être source de biais concernant le recueil des données des patients.

Enfin, notre échantillon composé de 8 hommes et de 3 femmes est non représentatif de la population bipolaire, le sex ratio du TB étant de 1:1. On pourrait émettre l'hypothèse que les décompensations comportementales sont moins bruyantes chez les femmes âgées bipolaires et permettent donc un maintien à domicile, à l'inverse des hommes.

## CONCLUSION

Notre travail a permis de mettre en évidence les causes de décompensation comportementale de 11 patients âgés ayant un déclin cognitif probablement lié au trouble bipolaire suivis à l'UCC de Bailleul. Le diagnostic de « démence bipolaire » pouvait être évoqué après élimination de toute cause classique de TNCM lors d'un suivi d'au moins 3 ans au centre mémoire ou en UCC.

Sur 58 hospitalisations pour décompensation comportementale mimant une dépression ou une phase maniaque / hypomaniaque, nous avons retrouvé que la décompensation psychiatrique pure ne représentait que 25,9% de l'ensemble des étiologies de décompensation comportementale. Dans la plupart des cas, la correction du facteur étiologique permettait donc un retour à l'état clinique et thymique de base, sans introduction ou majoration d'un traitement psychotrope pourvoyeur de nombreux effets indésirables chez le sujet âgé. Une cause médicamenteuse pouvait également perturber l'équilibre thymique, d'où l'intérêt de réévaluer fréquemment le traitement de fond des patients.

Ces résultats nous incitent à une bilan standard somatique systématique dans la population des patients âgés bipolaires, avec ou sans déclin cognitif, au même titre que les patients présentant une pathologie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer. Une orientation en court séjour gériatrique, dans un premier temps, pourrait ainsi être envisagée devant des troubles du comportement chez un patient bipolaire afin d'éviter l'abus de traitements psychotropes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Prabhakar D, Balon R. Late-onset bipolar disorder: a case for careful appraisal. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* janv 2010;7(1):34-7.
2. Rej S, Quayle W, Forester BP, Dols A, Gatchel J, Chen P, et al. Measurement tools for assessment of older age bipolar disorder: A systematic review of the recent global literature. *Bipolar Disord.* juin 2018;20(4):359-69.
3. Jaulin P. Troubles bipolaires du sujet âgé : pièges diagnostiques à éviter. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 1 févr 2008;8(43):47-53.
4. Lebert F, Thomas-Anterion C. Evolution démentielle d'une maladie bipolaire : la démence vésanique revisitée en 2012. *Neurologies.* 2012 dec;15(153):1-6.
5. Cholet J, Sauvaget A. Troubles cognitifs chez les patients bipolaires vieillissants. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2016;174(3):194-8.
6. Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord.* mai 2005;86(1):47-60.
7. Song L, Bergen S, Kuja-Halkola R, Larsson H, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish, Bipolar population *Disorders* 2015;17:184-193.
8. Leboyer M, Bellivier F. *Psychiatric Genetics: Methods and Protocols.* Springer Science & Business Media. 2003:266.
9. Étain B. Traumatismes affectifs dans l'enfance et troubles bipolaires. Marc-Louis Bourgeois éd., *Les troubles bipolaires,* Lavoisier. 2014:336-340.
10. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci.* 11 févr 2014;8:19.
11. Bordet R, Thomas P. Quelles sont les approches pharmacologiques du trouble bipolaire ? *La Lettre du Pharmacologue.* 2014;28(3). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-pharmacologue/quelles-sont-approches-pharmacologiques-trouble-bipolaire>.
12. Chou P-H, Tseng W-J, Chen L-M, Lin C-C, Lan T-H, Chan C-H. Late onset bipolar disorder: a case report and review of the literature. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2015;6: 27-29.
13. Sportiche S, Delavest M, Lépine J. Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire. Marc-Louis Bourgeois éd., *Les troubles bipolaires,* Lavoisier. 2014:251-256.

14. Courtet P, Guillaume S, Olié É. Troubles bipolaires et risque suicidaire. Marc-Louis Bourgeois éd., Les troubles bipolaires, Lavoisier. 2014:214-219.
15. Altman S, Haeri S, Cohen LJ, Ten A, Barron E, Galynker II, et al. Predictors of relapse in bipolar disorder: A review. *J Psychiatr Pract.* sept 2006;12(5):269-82.
16. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 1 févr 2016;173(2):117-27.
17. Legendre T, Boudebessé C, Henry C, Etain B. [Antibiomania: Think of the manic syndrome secondary to antibiotic therapy. *L'Encephale.* avr 2017;43(2):183-6.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
19. Étain B, Drancourt N, Scott J. Retard au diagnostic et à la mise en place d'un traitement thymorégulateur dans les troubles bipolaires. Marc-Louis Bourgeois éd., Les troubles bipolaires, Lavoisier. 2014:170-174.
20. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord.* déc 2014;169 Suppl 1:S12-16.
21. Zhang L, Yu X, Fang YR, Ungvari GS, Ng CH, Chiu HFK, et al. Duration of untreated bipolar disorder: a multicenter study. *Sci Rep.* 22 mars 2017;7:44811.
22. Da Fonseca D, Adida M, Belzeaux R, Azorin JM. Attention deficit hyperactivity disorder and/or bipolar disorder?. *L'Encephale.* déc 2014;40 Suppl 3:S23-26.
23. Bayes A, Parker G, Paris J. Differential Diagnosis of Bipolar II Disorder and Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 20 nov 2019;21(12):125.
24. Haute Autorité de Santé. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Juin 2015.
25. Référentiel national de psychiatrie et d'addictologie, 2ème édition ; août 2016.
26. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, et al. Maintenance Treatment Outcomes in Older Patients with Bipolar I Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1 avr 2005;13(4):305-11.
27. Galland F, Vaillat-Perret A, Jalenques I. Troubles bipolaires du sujet âgé. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement* 2005;3:115-23.
28. Boyer V, Lebaudy L, Queinnec C, Quilici G, Gres H. Manie d'apparition tardive et troubles neurocognitifs ? *Revue de la littérature et cas cliniques. Fr J Psychiatry.* 1 nov 2018;1:S163.
29. Jaulin P. Bipolarité tardive chez le sujet âgé. *L'information psychiatrique.* 2011;87(8):629-640.

30. Galland F, Vaillle-Perret E, Jalenques I. Bipolar disorders in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* juin 2005;3(2):115-23.
31. Pinquier C, Weimann N, Pellerin J. Le diagnostic d'une dépression chez la personne âgée. *La Revue de Gériatrie.* 2003;28(10):837-842.
32. Raue PJ, Ghesquiere AR, Bruce ML. Suicide risk in primary care: identification and management in older adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(9):466.
33. Sibille FX, Verreckt E, Philippot P, Agrigoroaei S, Gobiet P, Mees L, et al. Clinique de la dépression chez la personne âgée. *Louvain Méd.* 2019;138(10):585.
34. Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, Dols A, Al Jurdi RK, Forester BP, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord.* nov 2015;17(7):689-704.
35. Arnold I, Dehning J, Grunze A, Hausmann A. Old Age Bipolar Disorder-Epidemiology, Aetiology and Treatment. *Medicina (Mex).* juin 2021;57(6):587.
36. Schürhoff, F.; Bellivier, F.; Jouvent, R.; Mouren-Siméoni, M.C.; Bouvard, M.; Allilaire, J.F.; Leboyer, M. Early and late onset bipolar disorders: Two different forms of manic-depressive illness? *J. Affect. Disord.* 2000;58:215–221.
37. Ortiz, A.; Bradler, K.; Slaney, C.; Garnham, J.; Ruzickova, M.; O'Donovan, C.; Hajek, T.; Alda, M. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2011;188:34-39.
38. Oostervink, F.; Nolen, W.A.; Kok, R.M.; the EMBLEM Advisory Board. Two years' outcome of acute mania in bipolar disorder: Different effects of age and age of onset. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2015;30:201-209.
39. García-López A., Ezquiaga E., De Dios C., Agud J.L. Depressive symptoms in early- and late-onset older bipolar patients compared with younger ones. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2017;32:201-207. doi: 10.1002/gps.4465.
40. Cassidy, F.; Carroll, B.J. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol. Med.* 2002;32:359-362.
41. Sajatovic, M. Aging-related issues in bipolar disorder: A health services perspective. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2002;15:128-133.
42. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry.* juill 2008;69(7):1122-30.
43. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009;113(1-2):1-20.
44. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23(5):551-562. doi:10.1037/a0016277.

45. Coppola F, Courtet P, Olié E. Profil neuropsychologique et mémoire de travail dans le trouble bipolaire. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2018;63(5):314-21.
46. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 15 nov 2016;205:165-81.
47. Roux P, Etain B, Cannavo A-S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Psychol Med.* févr 2019;49(3): 519-27.
48. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93(1-3):105-115. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016.
49. 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;75(12):1662-1666. doi: 10.1136/jnnp.2003.031773.
50. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62(8):894-900. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.005.
51. Oertel-Knochel V, Reuter J, Reinke B, et al. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2015;174: 627-635. doi:10.1016/j.jad.2014.10.060.
52. 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.* avr 2017;25(4):357-62.
53. Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(6):510-21.
54. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* avr 2022;18(4):700-89.
55. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E. Late-onset bipolar illness: the geriatric bipolar type VI. *CNS Neurosci Ther.* mars 2012;18(3):208-13.
56. 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.* avr 2007; 190:359-60.
57. Forlenza OV, De-Paula VJR, Diniz BSO. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci.* 18 juin 2014;5(6):443-50.

58. Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. août 2007;22(8):713-9.
59. Thomas-Antérion C, Decousus M, Poujois A. Démence à corps de Lewy révélée par un tableau dysexécutif cognitif et comportemental. *Revue de neuropsychologie*. 2010;2(5):18-21.
60. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 4 juill 2017;89(1):88-100.
61. Hahn V., Guichart-Gomez E. Guide de diagnostic neuropsychologique : troubles cognitifs et comportementaux des maladies neurodégénératives, 2ème édition, octobre 2020.
62. Dementia : Supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE clinical guideline 2006(42).
63. Koga S, Sekiya H, Martin NB, Dickson DW. Late-onset mania in autopsy-confirmed Lewy body disease: A rare symptom of prodromal dementia with Lewy bodies? *Bipolar Disord*. sept 2022;24(6):683-4.
64. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int*. 2014;2014:908915.
65. Gold G, Kövari E. Démence vasculaire : les grands effets des petites lésions. *Rev Med Suisse* 2011;7:2190-3.
66. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. mai 2016;1862(5):915-25.
67. Malik R, Georgakis MK, Neitzel J, Rannikmäe K, Ewers M, Seshadri S, et al. Midlife vascular risk factors and risk of incident dementia: Longitudinal cohort and Mendelian randomization analyses in the UK Biobank. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. sept 2021;17(9):1422-31.
68. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2020;75(2):285-92.
69. Mok VC, Lam BY, Wong A, Ko H, Markus HS, Wong LK. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia-revisiting the mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:148-159.
70. Bagnoli S, Failli Y, Piaceri I, Rinnoci V, Bessi V, Tedde A, et al. Suitability of neuropsychological tests in patients with vascular dementia (VaD). *J Neurol Sci*. 15 nov 2012;322(1-2):41-5.
71. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(1):17-21.

72. Fierini F. Mixed dementia: Neglected clinical entity or nosographic artifice? *J Neurol Sci.* 15 mars 2020;410:116662.
73. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* oct 2015;14(3):339-47.
74. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* mars 2018;20(1):63-73.
75. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuv eer G, et al. Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 8 sept 2015;132(10):965-86.
76. Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, III C. F. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 202(5), 329–335.
77. E. M. Devenney, R. M. Ahmed, and J. R. Hodges, "Frontotemporal dementia," *Handbook of Clinical Neurology.* 2019;167:279-299.
78. Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Thomas-Antérion C. Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : comment les explorer ? *Rev Neuropsychol.* 2013;5(2):119-28.
79. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* sept 2004;56(3):399-406.
80. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry.* avr 2009;194(4): 298-305.
81. Lebouvier T, Bertoux M, Leroy M, Lebert F, Deramecourt V, Pasquier F. Diagnostic positif et étiologique des démences frontotemporales. *Prat Neurol - FMC.* 1 avr 2019;10(2):101-11.
82. Dorey JM, Estingoy P, Padovan C, Bogey S, Pongan E, Benoit M. Vieillesse et évolution démentielle du trouble bipolaire. *Cah Année Gérontologique.* 1 sept 2011;3(3):125-30.
83. Gallarda T, Kazès M, Willard D. Troubles affectifs bipolaires et dégénérescence cérébrale : à propos d'une observation. *Encéphale* 2006;32:48-50.
84. Cadet L, Thomas-Anterion C, Fillia N. Troubles cognitifs et maladie bipolaire vieillissante. *Année Gérontol.* 2005;(19):90-102.

85. A. G. Gildengers, M. A. Butters, K. Seligman, M. McShea, M. D. Miller, B. H. Mulsant, D. J. Kupfer, C. F. Reynolds 3rd: Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:736-8.
86. Lebert F, Lys H, Haëm E, Pasquier F. Syndrome démentiel dans les suites d'une bipolarité. *L'encéphale*. 2007;34:606-610.
87. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. févr 2004;161(2):262-70.
88. Nascimento C, Nunes P, Kim H, Lafer B. Increased levels of TAR DNA-binding protein 43 in the hippocampus of subjects with bipolar disorder: a postmortem study. *J Neural Transm*. 1 janv 2022;129.
89. Sekhon S, Fischer MA, Marwaha R. Excited Delirium. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31536280.
90. Turki M, Smaoui F, Bouchhima I, Turki E, Bouzidi N, Dammak M, et al. Confusion mentale chez le sujet âgé. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2016;172:A138-9.
91. Breil D. [Delirium or behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly patient: diagnosis and treatment]. *Praxis*. 8 sept 2010;99(18):1079-88.
92. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Recommandations de bonne pratique. Mai 2009.
93. Haute Autorité de santé. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. Recommandations de bonnes pratiques. Mai 2009.
94. Merizalde M, Navalón P, González MF, Domínguez A, Livianos L, Martínez JC. Manic episode, confusional syndrome and reversible splenial lesion after abrupt withdrawal of oxcarbazepine. *J Affect Disord*. 1 mars 2017;210:122-4.
95. Satzer D, Bond DJ. Mania secondary to focal brain lesions: implications for understanding the functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mai 2016;18(3):205-20.
96. Shulman KI. The significance of manic syndromes in old age. *Clinical Gerontology* 2001;11:159-65.
97. Gomez-Bernal GJ, Bernal-Perez M. Vitamin b<sub>12</sub> deficiency manifested as mania: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):238.
98. George O, Daniel J, Forsyth S, Enright D. Mania presenting as a VZV encephalitis in the context of HIV. *BMJ Case Rep*. 7 sept 2020;13(9):e230512.
99. Maier F, Merkl J, Ellereit AL, Lewis CJ, Eggers C, Pedrosa DJ, et al. Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. avr 2014;20(4):421-7.

100. Fastbom J., Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging*, 2015, DOI 10.1007/s40266-015-0242-4.
101. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc.* avr 2018;19(4):371.e11-371.e17.
102. Bhanu C, Nimmons D, Petersen I, Orlu M, Davis D, Hussain H, et al. Drug-induced orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* nov 2021;18(11):e1003821.
103. Capiou A, Foubert K, Somers A, Petrovic M. Guidance for appropriate use of psychotropic drugs in older people. *Eur Geriatr Med.* juin 2021;12(3):577-83.
104. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jan;96(1):242-256.
105. Adriaensen K, Pieters G, De Lepeleire J. [Stigmatisation of psychiatric patients by general practitioners and medical students: a review of the literature]. *Tijdschr Voor Psychiatr.* 2011;53(12):885-94.
106. Goldstein BI, Houck PR, Karp JF. Factors associated with pain interference in an epidemiologic sample of adults with bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2009; 117(3):151-156.
107. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 29 juin 2017;13:757-77.
108. Vidal 2019 : le dictionnaire. 95e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2019.
109. Stahl SM, éditeur. Oxazepam. In: *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology* [Internet]. 7<sup>e</sup> éd. Cambridge: Cambridge University Press; 2020;569-74. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/prescribers-guide/oxazepam/F2EA57CC867A1B3D132B57BC37F98128>
110. Hu J, Lai J, Zheng H, Hu S, Xu Y. Fan the flame: trazodone-induced mania in a unipolar depressed patient with stable sertraline treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 24 août 2017;13:2251-4.
111. Nubukpo P, Laot L, Clément JP. Les conduites addictives de la personne âgée. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2012 ;10(3):315-24.

# ANNEXES

## Annexe n°1 : critères de consensus dits de McKeith révisés en 2017 pour le diagnostic de Maladie à Corps de Lewy

<b>Table 1</b> Revised <sup>1,2</sup> criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)	
<b>Essential</b>	a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.
<b>Core clinical features</b>	<i>(The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.)</i> Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness. Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed. REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline. One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.
<b>Supportive clinical features</b>	Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.
<b>Indicative biomarkers</b>	Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET. Abnormal (low uptake) <sup>123</sup> Iodine-MIBG myocardial scintigraphy. Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.
<b>Supportive biomarkers</b>	Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan. Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging. Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.
<b>Probable DLB</b>	can be diagnosed if: a. Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or b. Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.
<b>Probable DLB</b>	should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.
<b>Possible DLB</b>	can be diagnosed if: a. Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or b. One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.
<b>DLB is less likely:</b>	a. In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or b. If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.
DLB should be diagnosed when dementia occurs before or concurrently with parkinsonism. The term Parkinson disease dementia (PDD) should be used to describe dementia that occurs in the context of well-established Parkinson disease. In a practice setting the term that is most appropriate to the clinical situation should be used and generic terms such as Lewy body disease are often helpful. In research studies in which distinction needs to be made between DLB and PDD, the existing 1-year rule between the onset of dementia and parkinsonism continues to be recommended.	

## Annexe n°2 : critères de la variante frontale de la dégénérescence lobaire frontotemporale vf-DFT selon Rascovsky et al. révisés en 2011

**Tableau 1.** Critères de la variante frontale de la dégénérescence frontotemporale (vf-DFT).

---

*vf-DFT possible*

Trois des symptômes suivants doivent être présents

- A. Désinhibition comportementale précoce
- B. Apathie ou inertie précoce
- C. Perte précoce d'empathie ou de sympathie

D. Comportements ritualisés, persévératifs, stéréotypés précoces

E. Hyperoralité et changements alimentaires

F. Neuropsychologie : troubles des fonctions exécutives, relative conservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales

---

*Vf-DFT probable*

Tous les signes suivants doivent être présents

A. Critères de DFT possible

B. Déclin fonctionnel significatif, rapporté par l'aidant ou mis en évidence par la CDR ou autre

C. Imagerie compatible avec une vf-DFT

---

*Vf-DFT certaine*

Le critère A doit être présent et associé à B ou C

A. Critère de la vf-DFT probable ou possible

B. Confirmation anatomopathologique de DLFT par biopsie ou à l'autopsie

C. Présence d'une mutation génétique causale

---

*Exclusion*

Pathologie neurologique non dégénérative ou autre

Maladie psychiatrique

Biomarqueurs en faveur de la maladie d'Alzheimer

---

DFT : dégénérescence frontotemporale ; CDR : Clinical Dementia Rating Scale ; DLFT : dégénérescence lobaire frontotemporale.

**AUTEUR : Nom : DENIS**

**Prénom : Constance**

**Date de soutenance : 29 mars 2023**

**Titre de la thèse : Causes de décompensation comportementale lors de déclin cognitif probablement lié au trouble bipolaire chez le sujet âgé : une expérience en UCC**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Psychiatrie**

**DES + FST/option : Psychiatrie de la personne âgée**

**Mots-clés : Trouble Bipolaire, Démence, Troubles du Comportement, Etiologies, UCC**

## **Résumé :**

**Introduction :** L'évolution d'un trouble bipolaire à un âge avancé peut se faire vers un syndrome démentiel très lentement progressif qui se distingue des autres maladies neurodégénératives. Ces patients bipolaires âgés peuvent parfois présenter un tableau de décompensation comportementale. Nous nous sommes interrogés sur les étiologies de ces décompensations.

**Méthodes :** Nous avons analysé rétrospectivement 58 séjours consécutifs de décompensations comportementales nécessitant une hospitalisation chez 11 patients ayant un déclin cognitif probablement lié au trouble bipolaire, bilantés en centre mémoire. Les décompensations étaient classées en 4 catégories : symptômes maniaques, dépressifs, mixtes ou troubles du sommeil isolés. A chaque hospitalisation, les patients bénéficiaient d'un suivi psychiatrique, gériatrique, neuropsychologique, d'une concertation médicamenteuse, d'un bilan biologique et d'un bilan radiologique standard.

**Résultats :** L'âge moyen à la première admission était de 73,5 ans (8,8), le sex ratio était de 8 hommes pour 3 femmes, la durée moyenne de la bipolarité était de 42,6 ans (14,8) pour 8 troubles bipolaires de type I et 3 troubles bipolaires de type II, le MMS moyen à la première admission était de 23,7/30 (3,4). 6 patients sur 11 avaient été traités par LITHIUM à un moment de leur vie ; 10 sur 11 présentaient des antécédents familiaux de troubles de l'humeur. Les étiologies retrouvées aux décompensations étaient : décompensation psychiatrique pure 25,9%, confusion 17,2%, pathologie somatique avec inconfort sans état confusionnel 44,8%, iatrogénie 22,1%, aggravation de la démence 0%, prise de toxiques 0%.

**Discussion :** Chez des sujets âgés bipolaires avec déclin cognitif, la décompensation psychiatrique pure ne représente que 25,9% des causes de décompensation comportementale dans notre étude. En effet, certaines causes somatiques facilement corrigeables comme une constipation, un surdosage médicamenteux... entraînaient une décompensation de la pathologie psychiatrique sous-jacente. Ces résultats nous incitent à une évaluation gériatrique systématique dans cette population, au même titre que des patients atteints de démence type maladie d'Alzheimer. Le risque serait en effet d'introduire ou d'augmenter un traitement psychotrope en se focalisant sur la symptomatologie psychiatrique, à l'origine d'effets secondaires importants chez la personne âgée, alors que la correction du facteur étiologique suffirait à rétablir l'équilibre thymique.

## **Composition du Jury :**

**Président : Pr Pierre THOMAS**

**Assesseur : Dr Wanda BLERVAQUE**

**Directeur de thèse : Dr Florence LEBERT**