



HAL
open science

Diagnostic et caractérisation de la démence dans une cohorte de patients avec trouble bipolaire et d'âge moyen

Xavier Jégouzo

► **To cite this version:**

Xavier Jégouzo. Diagnostic et caractérisation de la démence dans une cohorte de patients avec trouble bipolaire et d'âge moyen. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01110990

HAL Id: dumas-01110990

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110990>

Submitted on 29 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par M. Xavier Jégouzo

Né le 15/01/1985 à Plœmeur

Présentée et soutenue publiquement le 20 Octobre 2014

**Diagnostic et caractérisation de la démence
dans une cohorte de patients
avec trouble bipolaire et d'âge moyen**

Président du Jury :

M. le Professeur Olivier GUILLIN

Directeur de Thèse :

M. le Professeur Olivier GUILLIN

Examineurs :

M. le Professeur Didier HANNEQUIN

M. le Professeur Jacques WEBER

M. le Docteur Jean-Michel PASQUIER

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN,

Qui me fait l'honneur de présider et de diriger cette thèse,

Veillez recevoir tous mes remerciements et l'expression de ma plus profonde reconnaissance, pour votre enseignement, pour vos conseils, pour votre soutien et votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Didier HANNEQUIN,

Veillez recevoir tous mes remerciements et l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre enseignement et pour la pertinence de vos remarques.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur WEBER,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur PASQUIER,

Veillez recevoir tous mes remerciements pour la confiance que vous m'avez témoignée en me proposant de travailler avec vous.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.

Au Docteur Dominique Champion, pour son accueil au sein de l'équipe de neuropsychiatrie de l'Inserm UMR1079.

A l'ensemble de l'équipe de l'Inserm UMR1079, pour leur accueil chaleureux.

A Gaël Nicolas, pour ses remarques, son aide, son soutien. Merci.

À l'ensemble des praticiens hospitaliers du centre hospitalier du Rouvray, pour m'avoir accueilli dans leurs unités d'hospitalisation et centres médico-psychologiques, tout particulièrement aux Docteurs Serge Delègue, Gaël Le Vacon, Marie Desbordes, Basile Gonzalès, Marie-Annick Renevot, pour leurs conseils et leur enseignement.

À l'ensemble des infirmiers et personnels soignants et non soignants du centre hospitalier du Rouvray, et tout particulièrement à Angélique Morin et à Catherine Bernière.

À l'ensemble des patients et de leurs familles, pour leur participation.

A ma famille, mes parents, ma sœur, mon beau-frère, mes nièces.

A ma compagne, pour sa patience et à sa famille pour leur constant encouragement.

A Malaïka Lasfar, parce que j'ai adoré de réveiller pendant les cours de Master, à Ludivine Elie pour notre complicité et ta gentillesse, à Sevan Hotier, parce qu'un bon restaurant grec y a rien de meilleur, à Melissa Vincent (c'est hors sujet), à Cristina et Mihai (mais pourquoi vous partez !), à Tim (la pizza à pas cher).

Résumé :

Introduction : Dans le trouble bipolaire, des troubles cognitifs ont été mis en évidence chez les patients lors des périodes de décompensation thymique, mais également, de moindre intensité, pendant les phases euthymiques. Les domaines cognitifs les plus souvent déficitaires sont : l'attention, la mémoire notamment verbale et les fonctions exécutives. Il a été proposé que certains de ces patients développent un trouble démentiel, dont l'évolution ne correspond pas à celle des démences communes, faisant suspecter une démence spécifique au trouble bipolaire. Ceci n'est pas sans rappeler la notion de démence vésanique. Malgré cette description, peu d'études se sont intéressées au diagnostic de démence dans le trouble bipolaire. L'objectif de cette étude était de diagnostiquer et de caractériser la démence dans une cohorte de patients bipolaires d'âge moyen.

Méthodes : Les patients bipolaires âgés de 50 à 65 ans à l'état d'euthymie ne présentant pas de maladies neurologiques préexistantes ou de pathologies médicales associées à une dysfonction cognitive significative ont été inclus. La procédure a consisté à établir le diagnostic de démence selon les critères du DSM-IV (une altération cognitive mesurée à l'aide de l'échelle Mattis Dementia Rating et du Mini Mental State Examination et une dégradation de l'autonomie évaluée grâce aux échelles ADL et IADL), à caractériser le syndrome démentiel (examen clinique, tests neuropsychologiques, biologie incluant le dosage des biomarqueurs du LCR de la maladie d'Alzheimer, imagerie) et à rechercher une cause génétique (analyses génétiques adaptées au type de démence).

Résultats : 414 patients bipolaires âgés de 50 à 65 ans ont été répertoriés d'après la cotation CIM-10 dans la base de données informatisée de l'hôpital du Rouvray, 111 nous ont été adressés par les praticiens hospitaliers, 82 ont été inclus en phase euthymique. Six patients remplissaient les critères diagnostiques de démence. Un patient présentant un syndrome cortico-basal a été diagnostiqué avec une maladie d'Alzheimer, 1 patient présentait une démence non définie car il a refusé de poursuivre les investigations cliniques. Quatre autres patients présentaient un diagnostic de démence dont la clinique et le profil évolutif sont atypiques : début précoce, évolution très lente, atteinte des fonctions exécutives au premier plan, syndrome frontal avec apathie sévère, performance en cognition sociale altérée, imagerie morphologique sans atrophie focale et hypodébit fronto-temporal en imagerie fonctionnelle chez 2 des 4 patients.

Discussion et conclusion : Dans une population de patients d'âge moyen souffrant de trouble bipolaire, nous retrouvons de façon majoritaire un tableau particulier de démence s'apparentant à une démence fronto-temporale à évolution lente, qui pourrait être la traduction soit d'une pathologie bipolaire particulière à évolution démentielle, soit d'une co-occurrence indépendante de deux troubles différents, l'un thymique et l'autre neurodégénératif ou être encore considéré comme un déficit cognitif associé au trouble bipolaire mais plus intense que chez d'autres patients.

Glossaire

$1-42A\beta$: peptide amyloïde β , 42 acides aminés

ADL : Activities of Daily Living

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

APP : Amyloid Precursor Protein

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BREF : Batterie Rapide d'Evaluation Frontale

CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} version

CNV : copy number variants

CPF : Cortex PréFrontal

DI: Déficience Intellectuelle

DIGS : Diagnostic Interview For Genetic Studies

DFT : Démence Fronto-Temporale

DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale

DFTcp : Démence Fronto-Temporale, variant comportemental

DLPC : Cortex Préfrontal dorso-latéral

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IVth version, Text Revised

EBV : Epstein-Barr Virus

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique

HAMD : Hamilton Depression Rating Scale

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

GWAS : Genome-Wide Association Studies

LARS : Lille Apathy Rating Scale

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MDRS : Mattis Dementia Rating Scale

MCI : mild cognitive impairment

MMSE : Mini-Mental State Examination

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-Tau : Protéine Tau phosphorylée

QI : Quotient Intellectuel

ROS : Reactive Oxygen Species

SPECT : Scintigraphie (Single Photon Emission Computerized Tomography)

SEA : Social Cognition and Emotional Assessment

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

Tau : Protéine Tau totale

ToM : Theorie of Mind

VEGF : Vascular Endothelial Growth

VLPC : Cortex Préfrontal Ventro-Latéral

YMRS : Young Mania Rating Scale

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

Table des matières

1 LES TROUBLES BIPOLAIRES	1
1.1 Evolution conceptuelle du trouble bipolaire.....	1
1.2 Epidémiologie du trouble bipolaire.....	1
1.3 Définition et classifications du trouble bipolaire.....	1
1.3.1 Définition du trouble bipolaire	1
1.3.2 Classifications des troubles bipolaires	2
1.4 Hypothèses étiopathogéniques du trouble bipolaire.....	3
1.4.1 Génétique et bipolarité.....	3
1.4.2 Hypothèses neuro-fonctionnelles dans le trouble bipolaire.....	4
1.4.2.1 Apports de la neuroimagerie	4
1.4.2.2 Apports de la neurobiologie et de la biologie moléculaire	6
1.5 Comorbidités associées au trouble bipolaire	7
1.5.1 Comorbidités somatiques	7
1.5.2 Comorbidités psychiatriques	9
1.6 Déficits cognitifs et de la cognition sociale dans le trouble bipolaire	9
1.6.1 Déficits cognitifs.....	9
1.6.2 Déficits de la cognition sociale dans le trouble bipolaire.....	11
1.7 Evolution du trouble bipolaire : symptômes et cognition.....	13
2 EVOLUTION DEMENTIELLE DU TROUBLE BIPOLAIRE	15
2.1 Concept de démence.....	15
2.2 Démence et troubles psychiatriques.....	19
2.3 Démences et bipolarité	20
2.4 Une démence spécifique au trouble bipolaire ?	26
2.5 Hypothèses étiologiques de l'évolution démentielle du trouble bipolaire	28
2.5.1 Inflammation.....	28
2.5.2 Neurotrophines.....	28
2.5.3 Stress oxydatif et dysfonctions mitochondriales	29
2.5.4 Dysfonctions du métabolisme amyloïde	29
2.5.5 Immunosénescence	30
2.5.6 Raccourcissement des télomères	30
2.5.7 Mécanismes épigénétiques	31
2.5.8 Toxicité médicamenteuse	31
3 ETUDE SUR L'EVOLUTION DEMENTIELLE D'UNE COHORTE DE PATIENTS BIPOLAIRES D'ÂGE MOYEN	35
3.1 Objectif de l'étude.....	35
3.2 Diagnostic et caractérisation de la démence dans une cohorte de patients bipolaires d'âge moyen.....	36
3.2.1 Méthode	36
3.2.1.1 Critères d'inclusion.....	36

3.2.1.2 Critères de non inclusion	36
3.2.2 Procédure diagnostique et caractérisation de la démence	36
3.2.2.1. Première étape : création d'une cohorte de patients bipolaires de 50 à 65 ans	36
3.2.2.2. Deuxième étape : évaluation clinique permettant le diagnostic positif de démence	38
3.2.2.3. Troisième étape : caractérisation de la démence à l'aide d'investigations complémentaires	40
3.2.2.4. Caractérisation neuropsychologique complémentaire des patients avec démence atypique	42
4 RESULTATS	43
4.1 Caractéristiques cliniques	43
4.2 Description des patients déments	44
4.3 Caractérisation du type de démence	45
4.4 Evaluation des performances en cognition sociale chez les sujets présentant une démence atypique	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64
ANNEXES	104

1 LES TROUBLES BIPOLAIRES

1.1 Evolution conceptuelle du trouble bipolaire

Depuis le début de l'Antiquité, des relations entre accès maniaque et mélancolie ont été notées. Pourtant, ces deux états restèrent séparés dans la nosographie jusqu'au début du XIX^{ème} siècle. Ce n'est qu'en 1854, que Falret et Baillarger décrivirent quasiment en même temps une maladie appelée par le premier « folie circulaire » et par le second « folie à double forme » (Gay, 2007).

En Allemagne, dès 1899, Kraepelin rassembla ces formes de psychoses sous le terme de folie maniaque-dépressive (Kraepelin 1921). Ce concept incluait ce que l'on appelle aujourd'hui les troubles bipolaires mais également les dépressions récurrentes.

Ultérieurement, les psychoses intermittentes sont subdivisées en formes unipolaires et formes bipolaires (Angst, 1966). En 1976, Dunner initie la classification des troubles bipolaires et distingue les troubles bipolaires de type 1 et 2 tels qu'ils sont définis actuellement (Dunner et al., 1976).

1.2 Epidémiologie du trouble bipolaire

Dans une étude portant sur 9282 sujets, les prévalences estimées sur vie entière sont : 1% pour le trouble bipolaire de type 1, 1,1% pour le type 2 et 2,4% pour les formes sub-syndromiques de bipolarité (Merikangas, 2007). Le sex-ratio est de 1 (Weissman et al., 1996). Les conséquences sur la vie socioprofessionnelle et familiale sont majeures faisant de cette pathologie la 6^{ème} cause d'incapacité dans les pays développés (Murray et al., 1996). Le début de la maladie commence le plus souvent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, mais le diagnostic est parfois retardé de plusieurs années (Leboyer et al., 2010).

1.3 Définition et classifications du trouble bipolaire

1.3.1 Définition du trouble bipolaire

Actuellement, il n'existe pas d'outil d'évaluation paraclinique pour le diagnostic des troubles bipolaires. Le diagnostic repose sur l'évaluation clinique.

Cliniquement, ce trouble récurrent est caractérisé par l'alternance de phases dépressives (annexe 1: critères diagnostiques de l'état dépressif selon le DSM-IV-TR) et de phases d'exaltation de l'humeur (manie ou hypomanie) (annexe 2: critères diagnostiques d'élévation de l'humeur selon le DSM-IV-TR) avec la présence d'intervalles libres entre ces épisodes, qui sont de durée variable et plus ou

moins complets. Par ailleurs, des états de cooccurrence avec symptomatologie dépressive et maniaque peuvent exister définissant les états mixtes (annexe 3: critères diagnostiques de l'état mixte selon le DSM-IV-TR).

De plus, on estime qu'environ la moitié des patients bipolaires présenteront des états délirants ou hallucinatoires (Vandeleur et al., 2014).

1.3.2 Classifications des troubles bipolaires

Dans le DSM IV-TR (DSM IV-TR, 2003), les troubles bipolaires sont répartis selon le type d'accès en 3 groupes principaux :

- Type I : défini par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte.
- Type II : défini par la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés et d'au moins un épisode hypomaniaque.
- Type III : Non spécifié, i.e. ne rencontrant pas les critères précédents ou dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

On retrouve dans le DSM-IV, un trouble aux confins des troubles bipolaires : le trouble cyclothymique. Un tableau récapitulatif de la classification du DSM-IV pour le trouble bipolaire est disponible en annexe (annexe 4).

Par ailleurs, ces symptômes thymiques ne doivent pas être dus aux effets physiologiques directs d'une substance ni mieux expliqués par un trouble schizo-affectif. Il doit également exister une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social ou professionnel (DSM-IV-TR, 2003).

La classification internationale des troubles mentaux (10^{ème} édition) (CIM-10) (OMS, 1992) ne distingue qu'une catégorie de trouble bipolaire, en précisant néanmoins la polarité de l'épisode en cours (maniaque ou dépressif) ainsi que son intensité et l'existence ou non de troubles psychotiques associés.

En outre, certains auteurs ont proposé un élargissement du concept de trouble bipolaire, en y intégrant les formes cliniques atténuées, tant dans leur intensité que dans leur durée, mais également les tempéraments et les troubles de la personnalité (Classification d'Akiskal and Pinto (1999)). Cette classification a été complétée en 2005, par le concept de trouble bipolaire de type VI ou bipolarité dans le

cadre d'une démence (Akiskal et al., 2005) (annexe 5 : Classification d'Akiskal et Pinto (1999) complétée en 2005). En effet, ces auteurs ont décrit l'existence possible d'une bipolarité de début tardif évoluant rapidement vers une démence d'apparition précoce, caractérisée par une labilité thymique, une irritabilité voire une agressivité.

En résumé, le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique chronique, fréquente et grave, constituée par l'alternance de phases thymiques maniaques et dépressives et d'intervalles libres.

1.4 Hypothèses étiopathogéniques du trouble bipolaire

1.4.1 Génétique et bipolarité

Le trouble bipolaire est une maladie complexe et multifactorielle. L'héritabilité basée sur les taux de concordances dans les études de jumeaux est estimé entre 60 et 80% (Smoller et al., 2003).

Les études génétiques ont mis en évidence l'implication de nombreuses régions chromosomiques et ont proposé de nombreux gènes candidats, mais les résultats ont été le plus souvent non répliqués (Sullivan et al., 2012). En plus des variants génétiques hérités, de récentes études rapportent que les mutations *de novo*, entraînant des modifications des protéines, auraient un rôle significatif dans l'apparition du trouble bipolaire (Kenny et al., 2013).

La susceptibilité de déclarer un trouble bipolaire serait influencée par de nombreux facteurs génétiques avec pour chacun un effet faible à modéré (Sullivan et al., 2012). Les résultats des études GWAS (genome-wide association studies), qui portent sur des polymorphismes fréquents, soutiennent ce modèle. Dans ces études réalisées en large population (souvent plusieurs milliers d'individus), un faible nombre de signaux d'associations ont pu être répliqués ou ont émergé de manière significative (Craddock et Sklar, 2013). On retiendra notamment certains single nucleotide polymorphisms (SNPs) dans ou autour des gènes *CACNA1C*, *ODZ4*, *NCAN*, *ANKK1* et *DGKH*, qui ont émergé comme des gènes candidats prometteurs pour les troubles bipolaires (Kuo et al., 2014).

Par ailleurs, les GWAS montrent l'existence de nombreux allèles de risques partagés entre la bipolarité et la schizophrénie (Moskvina et al., 2008). Une étude comportant 2 millions de familles montre une augmentation du risque de schizophrénie chez les apparentés de premier degré des sujets bipolaires et inversement (Lichtenstein et al., 2009).

Sur ces terrains génétiques, des facteurs environnementaux individuels spécifiques ou familiaux pourraient jouer un rôle déterminant (Uher, 2014) tels que la consommation de drogues, les

abus sexuels ou physiques (Aas M, 2013). Ainsi, l'expression des gènes dans le système nerveux serait modulée par des processus épigénétiques. Ces processus consistent en des modifications acquises ou héritées mais réversibles de l'expression des gènes, sans modifications de la séquence d'ADN (Pidsley et Mill, 2011).

Les mécanismes épigénétiques représenteraient un lien possible entre l'altération de l'expression génétique et les facteurs environnementaux pouvant contribuer aux effets phénotypiques. Ces mécanismes incluraient essentiellement des méthylations de l'ADN et des modifications au niveau des histones (Szyf, 2009), ce qui agirait sur l'organisation de la chromatine et sur l'expression des gènes (Levenson et al, 2007).

1.4.2 Hypothèses neuro-fonctionnelles dans le trouble bipolaire

Des altérations des structures cérébrales et de leur fonctionnement ont été rapportées dans le trouble bipolaire.

1.4.2.1 Apports de la neuroimagerie

De nombreuses études d'imagerie structurale retrouvent chez les patients bipolaires un élargissement du troisième ventricule et des ventricules latéraux. Une étude menée dans une cohorte de patients présentant un premier épisode maniaque ne rapporte pas cet élargissement ventriculaire (Strakowski et al., 2002). Il existerait donc des modifications structurales acquises au cours de la maladie bipolaire. Des études retrouvent également une réduction des volumes du cortex préfrontal chez les sujets bipolaires (principalement au niveau orbital et médian), du cortex cingulaire antérieur dorsal et du cortex mésotemporal (Matsuo et al., 2012 ; Ivleva et al., 2013). Cette réduction volumétrique est corrélée à une diminution de la densité gliale retrouvée en anatomopathologie dans ces régions chez les patients bipolaires (Rajkowska , 2002).

Ces modifications de l'épaisseur de substance grise ont été mises en lien avec la chronicité du trouble (Lyo et al., 2006). Ainsi, on retrouve une association négative entre le volume du cortex préfrontal ventrolatéral droit, qui apparaît d'autant plus diminué que la maladie est présente depuis longtemps (Hajek et al., 2013).

Des études retrouvent de manière consensuelle chez les sujets bipolaires à début très précoce (<15ans), une diminution du volume de l'amygdale (Pfeifer et al., 2008). Chez les sujets bipolaires adultes, les résultats sont controversés. Certaines études montrent que cette diminution du volume de l'amygdale persiste à l'âge adulte (Wijeratne et al., 2013), alors que d'autres études retrouvent une augmentation du volume de l'amygdale chez les patients bipolaires adultes en comparaison à celle de

sujets sains (Bora et al., 2010). En outre, pour certains auteurs, cette augmentation de volume de l'amygdale serait d'autant plus importante que la durée de la maladie est longue. (Kuiper et al., 2013). De plus, une réduction du volume des régions sub-corticales est décrite chez les sujets bipolaires, principalement, des structures hippocampiques et parahippocampiques (Wijeratne et al., 2013), mais aussi de l'insula (Kuiper et al., 2013). Selon les études, le striatum présenterait soit une augmentation soit une diminution de volume (Adler et al., 2005 ; Malhi et al., 2007).

Par ailleurs, chez les sujets bipolaires âgés, un nombre de lésions vasculaires plus important est retrouvé en comparaison à des sujets témoins d'âge similaire (Fujikawa et al., 1995; Rabins et al., 2000). Des études montrent que le nombre et la gravité de ces lésions seraient d'autant plus importants, qu'il y aurait eu plus d'épisodes thymiques (Lisy et al., 2011; Strakowski et al., 2002). En outre, les patients présentant une bipolarité de début tardif présenteraient un nombre plus important d'hypersignaux de la substance blanche de localisation profonde que les patients ayant débuté leur bipolarité précocement (Ahn et al., 2004). Pour certains auteurs, ces anomalies de la substance blanche ne seraient pas associées à la prise de traitements psychotropes (Sussmann et al., 2009).

La majorité des études réalisées en IRM fonctionnelle ou en PET-scan montrent une hyperactivation de l'amygdale et du gyrus parahippocampique (particulièrement à droite) alors que le cortex préfrontal inférieur, en particulier le cortex préfrontal ventrolatéral apparaît hypo-actif (Chen et al., 2011). Il existerait selon les études une hyper ou une hypo activation du DLPFC (Townsend et al., 2010). On notera que cette hyperactivation amygdalienne et parahippocampique est présente en réponse à des stimuli de valence positive et négative. Elle a été retrouvée dans tous les états thymiques même si cette hyperactivation semble plus importante en phase maniaque (Marchand et al., 2010).

En imagerie de diffusion, les études suggèrent une myélinisation anormale entre les structures préfrontales et les circuits des régions sous-corticales, indiquant un défaut de connectivité probable entre ces deux types de structures (Benedetti et al., 2011).

En résumé, chez les patients bipolaires, les études d'imagerie structurale et fonctionnelle ont identifié comme anomalies neurodéveloppementales, les modifications présentes antérieurement ou dès le début de la maladie : anomalies structurales du striatum, de l'amygdale et de certaines parties du cortex pré-frontal (Chang et al., 2004, Strakowski et al., 2005). Ces anomalies structurales pourraient être retrouvées chez les apparentés de premier degré (Fusar-Poli et al., 2012). Par ailleurs, il existerait

aussi des modifications structurales acquises au cours de la maladie bipolaire, concernant principalement les ventricules et certaines régions du cortex préfrontal. Ces modifications semblent corrélées au nombre d'épisodes affectifs (Strakowski et al., 2005).

Il existerait des modifications structurelles et fonctionnelles des structures corticales et sous-corticales chez les patients bipolaires ainsi qu'un défaut de connectivité entre ces structures. Certaines de ces modifications seraient d'origine neurodéveloppementale d'autres probablement dues à un effet délétère de la maladie.

1.4.2.2 Apports de la neurobiologie et de la biologie moléculaire

L'hypothèse d'un déséquilibre des trois monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) reste d'actualité. Une libération importante de la quantité de ces neurotransmetteurs serait responsable des phases maniaques alors qu'une libération en quantité insuffisante serait responsable des épisodes dépressifs. Ce modèle implique de renoncer au cadre catégoriel de la manie ou de la dépression et d'envisager une approche dimensionnelle dans laquelle chacun des trois monoamines serait impliqué dans une des dimensions sémiologiques maniaque ou dépressive (Stahl, 2010).

Parmi ces trois monoamines, la dopamine et la sérotonine sont des cibles majeures en pharmacopsychiatrie (Beaulieu et al., 2012). En effet, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont le traitement majeur de la dépression, alors que les antipsychotiques par leur action anti-dopaminergique sont le traitement de l'état maniaque (Hoyer et al., 2002 ; Kapur et al., 2001).

Le système glutamatergique serait également impliqué dans les mécanismes psychopathologiques du trouble bipolaire (Yoon et al., 2009). Les thymorégulateurs, comme la lamotrigine, ont montré des propriétés régulatrices des taux de glutamate (Krystal et al., 2002). En outre, des mutations génétiques des voies moléculaires du glutamate seraient impliquées dans le trouble bipolaire (Cherlyn et al., 2010). Des études ont montré l'existence d'une augmentation des taux de glutamate pendant les phases maniaques et d'une diminution de ces taux pendant les phases dépressives principalement dans le cortex cingulaire antérieur et dans le cortex préfrontal (Yuksel et Ongur, 2010).

Certains auteurs proposent également l'existence d'une hyperréactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien en réponse à des stress chez les patients bipolaires. Les taux de cortisol sériques seraient supérieurs chez les sujets bipolaires par rapport à ceux de la population générale (Calkin et al., 2013).

Sur le plan de la biologie moléculaire, une des voies cellulaires cibles du trouble bipolaire serait la voie de la protéine kinase glycogène kinase-3 (*GSK-3*) (Beaulieu et al., 2012). *GSK-3* est un des composants des voies de signalisation de la survie cellulaire, lesquelles jouent un rôle important dans de multiples processus cellulaires, incluant le métabolisme, la prolifération, la différenciation, l'axogénèse, la synaptogénèse, la mort cellulaire programmée, l'embryogénèse, les rythmes circadiens (Gould et al., 2006). Il pourrait également jouer un rôle dans la régulation de la phosphorylation de tau et même dans l'hyperproduction d'A β (Zhong-Sen et al., 2014). Des troubles de la régulation de cette kinase serait un facteur de risque de trouble bipolaire (Gould et al., 2004). En outre, il existerait une association entre trouble bipolaire et variations du nombre de copies (CNV) du gène *GSK-3B* (Ronai et al., 2014).

1.5 Comorbidités associées au trouble bipolaire

L'espérance de vie à la naissance des sujets bipolaires serait inférieure de 10 à 11 ans par rapport à des sujets contrôles sans pathologie psychiatrique (Chang et al., 2011). En effet, hormis un risque suicidaire élevé, il existe un risque de surmortalité de causes médicales 1,5 à 3 fois plus important chez les patients bipolaires adultes en comparaison à la population générale (Correll, 2008).

1.5.1 Comorbidités somatiques

De nombreuses études ont montré un risque de mort prématurée non lié au suicide chez les patients bipolaires (Leboyer et al., 2012). On retrouve des comorbidités médicales chez environ 80% d'entre eux (Kilbourne et al., 2009, Kupfer, 2005). La précocité d'apparition du trouble bipolaire serait corrélée à un début précoce des conditions comorbides en comparaison à la population générale (Kilbourne et al., 2004).

Il est notamment démontré que les patients atteints de trouble bipolaire développent plus de maladies cardio-vasculaires par rapport à la population générale. Ce sur-risque serait indépendant de la prise de traitements psychotropes (Maina et al. 2008), même si ces derniers pourraient renforcer cette vulnérabilité en induisant l'apparition d'un syndrome métabolique (Newcomer, 2006). La prévalence des comorbidités vasculaires chez les patients avec trouble bipolaire est deux fois plus élevée qu'en population générale. Les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques, l'hypertension artérielle et le diabète arrivent à des taux de 5.1%, 1.5%, 14.7% et 4.1%, respectivement, dans cette population (Hippisley-Cox et Pringle M, 2005).

Le risque cardiovasculaire serait acquis au cours de la maladie et serait pour certains auteurs, une preuve de l'accélération du vieillissement vasculaire des sujets bipolaires (Sodhi et al., 2012). Pour

d'autres auteurs, la prévalence des facteurs de risques vasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux silencieux serait plus importante chez les patients présentant une bipolarité de début tardif en comparaison aux patients présentant une bipolarité de début précoce (Cassidy et Carrol, 2002 ; Fujikawa et al., 1995).

Les variations de l'humeur qui émaillent l'évolution de la maladie bipolaire seraient une des hypothèses explicatives de ce risque cardio-vasculaire élevé. En effet, elles représentent des entraves au suivi des règles hygiéno-diététiques et à la pratique d'activités physiques régulières. En particulier, l'émergence de symptômes dépressifs semble constituer un facteur prédictif d'apparition du syndrome métabolique (Kilbourne et al., 2007; Raikkonen et al., 2007). Une autre hypothèse, serait l'existence de processus biologiques pro-inflammatoires inhérents à la pathologie bipolaire. Ces processus induiraient des altérations vasculaires et des perturbations du métabolisme glucidiques responsables de l'hypertension artérielle, de l'augmentation du taux de triglycérides, de l'abaissement des HDL (High Density Lipoproteins) et du diabète de type 2 (Sarwa et al., 2012; Gélihier et al., 2012). En outre, certains auteurs proposent que l'hypersécrétion de cortisol retrouvée chez les sujets bipolaires serait responsable de troubles du métabolisme glucido-lipidique (Gélihier et al., 2012).

La surconsommation de toxiques notamment de tabac, dans cette population participerait également au sur-risque de développer une pathologie vasculaire (Bolton et al., 2009).

Par ailleurs, des études montrent une prévalence plus élevée de troubles auto-immuns chez les sujets bipolaires par rapport à celle de la population générale (Barbosa et al., 2014). On retiendra notamment un sur-risque de dysfonctions thyroïdiennes, de gastrites atrophiques, de diabète de type 1 (Vonk et al., 2007), de scléroses en plaques, des colites ulcéreuses, de psoriasis, d'arthrites rhumatoïdes (Eaton et al., 2010), de lupus (Goldstein et al., 2009b) et de cancers (Hung et al., 2014). Ces données suggèrent un lien entre bipolarité et immunité.

En outre, on retrouve une prévalence plus élevée qu'en population générale de la maladie de Parkinson chez les patients bipolaires, probablement en raison de dysfonctionnement du système dopaminergique dans ces deux pathologies ou peut-être de facteurs génétiques communs (Hsiu-Li et al., 2014; Birk et al., 2011).

En résumé, la bipolarité pourrait être considérée comme une maladie systémique chronique et progressive dont les mécanismes seraient inflammatoires et immunitaires (Leboyer et Kupfer, 2010).

1.5.2 Comorbidités psychiatriques

Le risque de décès lié au suicide est élevé chez les sujets bipolaires. On estime que ce risque est multiplié par 12,8 par rapport au risque de la population générale (Baldessarini et al., 2006). Il existe également de nombreuses pathologies psychiatriques dont la prévalence est plus élevée chez les patients bipolaires. On retrouve ainsi une co-occurrence des troubles psychiatriques chez 57 à 74% des patients bipolaires (Bauer et al., 2005). On retiendra principalement comme co-morbidités fréquentes : les troubles anxieux (71%) (Freeman et al., 2002), l'abus de substances notamment la dépendance à l'alcool (49%) (Cassidy et al., 2001), les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (21%) (Wingo et Ghaemi, 2007).

<p>Le trouble bipolaire a de nombreuses comorbidités psychiatriques notamment addictives et anxieuses et somatiques en particulier cardio-vasculaires.</p>

1.6 Déficits cognitifs et de la cognition sociale dans le trouble bipolaire

1.6.1 Déficits cognitifs

Les déficits cognitifs lors des phases thymiques, dépressives et maniaques/hypomaniaques, sont connus depuis de nombreuses années. Il s'agit principalement de déficits mnésiques, attentionnels et exécutifs (Martinez-Aran et al., 2004).

Ces troubles cognitifs persisteraient une fois sur trois (Martinez-Aran et al., 2000) en dehors des phases thymiques (maniaques ou dépressives) (Marvel et al., 2004 ; Ferrier et al., 1999), de manière constante et significative (Quraishi et al., 2002) et même après de longues périodes de normothymie (Zubieta et al., 2001).

Des déficits cognitifs ont été identifiés dans de nombreux domaines en période euthymique: la rapidité de traitement de l'information, les fonctions exécutives (Depp et al., 2008; Gildengers et al., 2007), la mémoire notamment verbale et l'attention (Clark et al., 2002; Thompson et al., 2005) ainsi que les capacités visuo-spaciales (Depp et al., 2008).

Ces troubles cognitifs sont présents chez les patients bipolaires de type 1 comme de type 2. Le trouble bipolaire de type 2, a longtemps été considéré comme une forme légère de trouble bipolaire. Néanmoins, l'intensité des troubles cognitifs semble être similaire dans ces deux sous-types de bipolarité (Bora et al., 2011).

Des facteurs cliniques spécifiques peuvent influencer négativement le fonctionnement cognitif dans la bipolarité. On retiendra notamment la présence d'un nombre d'épisodes thymiques élevé, spécifiquement d'épisodes maniaques, une durée longue de la maladie bipolaire (Young et al., 1997) et un faible niveau d'éducation (Mann-Wrobel et al., 2011). Des auteurs ont également suggéré que la dépression dysthymique pourrait influencer les fonctions mnésiques (Ferrier et al., 1999). Par ailleurs, les caractéristiques psychotiques auraient un impact sur le fonctionnement cognitif et ont été mis en lien avec une évolution plus sévère et chronique de la maladie (Gildengers et al., 2010).

En outre, bien que le nombre d'épisodes thymiques aggraverait l'intensité des troubles cognitifs, ces troubles ne seraient pas extensifs chez les patients bipolaires âgés (Martino et al., 2008).

Certains domaines cognitifs pourraient être atteints dès le début de la maladie, voire antérieurement au début des troubles thymiques (Bellivier, 2012). Ils pourraient ainsi constituer des indicateurs de vulnérabilité à la maladie et apparaître comme des marqueurs endophénotypiques de la pathologie. Ces déficits cognitifs sont en effet retrouvés, du moins de manière atténuée, chez les apparentés de premier degré (Bora et al., 2009). Ces dysfonctions cognitives seraient donc un trait caractéristique du trouble bipolaire et démontreraient l'expression forte de la composante génétique de ce trouble (Sanamé et al., 2014).

Les patients présentant une bipolarité de début tardif auraient des troubles neurocognitifs plus sévères et étendus que les patients présentant une bipolarité de début précoce (Martino et al., 2013), probablement en lien avec un nombre d'épisodes supérieur, par année (Zung et al., 2009). Ces patients présenteraient par ailleurs moins d'antécédents familiaux de troubles affectifs et plus de comorbidités neurologiques que les patients dont la bipolarité serait à début précoce (Martino et al., 2013).

Les différences en terme de fonctionnement cognitif entre la schizophrénie et la bipolarité sembleraient plus quantitatives que qualitatives (Yatham et al., 2010; Stefanopoulou et al., 2009). Pourtant, dans une étude récente, ces différences n'apparaissent pas être suffisamment importantes pour différencier ces deux pathologies (Bora et al., 2010). Il en ressortirait que dans le trouble bipolaire la variabilité intra-individuelle soit plus importante que dans la schizophrénie (Depp et al., 2008).

Ces déficits cognitifs seraient à mettre en lien avec les anomalies d'activation du cortex préfrontal retrouvées dans la bipolarité. Ils seraient les témoins d'un degré de déconnexion fonctionnelle cortico-sous-cortico limbique, également supposée jouer un rôle dans la maladie (Benabarre et al., 2005 ; Olley et al., 2005). Ainsi, les performances en tâches exécutives seraient d'autant plus altérées que le volume du cortex préfrontal serait réduit, et que le nombre de lésions de la substance blanche serait important (Raz et Rodrigue, 2006).

1.6.2 Déficits de la cognition sociale dans le trouble bipolaire

La cognition sociale est généralement définie comme un ensemble complexe de processus neuropsychologiques qui favorise les comportements sociaux (Adolphs, 1999; Amodio et Frith, 2006). Différentes habilités sont distinguées en cognition sociale dont la prise de décision, la compréhension des émotions, la théorie de l'esprit, l'empathie et le raisonnement social (Godefroy et al., 2008).

Nous allons nous intéresser particulièrement au trouble de la théorie de l'esprit et de reconnaissance des émotions chez les patients bipolaires, habilités sociales les plus étudiées dans ce trouble.

La théorie de l'esprit (Theory of mind – ToM –) est un aspect clé de la cognition sociale qui réfère à la capacité d'attribution mentale d'état à soi-même et à autrui telles que les croyances, les intentions et les désirs (Premack and Woodruff, 1978). Les capacités de mentalisation mettent en jeu des aspects à la fois cognitifs et émotionnels (Shamay-Tsoory et Aharon-Peretz, 2007; Kalbe et al., 2010; Baron-Cohen et al., 1999).

Quant au traitement de l'émotion, il comprend un ensemble de processus divers qui permet à un individu de percevoir et d'utiliser les émotions (Green et al., 2007). Un aspect saillant de celui-ci concerne la capacité à reconnaître et évaluer les émotions basiques exprimées par autrui à travers des indices verbaux et visuels. L'étude de la reconnaissance des émotions utilise principalement deux types de paradigme : un paradigme où le sujet nomme l'émotion sur le visage (le labeling paradigm) et un paradigme où le sujet associe une émotion proposée à un visage exprimant cette émotion (le matching paradigm).

Différentes régions du cerveau sont impliquées dans la cognition sociale. Certaines études montrent que le volume de l'amygdale serait corrélé à des troubles de la reconnaissance faciale des émotions, alors que le volume du cortex médial préfrontal serait corrélée à des troubles de l'attribution des émotions (Yamada et al., 2007; Matsukawa et Murai, 2013). De plus, le striatum ventral, impliqué dans les aspects motivationnels et émotionnels du comportement, semble avoir une fonction importante dans les performances en cognition sociale (Adolphs, 2001).

Les études de la cognition sociale chez les sujets âgés, sans pathologie psychiatrique, montrent une diminution de l'efficacité sur les tests de ToM cognitive et affective (Duval et al., 2010; Bailey et Henry, 2008) et de reconnaissance des émotions (Chaby et Narme, 2009).

Les études explorant les performances des patients bipolaires dans les épreuves de théorie de l'esprit ont retrouvé des troubles importants chez les patients en phase maniaque et dépressive (Kerr et al., 2003). En période d'euthymie, la plupart des études rapportent des déficits sur au moins un des aspects de la mentalisation avec des tailles d'effets moindres (Martino et al., 2011; Barrera et al., 2013; Ibanez et al., 2012). Néanmoins, d'autres études ne montrent pas de différence avec les sujets contrôles (Lahera et al., 2012).

A ce jour, on ne peut pas conclure sur une association entre déficits en ToM et durée de la maladie, nombre d'épisodes antérieurs, antécédents de symptômes psychotiques ou symptomatologie sub-syndromique (Martino et al., 2011).

Les études explorant la reconnaissance des émotions sont parfois contradictoires en tâche de matching. Certaines études montrent des déficits importants dans la reconnaissance des six émotions primaires chez des patients bipolaires en rémission clinique alors que d'autres études ne mettent pas en évidence de différence (Bozikas et al., 2006; Foland-Ross et al., 2012).

Une revue de la littérature montre que 9 études sur 14 ne mettent pas en évidence de différence significative entre les scores obtenus par des sujets bipolaires euthymiques par rapport à des sujets contrôles lors de la passation d'une tâche de labeling basée sur la reconnaissance des six émotions primaires (Samamé et al., 2014).

Chez les sujets en phase maniaque, la majorité des études retrouve une baisse des performances de la reconnaissance des émotions notamment pour la peur et le dégoût (Lembke et Ketter, 2002). Par ailleurs, chez les patients bipolaires en phase dépressive, les études s'intéressant à la reconnaissance des émotions sont contradictoires. Certaines mettent en évidence une réduction de la sensibilité aux visages joyeux chez les sujets bipolaires déprimés (Gray et al., 2006). Il existerait donc possiblement, un biais de congruence à l'humeur dans la reconnaissance des émotions basiques chez les sujets bipolaires (Berpohl et al., 2009). Ainsi, une étude en IRM fonctionnelle montre des différences de patterns d'activation du cortex préfrontal en fonction de l'état thymique : l'élévation de l'humeur est associée à une diminution de l'activation du cortex rostral préfrontal droit en réponse aux visages neutres ou exprimant la peur, alors que les sujets déprimés montrent une hyperactivation droite du cortex orbito-frontal devant des visages exprimant la peur (Liu et al., 2012).

A ce jour, comme pour la ToM, on ne peut pas conclure sur une association entre déficits de la reconnaissance des émotions et durée de la maladie, nombre d'épisodes antérieurs, antécédents de symptômes psychotiques (Martino et al., 2011). Pourtant, un début des troubles thymiques très précoce pourrait être lié à des performances de théorie de l'esprit plus altérées, en raison d'une perturbation du développement normal d'acquisition des capacités de cognition sociale (Schenkel et al.,

2008). Néanmoins, une méta-analyse récente suggère que la cognition sociale serait plus altérée chez les sujets commençant une bipolarité tardive, c'est-à-dire après 40 ans (Samamé et al., 2013).

1.7 Evolution du trouble bipolaire : symptômes et cognition

Pour chaque patient bipolaire, on retrouve un enchaînement spécifique des épisodes thymiques (Figure 1) (Frank et al., 2000). En effet, la fréquence, l'intensité et la polarité des épisodes thymiques varient d'un individu à un autre et chez un même individu au cours de la maladie (Merikangas, 2011).

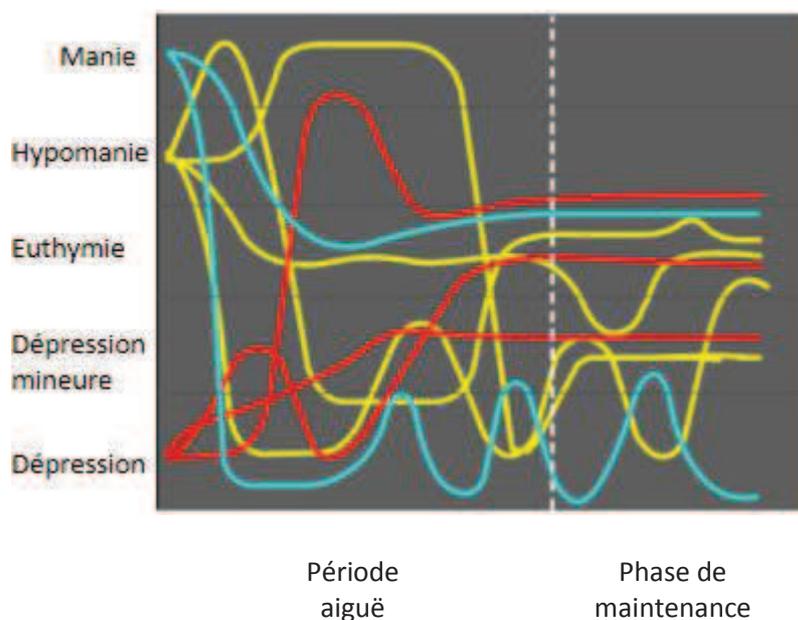


Figure 1 : Variations thymiques possibles chez les patients bipolaires (d'après Frank et al., 2000):

Les caractéristiques des épisodes thymiques semblent se modifier avec l'âge (Depp et al., 2008). Le vieillissement de la maladie serait associé à une augmentation de la durée des épisodes (Rennie et al., 1942), à une diminution de l'intervalle entre les phases thymiques, à une polarité maniaque ou mixte plus fréquente (avec hostilité, irritabilité), ainsi qu'à une moins bonne réponse au traitement (Blazer et Koenig, 1992). En outre, la récurrence d'épisodes thymiques avec une rémission incomplète serait habituelle chez le sujet âgé et le passage à la chronicité des épisodes thymiques fréquent (Young et al., 2006).

Comme nous l'avons précédemment indiqué, la chronicité du trouble et le nombre d'épisodes sont des facteurs cliniques pouvant influencer le fonctionnement cognitif. Une étude comparant les performances cognitives entre des patients bipolaires et des sujets contrôles sains, appariés selon l'âge, montrait une évolution parallèle des performances cognitives entre 18 et 45 ans, puis une divergence

pendant les 10 années suivantes. Après 65 ans, les patients présentant des troubles de l'humeur, avaient des performances déclinant de manière franche par rapport aux sujets contrôles. L'étude concluait à une accélération du déclin cognitif des patients bipolaires lié à l'âge par rapport aux sujets contrôles (Figure 2) (Gualtieri et Johnson, 2008). Pour certains auteurs, cette divergence importante entre les performances mnésiques des patients bipolaires âgés et jeunes serait la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie (Burt et al., 2000).

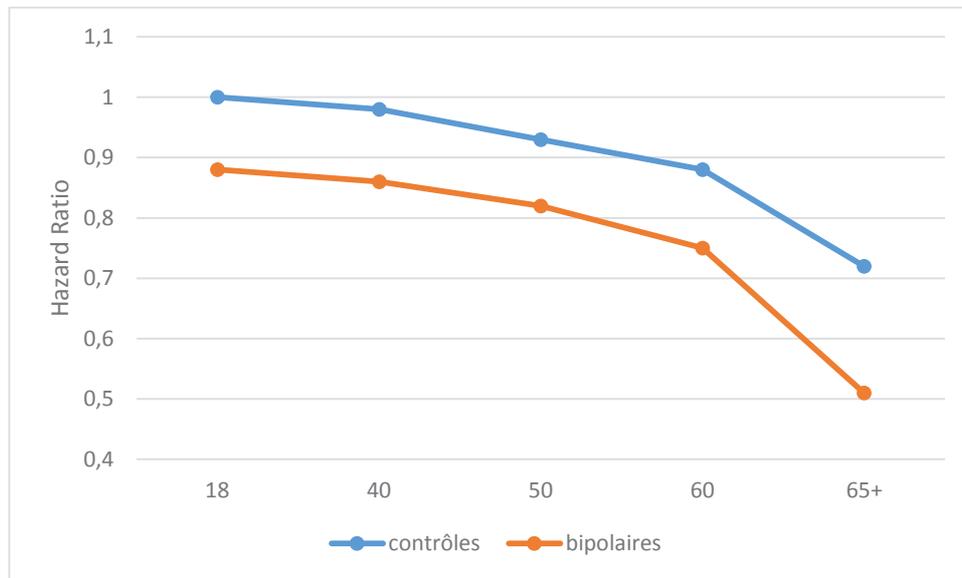


Figure 2 : Modifications des performances cognitives en fonction de l'âge chez des sujets bipolaires et contrôles (d'après Gualtieri et Johnson, 2008)

Dans une autre étude, les patients bipolaires âgés présentaient plus de dysfonctions cognitives et un déclin cognitif plus rapide qu'attendu compte-tenu de leur âge et leur niveau d'éducation par rapport à des sujets contrôles (Gildengers et al., 2010).

De plus, la comparaison du fonctionnement neuropsychologique de patients bipolaires euthymiques avec des sujets plus âgés présentant une MCI (Mild Cognitive Impairment) (en moyenne 30 ans de plus), c'est-à-dire des troubles cognitifs objectivables mais sans perturbation fonctionnelle majeure au quotidien, et des contrôles sains également plus âgés, montre que les patients bipolaires et MCI ont un fonctionnement identique en termes de mémoire, de fonction exécutive, de fonction verbale et de vitesse de traitement de l'information. Ils performaient tous deux, moins bien que le groupe de contrôles sains (Osher et al., 2011).

Une étude évaluant les scores au MMSE et à l'échelle de démence de Mattis (MDRS) chez 70 patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 en comparaison à 37 sujets contrôles retrouvait des scores significativement inférieurs chez les patients bipolaires pour le MMSE (26.6 ± 2.9 vs 28.4 ± 1.4 , $p=0.0007$ après ajustement pour l'âge et le niveau d'éducation) et pour l'échelle de Mattis (133 ± 8.8

vs 137.8 ± 5.4 , $p=0.0003$ après le même ajustement) par rapport à ceux des sujets contrôles (Young et al., 2006).

Une autre étude a comparé les résultats au MMSE et à la MDRS de 18 patients bipolaires euthymiques de plus de 59 ans et 45 sujets contrôles appariés pour l'âge et le niveau d'éducation. Environ la moitié des patients bipolaires présentaient une diminution de leurs résultats au MMSE et à la MDRS d'au moins 1 déviation standard par rapport au score moyen des sujets contrôles, et 17% des patients avaient 1 à 2 déviations standards de moins que le groupe sain (Gildengers et al., 2004). Cependant ce score total moyen de 133 n'atteignait pas le seuil pathologique dans la plupart des cas. On sait néanmoins que le risque de démence serait lié à la sévérité des troubles cognitifs (Schouws et al., 2009).

Ces dysfonctions cognitives, principalement les troubles du fonctionnement exécutif (Dittmann et al., 2008), seraient un des facteurs impliqués dans les troubles du fonctionnement psychosocial, retrouvés même en l'absence de symptômes thymiques, chez les patients bipolaires (Bonnin et al., 2010 ; Jabben et al., 2010). La sévérité de la maladie incluant des paramètres comme les symptômes résiduels, les comorbidités notamment l'abus de substances, les symptômes psychotiques et l'anxiété (Levy et al., 2012) seraient des facteurs de risque prédictifs du fonctionnement social des patients bipolaires. Paradoxalement, peu d'études se sont intéressées au lien entre cognition sociale et fonctionnement psycho-social. Les rares études sont contradictoires, probablement en lien avec l'utilisation d'instruments de mesure différents (Olley et al., 2005 ; Martino et al., 2011).

2 EVOLUTION DEMENTIELLE DU TROUBLE BIPOLAIRE

2.1 Concept de démence

Dérivé du latin *dementia* (hors d'esprit), le terme apparaît dès le XIV^e siècle sous le sens de folie dans le livre de Cicéron « De la sénescence ».

Alors que Pinel lui attribue le sens d'abolition de la pensée, c'est Esquirol, qui en 1838 en donne la première définition rigoureuse et sépare la démence des psychoses et oligophrénies. Elle est alors considérée comme incurable, chronique et progressive et rapportée aux effets de l'âge. Au cours du XX^e siècle, on assiste au développement de la méthode anatomo-clinique avec notamment la description du cas Johannes F, par Aloïs Alzheimer. Néanmoins, jusqu'à la parution du DSM-III (1980), une grande confusion a persisté dans le terme de démence. Cette troisième édition du DSM va être d'un apport important, en permettant à tous d'adopter une définition commune, basée sur la présence

de troubles mnésiques associés à des déficits touchant les autres fonctions supérieures, d'une intensité telle qu'il existe un retentissement dans la vie sociale ou professionnelle (Belin, 2006).

Selon le DSM-IV-TR, la démence se définit comme :

- 1) l'apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :
 - Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles et/ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).
 - Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives.
- 2) Les déficits cognitifs des critères ci-dessus sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- 3) Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un delirium. (i.e. un syndrome confusionnel).

En 1993, l'Organisation Mondiale de la santé va établir ses propres critères de démence (OMS, 1992). Ces critères diagnostiques de démence sont plus fins dans la CIM-10 à plusieurs niveaux et soulignent particulièrement certains points :

- le déclin doit être recherché par des tests neuropsychologiques objectifs.
- les critères cliniques reposent sur la présence de troubles mnésiques et d'une détérioration dans le jugement, la pensée et le traitement global de l'information.
- les éléments d'aphasie, d'apraxie et d'agnosie ne sont que des éléments d'appoint ne faisant pas partie des critères proprement dits, et cités uniquement dans les commentaires.
- le diagnostic de démence nécessite une durée minimum des troubles de 6 mois.
- **le déclin émotionnel et les modifications du comportement social ou de la motivation sont des critères à part entière insistant sur le fait que la démence n'est pas un déficit purement neuropsychologique.**

Le DSM-IV-TR, contrairement à la CIM-10, caractérise les démences par étiologie: «Démence de type Alzheimer, Démence vasculaire, Démence due au virus de l'immunodéficience humaine, Démence due à un traumatisme crânien, Démence due à la maladie de Parkinson, Démence due à la maladie de Huntington, Démence due à la maladie de Pick, Démence due à la maladie de Creutzfeldt-Jacob, Démence due à d'autres affections médicales générales, Démence persistante induite par une

substance, Démence due à des étiologies multiples, ou Démence non spécifiée (si l'étiologie est indéterminée)» (DSM-IV TR, 2003).

Les démences dégénératives concernent des pathologies primitivement cérébrales dont l'évolution, progressive et inexorable, se fait vers l'aggravation. Elles diffèrent des démences non-dégénératives, secondaires à des causes extérieures, dont certaines sont parfois qualifiées de « curables » ou de potentiellement curables (Belin, 2006).

On peut également proposer une classification des maladies neurodégénératives en fonction des agrégats anormaux de protéines observés au sein des lésions. On définit ainsi (Belin, 2006):

- **Les tauopathies** : la paralysie supra-nucléaire progressive, la dégénérescence cortico-basale, la dégénérescence lobaire fronto-temporale (sous type lié à des agrégats de protéine tau).
- **Les synucléopathies** : maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy.
- **Les amyloïdopathies** : la maladie d'Alzheimer (qui fait également partie des tauopathies).

L'intensité du syndrome démentiel est également un critère qui va intervenir dans la classification des démences. Il peut être apprécié en jugeant l'intensité du déficit cognitif, l'intensité de l'impact dans la vie quotidienne ou en combinant les deux approches. Cette intensité est jugée de manière plus courante en utilisant le MMSE (Folstein et al., 1975) qui définit la démence comme légère pour un score compris entre 25 et 20/30, modérée entre 10 et 20, sévère en dessous de 10.

Néanmoins, il est important de préciser qu'un score inférieur à 25 au MMSE puisse ne pas être pathologique en fonction de l'âge et du niveau d'étude du patient.

Alors que la prévalence des troubles démentiels chez le sujet âgé est bien connue, variant de 2,3% chez les sujets entre 65 ans et 69 ans à plus de 30% chez les sujets de plus de 90 ans en Europe de l'Ouest, la prévalence de cette pathologie en population générale d'âge moyen reste moins étudiée. L'espérance de vie à la naissance serait réduite de 10 à 11 ans chez les sujets présentant une bipolarité par rapport à celle de sujets contrôles sans pathologie psychiatrique (Chang et al., 2011). En raison de cette mortalité précoce, il apparaît légitime de s'intéresser aux démences du sujet d'âge moyen dans cette population. Les démences débutant avant l'âge de 65 ans sont considérées comme des démences à début précoce (Rossor et al., 2010). La prévalence en population générale de ces démences précoces a été estimée à 98/100,000 (IC95%=[81-118]) entre l'âge de 45 et de 65 ans dans

une étude britannique (Harvey et al., 2003b) et à 42 p. 100 000 (IC95%=[39-45]) entre l'âge de 18 et 65 ans dans une étude japonaise (Ikejima et al., 2009).

Par ailleurs, plus l'âge de début est jeune, plus il est probable que la cause soit génétique (monogénique) ou métabolique (Sampson et al., 2004). A un âge de début plus tardif, on observe un chevauchement avec les causes de démence du sujet âgé (Rossor et al., 2010). Dans une étude portant sur des individus de moins de 45 ans, les causes étaient majoritairement métaboliques si l'âge de début précédait 35 ans, avec un chevauchement avec les maladies classiquement pédiatriques. Après l'âge de 45 ans, les causes étaient principalement dégénératives (Kelley et al., 2008).

Dans une étude britannique, les causes de démence précoce les plus fréquentes étaient, la MA (34%), les "autres" démences (19%), puis la démence vasculaire (18%) les DLFT (12%), les démences alcooliques (10%) et les démences à corps de Lewy (7%) (Harvey et al., 2003b), (Figure 3).

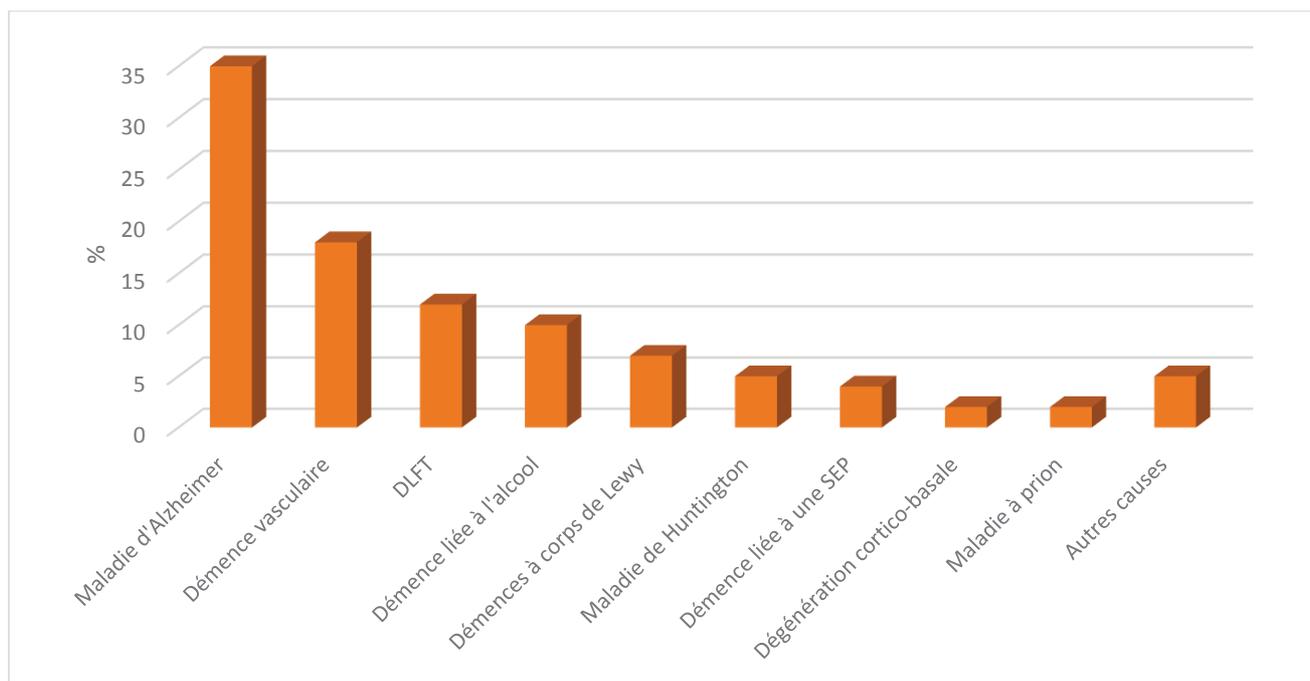


Figure 3: Prévalence et causes de démence chez les sujets d'âge inférieur à 65 ans (d'après Harvey et al., 2003b).

En comparaison, dans une étude portant sur 72 patients présentant une démence du sujet âgé, 31,3% des sujets présentaient une démence d'Alzheimer, 21,9% une démence vasculaire, 10,9% une démence à corps de Lewy, 7,8% une démence fronto-temporales (Stevens et al., 2002). En anatomopathologie sur 400 sujets âgés on retrouvait la répartition suivante : 31% de maladies d'Alzheimer, 26%

de démences vasculaires, 12% de démences mixtes, 11% de démences à corps de Lewy, 9% de démences fronto-temporales, 11% de démences autres (Gustafson et al., 1992).

2.2 Démence et troubles psychiatriques

On retrouve le terme de démence vésanique à partir des années 1840 pour se référer à des états de désorganisation cognitive suivant une psychose fonctionnelle. Cette conception classique, mais assez imprécise, a perdu de son importance avec la connaissance des processus démentiels organiques dont le début peut être marqué par des troubles psychotiques. Cette dénomination a alors peu à peu été remplacée par le terme de pseudo-démence vers 1900, ou démence qui guérissait tôt ou tard (Mencier et al., 2007). Pourtant cette dénomination de démence vésanique demeure aujourd'hui encore pour désigner une atteinte cognitive tardive survenue sur le terrain d'une pathologie psychiatrique chronicisée comme la schizophrénie ou plus rarement les troubles de l'humeur (Ey, Bernard et Brisset, 1960). Alors que dans la psychose maniaco-dépressive telle que décrite par Kraepelin (1899), la possibilité d'une évolution péjorative n'était pas reconnue (Cadet et al., 2006), certains considèrent que ce type de démence pourrait correspondre à un stade terminal de la manie ou de la mélancolie (Berrios, 1999).

Les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques ont une probabilité plus forte de développer un trouble démentiel. Dans une étude rétrospective portant sur 559 patients présentant une démence de tous types, des antécédents psychiatriques étaient retrouvés chez 70 sujets représentant 12,5% des cas, soit un sur-risque de présenter une démence 3,6 fois plus élevé chez les sujets présentant des antécédents psychiatriques qu'en population contrôle (Cooper et Holmes, 1998).

Un type de démence, la démence fronto-temporale (DFT) semble lié aux troubles psychotiques. En effet, dans une étude chez 17 sujets ayant déclaré une DFT avant l'âge de 60 ans, dont le diagnostic avait été confirmé en anatomopathologie, 5 sujets présentaient des antécédents de psychose, dont 4 de schizophrénie mais également 1 patient souffrait de psychose manico-dépressive (Velakoulis et al., 2009).

De plus, dans un groupe de 96 patients schizophrènes, âgés de 50 à 65 ans, 14 sujets remplissant les critères de démence dont l'étiologie a pu être déterminée chez 9 d'entre eux. La démence la plus fréquemment retrouvée était la démence fronto-temporale variant comportemental avec 4 sujets, 2 maladies d'Alzheimer, 2 démences vasculaires dont une était un CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) et 1 démence liée à une maladie inflammatoire du système nerveux central (Nicolas et al., 2014). On retrouve par ailleurs, un

nombre significativement augmenté d'apparentés schizophrènes chez les patients présentant une DFT, suggérant l'existence d'un lien génétique entre certaines affections psychiatriques et un sous-groupe de démences (Schoder et al., 2010).

Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques ont montré un lien entre dépression et démence, particulièrement démence d'Alzheimer et démence vasculaire, avec une probabilité multipliée par deux de développer une démence chez les sujets présentant des antécédents de dépression (Da Silva et al., 2013, Ownby et al., 2006 ; Jorm 2001).

2.3 Démences et bipolarité

La bipolarité serait un facteur de risque de développer une démence (Da Silva et al., 2013). Il existerait notamment un risque significativement augmenté chez les sujets de moins de 65 ans (OR = 3.77, 95% CI: 1.78–8.01) (Wu et al., 2013), c'est-à-dire chez les patients bipolaires d'âge moyen.. Cette probabilité de développer une démence associée à un trouble bipolaire serait indépendante de l'usage ou de l'abus d'alcool ou de drogues (Kessing et Nilsson, 2003 ; Menecier et al., 2006). Cette précision est importante en regard du sur-risque de développer des conduites addictives chez les patients bipolaires et des atteintes cognitives possibles en lien avec un abus de substance (Menecier et al., 2006).

Une étude a évalué, sur une période de 23 ans, le risque de présenter le diagnostic de démence lors d'une réadmission chez des patients ayant précédemment été hospitalisés pour un trouble affectif, une ostéoarthrite ou un diabète (Kessing et Nilsson, 2001). L'ostéoarthrite était choisie comme groupe contrôle car elle était considérée par les auteurs comme une pathologie chronique et évolutive, n'affectant pas la fonction cérébrale et qui ne semblait pas présenter de comorbidité importante avec d'autres pathologies neuropsychiatriques. Les patients diabétiques étaient sélectionnés car ils souffraient d'une pathologie chronique présentant des similitudes avec les troubles thymiques : la nécessité d'un traitement et d'une surveillance continue, une fluctuation de l'intensité du trouble, l'absence de symptôme lorsque l'équilibre thérapeutique est atteint.

Cette étude a inclu 11741 patients hospitalisés pour dépression, 2007 pour manie, 81380 pour ostéoarthrite et 69149 pour diabète. Elle montre un risque de développer une démence par rapport à la population générale, augmenté de 1.9% pour les patients précédemment hospitalisés pour manie et de 3.2% si on considère l'ensemble des troubles affectifs, ce qui est significativement plus important que pour le groupe de patients avec ostéoarthrite (1.1%) ou diabète (1%).

En outre, le risque de développer une démence chez les patients bipolaires augmenterait de 6% par épisode thymique (Kessing et Andersen, 2004) (Figure 4). Plus la réserve cognitive est diminuée, plus ce risque serait important (Vorspan et al., 2012).

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence de début précoce (Harvey et al., 2003b). Plusieurs études montrent un lien entre maladie d'Alzheimer et bipolarité. Il existerait un risque supérieur de développer une démence d'Alzheimer chez les sujets présentant une bipolarité (Kokmen et al., 1991; Cooper et Holmes, 1998; Kessing et Andersen, 2004 ; Kessing et Nilson, 2003 ; Kessing, 1999). Ce lien reposerait sur des mécanismes pathogéniques communs (Rizzo et al., 2013) (voir le chapitre : Hypothèses étiologiques de l'évolution démentielle du trouble bipolaire). Des études indiquent également un risque diminué de développer une démence d'Alzheimer chez les patients bipolaires sous lithium pour la ramener à la population générale par rapport à des sujets bipolaires non traités par cette molécule (Kessing et al., 2010 ; Nunes et al., 2007).

La maladie d'Alzheimer est classiquement divisée en 2 types basés sur l'âge du début de la maladie (Blennow et al., 2006). Les démences d'Alzheimer sont dites précoces ou du sujet jeune quand elles se développent avant l'âge de 65 ans. Elles sont rares (< 1%) et souvent familiales. La transmission se fait par un mécanisme autosomique dominant. Des mutations ou des duplications du gène *APP* (Amyloid Precursor Protein) ou des mutations dans les gènes de la préséniline *PSEN1* et *PSEN2* (Blennow et al., 2006; Hardy et Selkoe, 2002) peuvent être retrouvées. Le rôle des mutations du gène *SORL1* reste encore à préciser dans ces formes de maladie (Pottier et al., 2012).. Les formes tardives sont quant à elles le plus souvent sporadiques, hétérogènes et de causes multiples (facteurs de risque génétiques et environnementaux). L'allèle $\epsilon 4$ du gène *APOE* (codant pour l'apolipoprotéine E), retrouvé chez 24% des individus en population générale, est un facteur de risque génétique majeur de maladie d'Alzheimer (OR=3.2 (hétérozygotes $\epsilon 3\epsilon 4$) ; OR=14.9 (homozygotes $\epsilon 4\epsilon 4$)), tandis que l'allèle 2 est protecteur (Génin et al. , 2011). D'autres facteurs de risque génétiques fréquents de maladie d'Alzheimer ont été identifiés par les GWAS (comme, par exemple, des SNPs dans ou proche des gènes *BINI*, *PICALM*, *CLU*...) (Lambert et al., 2013)

Les cas de MA précoces se présentent le plus souvent sous une forme typique, c'est-à-dire avec un trouble de la mémoire épisodique inaugural au premier plan (Wallon et al., 2012). Néanmoins, dans 20% des formes génétiques, les patients peuvent présenter une forme atypique, avec notamment une paraplégie spastique et des anomalies de la substance blanche, des hémorragies intracérébrales, un syndrome extrapyramidal précoce, et plus rarement, une expression de type frontal (Wallon et al., 2012). Le diagnostic est plus difficile dans les formes atypiques, *a fortiori* en cas d'absence d'histoire

familiale. On peut alors s'aider des données de l'imagerie morphologique (atrophie hippocampique), de l'imagerie fonctionnelle (hypoperfusion des cortex associatifs postérieurs en scintigraphie cérébrale de perfusion) et des biomarqueurs du LCR de la MA (baisse du peptide 1-42A β , augmentation de la protéine Tau et de la phospho-protéine Tau). La MA est diagnostiquée selon les critères révisés de McKhann (McKhann et al., 2011).

Sur le plan cognitif, on retrouve un déficit de stockage à court terme de l'information verbale (Derouesné, 2006). Les capacités d'attention soutenue semblent conservées dans les premiers temps de la maladie (Belleville et al., 2003b). Des troubles exécutifs d'intensité mineure seraient par ailleurs présents dès le début de la maladie (Collette et al., 2002). Des déficits de la sphère langagière peuvent survenir de façon très précoce dans 10% des cas, et ces déficits se généralisent à l'ensemble de la population au fur et à mesure (Rosser et Hodges, 1994). On retrouve également des déficits praxiques (Ska et al., 1991). Il existe également des troubles du traitement de l'information émotionnelle. On note notamment des troubles sévères à modérés de perception et d'identification des émotions (Bediou et al., 2009). La ToM cognitive est perturbée pour les tâches de fausses croyances de 2^{ème} ordre plus que pour celles de premier ordre (Fernandez-Duque et al., 2009). La ToM affective serait préservée (Kemp et al., 2012).

Les démences vasculaires sont la deuxième cause de démence précoce (Kelley et al., 2008). Le trouble bipolaire est associé à de nombreuses pathologies vasculaires. Ainsi, certains auteurs suggèrent l'existence d'un lien entre démence vasculaire et bipolarité, notamment pour les bipolarités de début tardif (Senturk et al., 2006). En outre, l'étude d'une série de 7 familles atteintes de CADASIL montrait qu'un nombre important de sujets atteints de CADASIL présentait un trouble bipolaire (Chabriat et al., 1995).

Les critères diagnostiques de démence vasculaire les plus utilisés sont ceux du NINDS-AIREN [National Institute for Neurological Disorders and Stroke avec l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences]. Pour remplir ces critères de démence vasculaire, il faut faire la preuve d'une démence, d'une pathologie vasculaire (clinique et radiologique) et d'un lien temporel entre les deux (Roman et al., 1993). Par ailleurs, près de 40% des démences, associent à la fois des lésions d'origine vasculaire et dégénérative (Roussel et Godefroy, 2008) avec des effets additifs ou synergiques.

Il existe des démences vasculaires d'origine génétique. Les plus connues sont la maladie de CADASIL (Chabriat et al., 2009) associée à des mutations du gène *NOTCH 3* (Joutel et al., 1996), les angiopathies cérébrales amyloïdes (Rannikmäe et al., 2013) et les collagénopathies en rapport avec des mutations du gène *COL4A1* (Tarasov et al., 2009).

Sur le plan clinique, la démence vasculaire « aigue » s’oppose au tableau subaigu de démence par atteinte sous-corticale. On citera notamment, l’existence de syndrome dysexécutif comportementaux lors de lésions fronto-médiales, du thalamus ou du striatum. Ainsi, on retrouve des troubles de la régulation de l’humeur (apathie, labilité émotionnelle) liés à l’atteinte vasculaire elle-même par lésions au niveau des lobes frontaux ou interruption des circuits sous-corticaux de régulation de l’humeur (Ballard, 2001). Parmi les facteurs pouvant expliquer l’apparition d’un syndrome démentiel post AVC, certains auteurs proposent comme variables, hormis l’état cérébral antérieur, l’âge et les facteurs de risque vasculaires du patient et le niveau cognitif antérieur (Pasquier et al., 1997).

Les dégénérescences lobaires frontotemporales sont la troisième cause de démence précoce (Harvey et al., 2003b). On retrouve également dans la littérature de nombreuses descriptions de cas cliniques d’individus bipolaires développant une DLFT (Pavlovic et al., 2011; Velakoulis et al., 2009).

Cerami décrit deux cas de DLFT avec une histoire prémorbide de bipolarité. Ces patients étaient tous les deux porteurs d’une mutation du gène de la progranuline (Cerami et al., 2011). En outre, le polymorphisme du gène de la progranuline, a été également associé au trouble bipolaire et à la schizophrénie (Galimberti et al., 2012). Par ailleurs, le taux plasmatique de progranuline serait significativement plus bas chez les sujets bipolaires par rapport à celui de sujets contrôles (Galimberti et al., 2012), alors qu’un taux effondré peut être retrouvé chez les patients avec DFT en lien avec une mutation perte de fonction de *PGRN*, le gène codant pour la progranuline (Ghidoni et al., 2008).

Les DLFT montrent une présentation phénotypique très hétérogène. Trois variants principaux ont été décrits (Neary et al., 1998): la démence sémantique, l’aphasie primaire progressive non fluente, et la démence fronto-temporale variant comportemental. Cette pathologie touche principalement les patients jeunes, généralement de moins de 65 ans. Les formes familiales de transmission autosomique dominante sont fréquentes (30 à 40% des cas) (Chow et al., 1999) et correspondent aux anomalies génétiques suivantes : mutations du gène *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau) dans 50% des formes familiales (Riedl et al., 2014), mutations du gène *PGRN* (Progranuline) (familial ou sporadique) (Ghidoni et al., 2008 ; Petkau et Leavitt, 2014), expansions GGGGCC dans le premier intron du gène *C9ORF72* (causant des DFT-SLA et des DFT, familiales ou non) (Majounie et al., 2012; De Jesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011), et plus rarement des mutations des gènes *VCP* (Valosin Containing Protein) et *CHMP2B* (charged multivesicular body protein 2B) (Watts et al., 2004 ; Skibinski et al., 2005).

Nous nous intéresserons dans cette section à décrire particulièrement le variant comportemental de cette démence. Ces symptômes sont principalement caractérisés par des modifications de comportement et de personnalité incluant une désinhibition, des troubles des interactions sociales, de l’apathie,

un manque d'empathie, des comportements stéréotypés, des modifications du régime alimentaire avec hyperoralité et une appétence pour les produits sucrés (Neary et al., 1998). Ces troubles du comportement peuvent être inauguraux dans la maladie. Pourtant, on retrouve parfois un délai important entre le début des troubles et le diagnostic en raison des caractéristiques communes entre les symptômes de DFT et les troubles psychiatriques (Da Silva et al., 2013). Le diagnostic de DFTcp reposait classiquement sur les critères comportementaux de Neary (Neary et al., 1998). En plus de ces critères comportementaux, la place des examens complémentaires a été récemment mise en valeur, en particulier la place de l'imagerie morphologique et fonctionnelle, ainsi que celle des biomarqueurs du LCR de la MA (critère d'exclusion), définissant ainsi de nouveaux critères permettant une hiérarchie diagnostique spécifique entre DFTc possible, probable ou définie (Rascovsky et al., 2011). L'imagerie retrouve normalement une atteinte frontotemporale (atrophie, hypoperfusion, ou hypométabolisme). En effet, la DFTcp est généralement associée à une atrophie du lobe frontal (cortex préfrontal médial, gyrus rectus, cortex orbitofrontal/subgénéral), mais également de l'amygdale, de l'insula, du pôle temporal droit et à des altérations des faisceaux de substance blanche (Ebeling et al., 1992).

Sur le plan cognitif, on retrouve des troubles des fonctions cognitives incluant la planification, l'organisation, le jugement, la résolution de problème, la flexibilité mentale (Gregory et Hodges, 1996). Alors que la mémoire, la perception visuelle et les habiletés spatiales sont habituellement préservées (Diehl-Schmid et al., 2006; Wittenberg et al., 2008), la fluence verbale est souvent troublée dans le DFTcp, mais de façon moins importante que dans la maladie d'Alzheimer (Rogers et al., 2006 ; Rascovsky et al., 2007). Les capacités d'empathie sont clairement altérées chez les patients présentant une DFTcp mais les études retrouvent également une altération des performances de la ToM (Rankin et al., 2005). La reconnaissance des émotions faciales et tout particulièrement celle des émotions négatives est perturbée (Lavenex et al., 2005). En outre, les études en IRM fonctionnelle, réalisées durant une tâche de traitement d'expression émotionnelle chez des patients présentant une DFTcp, montrent des anomalies fonctionnelles des réseaux de traitement émotionnel dans les régions frontales et limbiques (Ibanez et al., 2012).

Certains auteurs ont évoqué que les démences se déclarant dans les suites d'une bipolarité auraient des points communs avec les maladies à corps de Lewy. On retrouve également dans la littérature, l'existence d'un lien entre bipolarité et maladie de Parkinson (Hsiu-Li et al., 2014) laissant entrevoir la possibilité d'une démence d'allure parkinsonien dans les suites d'une bipolarité.

La démence à corps de Lewy (DCL) est rare chez les sujets avant l'âge de 65 ans (Rossor et al., 2010). En pratique courante, le diagnostic de DCL est établi selon les critères de McKeith (McKeith et al. 2005). Cette démence associe typiquement une détérioration cognitive avec fluctuations de l'état intellectuel, hallucinations le plus souvent visuelles, des troubles du sommeil paradoxal, un syndrome extrapyramidal avec chutes précoces et une intolérance aux neuroleptiques (McKeith et al., 2005). Son évolution serait équivalente voire plus rapide que dans la MA et que dans les démences vasculaires. En effet, un déclin de 4 à 5 points par an au MMSE a été observé (Ballard, 2001).

Elle est caractérisée sur le plan anatomopathologique par la présence de corps de Lewy diffus, de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires variables. Il existe donc un certain chevauchement entre les lésions anatomopathologiques de la MA et de la démence à corps de Lewy. Les explorations complémentaires, incluant la recherche d'un déficit en transporteur dopaminergique bilatéral en scintigraphie, peuvent aider, montrant une hypofixation dans les noyaux gris centraux en raison d'une dénervation dopaminergique.

Sur le plan neuropsychologique, les troubles cognitifs sont difficiles à évaluer car fluctuants. On note néanmoins une atteinte plus spécifique dans le domaine visuo-constructif, visuo-spatial et visuo-perceptif que mnésique en comparaison aux patients présentant une MA (Salmon et al., 1996). Il existe également des troubles des fonctions exécutives, parfois sévères d'emblée, et *a priori* plus sévères que dans la MA (McKeith et al., 1995). Les études en cognition sociale montrent des troubles de la reconnaissance des émotions, ainsi qu'une réduction des capacités d'empathie (O'Keeffe et al., 2007). En outre, la Tom affective semble épargner alors que la ToM cognitive semble perturbée (Kemp et al., 2012). Ce pattern de troubles de cognition sociale serait identique dans la maladie de Parkinson, la paralysie supranucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale.

La maladie de Parkinson peut se compliquer d'une démence. Les patients présentant une forme à début précoce sont plus à risque de développer un syndrome démentiel, et particulièrement, ceux porteurs de certaines causes génétiques, comme les triplications de l' α -synucléine ou la mutation à l'état hétérozygote du gène *GBA* codant pour la glucocérébrosidase (Rossor et al., 2010). Au niveau cognitif, en dépit d'un maintien de l'efficacité globale en début de maladie, on retrouve une baisse des ressources générales de traitement, responsable d'une perte de rendement cognitif et d'un ralentissement de traitement de l'information dès les stades précliniques de la maladie (Pillon et al., 1991). Ensuite, certains domaines de la cognition sont spécifiquement touchés notamment le traitement des informations visuo-spaciales, la mémoire et l'attention (Hsieh et al., 1997). Néanmoins, c'est le déficit des fonctions exécutives qui constitue l'élément dominant (Flowers et al., 1995). Sur le plan de la cognition sociale, on retrouve comme sus-cité des troubles de la reconnaissance faciale, de la ToM cognitive mais pas de la ToM affective.

Les autres syndromes parkinsoniens associés à une démence sont plus rares. Il s'agit de la paralysie supranucléaire progressive et de la dégénérescence cortico-basale.

Il existe une comorbidité forte entre abus de substance notamment la dépendance à l'alcool et la bipolarité (Cassidy et al., 2001). Les démences alcooliques ont pour origine soit une action toxique directe de l'éthanol, soit une carence en vitamines B et/ou PP. Cliniquement, on retrouve une indifférence, des troubles du caractère et du jugement, des troubles du comportement. L'imagerie cérébrale révèle le plus souvent une atrophie corticale qui devient ensuite sous-corticale avec un élargissement des ventricules (Ridley et al., 2013).

2.4 Une démence spécifique au trouble bipolaire ?

La question d'une démence spécifique au trouble bipolaire reste d'actualité. On retrouve dans la littérature des descriptions de cas de démence d'allure frontale, mais dont l'évolution ne correspond pas à celle des démences communes telles que la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, la DFT, la démence à corps de Lewy.

Vorpan et ses collaborateurs décrivent le cas d'un patient bipolaire développant une démence cliniquement proche d'une DFTcp, mais qui présentait une évolution clinique lente, des lésions stables à l'imagerie et une survie supérieure à celle espérée dans une DFT (Vorspan et al., 2012).

D'autres études récentes suggèrent également que certains patients bipolaires pourraient présenter une forme de DFTcp, qui différerait dans la progression de la maladie (Hornberger et al., 2009). Il s'agirait d'une forme non progressive de DFTcp ou bien d'une phénocopie (Davies et al., 2006). Ce syndrome démentiel montrerait une course bénigne, avec moins de troubles neuropsychologiques, une meilleure autonomie et un profil d'atrophie légère à l'IRM. Ces patients auraient par ailleurs, une espérance de vie plus longue (Garcin et al., 2009).

Le terme de "démence post-bipolaire" a été évoqué pour décrire des troubles cognitifs qui ne satisfont pas les critères de DLFT ou des autres démences principales (Pavlovic et al., 2011).

Dans ce contexte, certains auteurs suggèrent l'existence qu'une intersection entre démence et bipolarité, composée d'un état maniaque ou mixte labile, qui pourrait être considérée comme un trouble bipolaire de type VI (Ng et al., 2008, Akiskal et al., 2005; Senturk et al., 2006). Ainsi la détérioration cognitive présente pendant les phases d'euthymie pourrait conduire à une démence spécifique ayant pour caractéristique un trouble cognitif centré sur l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire

verbale et le langage, auquel s'ajouteraient des éléments comportementaux de type frontal. Cette démence aurait des caractéristiques communes avec la DFT notamment sur le plan de la cognition sociale (Masouy et al., 2011).

Un phénotype particulier de démence pourrait alors être associé à l'évolution du trouble bipolaire (Lebert et al., 2007). L'équipe de Lebert a décrit 13 patients bipolaires âgés de 70,8 ans ($\pm 7,7$) présentant un syndrome démentiel débutant en moyenne 29,9 ans ($\pm 10,1$) après le début de leur trouble bipolaire. Le score initial moyen au MMSE était de 24 ($\pm 4,3$). Après 6,1 ans ($\pm 2,8$) de suivi, le score moyen au MMSE était de 23,5 ($\pm 3,2$), soit une perte annuelle moyenne de 0,5 ($\pm 4,4$) points au MMSE. Le score moyen à l'échelle de Mattis était de 122,5 ($\pm 8,9$).

L'imagerie morphologique ne montrait pas d'atrophie focale (en particulier dans les lobes fronto-temporaux) ou de lésions vasculaires. Une atrophie sous corticale ou globale diffuse pouvait cependant être rapportée. L'imagerie fonctionnelle (SPECT HmPAO) montrait une hypofixation fronto-temporale symétrique sévère chez tous les patients, ainsi qu'un hypodébit pariétal.

Ils retrouvaient des manifestations frontales comportementales (apathie et trouble du contrôle de soi principalement), le score moyen à la BREF étant de 10,6 ($\pm 3,2$). En plus des anomalies régulièrement décrites chez les patients souffrant de troubles bipolaires en phase euthymique, ils notaient des troubles des concepts, des fonctions visuospatiales et visuoconstructives.

Lors du suivi, aucun de ces patients ne répondait aux critères des démences communes (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, démence à corps de Lewy ou démence lobaire frontotemporale) et ils étaient tous à un stade de démence légère (MMSE > 20). Les auteurs suggéraient que ces résultats apportaient des éléments en faveur d'une évolution démentielle spécifique dans le trouble bipolaire dans laquelle l'apathie, les troubles visuospatiaux et visuo-constructifs, une atteinte mnésique et des symptômes frontaux seraient retrouvés. Ces signes frontaux seraient moins sévères que dans la DFT et la présence d'une négligence personnelle et d'une indifférence émotionnelle serait moins fréquente. Ce phénotype serait également marqué par une évolution très lente (perte annuelle au MMSE de 0,5 ($\pm 4,4$)), ce qui ne correspond à aucun critère de probabilité des principales démences, faisant suspecter l'hypothèse d'une démence spécifique au trouble bipolaire.

2.5 Hypothèses étiologiques de l'évolution démentielle du trouble bipolaire

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer la dégradation cognitive retrouvée chez les sujets bipolaires au cours de leur vie et l'évolution démentielle possible de ce trouble. Comme nous l'avons déjà exposé, les études en imagerie structurale retrouvent des modifications des structures corticales et sous-corticales chez les patients bipolaires probablement d'origine neurodégénérative. Ces études corrélées à des études en anatomopathologie suggèrent des déficits en neuroplasticité, notamment en résilience cellulaire et en connectivité (Connor et al., 2009). D'autres hypothèses sont en faveur d'une neurodégénérescence dans le trouble bipolaire (Fries et al., 2012).

2.5.1 Inflammation

Pendant le vieillissement, une inflammation de faible intensité se développe de manière physiologique c'est ce qu'on appelle l'"inflammaging" (Franceschi et al., 2007). De nombreux auteurs suggèrent que le trouble bipolaire puisse être également associé à un état inflammatoire d'intensité faible mais persistant en phase d'euthymie et probablement plus importante pendant les épisodes thymiques, particulièrement les épisodes maniaques (Brietzke et al., 2009b; Modabbernia et al., 2013; Breunis et al., 2003). Ces données sont confirmées par l'élévation des concentrations de la protéine pro-oxydative C-reactive protein (CRP) (Myint et al., 2009) ainsi que par la modification des taux de cytokines pendant les phases symptomatiques (i.e., manie et dépression) et asymptomatiques de la maladie (Goldstein et al., 2009b). Ce mécanisme inflammatoire est également retrouvé dans de nombreuses pathologies immunitaires et vasculaires (Goldstein et al., 2009b). La cinétique des cytokines serait variable : par exemple, le taux d'IL-6 serait initialement élevé en phase maniaque puis reviendrait à son taux basal lors de périodes de rémission contrairement au taux de TNF- α qui resterait élevé en période d'euthymie (Kauer-Sant'Anna et al., 2009; Kim et al., 2007b). Le taux plasmatique de TNF- α serait par ailleurs corrélé avec le contrôle inhibiteur, une partie des fonctions exécutives (Aprahamian et al., 2013 ; Barbosa et al., 2012) et de manière plus global des taux élevés de cytokines seraient associés à des performances cognitives plus faibles (Bauer et al. 2014).

2.5.2 Neurotrophines

La production de cytokines inflammatoires serait responsable de la réduction des neurotrophines, molécules impliquées dans la neuroplasticité (Goshen et al., 2008). Les neurotrophines telles que le BDNF, le bcl-2 et le vascular endothelial growth factor (VEGF) jouent un rôle important dans la survie neuronale et la prolifération cellulaire. La modification des taux de neurotrophines est bien documentée chez les sujets bipolaires (Kim et al., 2009). Par exemple, les études mesurant le taux de

BDNF dans les lymphocytes de patients bipolaires retrouvent des taux moins élevés de BDNF pendant les phases maniaques et dépressives (Fernandes et al., 2011). Ces modifications seraient liées à la sévérité des épisodes (Cunha et al., 2006). Ce taux de BDNF serait également diminué chez les individus euthymiques en comparaison à des adultes sains contrôles et influencé par l'âge et la durée de la maladie (Lin et al., 2009). Le BDNF pourrait ainsi être considéré comme un marqueur de la neuroprogression de la maladie bipolaire (Berk, 2009; Berk et al., 2010). Par ailleurs, la réduction du taux de BDNF a été également retrouvée chez des sujets âgés et inversement corrélée à des anomalies de la substance blanche (Perovic et al., 2013; Driscoll et al., 2012).

2.5.3 Stress oxydatif et dysfonctions mitochondriales

De nombreuses études suggèrent une augmentation de la production de ROS (Reactive Oxygen Species) ou une dysrégulation des mécanismes anti-oxydants dans le trouble bipolaire. En effet, l'augmentation de la transmission dopaminergique, sérotoninergique ou glutamatergique pourrait augmenter le taux de ROS (Berk et al., 2011). En outre, certains auteurs proposent que l'élévation des taux de cortisol chez les sujets bipolaires pourrait être responsable d'une surproduction de ROS (Reininghaus et al., 2014). Des anomalies du fonctionnement mitochondrial ont également été retrouvées chez les sujets bipolaires (Berger et al., 2010 ; Kato et al., 2007 ; Konradi et al., 2004). Ces anomalies conduiraient également à la sur-production de ROS. Ce processus pourrait engendrer des dommages de l'ADN, des protéines et des lipides (Halliwell, 2001). Par ailleurs, cette surproduction de ROS serait retrouvée dans de nombreux troubles somatiques tel que la maladie de Parkinson (Torrao et al., 2012), la maladie d'Alzheimer (Torrao et al., 2012), le cancer (Zhou et al., 2014), le diabète (Padgett, 2013) et les maladies cardiovasculaires (Penna et al., 2013). La production de ROS serait également impliquée dans les processus du vieillissement physiologique (Zinovkin et al., 2014). En outre, les études se focalisant sur les états maniaques, ont montré une diminution des enzymes anti-oxydantes pendant cette phase (Andreazza et al., 2007). Ce déséquilibre de la balance oxydative aurait tendance à s'aggraver avec la durée de la maladie et le nombre d'épisodes, suggérant un mécanisme neuroprogressif dans le trouble bipolaire (Magalhaes et al., 2012).

2.5.4 Dysfonctions du métabolisme amyloïde

Alors que la présence de dépôts extracellulaires du peptide A β est le mécanisme clef menant à la maladie d'Alzheimer, de nombreuses études réalisées sur des patients bipolaires déprimés retrouvent une corrélation négative entre les taux plasmatiques d'A β 42 et la durée de la maladie, alors qu'une corrélation positive existerait entre le ratio A β 40/A β 42 et le nombre d'épisodes affectifs (Piccinni et

al., 2012). Ces dépôts d'A β sont également retrouvés de manière physiologique chez les sujets âgés non déments (Thal et al., 2004).

A β est également connu comme un inhibiteur de la synthèse du BDNF. Il présenterait des effets cytotoxiques propres et serait impliqué dans la pathophysiologie du trouble bipolaire et l'accélération du vieillissement cellulaire (Tong et al., 2001).

2.5.5 Immunosénescence

Les patients bipolaires présenteraient des altérations immunologiques identiques à celles retrouvées chez les sujets âgés sains. On retrouve notamment chez les sujets bipolaires une proportion importante de cellules circulantes CD8+CD28- (Wieck et al., 2013), une faible proportion de cellules régulatrices T (do Prado et al., 2013) et une augmentation des infections au CMV (Rizzo et al., 2013).

Ainsi les sujets bipolaires présenteraient une accélération du vieillissement du système immunitaire appelée « immunosénescence ». Ce terme se réfère normalement au déclin des fonctions immunologiques qui apparaît avec l'âge (Franceschi et al., 2007).

En outre, certains auteurs, proposent un modèle explicatif de la bipolarité basé sur une origine infectieuse. Dans ce modèle, une exposition prénatale à un virus, par exemple pendant les épidémies grippales, augmenterait le risque de développer un trouble affectif à l'âge adulte (Scott et al., 2006). Il s'agirait d'un trouble du neurodéveloppement par un mécanisme neurotoxique pro-inflammatoire engendré par un rétrovirus pouvant entraîner une mort neuronale (Griffiths, 2001). Ces rétrovirus pourraient être réactivés au début de l'âge adulte par des agents environnementaux comme le virus influenza ou par des infections comme l'herpès ou l'EBV (Sutkowski et al., 2001) entraînant alors une cascade inflammatoire potentiellement pathologique. Un tel mécanisme pourrait largement être appliqué à la bipolarité en raison des troubles dysimmunitaires et d'une séroposivité élevée à des agents microbiens retrouvés dans cette maladie (Rizzo et al., 2013). Cette hypothèse virale rappelle celle de la schizophrénie (Landreau et al., 2012).

2.5.6 Raccourcissement des télomères

Il existerait chez les sujets atteints de dépression récurrente une réduction de la longueur des télomères inversement corrélée au niveau de stress oxydatif et à l'inflammation (Wolkowitz et al., 2011). Une étude retrouve une réduction de la longueur des télomères dans le sang périphériques de patients bipolaires par rapport à des sujets contrôles (Simon et al., 2006). Cette réduction pourrait être d'autant plus importante que les patients bipolaires présenteraient de nombreux antécédents de troubles affectifs et des taux élevés de CRP (Wikgren et al., 2012 ; Elvsåshagen et al., 2011). Ce phénomène dit de

«sénescence répllicative» induirait une réduction de la prolifération cellulaire (Vaziri et al., 1994). De plus, la réduction de la longueur des télomères serait associée à une augmentation du risque de mortalité cardio-vasculaire et d'infections (Cawthon et al., 2003). Ce processus de raccourcissement des télomères a été retrouvé physiologiquement au cours du vieillissement (Bekaert et al., 2005).

2.5.7 Mécanismes épigénétiques

Le stress répété augmenterait la méthylation des histones dans l'hippocampe avec des effets suppressifs sur la région promotrice du gène du BDNF (Tsankova et al., 2006).

2.5.8 Toxicité médicamenteuse

Pour finir, nous allons nous intéresser aux modifications cognitives pouvant être induites par les psychotropes ainsi qu'au lien possible entre consommation de psychotropes et démence.

En effet, certains psychotropes peuvent entraîner des troubles cognitifs ou aggraver les troubles cognitifs préexistants. Ces troubles induits peuvent être transitoires et brutaux dans le cadre de syndromes confusionnels, transitoires et progressifs ou fixés jusqu'à d'éventuels tableaux démentiels (Moore et al., 1999). Les effets neurocognitifs induits par les psychotropes peuvent survenir après une prise unique ou après un traitement au long cours et peuvent parfois persister à distance de l'arrêt du traitement, en dehors d'une période de sevrage (Paille et al., 2005).

Néanmoins, la prise de psychotropes ne peut pas expliquer totalement les troubles de performances cognitives retrouvés chez les patients bipolaires, car ces troubles constituent un endophénotype. En effet, un pattern similaire de troubles cognitifs est retrouvé chez les apparentés de premiers degré des patients bipolaires (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009).

La difficulté à différencier une atteinte cognitive autonome des effets pharmacologiques des divers traitements psychotropes (antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur, antipsychotiques, benzodiazépines ou anticholinergiques) est soulignée par différents auteurs (Paille et al., 2005). Cette question mérite au minimum d'être prise en compte comme facteur aggravant potentiel (Osuji et al., 2005).

Les thymorégulateurs

Il est maintenant établi que la lamotrigine, le lithium et le valproate impactent positivement la neurodégénérescence chez les patients bipolaires par une réduction du stress oxydatif (Ng et al., 2008). Cet effet serait notamment médié par une diminution de l'excitotoxicité induite par le glutamate via les récepteurs NMDA (Hashimoto et al., 2002), mais également par l'induction de la protéine antiapoptotique B-cell lymphoma 2 (*Bcl-2*) (Chen et Chuang, 1999, Moore et al., 2000), par une inhibition de la protéine pro-apoptotique Glycogen Synthase Kinase 3 (*GSK-3*) (Chiu et Chuang, 2011), et enfin

par l'induction du vascular endothelial growth factor (VEGF) (Guo et al., 2009) et du facteur de croissance Brain Derived Neurotrophic Facteur (BDNF) (Fukumoto et al., 2001).

Il est notamment démontré que le traitement par lithium entraîne une réduction de la perte neuronale. En effet, le lithium augmenterait les taux de N-acetyl-aspartate (NAA), un marqueur de la viabilité neuronale (Bearden et al., 2007 ; Moore et al., 2000) suggérant également un effet neuroprotecteur de cette molécule. En outre, on retrouve chez les patients sous lithium, une augmentation de la densité de la substance grise dans le cortex cingulaire gauche et les cortex para- limbiques (Bearden et al., 2007). Par ailleurs, des études rétrospectives portant sur la cognition des patients bipolaires traités par lithium, montrent des profils cognitifs stables dans le temps, au même niveau que ceux de la population générale (Kessing et al., 2010) et un risque de développer une démence diminué par rapport aux patients sous anticonvulsivants, antidépresseurs ou antipsychotiques (Kessing et al., 1999). On note également, que la prévalence de la maladie d'Alzheimer serait significativement diminuée chez les patients bipolaires traités par lithium (5%) en comparaison d'un groupe contrôle de patients de même classe d'âge (33%) ($p < 0.001$) (Nunes et al., 2007). Il a aussi été démontré que le traitement par lithium diminue l'intensité des perturbations du fonctionnement global au cours de la démence (Angst et al., 2007).

En outre, le lithium, le valproate, la carbamazépine et la lamotrigine ont montré des capacités suppressives vis-à-vis de la cyclooxygénase-2 et de la prostaglandine PGE₂ cérébrale (Goldstein et al., 2009b) responsables de processus oxydatifs inflammatoires.

Certaines études montrent également que le lithium et le valproate auraient des effets déméthylants sur l'ADN, c'est-à-dire protecteurs vis-à-vis des mécanismes épigénétiques (Boks et al., 2012; Fleisher et al., 2011).

Les antidépresseurs:

Dans un premier temps, les antidépresseurs ont été accusés d'aggraver le déficit cognitif des patients, notamment les molécules tricycliques en raison de leur effet anticholinergique (Macqueen et al., 2003). Il est pourtant maintenant admis que les antidépresseurs au-delà de leur action sur les neurotransmetteurs monoaminergiques, agissent également en favorisant les mécanismes de plasticité neuronale (synaptogenèse, neurogenèse) par le biais de facteurs neurotrophiques comme le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) et l'activation de cascades de signalisations intracellulaires (Manji et al., 2003). Il semble donc que les antidépresseurs pourraient avoir une action neuroprotectrice voire neuroréparatrice (David et al., 2009).

Les antipsychotiques :

Le blocage des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques pourrait entraîner des troubles cognitifs. Une étude retrouve une corrélation négative entre le nombre de catégories trouvé au WCST et la durée de traitement par antipsychotiques (Zubieta et al, 2001). De plus, une méta-analyse montre que le ralentissement psychomoteur serait corrélé au traitement antipsychotique (Bora et al, 2009). Par ailleurs, les antipsychotiques via leur propriété anticholinergique auraient des effets délétères sur la cognition (Gerretsen et Pollock, 2011). Ces molécules peuvent induire l'apparition d'un syndrome métabolique (Newcomer, 2006), facteur de risque vasculaire induit, s'accompagnant d'un risque accru de démence vasculaire.

Néanmoins, les molécules atypiques, notamment la clozapine et la quétiapine, pourraient modifier l'expression de gènes clefs dans les voies mitochondriales (Ji et al., 2009). Ces même molécules ont montré que leur administration entraînait une augmentation du volume de la substance grise dans le trouble bipolaire (Nakamura et al., 2007). Par ailleurs, dans la schizophrénie, une étude a également montré une augmentation du volume de la substance grise chez des sujets sous olanzapine, alors qu'une diminution la substance grise été constatée sous halopéridol (Jeffrey et al., 2005).

En outre, il est démontré que la quétiapine diminue le stress oxydatif dans les modèles in vitro, et par-là même la quantité de calcium intracellulaire, un composant de la cascade excitotoxique. In vitro, la quétiapine réduirait également la réponse du TNF- α à la stimulation de l'interféron gamma (Bian et al., 2008), augmenterait l'expression du BDNF dans le néocortex chez le rat (Park et al., 2006) et faciliterait donc de la neurogénèse hippocampique (Luo et al., 2005).

En outre, les données de l'étude CATIE chez le schizophrène suggèrent que les agents atypiques, particulièrement l'olanzapine et la quétiapine, sont associés à une réduction des marqueurs inflammatoires (Meyer et al., 2009).

Par ailleurs, à l'instar des thymorégulateurs, les antipsychotiques atypiques augmenteraient les taux de bcl-2 (Bai et al., 2004) et de BDNF (Chang et al., 2009). Ils diminueraient également l'excitotoxicité par antagonisme de la dopamine (Berk et al., 2007c), mais également par des effets directs sur les défenses oxydatives.

Les benzodiazépines et hypnotiques apparentés aux benzodiazépines:

Les benzodiazépines altéreraient les performances cognitives notamment mnésiques, attentionnelles et visuo-spatiales (Barker et al., 2004).

Certaines études montrent également un risque de démence augmenté sous benzodiazépines (Gallacher et al., 2012 ; Lagnaoui et al . , 2002 ; Wu et al ; 2009), mais la symptomatologie à l'origine de la

prescription de benzodiazépines pourrait être considérée comme un prodrome d'un syndrome démentiel sans qu'une relation d'imputabilité existe entre consommation de benzodiazépines et apparition d'une démence. Néanmoins, une étude prospective montre une association étroite entre consommation de benzodiazépines et démence avec une majoration de cette association après 7 ans de suivi (Billioti et al., 2012).

Les anticholinergiques

Ces molécules sont des correcteurs des effets extrapyramidaux des antipsychotiques. Ils ont des effets délétères sur la cognition (Vinogradov et al., 2009). De plus, les anticholinergiques entraîneraient *via* la diminution de la transmission d'acétylcholine une accélération de la neurodégénérescence augmentant ainsi le risque de déclin cognitif et de démence (Carriere et al., 2009). Par ailleurs, une étude anatomopathologique, a démontré un nombre important de plaques amyloïdes et de signes de dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau de patients parkinsoniens traités par anticholinergiques suggérant un lien entre MA, anticholinergiques et neurodégénération (Perry et al., 2003).

3 ETUDE SUR L'ÉVOLUTION DÉMENTIELLE D'UNE COHORTE DE PATIENTS BIPOLAIRES D'ÂGE MOYEN

Malgré la description fort ancienne de démences vésaniques au cours de l'évolution du trouble bipolaire, peu d'études se sont intéressées à ce type d'évolution dans cette pathologie. Les rares observations ou petites séries décrivent ces syndromes démentiels comme pouvant avoir des caractéristiques distinctes de la maladie d'Alzheimer, mais ayant des points communs avec les dégénérescences fronto-temporales sans qu'ils ne répondent à l'ensemble des critères (Cadet et al., 2006 ; Gallarda et al., 2006).

Un phénotype particulier de démence serait possiblement associé à l'évolution du trouble bipolaire (Lebert et al., 2007). Ce phénotype serait marqué par une évolution très lente (perte annuelle au MMSE de 0,5 ($\pm 4,4$)), des manifestations frontales comportementales (apathie et trouble du contrôle de soi principalement), des anomalies cognitives notamment des troubles des concepts, des fonctions visuospatiales et visuoconstructives. L'imagerie morphologique ne montrerait pas d'atrophie focale ou de lésions vasculaires. Quant à l'imagerie fonctionnelle, elle montrerait une hypofixation fronto-temporale symétrique chez tous les patients, ainsi qu'un hypodébit pariétal.

Lors du suivi, aucun de ces patients ne répondait aux critères des démences communes (démence d'Alzheimer, démence vasculaire, démence à corps de Lewy, DFT) et ils étaient tous à un stade de démence légère (MMSE > 20). Par ailleurs, d'après Lebert, la différence entre démence fronto-temporale (DFT) et cette évolution démentielle serait la présence de signes frontaux moins sévères que dans la DFT, ainsi qu'une négligence personnelle et une indifférence émotionnelle moins fréquente.

3.1 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de diagnostiquer et caractériser la démence dans une cohorte de patients bipolaires âgés de 50 à 65 ans.

Aspects réglementaires : Cette recherche s'inscrit dans le cadre réglementaire de l'étude menée par le Docteur Champion, « Recherche de facteurs de risques génétiques dans trois maladies neuropsychiatriques : trouble bipolaire, autisme, schizophrénie », enregistrée à l'AFSSAPS sous le numéro : 2009-A00113-54 et qui a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Nord Ouest à la date du 04/05/2009.

Les patients ou leurs représentants légaux ont donné leur accord éclairé.

3.2 Diagnostic et caractérisation de la démence dans une cohorte de patients bipolaires d'âge moyen

3.2.1 Méthode

3.2.1.1 Critères d'inclusion

- diagnostic de trouble affectif bipolaire selon les critères du DSM-IV-TR, quelque soit le sous-type.
- âge compris entre 50 et 65 ans.

3.2.1.2 Critères de non inclusion

- maladie neurologique préexistante connue.
- antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance supérieure à 5 minutes.
- pathologie médicale associée avec une dysfonction cognitive significative.
- déficience intellectuelle
- trouble schizo-affectif.
- dépendance actuelle à une substance en dehors de la nicotine.
- décompensation thymique en cours ou récente : n'étaient pas inclus les patients présentant un score à la HAMD-17 (Hamilton Depression Rating Scale) supérieur ou égal à 8, ou à l'YMRS (Young Mania Rating Scale) supérieur ou égal à 9 (selon les critères proposés par l'International Society for Bipolar Disorders).

3.2.2 Procédure diagnostique et caractérisation de la démence

3.2.2.1. Première étape : création d'une cohorte de patients bipolaires de 50 à 65 ans

La création de cette cohorte s'est effectuée au sein du centre hospitalier du Rouvray à Sotteville-lès-Rouen et au sein du C.H.U. de Rouen (76), parmi les patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire. Cette cohorte inclut des patients bipolaires (selon les critères du DSM IV TR) âgés de 50 à 65 ans, à l'état d'euthymie. En raison d'une mortalité précoce chez les sujets bipolaires, il apparaît légitime de s'intéresser aux démences du sujet d'âge moyen dans cette population. En outre, cette tranche d'âge permet de s'affranchir des cas incidents de démence du sujet âgé.

Quatre-cent quatorze patients âgés de 50 à 65 ans avaient reçu le diagnostic de bipolarité lors d'une hospitalisation d'après les données informatiques. Les patients nous étaient adressés par leur psychiatre référent. La consultation d'inclusion a permis de s'assurer du diagnostic de trouble affectif bipolaire et de l'état thymique.

Afin de confirmer le diagnostic de bipolarité et de rechercher d'éventuelles comorbidités, les patients ont bénéficié d'un recueil anamnestique (mode de vie, antécédents psychiatriques personnels et familiaux, antécédents médico-chirurgicaux personnels) comprenant 2 entretiens structurés : passation de l'échelle ADE (Affective Disorders Evaluation) (Sachs et al., 1990) et de la DIGS (Diagnostic Interview For Genetic Studies) (Nurnberger et al., 1994).

L'ADE (Sachs et al., 1990) est un entretien semi-structuré comprenant une adaptation des modules des troubles thymiques et psychotiques de la SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders), une évaluation systématique de l'évolution récente et de la vie entière de la maladie basée sur les souvenirs des patients, notamment l'âge de début de la maladie, le nombre total d'épisodes sur la vie entière et leur polarité, la proportion de jours dans chaque état thymique pendant l'année précédente, et la plus longue période d'euthymie sur les deux dernières années, les comorbidités psychiatriques sur vie entière, la présence de troubles somatiques actuels et passés, les antécédents familiaux psychiatriques ainsi que la mesure de l'index de bipolarité. Il permet également de recueillir la liste des psychotropes pris actuellement et antérieurement par le patient.

La DIGS (Diagnostic Interview For Genetic Studies) (Nurnberger et al., 1994) traduite en français est également un entretien semi-structuré permettant d'évaluer l'ensemble des pathologies psychiatriques sur vie entière.

L'état thymique du patient a été déterminé par l'examen clinique complété de la passation de deux échelles : l'échelle de dépression d'Hamilton (HAMD) (Hamilton, 1960) et l'échelle d'évaluation de manie de Young (YMRS) (Young et al., 1978). Les patients ont été inclus en période asymptomatique ou de rémission clinique telle que définie par les critères de l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force (Tohen et al., 2009). Ces critères sont rappelés dans le tableau 1.

Tableau 1: critères de l'International Society for Bipolar Disorders

<p><u>Dépression</u></p> <p>... Tristesse de l'humeur et/ou anhédonie absents et moins de 3 critères accessoires sur les 7.</p> <p>... Score CGI (Clinical Global Impression) \leq 2.</p> <p>... HAMD-17 (Hamilton Depression Rating Scale \leq 7.</p>
<p><u>Manie</u></p> <p>... Critères du groupe A non définis, sans item du groupe B ou $<$ 3 critères de type B d'intensité moyenne.</p> <p>... Score CGI (Clinical Global Impression) \leq 2.</p> <p>... YMRS (Young Mania Rating Scale) $<$ 8.</p>

Les dossiers médicaux de chaque patient ont été consultés. Les familles ou aidants ont été consultés si nécessaire.

Les doses d'antipsychotiques ont été converties en équivalents chlorpromazine (Eq CMZ, mg/j) et les posologies de benzodiazépines en équivalent valium (annexe 6 et 7).

Un prélèvement sanguin a été réalisé pour chaque patient (20mL sur EDTA destiné à l'extraction de l'ADN) pour la recherche des causes génétiques d'un éventuel trouble démentiel.

3.2.2.2. Deuxième étape : évaluation clinique permettant le diagnostic positif de démence

Cette évaluation consistait en une évaluation neuropsychologique incluant :

- un Mini-Mental State Examination (MMSE, (Folstein et al., 1975)),
- une Mattis Dementia Rating Scale (MDRS, (Mattis, 1988)),

Elle était complétée par une évaluation de l'autonomie et de la dépendance des patients à l'aide des échelles Activities of Daily Living (ADL, (Katz et al., 1976)) et Instrumental Activities of Daily Living (IADL, (Lawton et al., 1969)).

Le MMSE (Folstein et al., 1975) est un test neuropsychologique permettant de détecter avec une haute sensibilité et une haute spécificité des démences de stade modéré à sévère. Le score obtenu varie de 0 à 30. Il a l'avantage d'être connu de tous les médecins, d'être validé dans de nombreuses

études sur la cognition de sujets normaux et de patients atteints de diverses démences et d'être applicable même lors d'altérations cognitives sévères. Le score pathologique seuil dépend de l'âge et du niveau d'étude du patient.

La MDRS (Mattis, 1988) est un test neuropsychologique permettant d'évaluer les performances cognitives sur plusieurs domaines. Il est coté de 0 à 144. Le score pathologique seuil dépend également de l'âge et du niveau d'étude du patient. Ce test a été choisi car il est adapté à nos objectifs puisqu'il prend en compte la dimension exécutive. Il comprend plusieurs sous-scores : attention (/37), initiation verbale et motrice (/37), construction (/6), concepts (/39), et mémoire (/25).

Le tableau montrant les seuils pathologiques en fonction de l'âge et du niveau d'étude est disponible en annexe (8).

L'ADL (Katz et al., 1976) est une échelle cotée sur 6. Elle permet d'évaluer les dimensions essentielles de l'autonomie physique d'un patient : hygiène corporelle, habillage, aller aux toilettes, continence, alimentation, déplacement. Chaque item est scoré 0 (complètement dépendant pour cet item), 0,5, ou 1 (autonome pour cet item).

L'IADL (Lawton et al., 1969) est une échelle cotée sur 4. Elle permet l'évaluation de l'autonomie « instrumentale », en référence aux activités quotidiennes essentiellement gouvernées par les fonctions cognitives, telle que utiliser le téléphone, les transports en commun, gérer son traitement, son budget. Ces activités sont complexes dans le sens où elles nécessitent une certaine habileté, une certaine autonomie, un bon jugement et la capacité de structurer des tâches. La dépendance est évaluée sur un gradient de un à quatre. Un score élevé traduit une dépendance et le score le plus bas correspond au niveau d'autonomie le plus élevé.

Le diagnostic de démence était posé selon les critères du DSM-IV qui sont les suivants :

La présence d'une altération cognitive sévère était confirmée par un score de MMSE ou de MDRS pathologique, c'est-à-dire inférieur au 5ème percentile selon l'âge et le niveau scolaire.

Et d'une altération de l'autonomie basée sur deux critères :

- des scores d'ADL ou/et d'IADL pathologie.
- la présence d'une rupture avec l'état antérieur : l'examen du dossier médical, le recueil anamnestique auprès des patients, des proches et des aidants confirmaient une autonomie antérieure meilleure.

3.2.2.3. Troisième étape : caractérisation de la démence à l'aide d'investigations complémentaires

Parmi les patients inclus, ceux répondant aux critères de démence du DSM-IV ont bénéficié de **tests cognitifs complémentaires** effectués par une neuropsychologue en phase euthymique, afin de préciser les troubles cognitifs. Les différents tests réalisés sont décrits dans le tableau 2. Le syndrome cognitif dysexécutif a été défini selon les critères du Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives (GREFEX) (Godefroy et al., 2010).

Tableau 2 : Tests cognitifs réalisés et fonctions des tests

Fonction testée	Tests
Echelles globales	Test de l'horloge (Solomon et al., 1998)
Mémoire	Rappel Libre Rappel indicé à 16 items (Grober et Buschke, 1987)
Exécutive	Batterie Rapide d'Effcience Frontale (Dubois et al., 2000), Test de fluence verbale (Cardebat, 1990), Trail making test (Reitan, 1955), Test de Stroop (Stroop, 1935), WCST-64 (Kongs et al., 1993)
Praxies	Praxies gestuelles (Mahieux-Laurent et al., 2009), Figure de Rey (Rey, 1941)
Langage	Epreuve de dénomination DO 80 (Deloche et Hannequin, 2007)
QI	WAIS III (Heaton et al., 2003)

L'évaluation de l'intensité de l'apathie a été effectuée par la passation de la Lille Apathy Rating Scale (LARS) (Sockeel, Dujardin et al., 2006) chez les sujets déments présentant des signes cliniques d'apathie. Cette échelle se présente sous forme d'un hétéroquestionnaire de 33 questions, réparties en 9 rubriques correspondant aux différentes manifestations cliniques de l'apathie (normes en annexe 9).

Le recueil des informations familiales a permis la réalisation d'un **arbre généalogique** le cas échéant. Par ailleurs, des **examens complémentaires** ainsi qu'un **examen clinique neurologique ont été réalisés** au centre mémoire de ressources et de recherche du CHU de Rouen afin d'orienter le bilan étiologique de la démence:

- une imagerie cérébrale (imagerie par résonance magnétique (IRM) (ou tomодensitométrie (TDM) lorsque l'IRM est contre-indiquée ou non réalisable).
- une évaluation de la perfusion cérébrale par scintigraphie (Single Photon Emission Computerized Tomography au ^{99m}Tc-ECD (SPECT)) ;

- des examens biologiques sanguins (hématologie et biochimie standard, fonction thyroïdienne, folates, vitamine B12, sérologie de la syphilis et V.I.H.).
- une analyse du LCR : biochimie standard et numération, dosage des biomarqueurs 1-42A β , Tau (protéine Tau totale) et P-Tau (phospho-protéine Tau) (Hansson et al., 2006). Par ailleurs, le score Innogenetics Amyloïd Tau Index (IATI) ($[1-42A\beta] / (240 + 1,18 [Tau])$) (valeur <0,80 considérée comme anormale) (Vanderstichele et al., 2006) et le rapport $[P-Tau] / [1-42A\beta]$ (valeur > 0,21 anormale) (De Souza et al., 2011) ont été calculés. Le profil biochimique du LCR a été considéré en faveur d'une maladie d'Alzheimer si les trois biomarqueurs sont anormaux ou si l'IATI et le ratio $[P-Tau] / [1-42A\beta]$ sont tous les deux anormaux.

Le bilan étiologique recherchait la présence d'arguments en faveur ou contre les causes les plus fréquentes de démence (MA, démence vasculaire, DFT, démence à corps de Lewy), tout comme les arguments en faveur de causes rares (métaboliques, inflammatoires, infectieuses etc...).

Les critères diagnostiques utilisées pour la **démence vasculaire** sont les critères du NINDS-AIREN (Roman et al., 1993) (annexe 10) et du DSM-IV TR (DSM-IV TR, 2003) (annexe 11), **la MA** était considérée selon les critères de McKhann (McKhann et al., 2011) (annexe 12), **la démence à corps de Lewy** selon les critères de McKeith (McKeith et al., 2005) (annexe 13) et la **DFTcp** selon les critères de Rascovsky (Rascovsky et al., 2011) (annexe 14). A l'issue du bilan étiologique, les patients ne répondant pas aux critères des démences ci-dessus sans argument pour une démence rare (par exemple d'origine métabolique) ont été nommés ci-dessous « patients avec démence atypique ».

La détermination des causes génétiques a été effectuée pour chaque patient atteint de démence, dont la caractérisation clinique et paraclinique était suffisante pour proposer un diagnostic précis ou dans l'hypothèse d'une origine génétique.

Les analyses génétiques ont été adaptées à chaque type de démence et discutées au cas par cas :

- La détermination du génotype *APOE*, le séquençage de *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* (exons 16 et 17) et la recherche de duplication du gène *APP* chez les patients présentant un diagnostic de MA (Wallon et al., 2012).
- La détermination des taux plasmatiques de progranuline, prédictifs d'une mutation du gène *PGRN* (Ghidoni et al., 2008), le séquençage de *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau) et la recherche d'une expansion anormale de répétition hexanucléotidique intéressant le gène *C9ORF72* chez les patients ayant un diagnostic de DFT variant comportemental possible ou probable (De Jesus Hernandez et al., 2011).

- Le séquençage de *NOTCH3* (Joutel et al., 1996) chez les patients atteints de démence vasculaire pour lesquels l'imagerie était compatible avec un diagnostic de CADASIL.
- D'autres examens génétiques ont pu être proposés au cas par cas en fonction de l'anamnèse, du tableau clinique et paraclinique et de l'histoire familiale (par exemple, la recherche de la maladie de Huntington chez un patient).

3.2.2.4. Caractérisation neuropsychologique complémentaire des patients avec démence atypique

L'étude des performances en cognition sociale a été être réalisée en phase euthymique chez les sujets présentant une démence atypique définie par l'absence de réponses aux critères des démences principales telles que la DFT, la démence d'Alzheimer, la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence de Parkinson, la démence cortico-basale, la paralysie supra-nucléaire progressive.

Nous avons comparé les performances à la mini-S.E.A. (Social Cognition and Emotional Assessment) (Bertoux et al., 2012a) entre nos patients bipolaires présentant une démence atypique et 2 groupes de sujets composés de 10 témoins sains et de 10 témoins bipolaires. Les sujets sains ont été inclus selon les critères suivants : âge compris entre 50 et 65 ans, absence de trouble démentiel (scores normaux selon l'âge et l'éducation à la MMSE et à la MDRS), absence d'antécédents personnels de pathologies psychiatriques et familiaux de schizophrénie ou de trouble bipolaire, absence de dépendance actuelle ou passée aux drogues en dehors de la nicotine, absence d'antécédent de maladie neurologique et de décompensation thymique en cours.

Les 10 patients bipolaires servant de contrôles pour la tâche de cognition sociale ont été tirés au sort parmi nos 72 patients bipolaires présentant des scores de MMSE et de MDRS normaux. Ils ne présentaient pas de décompensation thymique en cours ou récente (selon les critères de l'International Society for Bipolar Disorders).

La mini-S.E.A. se compose d'une version réduite du test des faux-pas (Stone et al., 1998) incluant des questions contrôles et d'un test de reconnaissance des émotions basé sur les visages d'Ekman (Ekman et Friesen, 1976)

Le test des faux-pas évalue la théorie de l'esprit, c'est-à-dire la capacité à inférer ce que pense ou ressent autrui. A travers différentes scènes de la vie courante, on évalue la capacité du patient à reconnaître des inconvenances sociales et à expliquer leurs origines et leurs conséquences sur les différents personnages. Ce test comporte 20 histoires. Les questions contrôles au test des faux-pas reflètent la compréhension verbale de l'histoire.

Le test d'Ekman évalue les capacités de reconnaissance visuelle des émotions faciales, parmi les 6 émotions primaires (joie, peur, tristesse, colère, honte, surprise) ou l'expression de la neutralité. Le test utilisé dans la mini-SEA est un test d'Ekman simplifié, comportant 35 images (5 images de chaque émotion primaire et 5 images exprimant la neutralité).

Les scores moyens à la mini-SEA pour un groupe de sujets contrôles, des groupes de patients présentant une maladie d'Alzheimer débutante, un syndrome dépressif et une DFTcp sont disponibles pour comparaison en annexe 15.

4 RESULTATS

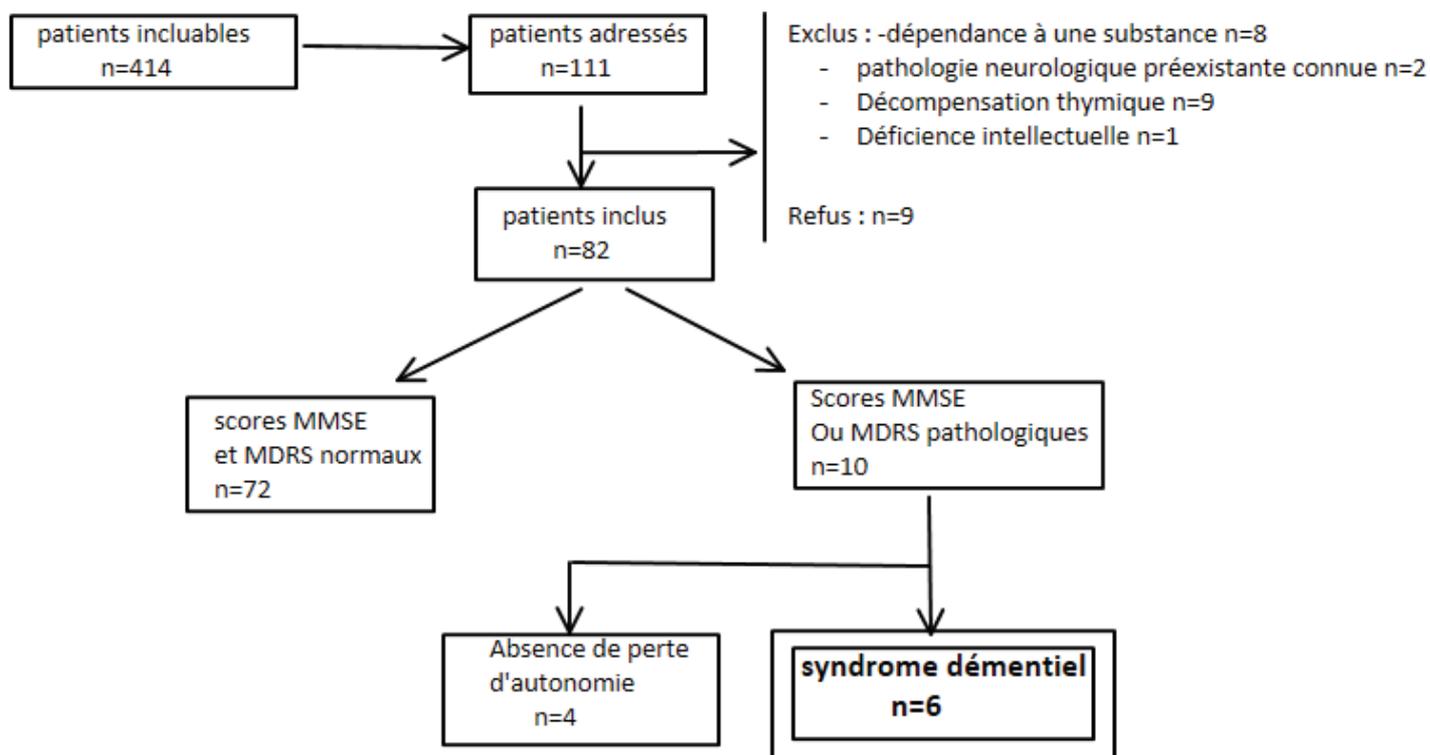
4.1 Caractéristiques cliniques

414 patients bipolaires âgés de 50-65 ans ont été répertoriés d'après la cotation CIM-10, dans la base de données informatisée de l'hôpital psychiatrique du Rouvray, ces patients constituant notre pool de patients incluables. Parmi eux, 111 patients nous ont été adressés par les praticiens hospitaliers. Sur ces 111 patients, 8 présentaient une dépendance actuelle à une substance, 2 une maladie neurologique évolutive (sclérose en plaques), 1 déficience intellectuelle, 9 patients n'étaient pas euthymiques, 9 ont refusé de participer à l'étude. Au total, 82 patients bipolaires (selon le DSM-IV) ont été inclus dans l'étude à l'état d'euthymie, 30 hommes et 52 femmes. Parmi ces patients, 58 présentaient un trouble bipolaire de type 1, 21 un trouble bipolaire de type 2, 3 un trouble bipolaire non spécifié.

L'âge médian à l'inclusion était de 58 ans [50-65], l'âge médian de début de la bipolarité était de 29,26 ans [10-60], la durée médiane de bipolarité était de 28,79 ans [1-49]. L'ensemble des caractéristiques socio-démographiques et cliniques de l'échantillon est disponible dans le tableau 3.

Sur 82 patients, 72 présentaient un MMSE et un MDRS normaux, 10 présentaient un score au MMSE ou un score à la MDRS pathologiques. Sur ces 10 patients, 4 ne présentaient pas de perte d'autonomie ou de rupture franche avec l'état antérieur, 6 présentaient un syndrome démentiel.

Détermination des patients avec trouble bipolaire et syndrome démentiel :



Sur 82 patients bipolaires âgés de 50 à 65 ans, euthymiques, 6 présentaient un syndrome démentiel.

4.2 Description des patients déments

L'âge moyen à l'inclusion de ces 6 patients était de 60,67 ans (écart-type $\pm 3,72$), le début du syndrome démentiel survenait en moyenne 19,33 ans ($\pm 15,20$) après le début du trouble bipolaire, le score moyen du MMSE à l'inclusion était de 18,33 ($\pm 1,14$), celui de la MDRS était de 116 ($\pm 6,98$). Après un suivi moyen de 5,6 ans ($\pm 2,50$), le score moyen du MMSE était de 16,16 ($\pm 9,22$), celui de la MDRS de 107,5 ($\pm 22,58$), soit une perte totale moyenne de respectivement 2,16 points ($\pm 5,88$) pour le MMSE et de 34 ($\pm 23,3$) pour la MDRS. Les patients déments sont nommés patient A, B, C, D, E et F.

Tableau 3: Caractéristiques socio-démographiques et cliniques de l'échantillon total, des patients bipolaires non déments et déments :

	Echantillon total	Patients non déments	Patients déments
Hommes (%)	37,80	36,84	50
En couple à l'inclusion (%)	69,51	69,74	66,66
Nombre d'enfants	1,96(±1,27)	1,95(±1,31)	2,17 (±0,75)
En activité professionnelle (%)	31,71	34,21	0
ATCD familiaux de TB (%)	45,12	44,74	50
Âge à l'inclusion	58,05 (±4,72)	57,84(±4,75)	60,67 (± 3,72)
Âge du début du trouble TB	29,26(±12,75)	28,62(±12,25)	37,33 (±17,32)
Durée de la maladie	28,79 (±13)	29,22(±12,67)	23,33 (±17,04)
Classification du TB (type 1/type 2/N.O.S.) (%)	70,73/25,61/3,66	71,05/25/3,95	66,66/33,33/0

Légende : %= pourcentage ; TB= trouble bipolaire ; N.O.S.= Not otherwise Specified.

La comparaison des différentes caractéristiques (âge, sexe, statut marital, nombre d'enfants, antécédents familiaux de troubles bipolaires, âge à l'inclusion, durée de la maladie, âge de début de la maladie) entre les patients déments et non déments (test Exact de Fisher pour les variables catégorielles et test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives) ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes. Néanmoins nous notons que les patients déments avaient un âge plus élevé que les non-déments, le caractère non significatif pouvant être rapporté à un manque de puissance. Les patients déments A, B, C, D, E et F avaient respectivement à l'inclusion 55 ans, 58 ans, 63 ans, 63 ans, 65 ans et 60 ans.

4.3 Caractérisation du type de démence

Les patients déments A, B, C, D, E, F sont décrits dans les tableaux suivants (tableaux 4 ; 5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9).

Tableau 4 : Description clinique du patient A

Patient	Données biographiques et antécédents	Anamnèse psychiatrique	Début des troubles cognitifs	Evaluation neuro-Cognitive	Biologie	Imagerie	Clinique	Traitement psychotrope	Diagnostic
A	<p>Femme 56 ans.</p> <p>Divorcée, 1 fille. Préparatrice en pharmacie, en invalidité depuis 1999 (45ans).</p> <p>Pas d'ATCD familiaux de démence.</p>	<p>TB 1</p> <p>1^{er} épisode maniaque à 17 ans.</p> <p>2 hospitalisations pour manie.</p> <p>15 épisodes hypomaniaques.</p> <p>1 EDM environ tous les ans.</p> <p>20 tentatives d'autolyse, première à 32 ans, dernière à 49 ans.</p>	<p>Entre 44 et 46 ans.</p>	<p>55 ans : MMSE : 3/30*</p> <p>MDRS : NA</p> <p>Autres tests : NA</p>	<p>LCR : (55ans) : normal</p> <p>marqueurs de la MA Aβ1-42 =187ng/L * Tau=227ng/L</p> <p>Ptau =42ng/L IATI = 0,37* Ratio Aβ1-42/Ptau = 0,22*</p> <p>ApoE : ε3ε4</p> <p>absence d'expansion C9ORF72</p>	<p>TDM (42ans) : normale</p> <p>IRM (49ans) : atrophie bilatérale significative.</p> <p>IRM(54ans): atrophie majeure, bilatérale asymétrique, à prédominance sylvienne, pariétale, prédominante à gauche.</p>	<p>Vigilance normale.</p> <p>Echolalie, palilalie.</p> <p>Compréhension d'ordre simple unique.</p> <p>Expression orale spontanée très réduite.</p> <p>Syndrome extrapyramidal asymétrique axial et périphérique</p> <p>Myoclonies bilatérales prédominant dans l'hémicorps droit, depuis l'âge de 55 ans.</p> <p>Grasping, décubitus stricte.</p>	<p>Divalproate de sodium :1000mg /j</p> <p>Escitalopram : 40 mg/j</p> <p>Cyamémazine : 20mg/j</p> <p>Benzodiazépine en dose équivalente de valium : 0mg/j</p> <p>NLP en dose équivalente de chlopromazine : 20 mg/j</p>	<p>Cliniquement : syndrome de dégénérescence cortico-basale</p> <p>marqueurs dans le L.C.R. : en faveur d'une maladie d'Alzheimer</p>

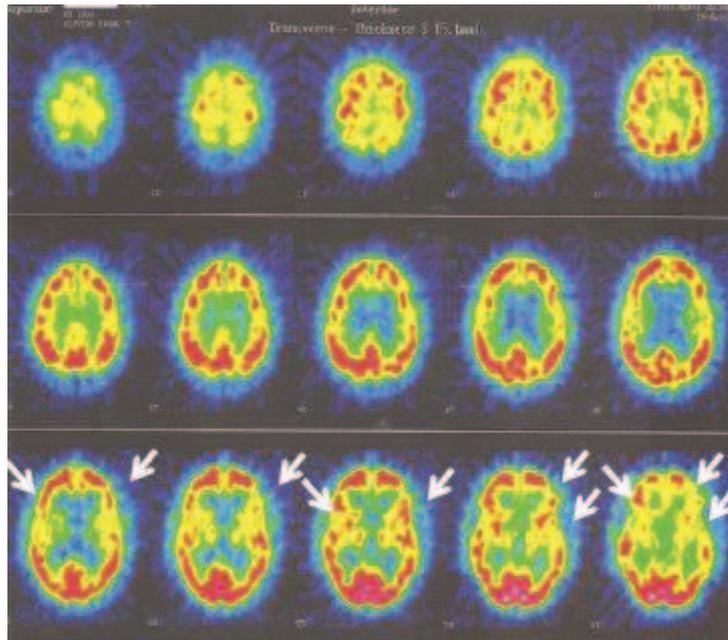
Légende : *score neurocognitif pathologique ; TB : trouble bipolaire ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; Aβ1-42: Peptide amyloïde 1-42; Tau : protéine Tau ; Ptau :protéine phospho-tau ; IATI : innotest amyloïd tau index ; EDM : épisode dépressif majeur ; NA : non administrable ; NLP : neuroleptique.

Tableau 5 : Description clinique du patient B

Patient	Données biographiques et antécédents	Anamnèse psychiatrique	Début des troubles cognitifs	Evaluation neuro-Cognitive	Biologie	Imagerie	Clinique	Traitement psychotrope	Diagnostic
B	<p>Homme de 63 ans, anciennement monteur dans l'automobile.</p> <p>Marié, 2 enfants.</p> <p>ATCD : strabisme de l'œil droit opéré en 1989. Hernie inguinale opérée en 1968.</p> <p>ATCD familiaux : père présentant une maladie d'Alzheimer (début à l'âge de 84) 1 cousin avec des troubles des acquisitions (DI ?), 1 tante placée précocément en institution (DI ?). Oncle paternel (DI ?)</p>	<p>TB I.</p> <p>2 EDM à 57 et 58 ans, avec 2 tentatives d'autolyse.</p> <p>1 état mixte à 60 ans 1 état maniaque à 62 ans</p>	<p>58 ans Début des troubles sub-aiguës avec rupture avec l'état antérieur</p>	<p><u>59 ans:</u> MMSE : 25/30 MDRS : 122/144 Horloge : 5/7 BREF : 13/18 Fluence* MCST* TMT B* = syndrome dysexécutif cognitif Fig de Rey :26/36*</p> <p><u>60 ans :</u> MMSE = 23/30 MDRS : 118/144* Horloge : 5/7 BREF : 9/18* Fluences verbales* TMT A* et B* = syndrome dysexécutif cognitif</p> <p><u>62 ans :</u> MMSE :26/30 MDRS : 134/144 Horloge : 6/7 BREF :12/18 Fig de Rey :26/36*</p> <p><u>63 ans :</u> MMSE : 26/30 MDRS : 127/144 LARS :2 Score à la mini-SEA : 16,13</p>	<p>Hypercholestérolémie mineure</p> <p>Hyperglycémie à jeun modérée</p> <p>Serologies Syphilis, HIV 1-2, HBV, HCV négatives</p> <p>Dépakinémie= 53,3mg/l [50 à 100 mg/l]</p> <p>Reste de la biologie sans particularité</p> <p>Recherche de mutation du gène <i>HTT</i> (Huntington) : négative</p> <p>Progranulémie dans la norme</p>	<p>SPECT(58ans): hypoperfusion fronto-pariétotemporale bilatérale étendue.</p> <p>SPECT(60ans): déficit modéré de fixation avec effacement des putamens</p> <p>IRM(61ans) : normale.</p> <p>SPECT(61ans): Perfusion hétérogène au niveau des cortex préfrontaux stable depuis 2008</p> <p>DAT-scan (63) : normal</p>	<p>Trouble du comportement avec agressivité, impulsions.</p> <p>Hyperoralité.</p> <p>Apathie.</p> <p>Indifférence affective.</p> <p>Perte d'autonomie</p> <p>IADL : 3 ADL : 5</p>	<p>Valpromide 300 : 120mg/j</p> <p>Olanzapine 5 mg : 1cp/J</p> <p>Alprazolam 0.25 : 1 cp/j</p> <p>Nitrazépam : 1cp au coucher</p> <p>Benzodiazépine en dose équivalente de valium :15mg /j</p> <p>NLP en dose équivalente de chlopro-mazine : 100 mg/j</p>	démence atypique

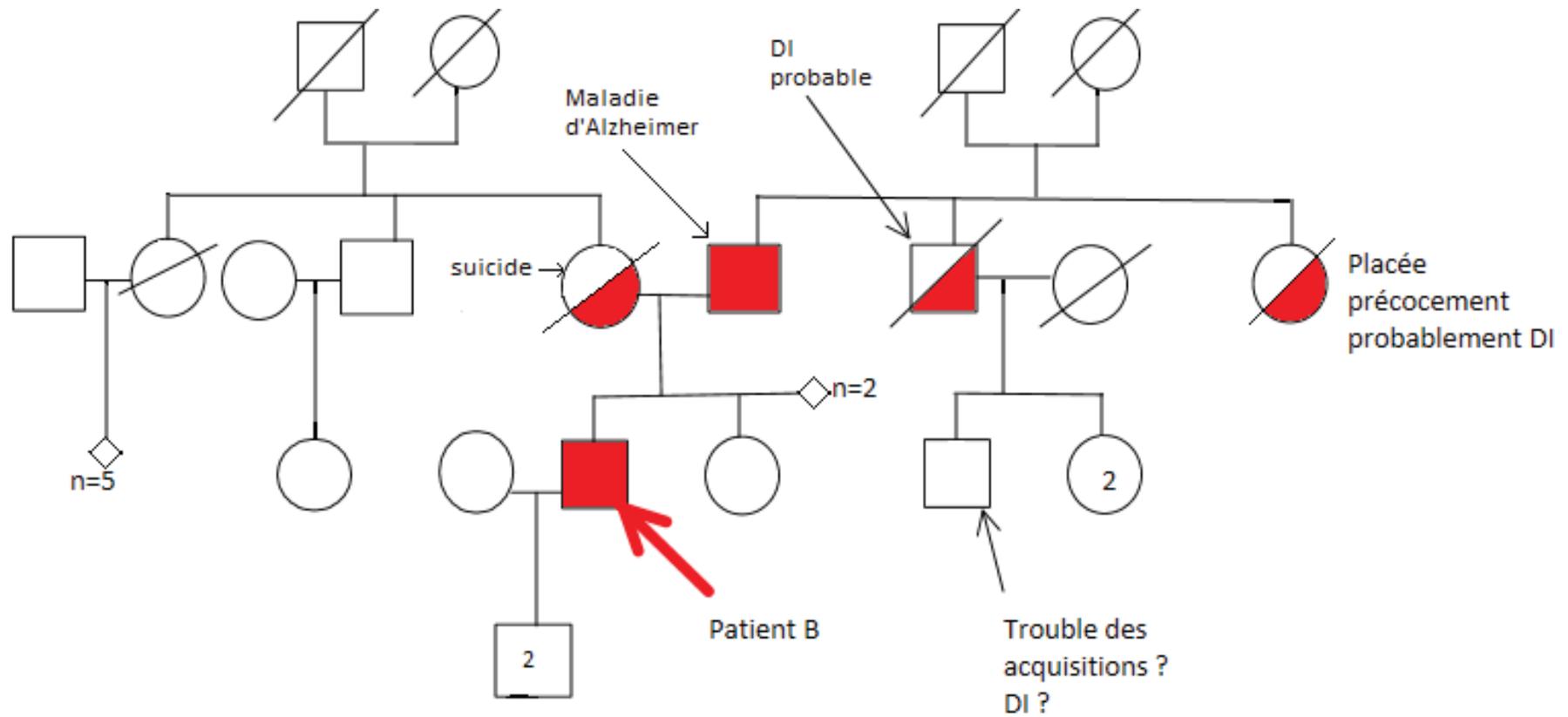
Légende : *score neurocognitif pathologique ; TB : trouble bipolaire ; DI : déficience intellectuelle ; EDM : épisode dépressif majeur ; HIV : Human immunodeficiency virus ; HBV : Hepatitis B Virus ; HCV : Hepatitis C Virus ; NLP : neuroleptiques

SPECT du patient B à l'âge de 61 ans. Perfusion hétérogène au niveau des cortex préfrontaux (flèches):



Les performances au MMSE (26/30) et à la MDRS (127/144) sont actuellement revenues dans les normes malgré la persistance de la perte d'autonomie (IADL à 3). Cette évolution pourrait remettre en cause la présence d'un syndrome démentiel chez ce patient et suggérer la persistance de troubles cognitifs d'intensité particulièrement importante chez certains patients bipolaires entre les épisodes thymiques. Le patient vit au domicile, bénéficie de l'aide d'une tierce personne 5h par jour. Il continue à avoir quelques activités comme aller chercher le pain, acheter le journal et aller au club de marche une fois par semaine. Le patient ne présente pas de plaintes cognitives.

Arbre généalogique du patient B :



Légende : losange : homme ou femme.

Tableau 6 : Description clinique du patient C

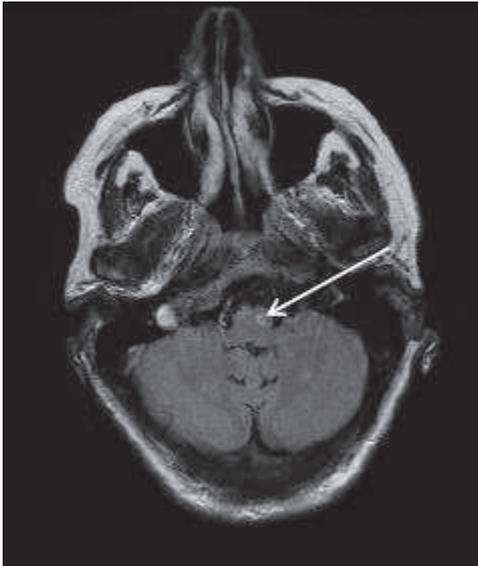
Patient	Données biographiques et antécédents	Anamnèse psychiatrique	Début des troubles cognitifs	Evaluation neuro-Cognitive	Biologie	Imagerie	Clinique	Traitement psychotrope	Diagnostic
C	<p>Femme 66 ans Mariée, 2 enfants, Ancienne ouvrière</p> <p>ATCD : - HTA - DNID - hernie discale L4-L5 -hyponatrémie sur potomanie</p> <p>Pas d'antécédents familiaux de démence</p>	<p>TB II.</p> <p>Début des troubles psychiatriques à 32 ans (EDM) Périodes d'hypomanie à partir de 40 ans</p>	<p>60 ans Début sub-aiguë</p> <p>Rupture avec l'état antérieur</p>	<p><u>A 63 ans :</u> MMSE :20/30* MDRS :107/144* DO80 :77/80 Figure de Rey :27/36 BREF :9/18* Empan* Fluences verbales* = syndrome dysexécutif cognitif</p> <p><u>A 64 ans :</u> MMSE :19/30* MDRS :111/144* DO80 :76/80 Figure de Rey 22/36* BREF :14/18 Empan* Fluences verbales* Test de Stroop* = syndrome dysexécutif cognitif</p> <p><u>A 66 ans :</u> MMSE :22/30* MDRS :106/144* LARS : 14 Mini-SEA :14,79</p>	<p>Anticorps anti-neuronaux négatifs.</p> <p>absence d'expansion <i>C9ORF72</i></p> <p>LCR : (55ans) : normal <i>marqueurs de la MA</i> Aβ1-42 =898 ng/L Tau=291ng/L Ptau =52ng/L IATI = 1,54 Ratio Aβ1-42/Ptau: 17,3</p>	<p>IRM(63ans) : Hypersignal cortical temporal interne droit</p> <p>SPECT (2010 et 2011): pas d'argument pour une DFT.</p>	<p>Troubles du comportement avec hyperoralité, potomanie, désinhibition instinctuelle, stéréotypies comportementales et verbales, apathie, agressivité, Perte d'autonomie</p> <p>IADL : 4 ADL : 5</p>	<p>Carbonate de lithium 250mg : 625mg/j</p> <p>Valpromide 300 : 600mg/j</p> <p>Xeroquel 300mg :1cp/j</p> <p>Clorazébate dipotassique 20mg : 1cp/j</p> <p>Benzodiazépine en dose équivalente de valium :13,33 mg/j.</p> <p>NLP en dose équivalente de chlopramazine : 400 mg/j.</p>	<p>Démence atypique</p>

Légende : *score neurocognitif pathologique; TB : trouble bipolaire ; HTA : hypertension artérielle ; DNID : diabète nin-insulino-dépendant ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; Aβ1-42 : Peptide amyloïde 1-42; Tau : protéine Tau ; Ptau :protéine phopho-tau ; IATI : innotest amyloïd tau index ; EDM : épisode dépressif majeur ; NLP : neuroleptique.

Tableau 7 : Description clinique du patient D

Patient	Données biographiques et antécédents	Anamnèse psychiatrique	Début des troubles cognitifs	Évaluation neuro-cognitive	Biologie	Imagerie	Clinique	Traitement psychotrope	Diagnostic
D	<p>Femme 71 ans.</p> <p>Mariée, 2 enfants. Femme au foyer. Vit actuellement en EHPAD</p> <p>ATCD: - HTA -Prolapsus vésical. -cholécystectomie (2009)</p> <p>ATCD familiaux : 1 frère présentant une maladie d'Alzheimer à l'âge de 67 ans 1 sœur avec une dégradation des fonctions supérieures.</p>	<p>TB II.</p> <p>Début à 60 ans.</p> <p>Au moins un EDM avec 2 hospitalisations</p> <p>1 épisode hypomaniaque</p>	60 ans	<p><u>63 ans</u> : MMSE :25/30 MDRS :121/144 BREF :13/18 Fig de Rey :31/36</p> <p><u>64 ans</u> : MMSE :18/30* MDRS :107/144* BREF :8/18* Fig de Rey :abandon</p> <p><u>65ans</u> : MMSE :23/30 MDRS :117/144* BREF :11/18* Fig de Rey/30/36</p> <p><u>66 ans</u> : MMSE :15/30* MDRS :97/144* BREF :10/18* Fig de Rey :14/36*</p> <p><u>68 ans</u> : MMSE :11/30*</p> <p><u>70 ans</u> : MMSE :12/30* MDRS :79/144* BREF :10/18* Empans Envers* Fluences verbales* = syndrome dysexécutif cognitif</p> <p>Fig de Rey/18/36* LARS : 21 Mini-SEA : 9,59</p>	<p>Pas d'anomalie notable.</p> <p>absence d'expansion</p> <p><i>C9ORF72</i></p>	<p>IRM(67ans) : (T1/T2) -hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire et sous-corticale sans lésion ischémique récente -dilatation des espaces de Virchow-Robin -micro -hémorragies (microbleed) dans l'hémiphère cérébelleux droit en séquence T2*</p> <p>SPECT (2009): normale</p> <p>SPECT (2013) : normale</p>	<p>Dégradation des processus mnésiques et troubles praxiques</p> <p>Apathie, indifférence affective</p> <p>Hyperoralité</p> <p>Séréotypies verbales</p> <p>écholalie</p> <p>Perte d'autonomie</p> <p>Examen neurologique normal</p> <p>IADL :4 ADL : 5</p>	<p>Divalproate de sodium : 500mg/j</p> <p>Mirtazapine : 45mg/j</p> <p>Venlafaxine: 112,5 mg/j</p> <p>Zopiclone: 7,5mg/j</p> <p>Amlodipine : 5mg/j</p> <p>Benzodiazépine en dose équivalente de valium :15 mg/j.</p> <p>NLP en dose équivalente de chlopromazine :0 mg/j</p>	<p>Démence Atypique (démence vasculaire ? critères non remplis)</p>

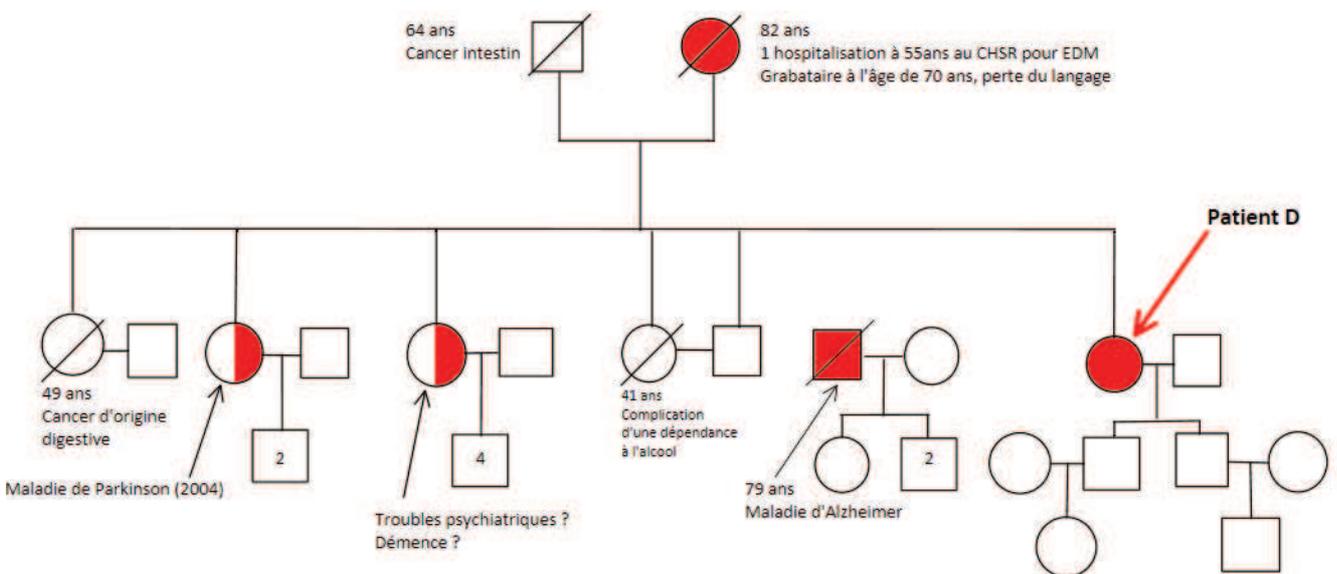
Légende : *score neurocognitif pathologique ; TB : trouble bipolaire ; EDM : épisode dépressif majeur ; EEG : électro-encéphalogramme ; NLP : neuroleptique.



IRM cérébrale de la patiente D en séquence FLAIR, coupes transversales. Lésions de substance blanche de topographie vasculaire (flèches) :

La patiente D ne répond pas aux critères de démence vasculaire selon les critères du NINCDS-AIREN mais pourrait répondre aux critères de démence vasculaire selon le DSM-IV, à condition de considérer que les lésions de la substance blanche ont un lien direct avec la détérioration cognitive, ce qui peut être discuté. Ces lésions pourraient au moins participer en partie à cette atteinte cognitive sans pour autant pouvoir affirmer qu'elles en sont seules responsables.

Arbre généalogique de la patiente D :

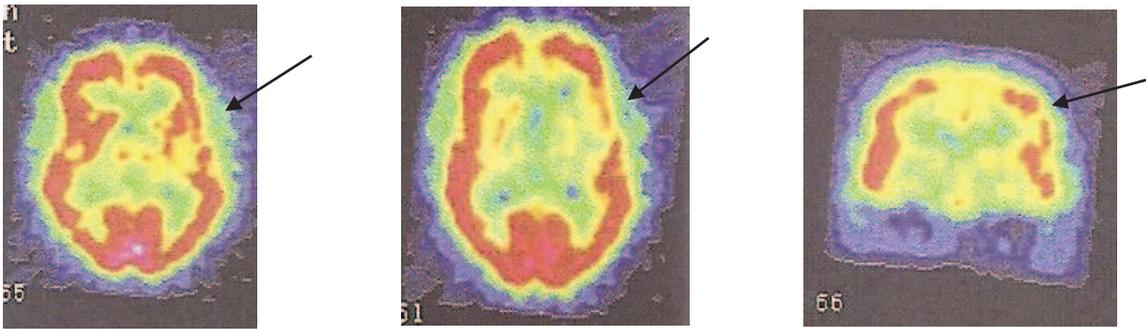


Légende : 2/4 : deux/quatre fils.

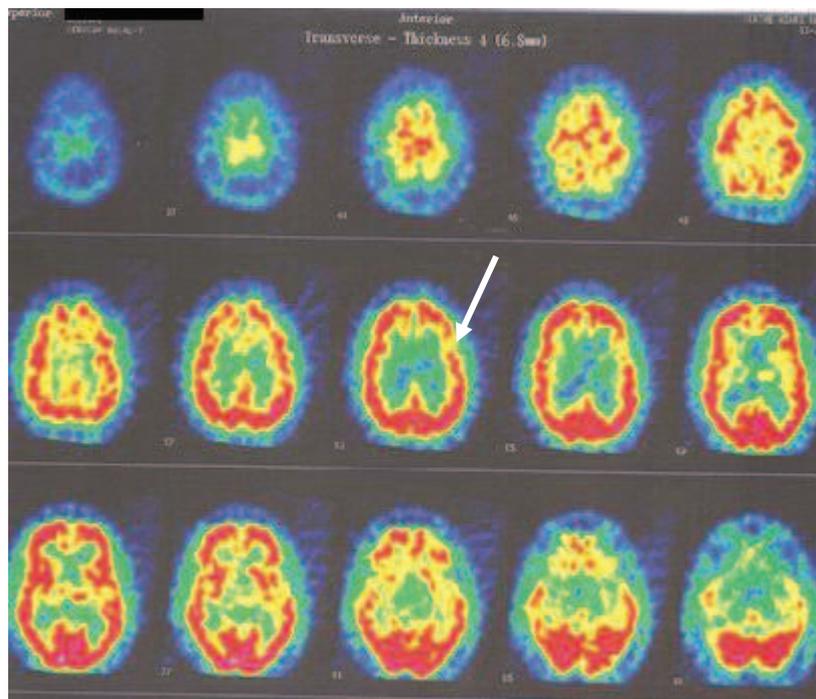
Tableau 8 : Description clinique du patient E

Patient	Données biographiques et antécédents	Anamnèse psychiatrique	Début des troubles cognitifs	Evaluation neuro-Cognitive	Biologie	Imagerie	Clinique	Traitement psychotrope	Diagnostic
E	<p>Homme 73 ans.</p> <p>Marié, 3 enfants. Ancien représentant de commerce (±arrêt vers 50 ans).</p> <p>ATCD: -céphalées chroniques -diabète non insulino dépendant -BAV II appareillé Tumeur rectosigmoïdienne opérée, avec contrôle endoscopique normal. -pollakiurie sine materia.</p> <p>Pas d'ATCD familiaux de démence.</p>	<p>TB I.</p> <p>Début à 26 ans. Pas d'épisodes dépressifs. 20 à 50 épisodes maniaques ou mixtes. 3 hospitalisations entre 1972 et 2005.</p>	60 ans environ	<p><u>65 ans</u> : MMSE :20/30* Déno :20/20 Praxies :4/4 <u>67 ans</u> : MMSE :15/30* MDRS :114/144* Horloge :5/7 BREF :13/18 Fluence* Brixton* = syndrome dysexécutif cognitif Fig de Rey :34/36 <u>70 ans</u> : MMSE :18/30* MDRS :120/144* Horloge :5/7 BREF :14/18 Fig de Rey :34/36 <u>72 ans</u> : MMSE :16/30* MDRS :101/144* Horloge:2/7 BREF:13/18 Fig de Rey:15.5/36* DO80:76/80 <u>73 ans</u> : MMSE :17/30* MDRS :111/144* BREF :8/18* Fluence* Fig de Rey :13/36* DO80 :77/80 <u>74 ans</u> : MMSE :17/30* MDRS :108/144</p>	<p>Pas d'anomalie notable.</p> <p>absence d'expansion <i>C9ORF72</i></p>	<p>TDM 68ans : normale</p> <p>SPECT 68ans: perfusion hétérogène de façon diffuse, avec hypoperfusion frontotemporale gauche.</p> <p>SPECT 70ans : non modifié</p> <p>TDM 72ans: ↑ des ventricules et des sillons corticaux</p> <p>SPECT 73ans : normal pour l'âge, sans argument pour une atteinte focale</p> <p>IRM : NR (pacemaker)</p>	<p>Apathie Troubles mnésiques, oublis à mesure. Anhédonie Apragmatisme hyeroralité Troubles des conduites sociales Perte d'autonomie</p>	<p>Valpromide:900 mg/j</p> <p>Oxazépam : 100mg/j</p> <p>Zopiclone : 7.5mg/j</p> <p>Benzodiazépine en dose équivalente de valium : 55mg/j</p> <p>NLP en dose équivalente de chlopromazine : 0 mg/j</p>	<p>Démence Atypique</p> <p>Patient décédé d'un infarctus du myocarde</p>

Légende:*score neurocognitif pathologique ; TB : trouble bipolaire ; BAV : bloc atrio-ventriculaire ; EDM : épisode dépressif majeur; NLP : neuroleptique.



SPECT du patient E en 2005 (coupe transversale et coronal). Hypoperfusion frontotemporale gauche (flèches):



SPECT du patient E en 2007 (coupe transversale). Hypoperfusion frontotemporale gauche (flèche):

Il existe un doute sur une hypoperfusion fronto-temporale gauche sur la scintigraphie réalisée en 2005. L'aspect scintigraphique en 2007 montre une stabilité par rapport à celui de 2005.

Tableau 9 : Description clinique du patient F

Patient	Données biographiques et antécédents	Anamnèse psychiatrique	Début des troubles cognitifs	Evaluation neuro-Cognitive	Biologie	Imagerie	Clinique	Traitement psychotrope	Diagnostic
F	<p>Homme de 65 ans</p> <p>Séparé, 3 enfants. Vit en EHPAD</p> <p>ATCD : Diabète de type 2 HTA</p> <p>Pas d'ATCD familiaux de démence.</p>	<p>TB 1</p> <p>Anamnèse difficile à reconstituer : premier épisode maniaque vers l'âge de 32/33 ans. Au moins 6 hospitalisations</p>	59 ans	<p>60 ans : MMSE : 17/30* BREF : 8/12* Fig. de Rey : 27/36*</p> <p>65 ans : MMSE :20/30* avec notamment une altération des capacités mnésiques et de calcul. MDRS:106/144* Fig. de Rey : abandon</p>	<p>biologie standard normale absence d'expansion <i>C9ORF72</i></p>	Non réalisée	<p>Troubles mnésiques, attentionnels, Stéréotypies verbales</p> <p>IADL : 4 ADL : 5,5</p>	<p>piribédil 50 : 1cp/j Divalproate de sodium 1500 mg/j Risperidone : 5 mg/j Propranolol 160mg LP : 1 cp/j Metformine 850mg: 3/j Tropatépine 10 : 1cp/j Anétholtrithione : 6/j</p> <p>Benzodiazépine en dose équivalente de valium : 0mg/j</p> <p>NLP en dose équivalente de chlopromazine : 250 mg/j</p>	<p>Démence non définie, car le patient refuse de poursuivre les investigations cliniques</p>

Légende : *score neurocognitif pathologique; TB : trouble bipolaire; NLP : neuroleptique; HTA : hypertension artérielle ; NLP : neuroleptique.

Chez nos 6 patients présentant un trouble démentiel, 1 patient présentait une maladie d'Alzheimer de présentation inhabituelle, 4 démences apparaissent atypiques, c'est-à-dire ne répondant pas aux critères des démences communes (MA, démence vasculaire, DFT, démence à corps de Lewy), une démence non définie car le patient refuse de poursuivre les investigations cliniques. Ce dernier patient présenterait d'après son psychiatre traitant une stabilité clinique.

Ces 4 démences atypiques sont toutes de début précoce (c'est-à-dire apparaissant à un âge moyen), peu ou pas évolutives, comportant des signes dysexécutifs et un syndrome frontal avec apathie au premier plan. La passation de l'échelle de LARS (Lille Apathy Rating Scale) a été réalisée chez 3 patients des 4 patients (patients B, C et D) présentant une démence atypique (patient E décédé) et montre des scores d'apathie sévère pour ces patients avec un score de 2 chez le patient B, 14 chez le patient C et 21 chez le patient D (normes en annexe 9).

Par ailleurs, des résultats complémentaires des tests neuropsychologiques des patients B, C, D et E sont disponibles respectivement en annexes 16, 17, 18 et 19.

Tableau 10: Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des 4 patients présentant une démence atypique

Hommes (%)	50
En couple à l'inclusion (%)	100
Nombre d'enfants	2,5 ($\pm 0,58$)
En activité professionnelle (%)	0
ATCD familiaux de TB (%)	50
Âge à l'inclusion	62,25($\pm 2,99$)
Âge du début du trouble TB	43,75($\pm 17,25$)
Durée de la maladie	18,5($\pm 19,35$)
Classification du TB (type 1/type 2/N.O.S.) (%)	50/50/0

Légende : %= pourcentage ; TB= trouble bipolaire ; N.O.S.= Not otherwise Specified.

Quatre des six patients déments présentaient un syndrome démentiel ne correspondant à aucun critère de probabilité diagnostique des principales démences

4.4 Evaluation des performances en cognition sociale chez les sujets présentant une démence atypique

L'évaluation de la cognition sociale a pu être réalisée chez 3 des 4 patients présentant une démence atypique (patients B, C, D) car un patient est décédé (patient E). Elle montre une altération franche des performances chez les patients présentant une démence atypique par rapport aux deux groupes témoins (tableau 11).

Les scores moyens pour un groupe de sujets contrôles, des groupes de patients présentant une maladie d'Alzheimer débutante, un syndrome dépressif et une DFTcp sont disponibles pour comparaison en annexe 15 (Bertoux et al., 2012a, Bertoux et al., 2012c).

Tableau 11 : scores moyens aux questions contrôles du test des faux-pas, au test des faux-pas, au test d'Ekman, à la mini-SEA

	Témoins sains (n=10)	Témoins bipolaires (n=10)	Patients avec démence atypique (n=3)
Score moyen aux questions contrôles du test des faux-pas	19,8 ($\pm 0,42$)	19,5 ($\pm 0,85$)	8,67 ($\pm 2,83$)
score moyen au test des faux-pas	12,62 ($\pm 1,55$)	12,87 ($\pm 1,48$)	5,50 ($\pm 3,97$)
score moyen au test d'Ekman	13,07 ($\pm 1,11$)	11,83 ($\pm 1,72$)	8 ($\pm 0,89$)
score moyen à la mini-SEA	25,45 ($\pm 1,97$)	24,69 ($\pm 2,66$)	13,50 ($\pm 3,68$)

On retrouve une différence significative entre les scores des sujets déments et des sujets témoins (sains et bipolaires) aux questions contrôles du test des faux-pas (respectivement $p=0,004$ et $p=0,006$), aux deux sous scores de la mini-SEA, à savoir le test des faux-pas (respectivement $p=0,011$ et $p=0,011$) et le test d'Ekman (respectivement $p=0,010$ et $p=0,017$) ainsi qu'au score total de la mini-SEA (respectivement $p=0,011$ et $p=0,011$). Ceci suggère que l'altération cognitive des patients déments limite l'interprétation des scores du test des faux-pas.

On remarque l'existence d'un chevauchement des scores au test d'Ekman entre 2 témoins bipolaires et 1 sujet dément (graphique 5).

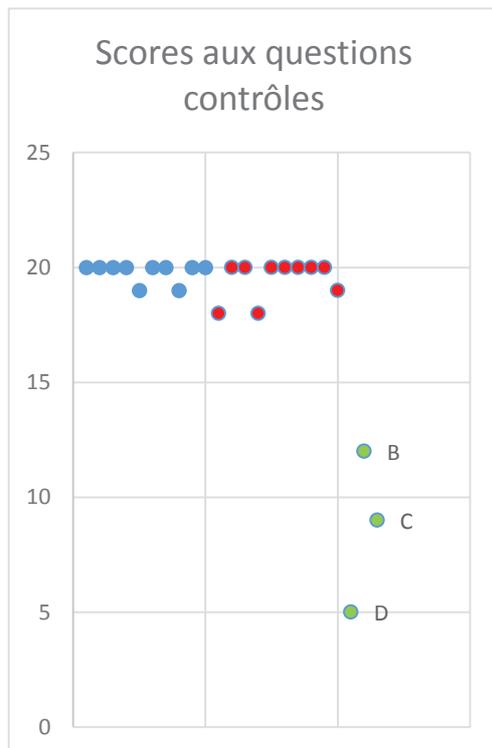
On ne met pas en évidence de différence significative entre les scores des témoins sains et des témoins bipolaires aux questions contrôles du test des faux-pas ($p=0,49$), au test des faux-pas ($p=0,88$), au test d'Ekman ($p=0,098$) à la mini-SEA ($p=0,91$). De plus, on ne met pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes témoins en termes d'âge, de sexe et de niveau d'étude.

Par contre, il existe une différence significative entre les patients déments et les 2 groupes témoins (sains et bipolaires) en termes d'âge (respectivement $p=0,041$ et $p=0,022$) et de niveau d'étude (respectivement $p=0,035$ et $p=0,036$) (tableau 12).

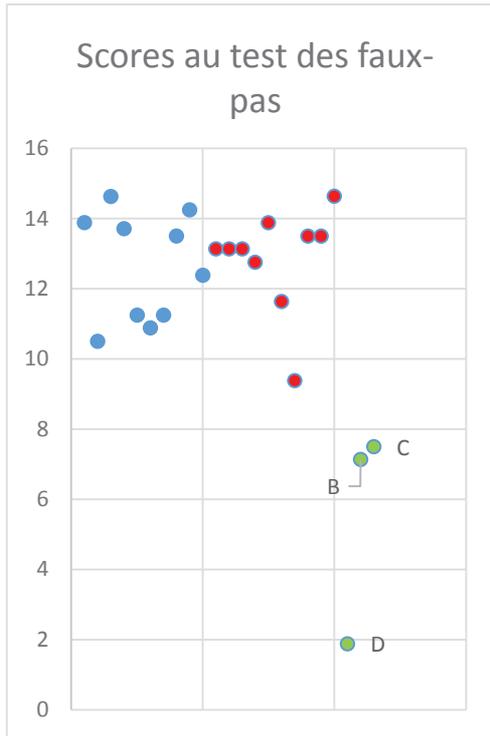
Tableau 12: âge moyen et niveau d'étude moyen des témoins sains et bipolaires et patients avec démence atypique testés

	Témoins sains (n=10)	Témoins bipolaires (n=10)	Patients avec démence atypique (n=3)
Age moyen	60,3 ($\pm 4,37$)	58,9 ($\pm 4,65$)	67,33 ($\pm 3,51$)
Niveau moyen d'étude	11,8 ($\pm 2,90$)	11,7 ($\pm 3,09$)	8 (± 0)

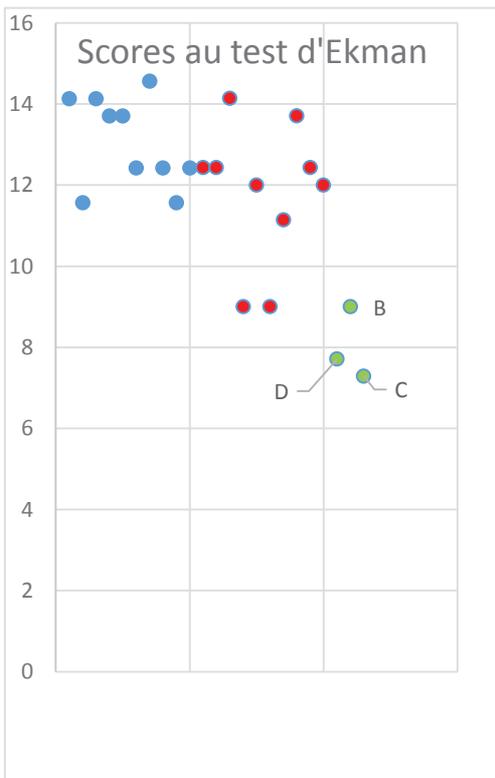
Les scores aux questions contrôles du test des faux-pas, au test des faux-pas, au test d'Ekman sont présentés sur les graphiques ci-dessous (graphiques 3;4;5).



Graphique 3: scores aux questions contrôles du test des faux-pas des témoins sains (bleu), des témoins bipolaires non déments (rouge) et des sujets déments (vert)



Graphique 4: scores au test des faux-pas des témoins sains (bleu), des témoins bipolaires non déments (rouge) et des sujets déments (vert)



Graphique 5 : scores au test d'Ekman des témoins sains (bleu), des témoins bipolaires non déments (rouge) et des sujets déments (vert)

5 DISCUSSION

L'évolution vésanique des troubles démentiels est une notion ancienne. L'étude sur l'évolution démentielle de patients schizophrènes d'âge moyen suggère un lien entre démence fronto-temporale et schizophrénie (Nicolas et al., 2014). Un tel lien, n'a pas encore été établi entre bipolarité et démence.

Lebert et ses collaborateurs retrouvaient chez 13 patients bipolaires présentant un syndrome démentiel, des altérations des performances dans les évaluations des concepts, des fonctions visuospatiales et visuoconstructives, en plus des anomalies habituellement décrites chez les patients bipolaires euthymiques. Après un suivi de 6 ans, aucun de ces patients ne répondait aux critères des démences communes et ils étaient tous à un stade de démence légère (MMSE > 20) (Lebert et al., 2007).

Pour définir la démence, les critères du DSM-IV exigent des troubles mnésiques ainsi que plusieurs autres déficiences cognitives, menant à une baisse du fonctionnement social ou professionnel. Dans notre étude, 13,2% des patients bipolaires présentaient un score pathologique au MMSE ou à la MDRS, confirmant la persistance de troubles cognitifs sévères en période euthymique chez certains patients bipolaires.

Nous avons retrouvé dans cette étude 6 patients présentant un trouble démentiel dont une maladie d'Alzheimer de présentation clinique atypique (syndrome cortico-basal), une démence non définie car le patient refuse de poursuivre les investigations cliniques et 4 démences atypiques. Dans 2 des 4 cas de démences atypiques, le trouble bipolaire pourrait être considéré comme un prodrome du syndrome démentiel, car débutant juste avant l'apparition des troubles cognitifs. Ng suggère d'ailleurs de définir un nouveau sous-groupe dans la nosographie du trouble bipolaire, qui serait à début tardif et se manifesterait par une évolution démentielle (Ng et al., 2006).

Le tableau clinique de ces démences atypiques rappelle fortement celui des démences fronto-temporales non progressives ou d'évolution lente. En effet, ces 4 patients présentent un syndrome démentiel dont les caractéristiques sont : un âge de début avant 65 ans, un syndrome frontal avec apathie sévère au premier plan, des signes dysexécutives aux tests neuropsychologiques orientant également vers un syndrome frontal, une évolution lente des troubles cognitifs.

Nous avons pu mettre en évidence un syndrome cognitif dysexécutif chez ces 4 patients au cours de leur suivi. La normalisation des scores au MMSE et à la MDRS chez 1 de ces 4 patients (patient B) pourrait remettre en cause la présence d'un syndrome démentiel chez ce sujet et suggérer la persistance de troubles cognitifs d'intensité particulièrement importante chez certains patients bipolaires entre les épisodes thymiques. Par ailleurs, un des patients (patient D) présentait des lésions vasculaires sans toute fois répondre à l'ensemble des critères de démence vasculaire selon le NINDS-AIREN car elle n'a jamais présenté de signes neurologiques focaux, mais ces lésions pourraient participer, du moins en partie, au déclin cognitif.

Cette symptomatologie suggérait donc une DFTcp chez ces 4 patients. Néanmoins seulement 2 des 4 patients présentait un hypodébit fronto-temporal en imagerie fonctionnelle sans que l'imagerie morphologique ne puisse mettre en évidence d'atrophie focale. L'évolution du trouble démentiel était lente au regard de l'évolution habituelle d'une DFT avec une perte moyenne de 0,54 point par an [-1,86 à +0,67] au MMSE et de 2,23 points par an [-6 à +5] à la MDRS pour ces patients (suivi moyen de 6 ans [3 à 9]), même si le calcul de ces deux moyennes restent contestable au vue du nombre de patients et de l'amélioration du score au MMSE et/ou à la MDRS sur la période de suivi chez certains patients. Cette évolution est néanmoins comparable à la perte moyenne annuelle de 0,5 point ($\pm 4,4$) retrouvée dans l'étude de Lebert au score du MMSE (Lebert et al., 2007). En comparaison, les patients souffrant d'une DFT présentent en moyenne un déclin au MMSE de 6,7 points par an et de 30 points par an à la MDRS contre 2,3 points par an au MMSE et 14,8 points par an à la MDRS pour ceux atteints d'une maladie d'Alzheimer (Rascovsky et al., 2005 ; Rascovsky et al., 2008).

L'évaluation de la cognition sociale réalisée chez 3 de ces 4 patients (1 patient décédé) suggérait une altération franche des performances en théorie de l'esprit et en reconnaissance des émotions faciales par rapport un groupe de témoins sains et de témoins bipolaires. Ces déficits en cognition sociale rentreraient dans la symptomatologie frontale. En effet, les altérations de la cognition sociale seraient un marqueur d'altération du cortex préfrontal rostral médian et dorsal (Bertoux et al., 2012c). La moyenne des scores à la mini-SEA pour ces patients déments était de 13,5 ($\pm 3,68$), ce qui est inférieur au score moyen de 18 ($\pm 3,8$) retrouvé chez des patients présentant une DFTcp de gravité identique au regard de leurs scores à la MDRS (Bertoux et al., 2012a). Les performances en cognition sociale doivent être interprétées en fonction de la sévérité des troubles cognitifs (Samamé et al., 2013), certains auteurs suggèrent néanmoins une indépendance entre les performances en cognition sociale et les performances cognitives non sociales (Lee et al., 2013). Une des limitations de cette étude est la présence de troubles de la

compréhension verbale chez nos patients présentant une démence atypique. Néanmoins, on retrouve une altération franche des performances au test d'Ekman chez ces sujets alors que la passation de ce test apparaît demander moins de ressources cognitives que le test des faux-pas. L'existence d'un chevauchement des scores entre 2 témoins bipolaires et 1 sujet dément peut également rendre difficile l'interprétation du test d'Ekman.

Nous avons mis en évidence une différence d'âge entre nos patients présentant une démence atypique testés et les 2 groupes de témoins. Nous suggérons que cette faible différence d'âge (7,7 ans en moyenne) ne peut expliquer une telle différence de performances à la mini-SEA. En effet, dans une étude évaluant la théorie de l'esprit par le test des « études étranges de Happé » (Happé et al., 1998), test similaire à celui des faux-pas, entre 2 groupes de sujets sains présentant une différence d'âge moyenne de 10 ans (65 ans en moyenne contre 75 ans en moyenne), les sujets plus âgés avaient un score moyen de performance 4,6 % plus faible que les sujets plus jeunes (Charlton et al., 2009). Dans notre étude, le score moyen au test des faux-pas est 57% plus faible chez nos patients déments que chez nos sujets témoins.

Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que le risque de présenter une évolution démentielle précoce chez les sujets bipolaires est d'autant plus important que la réserve cognitive est faible (Vorspan et al., 2012). Un des composants de cette réserve cognitive est le niveau d'éducation. Or, nous avons montré dans l'étude de la cognition sociale des patients présentant une démence atypique, qu'en comparaison au groupe de patients bipolaires non déments, ils avaient un niveau d'éducation significativement moins élevé ($p=0,035$).

Cette évolution démentielle pourrait être la conséquence d'un vieillissement accéléré des structures cérébrales chez les sujets bipolaires. En effet, on retrouve de manière précoce dans cette population, des processus habituellement retrouvés dans le vieillissement physiologique: inflammation, altérations immunologiques, abaissement des taux de neurotrophines, raccourcissement des télomères, dysfonctions mitochondriales et du métabolisme amyloïde (Rizzo et al., 2014).

En outre, la iatrogénie constitue un facteur de risque potentiel d'aggravation de l'altération des tests cognitifs. Les psychotropes, notamment les benzodiazépines (Barker et al., 2004), les neuroleptiques (Zubieta et al., 2001) et les anticholinergiques (Vinogradov et al., 2009) peuvent impacter les résultats des tests neurologiques. Quatre de nos 6 patients présentaient une prescription de benzodiazépines (13,33 à 75 mg de valium en dose équivalente), 4 parmi les 6 une

prescription d'antipsychotiques (20 à 400 mg de chlorpromazine en dose équivalente), un patient avait un traitement anticholinergique (trospatépine 10mg/j).

Dans notre étude, 7,2% des patients bipolaires d'âge moyen ont reçu le diagnostic de démence. Cette prévalence semble plus faible que chez les sujets schizophrènes au regard d'une étude de même design montrant une prévalence de 14,6% dans cette population (Nicolas et al., 2014). Elle reste largement supérieure à celle en population générale comme le laissait supposer Kessing qui avançait risque de développer une démence jusqu'à 13,7 fois plus élevée chez les sujets bipolaires en comparaison à la population générale (Kessing et al. 1999).

6 CONCLUSION

Classiquement, la maladie bipolaire s'accompagne d'un déficit cognitif, aujourd'hui bien caractérisé, souvent présenté comme léger comparativement à celui de la schizophrénie.

Cette étude a permis de mettre en évidence 6 syndromes démentiels précoces chez des patients bipolaires dont 4 présentent une démence non classifiable, caractérisée par une absence d'évolution ou une faible évolution, un syndrome frontal avec apathie au premier plan, des signes dysexécutifs, une altération des praxies visuo-constructives et des performances en cognition sociale. Ce profil de démence pourrait correspondre à l'expression d'un sous-type de démence spécifique au trouble bipolaire tel que décrit par Lebert. Cette altération cognitive sévère peut être considérée soit comme une pathologie dégénérative à évolution lente spécifique au trouble bipolaire soit comme une co-occurrence indépendante de deux troubles différents ou encore être considéré comme un déficit cognitif associé au trouble bipolaire mais plus intense que chez d'autres patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aas M, Etain B, Bellivier F, et al. (2014). Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders. *Psychol Med.*; 44(8):1653-62.

Adler CM, Levine AD, DelBello MP (2005). Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*; 58(2): 151–157.

Adolphs R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci.*; 3(12):469–479.

Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.*; 11(2), 231–239.

Ahn KH, Lyoo JK, Lee HK, et al. (2004). White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*; 58(5):516–521.

Akiskal HS, Pinto O (1999). The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr. Clin. North Am.*; 22(3): 517–534 vii.

Akiskal HS, Pinto O, Lara DR (2005). “Bipolarity” in the setting of dementia: bipolar type VI. *Medscape Fam Med/Prim Care*.

Amodio DM, Frith CD (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Rev Neurosci.*; 7(4): 268–277.

Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR et al., (2007). Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J. Psychiatr. Res.*; 41(6):523–529.

Angst (1966). On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic and clinical study. *Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr.*; 112:1-118

Angst J, Gamma A, Gerber-Werder R et al. (2007). Does long-term medication with lithium, clozapine or antidepressants prevent or attenuate dementia in bipolar and depressed patients? *Int J Psychiatry Clin Pract*; 11(1):2-8.

Aprahamian I, Nunes PV, Forlenza OV (2013). Cognitive impairment and dementia in late-life bipolar disorder. *Curr. Opin. Psychiatry*; 26(1): 120–123.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L et al. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*; 38:771–785.

Bai O, Zhang H, Li XM (2004). Antipsychotic drugs clozapine and olanzapine upregulate bcl-2 mRNA and protein in rat frontal cortex and hippocampus. *Brain Res.*; 1010 (1-2): 81-6.

Bailey PE, Henry JD (2008). Growing less empathic with age: disinhibition of the self-perspective. *Journal of Gerontology*; 63(4): 219–226.

Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L (2006). Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr.*; 11(6): 465-71.

Ballard C, Neill D, O'Brien J (2001). Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord*; 59(2): 97-106.

Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, et al. (2012). Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord* ; 13(1-3):151–155.

Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL (2014). The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*; 21(2-3):117-22.

Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M et al. (2004). Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*; 19(3): 437-454.

Baron-Cohen S, O’Riordan M, Stone V et al. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*; 29(5): 407–418.

Barrera A, Vázquez G, Tannenhaus L et al. (2013). Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission. *Rev. Psiquiatr. SaludMent.* ; 6(2) : 67–74.

Bauer MS, Altshuler L, Evans DR et al. (2005). Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*; 85(3):301-15.

Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B et al. (2014). Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research* ; 56:18-27.

Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M et al. (2007). Greater cortical gray matter density in lithium- treated patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*; 62(1): 7–16.

Beaulieu JM (2012). A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health. *J Psychiatry Neurosci*; 37(1):7-16.

Bediou B, Ryff I, Mercier B et al. (2009). Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry*; 22(2):130-40.

Bekaert S, De Meyer T, Van Oostveldt P (2005). Telomere attrition as ageing biomarker. *Anti-cancer Res.*; 25(4):3011-21.

Belin C (2006). In : *Les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*. Edition DeBoeck, Solal.

Belleville S, Rouleau N, Van der Linden M, Collette F (2003b). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer’s dementia. *Neuropsychology*; 17(1): 69-81.

Bellivier (2012). Cognitions and functioning in euthymic bipolar patients: screening and treatment. *L'Encéphale*; 38(4) : 151-154.

Benabarre A, Vieta E, Martinez- Aran A et al. (2005). Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*; 39(4):227- 34.

Benedetti F, Absinta M, Rocca MA et al. (2011). Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 13(4):414–424.

Berger I, Segal I, Shmueli D et al. (2010). The effect of antiepileptic drugs on mitochondrial activity: a pilot study. *J. Child Neurol.*; 25(5): 541–545.

Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M et al. (2007c). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*; (434): 41-49.

Berk M (2009). Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 12(4): 441–445.

Berk M, Conus P, Kapczinski F et al. (2010). From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Medical Journal of Australia*, 193 (4) : 36-40.

Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* ; 35(3) : 804–817.

Berpohl F, Dalanay U, Kahnt T et al. (2009). A preliminary study of increased amygdala activation to positive affective stimuli in mania. *Bipolar Disorders* ; 11(1) : 70–75.

Berrios GE (1999). Histoire de la psychiatrie du sujet âgé. In: Léger JM, Clément JP, Wertheimer J, eds. *Psychiatrie du sujet âgé*. Paris : Flammarion Médecine Science ; 8-25.

Bertoux M, Delavest M, De Souza LC et al. (2012a). Social Cognition and Emotional Assessment differentiates fronto-temporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 83(4) : 411-416.

Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M (2012c). Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement* ; 9(5 Suppl):S84-94.

Bian, Q, Kato T, Monji A et al. (2008). The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* ; 32(2) : 42–48.

Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F et al. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *Br Med J*; 345: e6231.

Birk Engmann (2011). Bipolar Affective Disorder and Parkinson's Disease. *Case Rep Med*; 154165.

Blazer D, Koenig H. (1996). Mood disorders. In: Blazer EBD ed. *Textbook of Geriatric Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press.

Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006). Alzheimer's disease. *Lancet* ; 368(9533) 387e403.

Boks MP, de Jong NM, Kas MJ et al. (2012). Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology. *Epigenetics*; 7(1):20-8.

Bolton JM, Robinson J, Sareen J. (2009). Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Affect Disord* 2009;115 (3):367–375.

Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C et al. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*; 121(1-2):156–160.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*; 113:1–20.

Bora E, Yucel M, Pantelis C (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr. Bull.* ; 36(1) : 36–42.

Bora E, Yucel M., Pantelis C et al. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr. Scand.*; 123(3): 165–174.

Bozikas VP, Tonia T, Fokas K et al. (2006). Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*; 91(1): 53–56.

Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, et al. (2003). High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*; 53(2):157–165.

Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, Chies JA, Kapczinski F (2009b). Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* ; 116(3) : 214–217.

Burt T, Prudic J, Peyser S et al. (2000). Learning and memory in bipolar and unipolar major depression : effects of aging. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*; 13(4): 246-53.

Cadet L, Thomas-Anterion C, Fillia N, de Bonfils J, Lebrun Givois C, Laurent B (2006). Troubles cognitifs et maladie bipolaire vieillissante. *Année Gériatrique*; 19: 90-102.

Calkin CV, Gardner DM, Ransom T et al. (2013). The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders. *Ann Med*; 45(2):171-81.

Cardebat, D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurologica Belgica* ; 90 (4) : 207-217.

Carriere, I et al. (2009). Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch. Intern. Med.*; 169(14): 1317–1324.

Cassidy F, Carrol BJ. (2002). Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med*; 32(2): 359–362.

Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ (2001). Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 3(4):181-8.

Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber R.A (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* ; 361(9355) : 393–395.

Cerami C, Marcone A, Galimberti D, Villa C, Scarpini E, Cappa SE (2011). From genotype to phenotype: two cases of genetic frontotemporal lobar degeneration with premorbid bipolar disorder. *J Alzheimer Dis*; 27(4):791–797.

Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zien MT et al. (1995). Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* ; 346(8980) :934-9.

Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG (2009). Cadasil. *Lancet Neurol*; 8(7): 643-653.

Chaby L, Narme P (2009). Processing facial identity and emotional expression in normal aging and neurodegenerative diseases. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement* ; 7(1) : 31–42.

Chang K, Adleman NE, Dienes K et al. (2004). Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry*; 61(8): 781-92.

Chang YC, Rapoport SI, Rao JS (2009). Chronic administration of mood stabilizers upregulates BDNF and bcl-2 expression levels in rat frontal cortex. *Neurochem. Res.*; 34(3): 536–541.

Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE, Hotopf M, Stewart R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One.*; 6(5):e19590.

Charlton R, Barrick T, Markus HS, Morris R (2009). Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychology and Aging* ; 24(2) : 338-348.

Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 13(1):1-15.

Chen RW, Chuang DM (1999). Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J. Biol. Chem.*; 274(10): 6039–6042.

Cherlyn SY, Woon PS, Liu JJ, Ong WY, Tsai GC, Sim K (2010). Genetic association studies of glutamate, GABA and related genes in schizophrenia and bipolar disorder: a decade of advance. *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 34(6):958-77.

Chiu CT, Chuang DM (2011). Neuroprotective action of lithium in disorders of the central nervous system. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue* ; 36(6), 461–476.

Chow TW, Miller BL, Hayashi VN et al. (1999). Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol.*; 56(7): 817-22.

Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*; 180: 313-319.

Collette F, Van der Linden M (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and Behavioral Reviews*; 26(2):105-25.

Connor CM, Guo Y, Akbarian S, (2009). Cingulate white matter neurons in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*; 66(5): 486–493.

Cooper B, Holmes C (1998). Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia : a population-based case-control study. *Age Ageing*; 27(2) : 181-8.

Correll CU (2008). Elevated cardiovascular risk in patients with bipolar disorder: when does it start and where does it lead? *J Clin Psychiatry*.; 69(12):1948-52.

Craddock N, Sklar P (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet*; 381(9878):1654-62.

Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, Santin, A, Kapczinski F, (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci. Lett.*; 398(3): 215–219.

Da Silva J, Goncalves-Pereira, M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB (2013). Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br. J. Psychiatry* 202; (3):177–186.

David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*.; 62(4):479-93.

Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, et al. (2006). Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*; 63(11):1627–31.

De Jesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*.; 72(2):245-56.

De Souza LC, Lamari F, Belliard S et al. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 82(3) : 240-246.

Deloche G. et Hannequin D (2007). DO 80 Test de dénomination orale d'images. ECPA.

Depp CA, Savla GN, Moore DJ et al. (2008). Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 10(6):684–690.

Derouesné C (2006). In : *Les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques*; Belin C, Ergis AM; Morauds E; Edition Solal.

Diehl-Schmid J, Pohl C, Pernecky R, Förstl H, Kurz A (2006). Behavioral disturbances in the course of fronto- temporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*.; 22(4):352-357.

Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Severus WE, Langosch J, Engel RR, Moller H-J, Grunze HC (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord* : 10(8): 877–887.

Do Prado CH, Rizzo LB, Wieck A, Lopes RP, Teixeira AL, Grassi-Oliveira R, Bauer ME (2013). Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type 1 bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*; 38(5): 667–676.

Driscoll I, Martin B, An Y, Maudsley S, Ferrucci, L, Mattson MP, Resnick SM (2012). Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. *PLoS ONE* 7, e35217.

DSM-IV TR (2003) : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux: texte révisé; American Psychiatric Association; édition Masson; traduction française.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000).The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* ; 55(11):1621-1626.

Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK (1976).Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry*; 11(1):113-42.

Duval C, Piolino P, Bejanin A, Eustache F, Desgranges B (2010). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition*; 20(3): 627-42.

Eaton WW, Pedersen MG, Nielson PR et al. (2010). Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disorder* ; 12(6) :638-46.

Ebeling U, von Cramon D (1992). Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta neuro- chirurgica*; 115(3-4): 143–148.

Ekman P, Friesen E (1975). Pictures of facial affects. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Elvsåshagen T, Vera E, Bøen E, Bratlie J, Andreassen OA, Josefsen D, Malt UF, Blasco MA, Boye B (2011). The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder. *J Affect Disord.*; 135(1-3):43-50.

Ey H, Bernard B, Brisset C (1960). Chapitre “Les démences” p. 569.Manuel de psychiatrie 6ème édition (2010). Edition Masson.

Fernandes BS, Gama CS, Cereser KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G et al. (2011). Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res.*; 45(8):995-1004.

Fernandez-Duque D, Black SE (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuro psychologia*; 43:1673-87.

Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*; 175: 246-51.

Flowers KA, Robertson C (1995). Perceptual abnormalities in Parkinson's disease: top-down or bottom-up processes? *Perception*; 24(10): 1201-21.

Foland-Ross LC, Bookheimer SY, Lieberman MD et al. (2012). Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. *Neuroimage*; 59(1): 738–744.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*; 12(3), 189-198.

Fleisher A, Truan D, Mai J et al. (2011). Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology*; 77(13): 1263-71.

Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.*; 128(1): 92–105.

Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ (2000). Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*.; 48(6):593-604.

Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L et al. (2012). Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Current psychiatry reports* ; 14(6) :667-75.

Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL (2002). The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*; 68(1): 1-23.

Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y (1995). Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*; 26(6): 946 – 949.

Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S (2001). Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl.)*; 158(1), 100-106.

Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S (2012). Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci.*; 37(3): 170-84.

Galimberti D, Dell’Osso B, Fenoglio C et al. (2012). Progranulin gene variability and plasma levels in bipolar disorder and schizophrenia. *PloS one*; 7(4); e32164.

Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiology Community Health*; 66(10):869-73.

Gallarda T, Kazès M, Willard D (2006). Troubles affectifs bipolaires et dégénérescence cérébrale : à propos d'une observation. *Encéphale*; 32:48-50, cahier 2.

Garcin B, Lillo P, Hornberger M et al. (2009). Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*; 73(20):1656-1661.

Gay C (2007). Manuel de psychiatrie, chapitre « Troubles de l’humeur », clinique des troubles bipolaires ; p.266 et 267 ; édition Masson.

Gélinier J, Gaubil I, Kaladjian A et al. (2012). Trouble bipolaire et comorbidités somatiques : diabète et troubles cardiométaboliques Données physiopathologiques Bipolar disorders and somatic comorbidities. *L’Encéphale*, 38: 167-172.

Genin E, Hannequin D, Wallon D et al. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* ;16(9):903-7.

Ghidoni R., Benussi L, Glionna M., Franzoni M., Binetti G. (2008). Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*; 71(16): 1235-1239.

Gildengers AG, Butters MA, Seligman K et al.(2004). Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*; 161(4): 736-738.

Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D et al. (2007). Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*; 15(2): 174–179.

Gildengers AG (2010). The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*; 11(7) : 744-752.

Godefroy O., et les membres du Grefex (Groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives) (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Evaluation en pratique clinique.* Edition Solal.

Olivier Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T, le Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives (2010). Dysexecutive Syndrome: Diagnostic Criteria and Validation Study. *Ann. Neurol.* ;68:855–864.

Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS (2009b). Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*; 70(8): 1078–1090.

Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, Yirmiya R (2008). Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol. Psychiatry*; 13 (7): 717–728.

Gould TD, Zarate CA, Manji HK (2004). Glycogen synthase kinase-3: a target for novel bipolar disorder treatments. *J Clin Psychiatry*;65(1):10-21.

Gould TD, Picchini AM, Einat H, Manji HK (2006). Targeting glycogen synthase kinase-3 in the CNS: implications for the development of new treatments for mood disorders. *Curr. Drug Targets*; 7(11):1399–1409.

Gray J, Venn H, Montagne B, Murray L, Burt M, Frigerio E, Perrett D, Young AH (2006). Bipolar patients show mood-congruent biases in sensitivity to facial expressions of emotion when exhibiting depressed symptoms, but not when exhibiting manic symptoms. *Cognitive Neuropsychiatry*; 11(6): 505–520.

Green MJ, Cahill CM, Malhi GS (2007). The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*; 103(1-3): 29–42.

Gregory CA, Hodges JR (1996). Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl.*; 47:103-123.

Griffiths DJ (2001). Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.*; 2(6).

Grober E, Buschke H (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology* ; 3(1) : 13-36.

Gualtieri CT, Johnson LG (2008). Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*; 32(4): 962–967.

Guo S, Arai K, Stins MF, Chuang DM, Lo EH (2009). Lithium upregulates vascular endothelial growth factor in brain endothelial cells and astrocytes. *Stroke*; 40(2): 652–655.

Gustafson L, Warkentin S, Passant U, Brun A, (1992). A long-term dementia study. A 25 year perspective on differential diagnosis of dementia by RCBF measurements. *Neurobiology of Aging*; 13(1): S23.

Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Blagdon R, Propper L, Stopkova P, Duffy A, Hoschl C, Uher R, Paus T, Young LT, Alda M (2013). Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biol Psychiatry*; 73(2):144–152.

Halliwell B (2001). Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging*; 18:685-716.

Hamilton, M (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 23, 56-62.

Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.*; 5(3):228-34.

Happé F, Winner E, Brownell H (1998). The getting of wisdom: Theory of mind in old age. *Developmental Psychology*; 34 :358–362.

Hardy J, Selkoe DJ (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*; 297(5580): 353–356.

Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 74(9): 1206-1209.

Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM (2002). Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J. Neurochem.*; 80(4): 589–597.

Heaton RK, Taylor MJ, Manly JJ (2003). Demographic effects and use of demographically corrected norms for the WAIS-III and WMS-III. In : Tulskey D, Saklofske D, Chlune G, Heaton R, Ivnik R, Bornstein R, Prifitera A, Ledbetter M, editors. *Clinical Interpretation of the WAIS-*

III and WMS-III (Practical Resources for the Mental Health Professional) San Diego: Academic Press.

Hippisley-Cox et Pringle M, (2005). Report to the disability rights commission: Health inequalities experienced by people with schizophrenia and manic depression: analysis of general practice data in England and Wales. 2005.

Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Piguet O, Hodges JR (2009). Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 80(6):591-593.

Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*; 71(4): 533-54.

Hsieh S, Lee CY, Hwang W, Tsai J. (1997). Object-based and location-based shifting of attention in Parkinson's disease. *Perceptual and motor skills*; 85:1315-25.

Hsiu-Li L, Heng-Ching L, Yi-Hua C (2014). Psychiatric diseases predated the occurrence of Parkinson disease: a retrospective cohort study. *Annals of epidemiology*; 24: 206-213.

Hung YS, Yang SY, Huang MC (2014). Cancer incidence in people with affective disorder: nationwide cohort study in Taiwan, 1997-2010. *Br J Psychiatry*; pii: bjp.bp.114.144741.

Ibanez A, Manes F (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*; 78 (17): 1354-1362.

Ikejima, C., Yasuno, F., Mizukami, K., et al., (2009). Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke*; 40(8), 2709-2714.

Ivleva EI, Bidesi AS, Keshavan MS, Pearlson GD, Meda SA et al. (2013). Gray matter volume as an intermediate phenotype for psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry*; 170(11):1285–1296.

Jabben N, Arts B, Van Os J, Krabbendam L (2010). Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: studies in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*; 71(6):764–774.

Jeffrey A, Lieberman MD, Gary D et al. (2005). Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*; 62: 361-370.

Ji B, La Y, Gao L et al. (2009). A comparative proteomics analysis of rat mitochondria from the cerebral cortex and hippocampus in response to antipsychotic medications. *J Proteome Res.*; 8(7): 3633-41.

Joutel A. (2013). Loss-of-function mutation in the NOTCH3 gene: simply a polymorphism? *Hum Mutat.*; 34(11).

Jorm AF (2001). History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*; 35(6): 776–781.

Kalbe E, Schlegel M, Sack AT et al. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex*; 46(6):769–780.

Kapur S, Remington G. (2001). Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med*; 52:503-17.

Kato T (2007). Mitochondrial dysfunction as the molecular basis of bipolar disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs*; 21 (1): 1-11.

Katz S, Akpom CA (1976). A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv.*; 6(3):493-508.

Kauer-Sant'anna M, Kapczinski F, Andreazza AC et al., (2009). Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early vs. late-stage bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*; 12 (4), 447–458.

Kokmen E, Beard CM, Chandra V, Offord KP (1991). Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology*; 41(9): 1393-7.

Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA (2008). Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol*; 65(11): 1502-1508.

Kemp J, Després O, Sellal F, Dufour A (2012). Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Research Reviews*; 11(2): 199– 219.

Kenny EM, Cormican P, Furlong S, Heron E, Kenny G et al. (2013). Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*; 19(8):872-9.

Kerr N, Dunbar R, Bentall RP (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord.*; 73(3): 253–259.

Kessing LV, Nilsson FM (2003). Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illness. *Journal of Affective Disorders*; 73(3): 261-269.

Kessing LV, Andersen PK (2004). 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.*; 75(12):1662-1666.

Kessing LV, Jorgensen OS (1999). Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in affective disorder. *Biol Psychiatry*; 45(4) : 430-4.

Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK (1999). Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 100(3): 176-185.

Kessing LV, Forman JL, Andersen PK (2010). Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disorders*; 12(1): 87–94.

Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I et al. (2004). Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*; 6(5):368-73.

Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF et al. (2007). Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9(5):443- 52.

Kilbourne AM, Morden NE, Austin K et al. (2009). Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry.*; 31(6):555–563.

Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH (2007b). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*; 104(1-3): 91–95.

Kim HW, Rapoport, SI, Rao, JS (2009). Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neuro- biol. Dis.*; 37(3), 596–603.

Kongs SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK (1993). Wisconsin Card Sorting Test-64 Card version professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, et al. (2004). Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* ; 61(3), 300–308.

Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, Epperson CN, Goddard A, Mason GF (2002). Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol. Psychiatry*; 7 (Suppl.1), S71–80.

Kuiper S, McLean L, Malhi GS (2013). To BD or not to BD: functional neuroimaging and the boundaries of bipolarity. *Expert Rev Neurother* ; 13(1) : 75-86.

Kuo PH, Chuang LC, Liu JR, Liu CM, Huang MC, Lin SK, Sunny Sun H, Hsieh MH, Hung H, Lu RB (2014). Identification of novel loci for bipolar I disorder in a multi-stage genome-wide association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 51:58-64.

Kupfer DJ. (2005). The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.*; 293(20):2528-2530.

Kraepelin E (1921). *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh, ES Livingstone.

Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Begaud B, Verdoux H et al. (2004). Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* ; 60(7):523-9.

Lahera G, Ruiz-Murugarren S, Iglesias P et al. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*; 200(2):135– 141.

Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.*; 45(12):1452-8.

Landreau F, Galeano P, Caltana LR et al. (2012). Effects of two commonly found strains of influenza A virus on developing dopaminergic neurons, in relation to the pathophysiology of schizophrenia. *PLoS One*; 7(12):e51068.

Lavenu I, Pasquier F (2005). Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Dementia Geriatr Cogn Disord*; 19(1):37e41.

Lawton MP, Brody EM (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*; 9(3), 179-186.

Lebert F, Lys H, Haëm E et al. (2007). Dementia following bipolar disorder. *L'Encephale* 2008; 34(6):606–10.

Leboyer M, Kupfer DJ (2010). Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*; 71(12):1689–95.

Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ (2012). Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.*; 141(1):1-10.

Lembke A, Ketter TA (2002). Impaired recognition of facial emotion in mania. *American Journal of Psychiatry*; 159(2): 302–304.

Lee J, Altschuler L, Glahn DC et al. (2013). Social and Nonsocial Cognition in Bipolar Disorder and Schizophrenia : Relative Levels of Impairment. *Am J Psychiatry* ; 170 :334-341.

Levenson JM (2007). DNA (cytosine-5) methyltransferase inhibitors: a potential therapeutic agent for schizophrenia. *Mol Pharmacol.*; 71(3):635-7.

Levy B, Manove E (2012). Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. *Depress Res Treat*; 2012:949248.

Lichtenstein P, Yip H, Björk C, Pawitan Y (2009). Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder: A population-based study of 2 million nuclear families. *Lancet*; 373 (9659):234-9.

Lin PY (2009). State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett.*; 466(3):139-43.

Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP et al. (2011). Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*; 13(4): 396–405.

Liu J, Blond BN, Van Dyck LI, Spencer L, Wang F, Blumberg HP (2012). Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. *Bipolar Disorders*; 14(4): 432–441.

Luo, C., Xu H., Li XM (2005). Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res.*; 1063: 32– 39.

Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ et al. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*; 8(1):65-74.

Macqueen G, Young T (2003). Cognitive effects of atypical antipsychotics : focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*; 5 (Suppl. 2): 53-61.

Magalhaes PV, Jansen K, Pinheiro RT, Colpo GD, da Motta, LL, Klamt F, da Silva RA, Kapczinski, F (2012). Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*; 15(8): 1043–1050.

Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C (2009). Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients. *Revue Neurologique*; 165 (6-7) : 560-567.

Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D’Ambrosio V, Bogetto F(2008). Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*; 110(1-2): 149-155.

Majounie E, Renton AE, Mok K et al. (2012). Frequency of the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*; 11(4): 323-330.

Malhi G, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D et al. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders* 9 (1-2): 114-25.

Manji H (2003). Depression, III: treatments. *Am J Psychiatry*; 160(1):24.

Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord.*; 13(4): 334–342.

Marchand WR, Yurgelun-Todd D (2010). Striatal structure and function in mood disorders: a comprehensive review. *Bipolar Disord*; 12(8):764-85.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C et al. (2000) Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom*; 69(1) : 2-18.

Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M et al. (2004). Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 161(2): 262-270.

Martino DJ, Igoa A, Marengo E et al. (2008). Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord*; 105(1-3): 291–295.

Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res.*; 183(3):379-84.

Martino D, Strejilevich SA, Manes F (2013). Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*; 28(2): 142 – 148.

Marvel CL, Paradiso S (2004). Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am*; 27(1): 19-36.

Masouy A, Chopard G, Vandel P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, Haffen E (2011). Bipolar disorder and dementia: where is the link ? *Psychogeriatrics*; 11(1):60–67.

Matsukawa N, Murai T (2013). Neuroimaging studies of social cognition in schizophrenia. *Nihon Rinsho*; 71: 615–618.

Matsuo K, Kopecek M, Nicoletti MA, Hatch JP, Watanabe Y, Nery FG, Zunta-Soares G, Soares JC (2012). New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*; 17:412–420.

Mattis, S (1998). DRS, Dementia rating scale. Psychological Assessment Resources, Inc.

McKeith, IG, Dickson DW, Lowe J et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65(12), 1863-1872.

McKhann GM, Knopman, DS, Chertkow H et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3), 263-269.

Menecier P, Afifi A, Menecier-Ossia L, Arezes C, Dury M, Monterrat N et al. (2006). Alcool et démences : des relations complexes. *La revue de gériatrie*; 31 : 11-8.

Menecier P, Rouaud O, Arezes C et al. (2007). Bipolar disorders and dementia: a fortuitous association or filiation? A case-report and review of the literature. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil*; 5(1): 23–34.

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*.64(5):543-52.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA et al. (2011).Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*;68(3):241-51.

Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA et al. (2009). Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Biol. Psychiatry*; 66(11): 1013–1022.

Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: ameta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry*; 74(1): 15–25.

Moore AR, O’Keeffe ST (1999). Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*; 15(1): 15-28.

Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K et al. (2000). Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2’s neurotrophic effects? *Biol. Psychiatry*; 48(1): 1-8.

Moskvina V, Craddock N, Holmans P, Nikolov I, Pahwa JS, Green E et al. (2009). Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry*; 14(3):252-60.

Murray CJL, Lopez AD (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Myint AM, Steinbusch HW, Goeghegan L, et al. (2007). Effect of the COX-2 inhibitor celecoxib on behavioural and immune changes in an olfactory bulbectomised rat model of depression. *Neuroimmunomodulation*; 14(2):65–71.

Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, Bouix S, Pohl KM, Yoshida T, Koo MS, Shenton ME, McCarley RW (2007). Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol. Psychiatry*; 62(7): 773–783.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a

consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*; 51(6): 1546-1554.

Newcomer JW (2006). Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*; 67(11):e16.

Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI (2008). Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*; 11(6):851-76

Ng B, Camacho A, Lara DR et al. (2006). A case series hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? *J Affect Disord* 107(1-3): 307–315.

Nicolas, G., Beherec, L., Guillin, O. et al. (2014). Dementia in middle-aged schizophrenic patients. *Accepté (JAD)*.

Nunes, PV, Forlenza, OV, Gattaz WF (2007). Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar Disorder. *British Journal of Psychiatry*; 190, 359–360.

Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler CY, Simpson SG, Harkavy-Friedman JH, et al. (1994). Diagnostic Interview for Genetic Studies. Rationale, unique features, and training. *Arc Gen Psychiatr*; 51: 849e59.

O’Keeffe FM, Murray B, Coen RF, Dockree PM, Bellgrove MA, Garavan H, Lynch T, Robertson IH (2007). Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain*; 130(Pt3): 753–764.

Olley A, Malhi GS, Mitchell PB et al. (2005). When Euthymia is just not good enough: the neuropsychology of bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*; 193(5):323- 30.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1992). Classification internationale des maladies mentales, 10^e édition. Chap. 5 : troubles mentaux et troubles du comportement.

Osher Y, Dobron A, Belmaker RH et al. (2011). Computerized testing of neurocognitive function in euthymic bipolar patients compared to those with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls. *Psychother Psychosom*; 80(5):298–303.

Osuji IJ, Cullum CM. Cognition in bipolar disorder (2005). *Psychiatr Clin North Am*; 28(2) : 427-41.

Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*; 63(5):530–8.

Padgett LE, Broniowska KA, Hansen PA, Corbett JA, Tse HM. The role of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines in type 1 diabetes pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.*; 1281:16-35.

Paille F, Maheut-Bosser A, Gerardin P. (2005). Iatrogénie et mémoire en gériatrie. *La revue de gériatrie*; 30 : 715-26.

Park SW, Lee SK, Kim JM, Yoon JS, Kim YH (2006). Effects of quetiapine on the brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus and neocortex of rats. *Neurosci. Lett.* 402(1-2), 25–29.

Pasquier F, Leys D (1997). Why are stroke patients prone to develop dementia. *J Neurol.* 244 (3):135-142.

Pavlovic A, Marley J, Sivakumar V (2011). Development of frontotemporal dementia in a case of bipolar affective disorder: is there a link? *BMJ Case Rep.*

Penna C, Perrelli MG, Pagliaro P (2013). Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection: therapeutic implications. *Antioxid. Redox Signal.*; 18(5): 556–599.

Perovic M, Tesic V, Mladenovic Djordjevic A, Smiljanic K, Loncarevic-Vasiljkovic N, Ruzdijic S, Kanazir S (2013). BDNF transcripts, proBDNF and proNGF, in the cortex and hippocampus throughout the life span of the rat. *Age (Dordr.)*; 35 (6): 2057–2070.

Perry EK et al. (2003). Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to anti-muscarinic drugs. *Ann. Neurol.*; 54(2): 235–238.

Petkau TL, Leavitt BR (2014). Progranulin in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*; 37(7):388-98.

Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP (2008). Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 47(11):1289–1298.

Pidsley R, Mill J. (2011). Epigenetic studies of psychosis: current findings, methodological approaches, and implications for postmortem research. *Biol Psychiatry*.;15;69(2):146-56.

Piccinni A, Origlia N, Veltri A et al. (2012). Plasma beta-amyloid peptides levels: a pilot study in bipolar depressed patients. *J. Affect. Disord.*; 138(1-2), 160–164.

Pillon B, Dubois B, Agid Y (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Ann N Y Acad Sci*; 640; 224-7.

Pottier C, Hannequin D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Wallon D, et al. (2012). High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. *Mol Psychiatry*.; 17(9):875-9.

Premack D, Woodruff G (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*.; 1:515–526.

Quach C, Hommet C, Mondon K et al. (2014). Early-onset dementias: Specific etiologies and contribution of MRI. *Diagn Interv Imaging*; 95 (4); 377-98.

Quraishi S, Frangou S (2002). Neuropsychology of bipolar disorder : a review. *J Affect Disord*; 72(3) : 209-26.

Rabins P, Aylward E, Holyrod S, Pearlson G (2000). MRI findings differentiate between late-onset schizophrenia and late-life mood disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*; 15(10): 954-960.

Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH (2007). Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: A comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care*; 30(4):872-7.

Rajkowska G, (2002). Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*; 7(4): 105–116.

Rankin KP, Kramer JH, Miller BL (2005). Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol*; 18(1):28e36.

Rannikmäe K, Samarasekera N, Martinez-Gonzalez NA et al. (2013). Genetics of cerebral amyloid angiopathy : systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 84 (8):901-8.

Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM, Leverenz, JB, Decarli, C (2005). Rate of progression differs in frontotemporal dementia. *Neurology* ; 65: 397-403.

Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, Thal LJ, Galasko D (2007). Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*.; 21(1):20-30.

Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, Galasko D (2008). Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.*; 14(3): 373–383.

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134(Pt 9), 2456-2477.

Raz, N, Raz N, Rodrigue KM (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 30(6): 730–748.

Reininghaus Z, Zelzer S, Reininghaus N et al. (2014). Oxidative stress in bipolar affective disorder. *Nervenarzt*; 1-7.

Reitan, RM (1955). The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology* ; 19(5) :393-394.

Rennie T (1942). Prognosis in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*; 98: 801–814.

Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*; 72(2):257-68.

Rey A (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* ; 286-340.

Ridley NJ, Draper B, Withall A (2013). Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther*; 5(1):3.

Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J (2014). Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.*; 10:297-310.

Rizzo LB, Do Prado CH, Grassi-Oliveira R, Wieck A, Correa BL, Teixeira AL, Bauer ME, (2013). Immunosenescence is associated with human cytomegalovirus and shortened telomeres in type I bipolar disorder. *Bipolar Disord.*; 15 (8): 832–838.

Rizzo LB, Costa LG, Mansur RB, Swardfager W, Belangero SI, Grassi-Oliveira R, McIntyre RS, Bauer ME, Brietzke E (2014). The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. *Neurosci Biobehav Rev.*; 42:157-69.

Rogers TT, Ivanoiu A, Patterson K, et al. (2006). Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology*; 20(3):319e35.

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop.

Neurology ; 43(2) : 250-260.

Ronai Z, Kovacs-Nagy R, Szantai E et al. (2014). Glycogen Synthase Kinase 3 Beta Gene Structural Variants as Possible Risk Factors of Bipolar Depression. American Journal of medical genetics; 163B(3) :217-222.

Rosser A, Hodges JR (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 57, 1389-1394.

Rosser MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD (2010). The diagnosis of young-onset dementia; 9(8): 793-806.

Roussel M, Godefroy O (2008). In: Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique, chapitre: Les démences et les troubles cognitifs non démentiels d'origine vasculaire. Edition Masson.

Sachs GS (1990). Use of clonazepam for bipolar affective disorder. The Journal of Clinical Psychiatry; 51 Suppl, 31-34; discussion 50-53.

Salmon DP, Galasko D, Hansen LA (1996). Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. Brain Cogn. 31(2):148-65.

Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA (2013). A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. Bipolar Disorders; 15(6):633-44.

Samamé C (2013). Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview; Psychiatry Research, 210 (3); 1275-1286.

Samamé C, Diego J, Martino DJ, Sergio A, Strejilevich SA (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. Journal of Affective Disorders; (164): 130–138.

Sampson E, Warren J, Rossor M (2004). Young onset dementia. *Postgrad Med. J.*; 80(941): 125-39.

Sarwa N, Butterworth AS, Freitag DF et al. (2012). Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet*; 379 (9822):1205-1213.

Schenkel LS, Marlow-O'Connor M, Moss JA, Sweeney A, Pavuluri MN (2008). Theory of mind and social inference in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychological Medicine*; 38(6): 791–800.

Schoder D, Hannequin D, Martinaud O et al. (2010). Morbid risk for schizophrenia in first-degree relatives of people with frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*; 197(1): 28-35.

Schouws SN , Comijs HC, Stek ML et al. (2009) . Cognitive impairment in early and late bipolar disorder . *American Journal of Geriatric Psychiatry*; 17(6): 508-515.

Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, Kupfer D, McGorry P (2013). Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br. J. Psychiatry*; 202(4): 243–245.

Senturk V, Bilgic A, Atbasoglu EC (2006). A case of probable bipolar VI disorder? *J. Clin. Psychiatry*; 67(8): 1309–1310.

Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*; 45(13):3054–3067.

Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, Maser RS et al. (2006). Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol. Psychiatry*. 60(5) ; 432–435.

Ska B (1991). Fonctions visuo-spatiales et praxiques dans la démence de type Alzheimer. In M. Habib, Y. Joannette et M. Puel (Eds). *Démences et syndromes démentiels. Approche neuropsychologique*, Masson, Paris, 189-201.

Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, Chakrabarti L, Lloyd SL, Hummerich H, Nielsen JE, Hodges JR, Spillantini MG, Thusgaard T, Brandner S, Brun A, Rossor MN, Gade A, Johannsen P, Sørensen SA, Gydesen S, Fisher EM, Collinge J (2005). Mutations in the endosomal ES-CRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet*; 37(8):806-8.

Sockeel, Dujardin, Devos et al. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy : validation in Parkinson's disease. *JNNP*; 77(5):579-84.

Sodhi S, Linder J, Chenard C, Miller D, Haynes G, Fiedorowicz J (2012). Evidence for accelerated vascular aging in bipolar disorder. *Journal of Psychosomatic Research*; 73(3):175-179.

Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B et al. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*; 55(3), 349-355.

Smoller JW, Finn CT (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*; 123C(1): 48–58.

Stahl S (2010). In : *Psychopharmacologie essentielle, bases neuroscientifiques et applications pratiques* ; 2^{ème} édition, Lavoisier.

Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S et al. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*; 21(4):336–356.

Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C (2002). Islington Study of dementia subtypes in the community. *British Journal of Psychiatry*; 180: 270-276.

Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT (1998). Frontal lobe contribution to theory of mind. *J. Cogn. Neurosci.*; 10(5): 640–656.

Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM (2002). Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*; 159(11): 1841–1847.

Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol. Psychiatry*; 10(1): 105-16.

Stroop JR (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* ; 18 (6) : 643-662.

Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat. Rev. Genet.*; 13(8): 537–551.

Sussmann, JE, Lymer, GKS, McKirdy, J, Moorhead, TWJ et al. (2009). White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disorders*; 11(1): 11-18.

Sutkowski N, Conrad B, Thorley-Lawson DA, Huber BT. Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen. *Immunity*; 15(4):579-89.

Szyf M (2009). Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 49: 243-263.

Tarasov KV, Sanna S, Scuteri A et al. (2009). COL4A1 is associated with arterial stiffness by genome-wide association scan. *Circ Cardiovasc Genet*; 12(2):151-158.

Thal DR, Del Tredici K, Braak H, (2004). Neurodegeneration in normal brain aging and disease. *Sci. Aging Knowledge Environ.*; 2004 (23), pe26.

Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH et al. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*; 186:32–40.

Tohen M, Frank E, Bowden CL et al. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*; 11(5): 453–473.

Tong L, Thornton PL, Balazs R, Cotman CW (2001). Beta-amyloid-(1–42) impairs activity-dependent cAMP-response element-binding protein signaling in neurons at concentrations in which cell survival is not compromised. *J. Biol. Chem.*; 276(20): 17301–17306.

Torrao AS, Cafe-Mendes CC, Real CC, Hernandez MS et al. (2012). Different approaches, one target: understanding cellular mechanisms of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 34 (Suppl. 2), S194–S205.

Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Atshuler LL (2010). fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in maniac, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res*; 182 (1): 22-9.

Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat. Neurosci.*; 9(4): 519–525.

Uher R (2014). Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry*; 15 (5):48.

Vandeleur CL, Merikangas KR, Strippoli MP, Castelao E, Preisig M (2014). Specificity of psychosis, mania and major depression in a contemporary family study. *Mol Psychiatry*; 19(2):209-13.

Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K et al. (2006). Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med*; 44(12): 1472-1480.

Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, Thomas TE, Harley CB, Lansdorp PM (1994). Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; 91(21): 9857–9860.

Velakoulis D, Walterfang M, Mocelin R et al. (2009). Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry*; 194(4): 298–305.

Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollock BG (2009). The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*; 166, 9(2009): 1055-1062.

Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS et al. (2007). Is autoimmune thyroiditis part of genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder ? *Biol Psychiatry*; 15;62(2):135-40.

Vorspan F, Bertoux M, Brichant-Petitjean C et al. (2012). Relapsing-remitting behavioural variant of frontotemporal dementia in a bipolar patient. *Functional neurology*; 27(3): 193-6.

Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A et al. (2012). The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis*; 30(4): 847-856.

Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, Pestronk A, Whyte MP, Kimonis VE (2004). Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.*; 36(4):377-81.

Weissman, M., Bland RC, Canino GJ, et al. (1996). Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA*; 276(4):293-299.

Wieck A, Grassi-Oliveira R, do Prado CH, Rizzo LB et al. (2013). Differential neuroendocrine and immune responses to acute psychosocial stress in women with type 1 bipolar disorder. *Brain Behav. Immun.*; 34: 47–55.

Wijeratne C, Sachdev S, Wen W, Piguet O, Lipnicki DM, Malhi GS, Mitchell PB, Sachdev PS (2013). Hippocampal and amygdala volumes in an older bipolar disorder sample. *Int Psychogeriatr*; 25(1):54–60.

Wikgren M, Maripuu M, Karlsson T, Nordfjall K et al. (2012). Short telomeres in depression and the general population are associated with a hypocortisolemic state. *Biol. Psychiatry*; 71(4): 294–300.

Wingo AP, Ghaemi SN (2007). A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder; 68(11): 1776-84.

Wittenberg D, Possin KL, Rascovsky K, Rankin KP, Miller BL, Kramer JH (2008). The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol Rev.*;18(1):91-102.

Wolkowitz OM, Mellon SH et al. (2011). Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress : preliminary findings. *PLoS ONE* 6, e17837.

Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM (2009). The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry*;17(7):614-20.

Wu K, Chang C, Liang H et al. (2013). Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disorders*; 15(7): 787-794.

Yamada M, Hirao K, Namiki C, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T et al. (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*; 35(1): 292–298.

Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS et al. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*; 12(4):351-363.

Yoon SJ, Lyoo IK, Haws C, Kim TS, Cohen BM, Renshaw PF (2009). Decreased glutamate/glutamine levels may mediate cytidine's efficacy in treating bipolar depression: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*; 34(7): 1810–1818.

Young RC, Biggs J, Ziegler VE, Meyer DA (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 133, 429-435.

Young RC (1997). Bipolar mood disorders in the elderly. *Psychiatr Clin North Am.*; 20(1):121-36.

Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC et Alexopoulos GS (2006). Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: literature review and findings in manic patients. *Journal of Affective Disorders*; 92(1): 125-131.

Yuksel C, Ongur D (2010). Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol. Psychiatry*; 68(9):785-94.

Zhong-Sen Q, Liang L, Xiao-Jinag S et al. (2014). Glycogen Synthase Kinase-3 Regulates Production of Amyloid- β Peptides and Tau Phosphorylation in Diabetic Rat Brain. *Scientific World Journal*:878123.

Zhou D, Shao L, Spitz DR (2014). Reactive oxygen species in normal and tumor stem cells. *Adv Cancer Res.*; 122:1-67.

Zinovkin RA, Romaschenko VP, Galkin II et al. (2014). Role of mitochondrial reactive oxygen species in age-related inflammatory activation of endothelium. *Aging (Albany NY)*; 6(8):661-74.

Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res*; 102(1): 9-20.

Zung S, Cordeiro Q, Lafer B, Nascimento AF, Vallada H (2009). Bipolar disorder in the elderly: Clinical and socio-demographic characteristics . *Scientia Medica* ;19 :162 – 169 .

ANNEXES

Annexe 1 : critères diagnostiques de l'état dépressif selon le DSM-IV

Type	Humeur prédominante	Symptôme principal	Nécessite ≥ 5 symptômes dont humeur dépressive ou d'anhédonie
Episode dépressif caractérisé (EDM)	Basse, dysphorique, triste, manque d'intérêt	Présent presque toute la journée, presque tous les jours pendant ≥ 2 semaines	<ol style="list-style-type: none"> 1. Humeur dépressive 2. Troubles du sommeil 3. Diminution des intérêts / anhédonie 4. Culpabilité Inappropriée / faible estime de soi 5. Diminution de l'énergie / fatigue 6. Incapacité à se concentrer ou à prendre des décisions simples 7. Perturbation de l'appétit 8. Ralentissement psychomoteur / agitation 9. Idées suicidaires / préoccupations morbides.

Annexe 2 : Critères diagnostiques d'élévation de l'humeur selon le DSM-IV :

Type	Humeur prédominante	Symptôme principal	Nécessite ≥ 3 symptômes en plus d'humeur euphorique ou expansive. Si seulement irritable, nécessité de ≥ 4 symptômes associés
Manie	Haute, euphorie, expansive, irritable	Présente à un degré significatif ≥ 1 semaine ; ou si nécessite une hospitalisation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Augmentation de l'estime de soi / grandiosité 2. Diminution du besoin de sommeil 3. Plus bavard 4. Fuite des idées, tachypsychie 5. Distractibilité 6. Augmentation des activités dirigées dans un but /agitation psychomotrice 7. Comportements à risques
Hypomanie	Haute, euphorie, expansive, irritable	Présente à un degré significatif ≥ 4 jours	<ol style="list-style-type: none"> 1. Augmentation de l'estime de soi / grandiosité 2. Diminution du besoin de sommeil 3. Plus bavard 4. Fuite des idées, tachypsychie 5. Distractibilité 6. Augmentation des activités dirigées dans un but /agitation psychomotrice 7. Comportements à risques

Annexe 3 : critères diagnostiques de l'état mixte selon le DSM-IV

Mixte	A la fois élevée et déprimée	≥ 1 semaine au cours de laquelle les symptômes répondant aux critères la dépression sont présents la plupart des jours / presque tous les jours et les symptômes répondant aux critères de la manie sont présents à un degré significatif.
-------	------------------------------	---

Annexe 4 : classification des troubles bipolaires selon le DSM-IV

	Manie ou état mixte	Hypomanie	Elévation anormale de l'humeur subsyndromique	EDM
Type 1	Oui	Oui	Parfois	habituel
Type 2	Jamais	Oui	Parfois	Oui
Type NOS (non spécifié)	Jamais	Possible	Au moins ou hypomanie	Habituellement, mais non indispensable
Cyclothymique	Jamais	Possible	Fréquent	Non, mais sentiment de tristesse chronique

Annexe 5 : classification en tableau d'Akiskal and Pinto (1999) complétée en 2005

	Évènements cliniques
Type I	Manie et dépression
Type II	Cyclothymie et hypomanie
Type III	Dépression et hypomanie induite par des toxiques
Type IV	Dépression de début tardive avec tempérament hyperthymique
Type V	Dépressions mixtes cycliques
Type VI	Bipolarité dans le cadre d'une démence

Annexe 6: Neuroleptiques avec le dosage en équivalence de chlorpromazine (CPZ)

Neuroleptiques per os		CPZ 100 mg
Acépromazine	Noctran	100 mg (Calanca)
Alimémazine	Théralène)	175 mg (Calanca)
Amisulpride	Solian	150 (empirique)
Carpipramine	Prazinil	100 (Calanca)
Clopentixol	Clopixol	25 (Lundbeck)
Chlorpromazine	Largactil	100 (Ban)
Chlorprothixène		120 (Calanca)
Clozapine	Leponex	100 (Calanca)
Cyamémazine	Tercian	100 mg (empirique)
Dropéridol	Droleptan	10 mg (Foster)
Flupentixol	Fluanxol	4.5 mg (Foster)
Fluphénazine	Modécate/Moditen	6 mg (Calanca)
Halopéridol	Haldol	2 mg (Woods)
Lévomépromazine	Nozinan	125 mg (Calanca)
Loxapine	Loxapac	20 mg (Calanca)
Périciazine ou Propériciazine	Neuleptil	15 mg (Ban)
Pimozide	Orap	4 mg (Foster)
Pipampérone	Dipipéron	150 mg (Calanca)
Pipotiazine	Piportil	8 mg (Calanca)
Résérpine		3 mg (Calanca)
Sulpiride	Dogmatil	200 mg (Foster)
Tiapride	Tiapridal	150 mg (Calanca)
Thioridazine	Melleril	100 mg (Ban)
Thiopropérazine	Majeptil	5 mg (Ban)
Trifluopérazine	Terfluzine	6 mg (Calanca)
Tripéridol	Tripéridol	3 mg (Calanca)
Rispéridone	Risperdal	2 mg (Woods)
Olanzapine	Zyprexa	5 mg (Woods)
Aripiprazole	Abilify	7.5 mg (Woods)
Quétiapine		75 mg (Woods)
Ziprasidone		60 mg (Woods)

Annexe 7 :Tableau d'équivalence en benzodiazépine révisé en Avril 2007, d'après The Ashton Manual, 2002. Dose équivalente pour 10 mg de diazépam

Benzodiazepines	Approximately Equivalent Oral dosages (mg)	Benzodiazepines	Approximate Equivalent Oral dosages (mg)
Alprazolam (Xanax, Xanor, Tafil)	0.5	Nordazepam (Nordaz, Calmday)	10
Bromazepam (Lexotan, Lexomil)	5-6	Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax, Seresta)	20
Chlordiazepoxide (Librium)	25	Prazepam (Centrax, Lysanxia)	10-20
Clobazam (Frisium)	20	Quazepam (Doral)	20
Clonazepam (Klonopin, Rivotril)	0.5	Temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos)	20
Clorazepate (Tranxene)	15	Triazolam (Halcion)	0.5
Diazepam (Valium)	10	Non-benzodiazepines with similar effects	
Estazolam (ProSom, Nuctalon)	1-2	Zaleplon (Sonata)	20
Flunitrazepam (Rohypnol)	1	Zolpidem (Ambien, Stilnoct, Stilnox)	20
Flurazepam (Dalmane)	15-30	Zopiclone (Zimovane, Imovane)	15
Halazepam (Paxipam)	20	Eszopiclone (Lunesta)	3
Ketazolam (Anxon)	15-30		
Loprazolam (Dormonox)	1-2		
Lorazepam (Ativan, Temesta, Tavor)	1		

Annexe 9: Classification de l'apathie selon le score à la Lille Apathy Rating Scale (d'après Sockeel, Dujardin et al.,2006)

	Classification
[-36 ; -22]	Non apathique
[-21 ; -17]	Tendance à l'apathie
[-16 ; -10]	Apathie modérée
[-9 ; +36]	Apathie sévère

Annexe 10 :

Critères diagnostiques de démence vasculaire selon NINDS-AIREN (Roman *et al.*, 1993)

I. The criteria for the clinical diagnosis of *probable* vascular dementia include *all* of the following:

1. *Dementia* defined by cognitive decline from a previously higher level of functioning and manifested by impairment of memory and of two or more cognitive domains (orientation, attention, language, visuospatial functions, executive functions, motor control, and praxis), preferable established by clinical examination and documented by neuropsychological testing; deficits should be severe enough to interfere with activities of daily living not due to physical effects of stroke alone. *Exclusion criteria*: cases with disturbance of consciousness, delirium, psychosis, severe aphasia, or major sensorimotor impairment precluding neuropsychological testing. Also excluded are systemic disorders or other brain diseases (such as AD) that in and of themselves could account for deficits in memory and cognition.
2. *Cerebrovascular disease*, defined by the presence of
 - focal signs on neurologic examination, such as hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit, hemianopia, and dysarthria consistent with stroke (with or without history of stroke), and
 - evidence of relevant CVD by brain imaging (CT or MRI) including *multiple large vessel infarcts* or a *single strategically placed infarct* (angular gyrus, thalamus, basal forebrain, or PCA or ACA territories), as well as *multiple basal ganglia* and *white matter lacunes*, or *extensive periventricular white matter lesions*, or combinations thereof.
3. *A relationship between the above two disorders*, manifested or inferred by the presence of one or more of the following:
 - (a) onset of dementia within 3 months following a recognized stroke;
 - (b) abrupt deterioration in cognitive functions; or fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits.

II. Clinical features consistent with the diagnosis of *probable* vascular dementia include the following:

- (a) Early presence of gait disturbance (small-step gait or marche a petits pas, or magnetic, apraxic-ataxic or parkinsonian gait);
- (b) history of unsteadiness and frequent, unprovoked falls;
- (c) early urinary frequency, urgency, and other urinary symptoms not explained by urologic disease;
- (d) pseudobulbar palsy;
- (e) personality and mood changes, abulia, depression, emotional incontinence, or other subcortical deficits including psychomotor retardation and abnormal executive function.

III. Features that make the diagnosis of vascular dementia uncertain or unlikely include

- (a) early onset of memory deficit and progressive worsening of memory deficit and progressive worsening of memory and other cognitive functions such as language (transcortical sensory aphasia), motor skills (apraxia), and perception (agnosia), in the absence of corresponding focal lesions on brain imaging;
- (b) absence of focal neurological signs, other than cognitive disturbance; and
- (c) absence of cerebrovascular lesions on brain CT or MRI.

IV. Clinical diagnosis of *possible* vascular dementia may be made in the presence of dementia (section I-1) with focal neurologic signs in patients

- in whom brain imaging studies to confirm definite CVD are missing;
- or in the absence of clear temporal relationship between dementia and stroke;
- or in patients with subtle onset and variable course (plateau or improvement) of cognitive deficits and evidence of relevant CVD.

V. Criteria for diagnosis of *definite* vascular dementia are

- (a) clinical criteria for *probable* vascular dementia;
- (b) histopathologic evidence of CVD obtained from biopsy or autopsy;
- (c) absence of neurofibrillary tangles and neuritic plaques exceeding those expected for age; and
- (d) absence of other clinical or pathological disorder capable of producing dementia.

Annexe 11:

Critères diagnostiques de démence vasculaire selon le DSM-IV-TR

- A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoigne à la fois :
- 1) Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles et /ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).
 - 2) Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a) Aphasie (perturbation du langage),
 - b) Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),
 - c) Agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),
 - d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)
- B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. Signes et symptômes neurologiques en foyer (par exemple exagération des réflexes ostéo-tendineux, réflexe cutanéopiantaire en extension, paralysie pseudo-bulbaire, troubles de la marche, faiblesse d'une extrémité) ou mise en évidence d'après les examens complémentaires d'une maladie cérébro-vasculaire (par exemple infarctus multiples dans le cortex et la substance blanche sou-corticale) jugée liée étiologiquement à la perturbation.
- D. Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un délirium.
-

Critères diagnostiques de Maladie d'Alzheimer selon McKhann *et al.*, 2011

Probable Alzheimer Disease (AD) dementia: Core clinical criteria

1. Probable AD dementia is diagnosed when the patient

1. Meets criteria for dementia described earlier in the text, and in addition, has the following characteristics:

A. Insidious onset. Symptoms have a gradual onset over months to years, not sudden over hours or days;

B. Clear-cut history of worsening of cognition by report or observation; and

C. The initial and most prominent cognitive deficits are evident on history and examination in one of the following categories.

a. Amnesic presentation: It is the most common syndromic presentation of AD dementia. The deficits should include impairment in learning and recall of recently learned information. There should also be evidence of cognitive dysfunction in at least one other cognitive domain, as defined earlier in the text.

b. Nonamnesic presentations:

• Language presentation: The most prominent deficits are in word-finding, but deficits in other cognitive domains should be present. 4

• Visuospatial presentation: The most prominent deficits are in spatial cognition, including object agnosia, impaired face recognition, simultanagnosia, and alexia. Deficits in other cognitive domains should be present.

• Executive dysfunction: The most prominent deficits are impaired reasoning, judgment, and problem solving. Deficits in other cognitive domains should be present.

D. The diagnosis of probable AD dementia *should not* be applied when there is evidence of

(a) substantial concomitant cerebrovascular disease, defined by a history of a stroke temporally related to the onset or worsening of cognitive impairment; or the presence of multiple or extensive infarcts or severe white matter hyperintensity burden;

or (b) core features of Dementia with Lewy bodies other than dementia itself;

or (c) prominent features of behavioral variant frontotemporal dementia;

or (d) prominent features of semantic variant primary progressive aphasia or nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia; or (e) evidence for another concurrent, active neurological disease, or a non-neurological medical comorbidity or use of medication that could have a substantial effect on cognition.

Note: All patients who met criteria for "probable AD" by the 1984 NINCDS-ADRDA criteria would meet the current criteria for probable AD dementia mentioned in the present article.

Probable AD dementia with increased level of certainty

1. Probable AD dementia with documented decline—In persons who meet the core clinical criteria for probable AD dementia, documented cognitive decline increases the certainty that the condition represents an active, evolving pathologic process, but it does not specifically increase the certainty that the process is that of AD pathophysiology. Probable AD dementia with documented decline is defined as follows: evidence of progressive cognitive decline on subsequent evaluations based on information from informants and cognitive testing in the context of either formal neuropsychological evaluation or standardized mental status examinations.

2. Probable AD dementia in a carrier of a causative AD genetic mutation—In persons who meet the core clinical criteria for probable AD dementia, evidence of a causative genetic mutation (in *APP*, *PSEN1*, or *PSEN2*), increases the certainty that the condition is caused by AD pathology. The workgroup noted that carriage of the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene was not sufficiently specific to be considered in this category.

Annexe 12 (suite) :

Critères diagnostiques de Maladie d'Alzheimer selon McKhann *et al.*, 2011 (suite)

Possible AD dementia: Core clinical criteria

A diagnosis of possible AD dementia should be made in either of the circumstances mentioned in the following paragraphs.

1. Atypical course

Atypical course meets the core clinical criteria in terms of the nature of the cognitive deficits for AD dementia, but either has a sudden onset of cognitive impairment or demonstrates insufficient historical detail or objective cognitive documentation of progressive decline.

Or

2. Etiologically mixed presentation

Etiologically mixed presentation meets all core clinical criteria for AD dementia but has evidence of

(a) concomitant cerebrovascular disease, defined by a history of stroke temporally related to the onset or worsening of cognitive impairment; or the presence of multiple or extensive infarcts or severe white matter hyperintensity burden;

or (b) features of Dementia with Lewy bodies other than the dementia itself; or (c) evidence for another neurological disease or a non-neurological medical comorbidity or medication use that could have a substantial effect on cognition

Note: A diagnosis of "possible AD" by the 1984 NINCDS-ADRDA criteria would not necessarily meet the current criteria for possible AD dementia. Such a patient would need to be re-evaluated.

Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process

The major AD biomarkers that have been widely investigated at this time may be broken into two classes based on the biology which they measure.

Biomarkers of brain amyloid-beta ($A\beta$) protein deposition are low CSF $A\beta_{42}$ and positive PET amyloid imaging.

The second category is that of biomarkers of downstream neuronal degeneration or injury. The three major biomarkers in this category are elevated CSF tau, both total tau and phosphorylated tau (p-tau); decreased 18fluorodeoxyglucose (FDG) uptake on PET in temporo-parietal cortex; and disproportionate atrophy on structural magnetic resonance imaging in medial, basal, and lateral temporal lobe, and medial parietal cortex. Total tau and p-tau are treated equivalently in this study, although p-tau may have more specificity for AD than other dementing diseases.

In persons who meet the core clinical Criteria for probable AD dementia biomarker evidence may increase the certainty that the basis of the clinical dementia syndrome is the AD pathophysiological process. However, we do not advocate the use of AD biomarker tests for routine diagnostic purposes at the present time. There are several reasons for this limitation: (1) the core clinical criteria provide very good diagnostic accuracy and utility in most patients; (2) more research needs to be done to ensure that criteria that include the use of biomarkers have been appropriately designed; (3) there is limited standardization of biomarkers from one locale to another; and (4) access to biomarkers is limited to varying degrees in community settings. Presently, the use of biomarkers to enhance certainty of AD pathophysiological process may be useful in three circumstances: investigational studies, clinical trials, and as optional clinical tools for use where available and when deemed appropriate by the clinician. Biomarker test results can fall into three categories—clearly positive, clearly negative, and indeterminate. We envision that application of biomarkers for the AD pathophysiological process would operate as outlined in the Table 1.

Critères diagnostiques de Maladie d'Alzheimer selon McKhann *et al.*, 2011 (suite)

Table 1

AD dementia criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A β (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate Intermediate High	Unavailable or indeterminate Positive Positive	Positive Unavailable or indeterminate Positive
Possible AD dementia (atypical clinical presentation)			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid-beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, ¹⁸fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging.

Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process

This category is for persons who meet clinical criteria for a non-AD dementia but who have either biomarker evidence of AD pathophysiological process, or meet the neuropathological criteria for AD. Examples would include persons who meet clinical criteria for dementia with Lewy bodies or for a subtype of frontotemporal lobar degeneration, but who have a positive AD biomarker study or at autopsy are found to meet pathological criteria for AD. In the biomarker table, we indicate that both categories of biomarkers must be positive for an individual who presents clinically with a non-AD phenotype to meet criteria for possible AD. This is a conservative approach that may change as more information is gained concerning the long-term outcomes of different combinations of biomarker findings. A diagnosis of possible AD dementia with evidence of AD pathophysiological process does not preclude the possibility that a second pathophysiological condition is also present.

Pathophysiologically proved AD dementia

The diagnosis of pathophysiologically proved AD dementia would apply if the patient meets the clinical and cognitive criteria for AD dementia outlined earlier in the text, and the neuropathological examination, using widely accepted criteria, demonstrates the presence of the AD pathology.

Dementia unlikely to be due to AD

1. Does not meet clinical criteria for AD dementia.

2. a. Regardless of meeting clinical criteria for probable or possible AD dementia, there is sufficient evidence for an alternative diagnosis such as HIV dementia, dementia of Huntington's disease, or others that rarely, if ever, overlap with AD.

b. Regardless of meeting clinical criteria for possible AD dementia, both A β and neuronal injury biomarkers are negative (see earlier in the text).

Annexe 13 : Critères diagnostiques de démence à corps de Lewy selon Mckeith et al. (2005)

1. Manifestation centrale (essentielle pour le diagnostic d'une probable ou possible DCL)

- Déclin cognitif progressif dont la sévérité entraîne un retentissement sur l'autonomie et les relations sociales ou professionnelles.
- Une altération mnésique, au premier plan ou persistante, n'est pas nécessairement présente pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution.
- Des déficits observés aux tests d'attention et des fonctions exécutives et l'atteinte des capacités visuo-spatiales peuvent être au premier plan.

2. Signes cardinaux (deux signes sont suffisants pour le diagnostic d'une DCL probable, un pour une DCL possible)

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites
- Caractéristiques motrices spontanées d'un syndrome parkinsonien.

3. Manifestations évoquant une DCL (la présence d'au moins une de ces manifestations en plus d'au moins un signe cardinal est suffisante pour le diagnostic de DCL probable, et en l'absence de signe cardinal pour le diagnostic de DCL possible)

- Troubles du sommeil paradoxal (qui peuvent précéder la démence de plusieurs années)
- Hypersensibilité aux neuroleptiques
- Anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le striatum en tomographie d'émission monophotonique ou du MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine) en scintigraphie myocardique.

4. Symptômes en faveur d'une DCL (souvent présents mais manquant de spécificité)

- Chutes répétées et syncopes
- Pertes de connaissance brèves et inexplicables
- Dysautonomie sévère pouvant survenir tôt dans la maladie telle qu'une hypotension orthostatique, une incontinence urinaire, etc.
- Hallucinations autres que visuelles
- Idées délirantes systématisées
- Dépression
- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanner
- Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale
- Ondes lentes sur l'EEG avec activité pointue transitoire dans les régions temporales

5. Le diagnostic de DCL est moins probable en présence :

- d'une maladie cérébro-vasculaire se manifestant par des signes neurologiques focaux ou sur l'imagerie cérébrale
- d'une affection physique ou de toute autre affection cérébrale suffisante pour expliquer en partie ou en totalité le tableau clinique.

Annexe 14:

Critères diagnostiques de démence fronto-temporale comportementale selon Rascovsky *et al.*, 2011

I. Neurodegenerative disease

The following symptom must be present to meet criteria for bvFTD.

A. Shows progressive deterioration of behaviour and/or cognition by observation or history (as provided by a knowledgeable informant).

II. Possible bvFTD

Three of the following behavioural/cognitive symptoms (A–F) must be present to meet criteria. Ascertainment requires that symptoms be persistent or recurrent, rather than single or rare events.

A. Early* behavioural disinhibition [one of the following symptoms (A.1–A.3) must be present]:

- A.1. Socially inappropriate behaviour
- A.2. Loss of manners or decorum
- A.3. Impulsive, rash or careless actions

B. Early apathy or inertia [one of the following symptoms (B.1–B.2) must be present]:

- B.1. Apathy
- B.2. Inertia

C. Early loss of sympathy or empathy [one of the following symptoms (C.1–C.2) must be present]:

- C.1. Diminished response to other people's needs and feelings
- C.2. Diminished social interest, interrelatedness or personal warmth

D. Early perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behaviour [one of the following symptoms (D.1–D.3) must be present]:

- D.1. Simple repetitive movements
- D.2. Complex, compulsive or ritualistic behaviours
- D.3. Stereotypy of speech

E. Hyperorality and dietary changes [one of the following symptoms (E.1–E.3) must be present]:

- E.1. Altered food preferences
- E.2. Binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes
- E.3. Oral exploration or consumption of inedible objects

F. Neuropsychological profile: executive/generation deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions [all of the following symptoms (F.1–F.3) must be present]:

- F.1. Deficits in executive tasks
- F.2. Relative sparing of episodic memory
- F.3. Relative sparing of visuospatial skills

III. Probable bvFTD

All of the following symptoms (A–C) must be present to meet criteria.

A. Meets criteria for possible bvFTD

B. Exhibits significant functional decline (by caregiver report or as evidenced by Clinical Dementia Rating Scale or Functional Activities Questionnaire scores)

C. Imaging results consistent with bvFTD [one of the following (C.1–C.2) must be present]:

- C.1. Frontal and/or anterior temporal atrophy on MRI or CT
- C.2. Frontal and/or anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on PET or SPECT

IV. Behavioural variant FTD with definite FTLD Pathology

Criterion A and either criterion B or C must be present to meet criteria.

A. Meets criteria for possible or probable bvFTD

B. Histopathological evidence of FTLD on biopsy or at post-mortem

C. Presence of a known pathogenic mutation

V. Exclusionary criteria for bvFTD

Criteria A and B must be answered negatively for any bvFTD diagnosis. Criterion C can be positive for possible bvFTD but must be negative for probable bvFTD.

A. Pattern of deficits is better accounted for by other non-degenerative nervous system or medical disorders

B. Behavioural disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis

C. Biomarkers strongly indicative of Alzheimer's disease or other neurodegenerative process

*As a general guideline 'early' refers to symptom presentation within the first 3 years.

bvFTD: behavioural variant FTD.

Annexe 15: scores moyens à la mini-SEA, au test d'Ekman et au test des faux-pas d'un groupe de sujets contrôles, de groupes présentant une maladie d'Alzheimer débutante, une dépression et une DFTcp (Bertoux et al., 2012a, Bertoux et al., 2012c)

	Contrôles	Alzheimer (débutante)	Dépression	DFT Forme frontale
Scores moyens à la mini-SEA (sur 30 points)	25,8 (1,8)	25,6 (1,5)	25,7 (1,7)	18 (3,4)
Scores moyens au test d'Ekman (sur 15 points)	12,6 (1,1)	12,1 (1)	12,4 (0,7)	8,9 (2,2)
Scores moyens au test des faux-pas (sur 15 points)	13,2 (1,5)	13,5 (1,3)	13,3 (1,4)	9,1 (2,3)

Annexe 16 : tests neuropsychologiques du patient B :

		MAX	04/2008	11/2008	10/2009	11/2010	N / P *
ECHELLES GLOBALES	MMS	30	25	27	23	25	N
	MATTIS	144	122	121	118	125	P
	Attention	37	33	35	35	35	N
	Initiation	37	26	26	25	27	P
	Verbale	30	19	19	18	20	
	Motorice	7	7	7	7	7	
	Construction	6	5	5	4	5	N
	Concepts	39	38	34	34	36	N
	Mémoire	25	20	21	20	22	N
		HORLOGE	7	5	5	5	NF
PRAXIES	PRAXIES GESTUELLES	4	4	4	6/8	7/8	N
	COPIE FIGURE DE REY	36	26	19	15	20	P
MEMOIRE	GROBER ET BUSCHKE						
	R. Immédiat	16	13	12	12	13	P
	R. Libre 1	16	8	8	7	7	N
	R. Total 1	16	13	12	15	13	N
	R. Libre 2	16	8	8	7	8	N
	R. Total 2	16	15	11	15	15	N
	R. Libre 3	16	7	7	9	9	N
	R. Total 3	16	14	14	16	15	N
	R. Libre différé	16	7	6	6	11	N
	R. Total différé	16	14	11	15	15	N
	PORTES						
	A	12	11	10	3	5	P
	B	12	7	7	NA	NA	
	Indice d'attention (WMS-R)	140	72	NF		NF	
FONCTIONS EXECUTIVES	BREF	18	13	11	9	13	N
	FLUENCES (2 mn)						
	« p »		6	5	5	14	N
	« animaux »		15	19	16	27	N
	MCST			NF	NF		
	catégories	6	1			2	P
	erreurs	0	26			36	P
	persévérations	0	12			19	P
	TMT A		65	62	111	66	N
	TMT B		423	304	238	164	N
	erreurs A	0	1	0	0	0	N
	erreurs B	0	2	2	1	1	N
	STROOP				NF		
temps dénomination		97	91		82	N	
temps interférence		209	215		185	N	
erreurs interférence	0	1	6		0	N	
BRIXTON							
Erreurs	0	29	NF	NF	NF		
DOUBLE TACHE (μ)		94	NF	NF	NF		
LANGAGE	DENOMINATION	80	71	75	71	73	P
	FIG. ENCHEVETREES	12			8	NF	

Annexe 16 (suite): tests neuropsychologiques du patient B (à l'âge de 62 ans)

	TESTS	Max	Note	N/P*	Seuil**
ECHELLES GLOBALES	MMS	30	26	N	22
	Mattis	144	134	N	119
	Attention	37	36		
	Initiation	37	35		
	Construction	6	5		
	Conceptualisation	39	37		
	Mémoire	25	21		
PRAXIES	Horloge	7	6	N	5
	Praxies gestuelles	8	7	N	
	Copie de la figure de Rey	36	26	P	27.5
MEMOIRE	Grober et Buschke				
	Rappel Immédiat	16	16	N	14
	Rappel Libre 1	16	7	N	6
	Rappel Total1	16	13	N	13
	RL 2	16	10	N	7
	RT 2	16	14	N	14
	RL 3	16	10	N	8
	RT 3	16	15	N	15
	Rappel Libre Différé	16	11	N	9
	Rappel Total Différé	16	14	P	15
Portes	A	12	11	N	8
	B	12	7	N	4
RAISONNEMENT	Matrices progressives de Raven	60	14	P	24
FONCTIONS EXECUTIVES	BREF	18	12	N	12
	Test de Stroop				
	Dénomination: temps (en sec.)	-	92	N	109
	nb erreurs	-			2
	Lecture: temps (en sec.)	-	64	N	66
	nb erreurs	-			1
	Interférence: temps (en sec.)	-	246	N	346
	nb erreurs	-	4	N	6
	Trail Making Test				
	Version A: temps (en sec.)	-	43	N	133
	nb erreurs	-	0		1
	Version B: temps (en sec.)	-	169	N	283
	nb erreurs	-	3	N	5
	Fluences verbales				
	Formelle	-	15	N	7
Catégorielle	-	25	N	16	
Wisconsin					
Nb de catégories	-	3	N	3	
Nb erreurs	-	24	N	29	
Nb persévérations	-	5	N	11	
LANGAGE	Dénomination	80	74	N	71
VISUEL	PEGV				
	Test des figures identiques	10	10	N	8
	Test des figures enchevêtrées	36	28	P	30

* N= Normal, P= Pathologique
 ** valeur donnée pour le percentile 5

Annexe 17 : tests neuropsychologiques du patient C

RESULTATS

			Juillet 2010	Mai 2011	
		Max	Note	Note	Seuil
ECHELLES GLOBALES	MMS	30	20*	19*	22
	Orientation	10	8	6	
	Temporelle	5	5	4	
	Spatiale	5	3	2	
	Mémoire immédiate	3	3	3	
	Calcul	5	0	0	
	Mémoire à court terme	3	3	2	
	Langage	8	7	7	
	Praxie	1	0	1	
		Echelle de MATTIS	144	107*	111*
	Attention		33	36	
	Initiation		24*	23*	
	Construction		4	5	
	Concepts		28*	29*	
	Mémoire		18*	18*	
	Test de l'horloge	7	6	5	5
MEMOIRE	GROBER ET BUSCHKE				
	Rappel immédiat	16	14 (s)	10*	14
	Rappel libre 1	16	4*	4*	6
	Rappel total 1	16	12*	10*	13
	Rappel libre 2	16	4*	4*	8
	Rappel total 2	16	16	8*	14
	Rappel libre 3	16	6*	5*	9
	Rappel total 3	16	16	12*	15
	Rappel libre différé	16	0*	2*	9
	Rappel total libre	16	12*	11*	15
LANGAGE	DO 80	80	77	76	71
PRAXIES	Praxies Gestuelles	8	5*	5*	7
	Figure de Rey				
	Copie	36	27 (s)	22*	27
	Rappel	36	-	-	
FONCTIONNEMENT EXECUTIF	BREF	18	9*	14	12
	Elaboration conceptuelle		2	3	
	Evocation lexicale		1*	1*	
	Comportement de préhension		3	3	
	Séquences motrices		1*	1*	
	Sensibilité à l'interférence		1*	3	
	Contrôle inhibiteur		1*	3	
	Empans				
	Endroit	-	4*	4*	5
	Envers	-	0*	3*	5
	Fluences verbales				
	Sémantique	-	8*	15*	16
	Orthographique	-	4*	2*	7
	Test de Stroop				
	Dénomination Temps (sec)			144*	110
Erreurs			2	3	
Lecture Temps (sec)			121*	67	
Erreurs			4*	2	
Interférence Temps (sec)			123 Arrêt	347	
Erreurs			7*	7	

* : Pathologique // (s) : A la limite du seuil pathologique

Tableau récapitulatif des résultats :

TESTS	Juillet 2005		Mars 2007		Février 2008		Avril 2009		Seuil**
	max	Note	N/P*	Note	N/P*	Note	N/P*	Note	
ECHELLES GLOBALES									
MMS	30	25	N	18	P	23	N	15	23
Mattis	144	121	N	107	P	117	P	97	121
Attention	37	36		35		36		32	
Initiation	37	27		22		27		17	
Construction	6	6		5		6		5	
Concepts	39	31		31		32		31	
Mémoire	25	21		14		16		12	
PRAXIES									
Praxies Gestuelles	4	4	N	4	N	4	N	3	3
Copie Figure de Rey	36	31	N	abandon		30	N	14	28
MEMOIRE									
Grober et Buschke									
Rappel Immédiat	16	13	P	14	N	11	P	12	14
Rappel Libre 1	16	6	N	1	P	6	N	2	6
Rappel Total1	16	13	N	13	N	15	N	8	13
RL 2	16	5	P	0	P	5	P	1	8
RT 2	16	15	N	10	P	12	P	9	14
RL 3	16	5	P	4	P	4	P	3	9
RT 3	16	13	P	12	P	14	P	10	15
Reconnaissance	16	16	N	16	N	15	N	12	-
Rappel Libre Différé	16	5	P	0	P	2	P	0	9
Rappel Total Différé	16	14	P	10	P	12	P	8	15
BREF	18	13	N	8	P	11	P	10	12
FONCTIONS EXECUTIVES									
Fluences verbales									
Formelle : nb items	-	5	P	5	P	6	P	3	10
Catégorielle : nb items	-	7	P	4	P	7	P	4	19
LANGAGE									
Dénomination	80	76	N	71	N	79	N	77	71

* N= normal, P= pathologique
 ** valeur donnée pour le percentile 5

Annexe 18 (suite): tests neuropsychologiques du patient D

RESULTATS

		Max	Avril	Décembre	Février	Octobre	Seuil
			2009	2009	2012	2012	
			Note	Note	Note	Note	
ECHELLES GLOBALES	MMS	30	15*	18*	13*	12*	23
	Orientation	10		5	3	2	
	Temporelle	5		2	1	0	
	Spatiale	5		3	2	2	
	Mémoire immédiate	3		3	3	3	
	Calcul	5		1	0	0	
	MCT	3		0	0	0	
	Langage	8		8	6	6	
	Praxie	1		1	1	1	
	Echelle de MATTIS	144	97*	106*	91*	79*	121
	Attention	37	32	34	34	30	
	Initiation	37	17*	22*	19*	13*	
	Construction	6	5	6	4	4	
	Concepts	39	31	32	24*	25*	
Mémoire	25	12*	12*	10*	7*		
Test de l'horloge	7	-	<i>impossible</i>	0*	0*	5	
MEMOIRE	GROBER ET BUSCHKE						
	Rappel immédiat	16	12*	11*	-	-	14
	Rappel libre 1	16	2*	2*	-	-	5
	Rappel total 1	16	8*	7*	-	-	13
	Rappel libre 2	16	1*	1*	-	-	7
	Rappel total 2	16	9*	8*	-	-	14
	Rappel libre 3	16	3*	2*	-	-	8
	Rappel total 3	16	10*	11*	-	-	15
	Rappel libre différé	16	0*	0*	-	-	8
	Rappel total libre	16	8*	10*	-	-	15
	Mots de DUBOIS						
	Rappel immédiat	5			3	3	
	Rappel total	5			4	4	
	Rappel libre différé	5			1*	1*	
Rappel total différé	5			3	1*		
LANGAGE	DO 80	80	77	78	75	75	71
PRAXIES	Praxies Gestuelles	8	-	-	7	6 (s)	6
	Figure de Rey						
	Copie	36	14*	20.5*	12*	18*	27
FONCTIONNEMENT EXECUTIF	BREF	18	10*	10*	9*	10*	12
	Elaboration conceptuelle			2	1*	2	
	Evocation lexicale			1	0*	0*	
	Comportement de préhension			3	3	3	
	Séquences motrices			1	1*	1*	
	Sensibilité à l'interférence			3	3	3	
	Contrôle inhibiteur			1*	1*	1*	
	Empans						
	Endroit	-	-	6	4	4	> 3
	Envers	-	-	2*	2*	2*	> 2
Fluences verbales							
Sémantique	-	3*	8*	7*	4*	16	
Orthographique	-	4*	4*	4*	2*	10	

* : Pathologique // (s) : A la limite du seuil pathologique

Annexe 19: tests neuropsychologiques du patient E

N= normal P= pathologique

	MAX	NOTE du 29/11/04	NOTE du 29/03/07
MMS	30	15 (P)	18 (P)
PRAXIES REFLEXIVES. PRAXIES SYMBOLIQ PRAXIES TRANSITIV	5	3 (N) - -	4 (N) - -
HORLOGE	7	5 (N)	5 (N)
BREF	18	13 (P)	14 (N)
DENOMINATION	80	77 (N)	-
MATTIS	144	114 (P)	120 (P)
Attention		37 (N)	37 (N)
Initiation		25 (P)	25 (P)
Verbale		-	-
Motrice		-	-
Construction		6 (N)	6 (N)
Concept		37 (N)	39 (N)
Mémoire		9 (P)	13 (P)
BUSCHKE	16	7 (P)	10 (P)
R.immédiat			
R.libre 1	16	-	3 (P)
R.total 1	16	-	5 (P)
R.libre 2	16	-	-
R.total 2	16	-	-
R.libre 3	16	-	-
R.total 3	16	-	-
Reconnaissance	16	-	-
R.libre différé	16	-	-
R. total différé	16	-	-
FIGURE DE REY	36	32 (N)	34 (N)
FLUENCE VERBALE :		12 (P)	16 (P)
Animaux (2mn)			
Lettre " p " (2 mn)		3 (P)	11 (N)
TRAIL MAKING TEST :		-	
A : temps :		-	1'37 (N)
Erreurs :		-	0
B : temps :		-	Arrêt
Erreurs :		-	+ 6 mn 1 (P)
BRIXTON : erreurs		38 (P) erreurs persévératives	-
VISAGES CELEBRES	24	-	21 (N)
- Bonne reconnaissance			
- Dénomination			8 (P)
- Fausses reconnaissances			1 (?)

Annexe 19 (suite): tests neuropsychologiques du patient E

N = normal P = pathologique S = seuil

		MAX	NOTE du 23/06/09 (3)	NOTE du 22/02/10 (4)
ECHELLES GLOBALES	MMS	30	16 (P)	17 (P)
	MATTIS	144	101 (P)	111 (P)
	Attention	37	34 (N)	35 (N)
	Initiation	37	22 (P)	22 (P)
	Verbale	30	-	
	Motrice	7	-	
	Construction	6	5 (N)	6 (N)
	Concepts	39	27 (P)	34 (N)
	Mémoire	25	13 (P)	14 (P)
	HORLOGE	7	2 (P)	-
PRAXIES	Praxies réflexives	4	3 (S)	3/5 (P)
	Praxies symboliques D - G	3	-	3 (N)
	Pantomimes Droite	2	-	2 (N)
	Gauche	2	-	1 (P)
	Praxies mélokinétiques D - G	1	-	1 (N)
	COPIE FIGURE de REY	36	15,5 (P)	13 (P)
MEMOIRE	BUSCHKE			
	R. immédiat	16	7 (P)	11 (P)
	R.libre 1	16	4 (P)	1 (P)
	R.total 1	16	-	4 (P)
	R.libre 2	16	-	-
	R.total 2	16	-	-
	R.libre 3	16	-	-
	R.total 3	16	-	-
	R.libre différé	16	-	-
	R. total différé	16	-	-
		PORTES de BADDELEY		
	Forme A	12	5 (P)	4 (P)
	TEST DES 5 MOTS :		-	-
FONCTIONS EXECUTIVES	BREF	18	13 (S)	8 (P)
	FLUENCE VERBALE :	2 mn		
	Lettre "p"		4 (P)	4 (P)
	Animaux		12 (P)	9 (P)
	TRAIL MAKING TEST :		-	-
LANGAGE	DENOMINATION	80	76 (N)	77 (N)
	COMPREHENSION ORALE	13	-	-
	LECTURE DE MOTS	25	-	-
	DICTEE DE MOTS IRREGULIERS	12	-	-
	VISAGES CELEBRES :	-		
	- Reconnus		20	-
	- Identifiés		7	-
	- Intrusions		2	-

