



**HAL**  
open science

# Effets neuroprotecteurs et neurotoxiques des thymorégulateurs dans le trouble bipolaire

Raphaëlle Cardon

► **To cite this version:**

Raphaëlle Cardon. Effets neuroprotecteurs et neurotoxiques des thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01977162

**HAL Id: dumas-01977162**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01977162>**

Submitted on 10 Jan 2019

**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.

**UNIVERSITÉ BORDEAUX**  
**UFR DES SCIENCES MÉDICALES**

Année 2018

Thèse n°3113

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2018 par

**Raphaëlle CARDON**

Née le 3 juillet 1988 à Rennes (35)

**EFFETS NEUROPROTECTEURS ET NEUROTOXIQUES DES  
THYMOREGULATEURS DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE**

Directeur de thèse

**Madame le Professeur Marie Tournier**

Rapporteur

**Madame le Docteur Clélia QUILLES**

Membres du jury

**Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE, Président**

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Juge**

**Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Juge**

**Monsieur le Docteur Laurent GLENISSON, Juge**

## **REMERCIEMENTS**

### **A ma famille**

A mes parents, je ne vous remercierais jamais assez pour votre amour. Merci pour votre présence constante à mes côtés, votre patience, votre compréhension. Merci pour vos conseils et votre soutien, quelques aient été mes choix durant ces années d'études et de vie. Votre énergie est un modèle pour moi.

A mon grand frère Brice, malgré la distance, je sais que tu me soutiens par la pensée, et avec l'âge, je te sais maintenant fier de moi. Je me reconnais de plus en plus en toi. Garde ta liberté.

A ma grand-mère Mamicha, pour ton affection immense et ton soutien durant toutes ces années d'études et particulièrement depuis mon arrivée à Bordeaux. Garde ton indépendance d'esprit.

A ma marraine Michèle, merci pour ton affection indéfectible et tes encouragements.

### **A David**

Pour l'emballement que tu as apporté à ma vie l'année dernière, emballement qui s'est doucement mué en un bonheur serein.

Reste comme tu es.

Et à notre avenir !

### **A mes amis**

A mes amies d'enfance avec qui je partage toujours autant d'anecdotes et d'évènements importants, vous m'êtes vital : à Marie, à Hortense, à Elisabeth.

A mon éternelle bande de Rennes, vous représentez mes meilleurs souvenirs, j'attends toujours nos rdv avec impatience, que ce soit à Rennes, au Pilat, au ski ou ailleurs... : mention spéciale à Quentin et Marlène, mes piliers, vous qui me connaissez mieux que personne, et à toute la smala, Charlo, Raphaël, Pierre, Nicolas (plus nantais que rennais, mais pouliganais avant tout)...

A Aurélie et Adrien, vous êtes indispensables à mon cœur. En plus, sans vous, ma thèse ne serait informatiquement pas là...

A Flora, à Fanny, à Solène, présences solaires.

A Marie B.

A Hadrien.

**A mes co-internes** : à Nicolas, à Claire, Amandine, David, Romain, Vincent, et tous les autres.

**A l'équipe d'addictologie qui a participé à ma formation :**

Au Pr Marc Auriacombe, au Dr Bérangère Gelot, au Dr Jacques Dubernet, au Dr Saman Sarram, au Dr Mélina Fatséas, au Dr Agathe Mouren, au Dr Marie Chive, au Dr Anne Sophie Wiet, aux assistants de recherche clinique, à l'équipe infirmière, Edwige, Valérie, Cédric, aux patients du CSAPA...

Merci infiniment pour votre accueil, votre formation, et la richesse de vos connaissances. Merci pour cette bonne ambiance de travail au CSAPA, grâce à la disponibilité et à l'humour de chacun.

**Aux médecins et aux équipes qui m'ont formée :**

En premier lieu, au Dr Glenisson, merci pour votre humanité et votre bienveillance, qui resteront un modèle dans ma pratique.

Ensuite, au Dr Isaac le Besq, pour ta sympathie, ton soutien lors de ce stage, et tes connaissances sur la médecine comme sur le reste, au Dr Oriane Hostache.

Au Dr Laurence Mériglier, au Dr Julie Rolland, au Dr Antoine Barlatier, pour cette ambiance familiale à Cadillac.

Au Dr Nicolas Deltort, pour ta sympathie et pour ce compagnonnage agréable au SUHEA, au Dr Anne Gaiffas.

Au Dr Adeline Tchamgoue, pour la formation que vous m'avez apportée et à la liberté d'initiatives que vous m'avez laissée en y accordant votre confiance, à l'équipe de l'USA.

Enfin, au Dr Desage, au Dr Jutant et au Dr Rakotomalala, je crois que je n'ai jamais autant ri lors de staffs tout en apprenant énormément en suivant vos entretiens.

## **A NOTRE RAPPORTEUR**

**Madame le Docteur Clélia QUILLES**

Praticien Hospitalier,

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte du Professeur Verdoux,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de rapporter mon travail de thèse. Je vous remercie également pour la clarté de votre enseignement à Carreire et pour votre bienveillance. Veuillez recevoir avec mes sincères remerciements l'expression de ma reconnaissance.

## **AUX MEMBRES DU JURY**

### **Monsieur le Professeur Manuel Bouvard**

Professeur de Psychiatrie,  
Praticien Hospitalier,  
Pôle Universitaire de Psychiatrie Enfants et Adolescents  
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse. J'ai apprécié acquérir des connaissances en pédopsychiatrie dans votre pôle autant lors des deux stages effectués au sein de votre pôle que lors des cours de DES. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Cédric GALERA**

Professeur de Psychiatrie,  
Praticien Hospitalier,  
Pôle Universitaire de Psychiatrie Enfants et Adolescents du Pr Bouvard  
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Vous participez pour beaucoup à la qualité des enseignements du pôle de pédopsychiatrie et vos connaissances dans le domaine du trouble déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) ont été d'un grand intérêt dans ma pratique. Soyez assuré de mon profond respect.

### **Monsieur le Docteur Laurent GLENISSON**

Praticien Hospitalier,  
Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte du Professeur Verdoux,  
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Vous avez toute ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'ai énormément appris à votre côté, tant sur le plan professionnel qu'humain. Vos enseignements me servent tous les jours. J'ai beaucoup apprécié travailler à l'UISG. Vous avez tout mon respect et toute ma reconnaissance.

## **AU DIRECTEUR DE THESE**

### **Madame le Professeur Marie TOURNIER**

Professeur de Psychiatrie,

Praticien Hospitalier,

Docteur en Épidémiologie,

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte du Professeur Verdoux,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse qui n'aurait pu aboutir sans votre aide et vos conseils.

Je vous remercie pour votre appui ainsi que pour les connaissances que vous m'avez transmises durant la préparation de ce travail. Je tiens également à vous remercier pour la qualité de vos enseignements au sein du DU *Trouble Bipolaire et Schizophrénie* qui ont renforcé mon intérêt sur les troubles bipolaires. Veuillez trouver ici le témoignage de mon admiration et de mon profond respect.

## **AU PRÉSIDENT DU JURY**

### **Monsieur le Professeur Marc Auriacombe**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef de Pôle Universitaire d'Addictologie,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous remercie très sincèrement de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de la richesse de vos enseignements à deux reprises lors de mon internat. Au cours des deux stages effectués au sein de votre pôle, j'ai pu apprécier votre expérience et la rigueur de votre exercice médical. Surtout, c'est vos enseignements qui m'ont décidée à faire de l'intérêt que j'avais pour l'addictologie mon avenir. Je tiens à vous remercier pour votre accueil. Je souhaite vous exprimer tout mon respect, mon admiration, et ma gratitude.

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b>	10
<b>2. COGNITION ET TROUBLE BIPOLAIRE</b>	12
<b>2.1 Cognitions</b>	12
<b>2.1.1 Définition des fonctions cognitives</b>	12
<b>2.1.2 Méthodes d'identification et d'évaluation des fonctions cognitives</b>	12
2.1.2.1 Hétéroévaluation neurocognitive	12
2.1.2.2 Imagerie Cérébrale	13
<b>2.2 Cognition dans les troubles bipolaires</b>	14
<b>2.2.1 Physiopathologie du trouble bipolaire et des troubles cognitifs</b>	14
<b>2.2.2 Etudes de neuro-imagerie dans les troubles bipolaires</b>	15
<b>2.2.3 Profil cognitif initial et évolutif dans les troubles bipolaires</b>	16
<b>2.2.4 Profils cognitifs et caractéristiques des troubles bipolaires</b>	19
2.2.4.1 Troubles cognitifs et âge de déclaration des troubles bipolaires	19
2.2.4.2 Troubles cognitifs et sévérité des troubles bipolaires	19
2.2.4.3 Troubles cognitifs et polarité des épisodes thymiques des troubles bipolaires	23
<b>2.3 Cognition et comorbidités psychiatriques associées aux troubles bipolaires</b>	26
<b>2.4 Retentissement des perturbations cognitives sur la qualité de vie</b>	27
<b>3. COGNITION ET THYMOREGULATEURS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES</b>	30
<b>3.1 Physiopathologie des thymorégulateurs</b>	30
<b>3.2 Effets neuroprotecteurs des thymorégulateurs dans les troubles bipolaires</b>	32
<b>3.2.1 Fonctions cognitives protégées</b>	32
3.2.1.1 Lamotrigine	32
3.2.1.2 Lithium	34
<b>3.2.2 Sous-populations de patients souffrant de trouble bipolaire susceptibles de présenter une amélioration des performances cognitives sous traitement</b>	37
3.2.2.1 Sous-populations de patients susceptibles de présenter une amélioration des performances cognitives sous lithium	37
3.2.2.2 Sous-populations de patients susceptibles de présenter une amélioration des performances cognitives sous un traitement thymorégulateur	38
<b>3.3 Effets neurotoxiques des thymorégulateurs dans les troubles bipolaires</b>	38
<b>3.3.1 Fonctions cognitives altérées</b>	38
3.3.1.1 Anticonvulsivants	39
1 Valproate et carbamazépine	39
2 Autres anticonvulsivants	41
3.3.1.2 Lithium	42

<b>3.3.2 Caractéristiques des patients souffrant de trouble bipolaire et à risque de présenter des effets cognitifs délétères sous traitement</b>	48
3.3.2.1 Caractéristiques psychotiques	48
3.3.2.2 Episodes antérieurs	51
3.3.2.3 Durée de la maladie	51
3.3.2.4 Caractéristiques à risque d'effets cognitifs délétères : conclusion	52
<b>3.4 Cognition et co-médications associées aux thymorégulateurs dans les troubles bipolaires</b>	52
<b>3.4.1 Antipsychotiques</b>	52
3.4.1.1 Antipsychotiques de seconde génération et antipsychotiques de première génération	52
3.4.1.2 Quétiapine	53
3.4.1.3 Risperidone	53
3.4.1.4 Olanzapine	54
3.4.1.5 Cognition et antipsychotiques : conclusion	54
<b>3.4.2 Antidépresseurs</b>	54
<b>3.4.3 Benzodiazépines</b>	56
<b>3.4.4 Cognition et co-médications : conclusion</b>	57
<b>4. CONCLUSION</b>	58
<b>4.1 Rappel des résultats</b>	58
<b>4.2 Limites</b>	59
<b>4.3 Perspectives</b>	60
<b>5. BIBLIOGRAPHIE</b>	61

## 1. INTRODUCTION

Les altérations cognitives sont majoritairement responsables du handicap dans les troubles bipolaires (1,2).

Partant de ce constat, les études se sont penchées sur le profil cognitif des patients présentant un trouble bipolaire. Existe-t-il des altérations cognitives inhérentes au trouble bipolaire qui s'expliqueraient par la physiopathologie de la maladie ? Il semblerait que différents profils cognitifs soient identifiés plutôt qu'un profil unique, bien que l'altération des fonctions exécutives et de la mémoire verbale soient fréquemment retrouvée dans les études. Les fonctions atteintes semblent dépendre des caractéristiques du trouble (polarité prédominante du trouble etc..) et l'atteinte serait évolutive dans le temps (3).

Les traitements médicamenteux employés pourraient jouer également sur les perturbations neurocognitives liées à la maladie et la question de leur implication dans les troubles cognitifs est une question qui devrait être de plus en plus préoccupante dans les années à venir. Ainsi, la pharmacothérapie devrait être choisie pour avoir les effets indésirables neurocognitifs les plus faibles ou en fonction du profil cognitif du patient (4).

Le traitement pharmacologique des troubles bipolaires repose sur les thymorégulateurs, sels de lithium et anticonvulsivants (acide valproïque, carbamazépine et lamotrigine). Ces médicaments, notamment les anticonvulsivants, sont suspectés d'altérer les fonctions cognitives. Mais les recherches sur les effets neurocognitifs de ces agents antiépileptiques n'ont été menées que chez des sujets témoins ou des patients souffrant d'épilepsie. De même, les effets neurocognitifs du lithium sont sujets à controverse. Ce médicament, utilisé depuis longtemps en psychiatrie pour le traitement des troubles de l'humeur, pourrait jouer un rôle dans la prévention de la démence (5).

L'impact neurocognitif des thymorégulateurs est très variable d'une étude à l'autre. La nature des études, la méthodologie de l'essai et la population étudiée prennent évidemment part à cette variabilité. L'imagerie cérébrale structurale et fonctionnelle constitue un nouvel angle d'approche des fonctions cognitives et des effets neurocognitifs des traitements qu'il est important de prendre en compte. Enfin, une dernière question est de savoir si les mécanismes neurobiologiques de ces agents thymorégulateurs expliquent leurs effets protecteurs, ou à l'inverse, toxiques, sur les cognitions.

Dans ce travail, nous nous proposons d'identifier précisément les effets neurocognitifs des sels de lithium, de l'acide valproïque, de la carbamazépine et de la lamotrigine dans les troubles bipolaires. Pour cela, il a d'abord fallu nous centrer sur les fonctions cognitives en elles mêmes, les répertorier, comprendre ce qu'elles reflètent, et comprendre les tests permettant de les évaluer.

Ensuite, nous nous sommes intéressés au fonctionnement cognitif étudié chez des patients souffrant de trouble bipolaire, nous avons cherché à savoir si ce fonctionnement présentait des altérations, sur

quelles fonctions cognitives ces altérations portaient, et si elles étaient évolutives et selon quels critères de la maladie.

Enfin, nous abordons la neuropharmacologie des thymorégulateurs. Nous avons regardé leur effet clinique sur les cognitions et son mécanisme biologique. Nous avons comparé le profil neuroprotecteur de certains thymorégulateurs et les perturbations neurocognitives qui leur sont associées. Nous avons élargi nos recherches aux cofacteurs pouvant influencer les performances cognitives, en particulier les comorbidités et les comédications associées aux troubles bipolaires.

Nous terminerons par la discussion des biais inhérents à ce travail de revue de la littérature avant d'en proposer une synthèse et d'évoquer des pistes de prise en charge des altérations cognitives.

## 2. COGNITION ET TROUBLE BIPOLAIRE

### 2.1 Cognitions

#### 2.1.1 Définition des fonctions cognitives

Les fonctions cognitives sont les activités mentales par lesquelles nous élaborons une représentation de notre monde et de nous même. Elles nous permettent de nous adapter aux situations auxquelles nous sommes confrontés. Il existe plusieurs fonctions cognitives reconnues :

➤ Le langage, oral et écrit, dont l'expression et la compréhension peuvent être dissociées dans leurs atteintes.

➤ L'attention et la vitesse de traitement des informations.

➤ La mémoire :

- A court terme, et de travail, lorsque l'information stockée à court terme est travaillée pour être restituée : capacités de stockages limitées.

- A long terme. La mémoire à long terme se subdivise en mémoire déclarative, elle même subdivisée en mémoire épisodique (les souvenirs) et sémantique (les connaissances et concepts), et en le Système de Représentation Perceptive (forme/structure des objets) : capacités de stockage illimitées.

- Mémoire verbale et mémoire visuelle représentent les deux éléments d'une subdivision également couramment utilisée.

➤ Les fonctions exécutives permettent l'adaptation de notre réponse à l'information reçue : planification, flexibilité mentale et inhibition.

➤ Les cognitions sociales conditionnent nos interactions avec autrui, via la reconnaissance des émotions faciales, la théorie de l'esprit et le style attributionnel, qui regroupent la tendance du sujet à penser pour autrui/ à déterminer les causes d'un évènement.

La métacognition est la connaissance/conscience de nos propres capacités cognitives.

#### 2.1.2 Méthodes d'identification et d'évaluation des fonctions cognitives

##### 2.1.2.1 Hétéro-évaluation neurocognitive

Il existe une multitude de tests psychométriques qui permettent une évaluation globale et spécifique des fonctions cognitives. Une à plusieurs fonctions est évaluée par test. Aucun test n'est spécifique au trouble bipolaire. Ainsi, la *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS) est l'une des batteries les plus complètes puisqu'elle évalue six domaines cognitifs, et malgré son nom, est applicable à la schizophrénie comme aux troubles bipolaires. Parmi les tests les plus courants :

➤ Le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) évalue via un jeu de cartes la flexibilité mentale et l'inhibition;

➤ La *Weschler Adult Intelligence Scale* (WAIS) évalue, entre autres, via une série de codes et de

symboles, la vitesse de traitement des informations;

- Le *Trail Making Test*, la flexibilité;
- Le Test de Stroop, l'inhibition;
- La figure de Rey, la mémoire, etc.

Ces tests (WCST, WAIS, *Trail Making Test*, test de Stroop, figure de Rey) ainsi qu'un test de cognition sociale, le *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET), sont utilisés par Sabater *et al* en 2016 afin de comparer les effets neurocognitifs du lithium et des anticonvulsivants chez des patients présentant un trouble bipolaire stabilisé (6).

Une évaluation fiable, pertinente et reproductible des cognitions nécessite une standardisation des tests afin de permettre une comparaison, notamment avec des sujets de référence, et de déterminer les tâches cognitives les plus appropriées à l'évaluation du fonctionnement cognitif dans le trouble bipolaire. Ainsi, l'objectif de la revue de la littérature effectuée par *l'International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition* (ISBD-BANC) était de proposer une batterie préliminaire de tests cognitifs standardisés à utiliser dans les troubles bipolaires et de déterminer si le *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery* (MCBB), batterie de tests utilisée dans la schizophrénie, était appropriée dans les troubles bipolaires (7). La revue s'est portée sur les tests cognitifs montrant la plus grande magnitude d'altérations cognitives, en incluant les méta-analyses qui évaluaient le fonctionnement cognitif de patients présentant un trouble bipolaire et le comparaient avec celui de témoins sains et les études qui s'étaient intéressées au chevauchement des troubles cognitifs entre patients atteints de trouble bipolaire et de schizophrénie. Ainsi, le MCBB, mais aussi le *California Verbal Learning Test*, test complexe d'apprentissage verbal, et les tests des fonctions exécutives (*Trail Making* et test de Stroop) seraient un bon point de départ pour une évaluation standardisée des déficits cognitifs dans les troubles bipolaires.

### **2.1.2.2 Imagerie Cérébrale**

La neuroimagerie structurale et fonctionnelle est, via les liens qui peuvent être faits entre structures et fonctions cérébrales, un outil d'évaluation neurocognitive essentiel. Hafeman *et al* se sont ainsi intéressés à l'impact neuro-fonctionnel de la médication dans le trouble bipolaire à travers 74 études de d'imagerie par résonance magnétique structurale (sMRI), 46 études de d'IRM fonctionnelle (fMRI) et 15 études d'imagerie par tenseurs de diffusion (DTI) (8). Les auteurs se sont particulièrement intéressés au sein de l'imagerie fonctionnelle au *Blood Oxygen Level Dependant signal* (BOLD signal), qui a permis à Hafeman et son équipe de rapporter des données sur l'activité neuro-fonctionnelle de patients souffrant de trouble bipolaire traités. Nous reviendrons sur cette étude en *infra*.

## 2.2 Cognition dans les troubles bipolaires

### 2.2.1 Physiopathologie du trouble bipolaire et des troubles cognitifs

Au niveau cellulaire, la physiopathologie du trouble bipolaire passerait par une augmentation des concentrations intracellulaires de sodium et calcium résultant d'une altération de la pompe Na/K-ATPase (9). Au niveau neuronal, il résulte de cette concentration intracellulaire accrue en ions positifs, une augmentation de l'excitabilité du neurone et la modulation de la libération des neuromédiateurs excitateurs tels que le glutamate et la dopamine. Il y aurait également une diminution du niveau plasmatique du neuromédiateur inhibiteur GABA. Il serait ainsi obtenu une augmentation des neurotransmissions excitatrices et une diminution des neurotransmissions inhibitrices.

La neurotoxicité des épisodes thymiques inhérents aux troubles bipolaires est aujourd'hui reconnue (1). Chaque épisode entraîne un stress oxydatif responsable de dégâts sur l'ADN et une diminution de transcription d'un facteur neurotrophique, le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Il en résulterait une atrophie neuronale, en partie responsable des troubles cognitifs observés chez les patients présentant un trouble bipolaire. Les troubles de l'humeur évolués seraient ainsi associés à une altération de la résilience cellulaire et de la plasticité cérébrale, à l'origine d'un dysfonctionnement psychosocial retrouvé chez ces patients.

Une part croissante d'études suggère une association entre neuro-inflammation et dysfonctionnement cognitif dans les troubles bipolaires, à l'instar de la schizophrénie et de certains troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer. Certaines études post-mortem ont retrouvé un taux élevé de marqueurs d'activation de la microglie au niveau du cortex frontal de patients souffrant d'un trouble bipolaire suggérant que la microglie, tissu macrophagique du parenchyme cérébral, joue un rôle dans la physiopathologie du trouble bipolaire (10). Rolstad et son équipe ont publié en 2015 une étude dont l'hypothèse de départ stipulait une association négative entre taux élevé de marqueurs inflammatoires du liquide cébrospinal et fonctions exécutives dans le trouble bipolaire (11). Ils ont évalué l'association entre cinq domaines cognitifs et les marqueurs neuro-inflammatoires, en prenant en compte le type de trouble bipolaire et les traitements, chez des patients euthymiques. Ils ont ensuite répété ces modèles de régression chez des sujets témoins appariés aux patients sur l'âge et le sexe. Leur hypothèse s'est révélée correcte.

➤ Les taux cérébrospinaux de tous les marqueurs inflammatoires (YKL-40, TIMP1, MCP-1, sCD14) étaient significativement plus élevés chez les patients.

➤ Les performances cognitives (fonctions exécutives, fonctions verbales, fonctions visuospatiales, attention/vitesse de traitement) étaient significativement plus faibles chez les patients.

➤ Les marqueurs inflammatoires, après ajustement sur les covariables, contribuaient à 42,8% dans l'altération des fonctions exécutives chez les patients souffrant de trouble bipolaire.

Des marqueurs, seul le marqueur microglial YKL-40 était individuellement et significativement associé aux performances des fonctions exécutives avec une taille d'effet importante. L'attention et la

vitesse de traitement étaient également significativement liées à un taux élevé de marqueurs sans qu'aucun marqueur ne soit individuellement associé à cette perturbation. Les résultats n'ont pu être répliqués chez les sujets témoins suggérant que les marqueurs neuro-inflammatoires ont un rôle physiopathologique dans l'altération des fonctions exécutives chez les patients présentant un trouble bipolaire.

Dans leur méta-analyse, Bora *et al* s'appuyaient notamment sur les travaux de Frangou *et al* qui ont comparé des tests psychométriques correspondant à différentes aires cérébrales chez des patients souffrant de trouble bipolaire et des sujets témoins, et ainsi en déduire les circuits neuronaux préférentiellement altérés dans la maladie. Ils suggèrent que des anomalies du cortex préfrontal ventral et du gyrus cingulaire antérieur, structures anatomiques associées aux fonctions exécutives telles que l'inhibition de la réponse, pourraient avoir un rôle étiologique dans le trouble bipolaire (3). De même, des altérations du cortex préfrontal dorsal, structure associée à la flexibilité mentale, seraient constitutives de l'endophénotype du trouble bipolaire. Un autre trait endophénotypique répandu dans le trouble bipolaire serait un déficit de mémoire verbale, marqueur d'un dysfonctionnement frontotemporal et frontolimbique.

### **2.2.2. Etudes de neuro-imagerie dans les troubles bipolaires**

D'après l'étude de Hafeman *et al*, le résultat le plus probant en terme d'imagerie structurelle est l'association d'un traitement par lithium à une augmentation du volume de matière grise dans les aires impliquées dans les émotions (amygdale, hippocampe, gyrus cingulaire antérieur), alors qu'un traitement par anticonvulsivant ne l'était pas (8). Peu d'associations significatives sont ressorties de l'imagerie fonctionnelle, l'interprétation des résultats étant limitée par la petite taille des échantillons «traités» vs «non traités». Des effets significatifs du traitement médicamenteux étaient plus fréquemment observés dans les études prospectives s'intéressant au BOLD signal, les effets tendant vers la normalisation, c'est à dire que l'activité neurofonctionnelle des patients souffrant de trouble bipolaire traités s'approchait de celle des sujets témoins.

Ng *et al* ont effectué une revue de la littérature de 1990 à 2008 répertoriant les études extraites du *National center for Biotechnology intervention* (NCBI) traitant des anomalies en neuro-imagerie anatomique, fonctionnelle et au niveau de la voie glutamatergique identifiées dans les troubles bipolaires (12). Les variations neuro-anatomo-fonctionnelles les plus importantes identifiées entre sujets présentant un trouble bipolaire et sujet témoin se situaient au niveau du thalamus et de l'hippocampe. De leur synthèse ressortait:

➤ Une tendance à l'absence de variation volumique hippocampique une fois le biais de la chimiothérapie pris en compte (15 études réalisées entre 1992 et 2007 ne retrouvaient pas de différence significative en terme de structure/volume hippocampique entre patients et témoins alors que 5 études réalisées entre 1992 et 2008 retrouvaient une diminution du volume hippocampique chez les patients et 4 études menées de 2004-2008 une augmentation).

➤ Une activation anormale de la voie limbo-thalamo-corticale. Les auteurs ne pouvaient interpréter clairement ce résultat, certaines études expliquant l'hypermétabolisme retrouvé comme un «effort» d'activation nécessaire aux patients pour parvenir aux mêmes performances mnésiques et cognitivo-sociales que les témoins face à des stimuli émotionnels et d'autres l'expliquant par une réelle meilleure capacité mnésique de base.

➤ Une dysactivité des récepteurs glutamatergiques au niveau de la région hippocampique et thalamique et une activation anormale de la neurotransmission glutamatergique, résultant d'un polymorphisme génétique au sein des récepteurs et/ou des transporteurs du glutamate exprimé au sein de ces régions et/ou une dysrégulation du cycle de dégradation du glutamate Glu/Gln dans les cellules gliales. En parallèle, seraient associées une dysactivité des récepteurs GABAergiques et une inhibition de la neurotransmission GABAergique.

➤ Il n'a pas été retrouvé de lésion neuro-anatomique fixe ni de déficit de la biosynthèse de neurotransmetteurs, mais des anomalies complexes de régulation au sein des voies et circuits neuronaux.

### **2.2.3 Profil cognitif initial et évolutif dans les troubles bipolaires**

Attention, mémoire verbale et fonctions exécutives représenteraient les fonctions cognitives atteintes chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Fluence verbale et mémoire visuelle seraient préservées. Plusieurs études suggèrent qu'un déficit de la mémoire verbale est le facteur le plus fréquemment retrouvé chez les apparentés d'un patient présentant un trouble bipolaire. Ainsi, Bora *et al*, dans leur méta-analyse de 2009, comparaient les performances cognitives de patients souffrant de trouble bipolaire en phase euthymique, ou des apparentés au 1er degré de patients souffrant de trouble bipolaire, avec des sujets témoins, afin de dégager le profil cognitif de base du trouble bipolaire de son évolution et de certains facteurs de confusion tels que la médication. Les auteurs définissaient un endophénotype cognitif du trouble bipolaire par l'altération de la mémoire verbale et de deux fonctions exécutives, l'inhibition et la flexibilité mentale, le trouble de l'inhibition représentant le trait cognitif le plus constitutif de cet endophénotype (3). Les altérations de la vitesse de traitement et de la mémoire visuelle, bien que retrouvées dans l'expression clinique du trouble bipolaire, ne sont pas présentes chez les apparentés et ne semblent ainsi pas être liées à une susceptibilité génétique inhérente au trouble bipolaire.

Sabater *et al* comparaient le profil cognitif de trois groupes de patients souffrant de trouble bipolaire stables euthymiques répartis selon leur traitement (groupe lithium,  $n=29$ , groupe lithium et un ou plusieurs anticonvulsivants,  $n=28$ , groupe un ou plusieurs anticonvulsivants,  $n=16$ ). Les trois groupes étaient comparables et ne présentaient pas de différence significative pour l'âge, le sous type de trouble bipolaire, le nombre antérieur d'épisodes et d'hospitalisations. Un groupe de 25 sujets témoins sains étaient également inclus (6). Les tests cognitifs effectués par l'équipe de Sabater retrouvaient dans les trois groupes de patients euthymiques une altération significative des fonctions

exécutives, notamment de l'inhibition, et des cognitions sociales avec une altération de la reconnaissance des émotions. L'altération de ces fonctions serait donc inhérente au trouble bipolaire quelle que soit la chimiothérapie employée. Les auteurs pointaient d'autres facteurs que la chimiothérapie (la prise de toxiques par exemple) non pris en compte dans leur étude et qui constituaient des biais, pouvant être également responsables de troubles cognitifs dans les troubles bipolaires.

Cette notion d'altération des fonctions cognitives inhérente au trouble était déjà supposée en 2007 par les auteurs d'une étude comparative des fonctions cognitives entre patients souffrant de trouble bipolaire traités par monothérapie et sujets témoins (13). Senturk et son équipe ont comparé les résultats des tests psychométriques d'un groupe de 17 patients souffrant de trouble bipolaire euthymiques et traités par lithium et d'un groupe de 11 patients souffrant de trouble bipolaire euthymiques et traités par valproate et à un groupe de 29 sujets témoins. Ils ont utilisé trois sous-tests de la WCST pour mesurer flexibilité mentale et formation des concepts, la *Weschler Memory Scale* (WMS) pour mesurer la mémoire verbale et trois sous-tests de la WAIS-R pour mesurer mémoire de travail, vitesse de traitement et capacités visuospatiales. Les patients devaient être en rémission clinique traités par l'une ou l'autre de la monothérapie uniquement depuis au moins un mois et l'absence de décompensation était assurée par des scores bas (<10) aux échelles de dépression (HAM-D) et de manie (YMRS). Les groupes étaient similaires concernant le sexe, le niveau d'éducation, la durée et la sévérité de la maladie, mais pas l'âge (les patients traités par lithium étaient significativement plus âgés). La similarité des groupes en termes de niveau cognitif prémorbide était assurée par un des sous-tests de la WAIS-R. Une analyse multi variée de covariance a été appliquée en intégrant ces sept variables «scores» et la covariable «âge». La seule différence significative retrouvée concernait la mémoire verbale évaluée à la WMS dont les performances étaient significativement plus faibles dans les deux groupes de patients par rapport au groupe témoin avec une taille d'effet estimée à 0,17 et un  $p=0,02$ . Il n'y avait pas de différence significative de performances entre les deux groupes de traitement concernant la mémoire verbale, ni d'influence de l'âge sur la WMS. Il n'existait pas de différence significative entre les trois groupes concernant les autres fonctions cognitives. Cela suggérerait que soit l'altération de la mémoire verbale est intrinsèque au trouble bipolaire soit que les deux thymorégulateurs altèrent de la même façon cette fonction cognitive. Les auteurs restent conscients des biais de leur étude (étude transversale sur de petits échantillons).

Une revue de la littérature publiée en 2011 proposait une stadification du trouble bipolaire, comportant un modèle de l'évolution du trouble bipolaire segmenté en quatre stades évolutifs de la maladie selon les symptômes thymiques résiduels hors épisode, le fonctionnement cognitif et le taux de biomarqueurs (14). Le stade 1 serait un stade exempt de trouble cognitif avec un taux élevé de TNF alpha. Les stades 2, 3 et 4 présenteraient un taux bas de BDNF, le stade 3 présentant une détérioration cognitive et fonctionnelle et le stade 4 l'absence d'autonomie. Cependant, il n'existerait de différence significative qu'entre des stades très précoces et tardifs de la maladie concernant les fonctions

cognitives (14). L'intérêt d'une stadification du trouble bipolaire résiderait dans l'identification des individus à haut risque de développer la maladie et dans le bénéfice thérapeutique qu'apporterait une prise en charge très précoce de la maladie. Elle permettrait également de meilleures indications thérapeutiques, les différents stades correspondant à des besoins différents et pouvant répondre aux traitements de manière différenciée.

Les troubles bipolaires sont reconnus comme hétérogènes, et la variabilité des symptômes s'étend aux domaines cognitifs. Cette hétérogénéité du trouble, constatée au quotidien dans l'exercice psychiatrique, est rappelée par *l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* (7). L'ISBD identifie des domaines cognitifs altérés dans les troubles bipolaires similaires à ceux qui le sont dans la schizophrénie mais de manière moins sévère. Elle suggère également des caractéristiques cognitives communes aux troubles bipolaires, notamment un déficit conséquent au *Hayling Sentence Completion Test (HSCT)*, test mesurant les fonctions exécutives et plus précisément l'inhibition). De même, la revue de la littérature effectuée par l'ISBD relève une déficience comparable à celle mesurée chez les patients souffrant de schizophrénie au *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery intradimensional/extra-dimensional set-shifting task (CANTAB IDEd)*, évaluant la flexibilité mentale) et un déficit modéré comparativement aux témoins au test de la Tour de Londres (évaluant la planification). Or, inhibition, flexibilité mentale et planification seraient des manifestations comportementales sous-tendues par des mécanismes biologiques communs et liées au fonctionnement du cortex préfrontal ventral. Celui-ci pourrait donc être dysfonctionnel chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Les membres de l'ISBD déplorent que ces tests (HSCT/CANTAB IDEd/Tour de Londres) soient absents des méta-analyses sur les cognitions dans les troubles bipolaires en raison du faible nombre d'études qui les ont utilisés. Enfin, l'ISBD reprend les résultats de l'étude de Bora *et al* (3) suggérant que les déficits cognitifs observés à la fois chez les patients et leurs apparentés au 1er degré ne souffrant pas de trouble bipolaire reflètent en partie une diathèse d'origine génétique de la maladie.

L'équipe de Martinez-Aran (1) retrouvait une sous performance chez trois groupes de patients présentant un trouble bipolaire (euthymiques, en phase dépressive, maniaque ou hypomaniaque) comparativement au groupe témoin pour ces mêmes domaines cognitifs (fonctions exécutives et mémoire verbale). Nous reviendrons à cette étude au paragraphe suivant.

En résumé, les troubles bipolaires seraient associés à des perturbations cognitives qui s'aggravaient au fil de l'évolution de la maladie, résultant probablement à la fois de processus neuro-développementaux et neurodégénératifs, dans les domaines de l'attention, de la mémoire verbale et des fonctions exécutives.

## **2.2.4 Profils cognitifs et caractéristiques des troubles bipolaires**

### **2.2.4.1 Troubles cognitifs et âge de déclaration du trouble bipolaire**

L'association entre âge de déclaration du trouble bipolaire et troubles cognitifs est controversée dans la littérature scientifique. La méta-analyse de Bora *et al* (3) présentée précédemment montre des altérations cognitives plus marquées dans le trouble bipolaire d'apparition précoce : un âge jeune d'entrée dans la maladie était associé à un déficit de mémoire verbale et un ralentissement psychomoteur plus important (analyses en méta-régression, *Verbal Learning* : SE=0,02, p=0,027, 15 études ; *Trail Making Test-A* : SE=0,02, p=0,0014, 14 études).

A l'inverse, une étude menée chez des patients âgés présentant un trouble bipolaire retrouvait de moins bonnes performances cognitives chez les patients dont le trouble avait débuté plus tardivement (15). Elle avait inclus deux groupes de patients âgés de plus de 60 ans, distingués en fonction de l'âge d'entrée dans la maladie qui était inférieur ou supérieur à 40 ans, ainsi qu'un groupe témoin. Comparé au groupe témoin, le groupe caractérisé par un âge de début précoce avait de moins bonnes performances uniquement dans les domaines de la mémoire verbale et des fonctions exécutives, tandis que le groupe d'âge de début tardif montrait des perturbations plus sévères dans tous les domaines. L'étude concluait à une altération probablement plus sévère des fonctions cognitives chez les patients âgés entrés tardivement dans la maladie bipolaire. Les groupes n'étaient pas significativement différents concernant les facteurs de confusion classiques (médication, nombre d'hospitalisations..). Les auteurs soulignaient l'importance des facteurs neurodégénératifs liés à l'âge (déclin cognitif inhérent à l'âge) qui ont pu interférer dans le processus cognitif chez les patients ayant développé tardivement un trouble bipolaire, ce qui pourrait expliquer l'étendue des domaines cognitifs atteints dans ce groupe, ainsi que la petite taille de leurs échantillons de patients (20 patients dans chaque groupe). L'âge d'entrée dans le trouble bipolaire pourrait expliquer l'hétérogénéité retrouvée chez des patients âgés souffrant d'un trouble bipolaire. Martínez-Arán *et al* ne retrouvaient pas d'association significative entre âge de déclaration du trouble bipolaire et troubles cognitifs (1).

### **2.2.4.2 Troubles cognitifs et sévérité des troubles bipolaires**

L'observation clinique laisserait supposer que la sévérité des altérations cognitives pourrait dépendre de la sévérité et du nombre des épisodes traversés par les patients. En 2004, une étude menée par Martínez-Arán *et al* s'intéressait aux liens entre caractéristiques du trouble bipolaire et altérations cognitives dans un groupe de 40 patients euthymiques, sous traitement médicamenteux, recrutés par le *Disorders Program at Hospital Clínic* de Barcelone et un groupe de 30 sujets témoins (1). Les critères d'exclusion étaient essentiellement représentés par un abus de substances et des antécédents neurologiques. L'équipe s'était focalisée sur les fonctions cognitives réputées déficitaires dans les troubles bipolaires : attention, mémoire verbale et fonctions exécutives, évaluées par des tests psychométriques fréquemment utilisés (test de Stroop, WAIS, TMT, CVLT, WCST et *Controlled*

*Oral Word Association Test*). Les performances aux tâches de mémoire verbale étaient significativement associées au nombre d'épisodes maniaques et au nombre d'hospitalisations. L'altération des fonctions exécutives était significativement corrélée à la durée de la maladie. Les symptômes psychotiques retrouvés dans l'histoire de la maladie étaient significativement associés à des perturbations plus importantes de la mémoire verbale avec de moins bons résultats à la CVLT. Ainsi, la moyenne des performances à la tâche des apprentissages de la CVLT était de 43,0 (écart type ET 11,6) chez les patients ayant des antécédents de symptômes psychotiques comparée à une moyenne de 52,5 (ET 11,8) chez les patients sans antécédents de symptômes psychotiques. Les moyennes des performances à deux autres tâches de la CVLT, le rappel libre et le rappel indicé, étaient également plus faibles chez les patients ayant des antécédents de symptômes psychotiques (rappel libre :  $8,9 \pm 3,6$  versus  $11,9 \pm 3,7$ ; rappel indicé :  $9,7 \pm 3,1$  versus  $12,4 \pm 2,9$ ).

En 2016, Cullen *et al* ont publié une revue de la littérature s'intéressant à la prévalence des troubles cognitifs dans les troubles bipolaires et aux facteurs qui leur sont associés (16). La population incluse concernait les sujets présentant un trouble bipolaire et euthymiques. Les prévalences retrouvées concernant les troubles cognitifs étaient (seuil du déficit cognitif fixé au 5ème percentile) : entre 5,3 et 57,7% pour les troubles des fonctions exécutives; entre 9,6 et 51,9% pour les troubles de l'attention et de la mémoire de travail; entre 23,3 et 44,2% pour les troubles de la vitesse de traitement et du temps de réaction; entre 8,2 et 42,1% pour les troubles de la mémoire verbale; entre 11,5 et 32,9% pour les troubles de la mémoire visuelle. La synthèse des articles retrouvait une association positive significative entre déficit cognitif et certaines caractéristiques du trouble : durée de la maladie, nombre d'épisodes maniaques, symptômes thymiques résiduels, nombre d'hospitalisations. La majorité des articles ne retrouvaient pas d'association significative entre caractéristiques psychotiques des épisodes thymiques et déficit cognitif. La majorité des articles ne retrouvaient pas d'association significative entre caractéristiques psychotiques des épisodes thymiques et déficit cognitif. Les caractéristiques sociodémographiques telles que l'environnement socio-économique et les capacités cognitives pré-morbides étaient souvent considérées comme des facteurs d'ajustement entre les groupes et étaient peu analysées séparément.

Tableau 1. Variables associées à un déficit cognitif

Auteur, année	Education↓	Age début↓	Durée maladie↑	Nombre hospitalisations↑	Nombre manies↑	Nombre dépressions↑	Symptômes psychotiques	Traitement thymorégulateur	Traitement antipsychotique	Substance /Alcool
Altshuler 2004		x	x	x	x	x	x	x		x
Arslan 2014	x									
Barrera 2013		x	x	x	x	x	x			
Cavanagh 2002			xx	x	xx	x				
Cheung 2013	x	x	xx	xx	xx	x	x			
Daban 2012	x									
Doganavsargil -Baysal 2013										
Elshahawi 2011		xx	xx							
Ferrier 1999										
Frangou 2005		x	xx				x	x		x
Goswami 2009	xx									
Ibrahim 2009		x	x							
Jamrozinski 2009		x	xx		x	xx	x	xx		
Juselius 2009			xx	xx	xx		xx			
Kieseppä 2005			x				x	x		
Lopera-Vasquez 2011										
Lopez-Jaramillo 2010		x	x		xx	xx			x	
Martino 2008								xx		
Martino 2011a	x			x	xx	x		x	x	

Martino 2011b			x	x	x	x	x	x	x	
Martino 2011c	xx					x				
Martino 2014	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Mur 2007		x	x	x	x			x		
Normal 2010		x	x					x	xx	
Osher 2011								x	x	
Pirkola 2005	xx									
Sanchez-Morla 2009	x		x	x	x	x	x			
Sparding 2015							x	x		

Source: Cullen *et al*, *Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review*, 2016 (16)

Légende :

Une case vide signifie que l'association avec la variable est non analysée/non mesurée

x : Variable associée à un déficit cognitif : association non significative

xx : Variable associée à un déficit cognitif : association significative

Education ↓: Un plus faible niveau d'éducation ; Age déclaration ↓ : Un âge plus précoce de déclaration du trouble bipolaire ; Durée maladie ↑ : Une durée plus longue de la maladie bipolaire ; Nombre hospitalisations/manies/dépressions ↑: Un nombre plus important d'hospitalisations/d'épisodes maniaques/d'épisodes dépressifs ; Substance/Alcool : Consommation de substances et/ou d'alcool

### 2.2.4.3 Troubles cognitifs et polarité des épisodes thymiques des troubles bipolaires

Les symptômes thymiques, selon leur polarité dépressive ou maniaque, seraient-ils plus ou moins délétères pour le fonctionnement cognitif de l'individu présentant un trouble bipolaire ? La revue de Cullen *et al* (16) présentée au paragraphe précédent retrouvait une association positive entre l'altération cognitive et le nombre d'épisodes maniaques dans cinq études sur douze s'y étant intéressées, tandis qu'une association positive avec le nombre d'épisodes dépressifs n'était identifiée que par deux études sur onze.

Martinez-Aran *et al* se sont précisément intéressés au lien entre troubles cognitifs et polarité des épisodes thymiques (2). La population incluse était constituée de trois groupes de patients : patients en phase dépressive (n=30), patients en phase maniaque (n=34), patients en phase euthymique (n=44), et un groupe de témoins (n=40). Les critères du DSM-IV et les échelles de Hamilton et de Young étaient utilisés pour définir le trouble bipolaire et la polarité de l'épisode actuel, respectivement. Les tests utilisés et les fonctions cognitives évaluées étaient les mêmes que dans l'article précédent, avec en sus une évaluation de la mémoire visuelle. Une analyse en multivariance (MANOVA) était utilisée pour comparer les performances neuropsychologiques entre les quatre groupes suivie d'un test post hoc de Tukey quand un effet significatif était retrouvé ( $p$  significatif  $<0,05$ ). Les trois groupes de patients avaient de significativement moins bonnes performances que le groupe témoin dans les domaines de la mémoire verbale et des fonctions exécutives. Les groupes « dépression » et « euthymie » avaient des altérations significativement plus importantes que les témoins concernant l'attention (*Trail Making Test-A*,  $p=0,009$ ), à la différence du groupe « manie ». Seuls les groupes en phase d'acutisation (dépressive ou maniaque) avaient des performances significativement altérées comparativement aux témoins concernant la mémoire non verbale et les systèmes de reconnaissance (évalués par les sous-tests *reproduction visuelle* et *mémoire logique* de la *Wechsler Memory Scale-Revised*). En phase euthymique, il n'était pas montré de différence significative avec le groupe témoin pour ces tests. Ces résultats sont illustrés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Performances neuropsychologiques des trois groupes de patients souffrant d'un épisode dépressif, maniaque, ou en phase d'euthymie et du groupe de témoins sains

Scores (moyenne) / Test	Dépression	Manie	Euthymie	Témoins	MANOVA, <i>p</i>	Test post hoc *
TMT-A	51,2	41,6	44,9	30,1	0,009	D, E < C
WMS-R reproduction visuel, rappel immédiat	55,7	59	59,6	66,2	<0,02	D < C
WMS-R reproduction visuel, rappel différé	51,2	54	57,3	65,1	0,001	D, M < C
WMS-R mémoire logique, rappel immédiat	49	50,1	51,3	59,3	0,004	D, M < C
WMS-R mémoire logique, rappel différé	44,6	45,4	47,5	55,8	0,001	D, M < C

Source : Martinez-Aran *et al*, *Cognitive Function Across Manic or Hypomanic (M), Depressed (D), and Euthymic States(E) in Bipolar Disorder*, 2004 (2). C = Control

Légende:

TMT-A: *Trail Making Test A*

WMS-R: *Wechsler Memory Scale-Revised*

\* *p* significatif < 0,05

Les auteurs suggéraient ainsi l'altération de processus mémoriels complexes chez les patients en rémission. Seule la polarité maniaque était significativement associée à un dysfonctionnement cognitif concernant la mémoire verbale, représentée essentiellement par le *California Verbal Learning Test*. La polarité dépressive n'a pas été significativement associée à un dysfonctionnement cognitif. Ces résultats sont illustrés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Association entre polarité des épisodes thymiques et performances neuropsychologiques à la *California Verbal Learning Test*

Coefficient de corrélation de Pearson r	Episodes maniaques	Episodes dépressifs
CVLT, rappel immédiat libre	-0,22*	-0,07
CVLT, rappel immédiat indicé	-0,24*	0,00
CVLT, rappel différé libre	-0,26**	-0,09
CVLT, rappel différé indicé	-0,27**	-0,03

Source: Martinez-Aran *et al*, *Cognitive Function across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder*, 2004 (2)

Légende:

CVLT: California Verbal Learning Test

\*  $p$  significatif < 0,05

\*\*  $p$  significatif < 0,01

La polarité maniaque semble donc délétère pour le fonctionnement cognitif. Un effet neurotoxique de l'état maniaque pourrait s'expliquer par l'hyper-cortisolémie associée à cet état clinique. Certaines études citées par Martinez-Aran *et al* (2) relient le dysfonctionnement de la mémoire aux symptômes dépressifs résiduels (Martinez-Aran se référant à une étude de Clark *et al*, 2002), mais ces études, selon Martinez-Aran *et al*, comportaient de nombreux biais avec une non représentativité des échantillons notamment. L'étude de Martinez-Aran *et al* associait également tentatives de suicide et altérations de la mémoire verbale : le coefficient de corrélation de Pearson ( $r$ ) montrait une association significative entre déficit à la CVLT et nombre de tentatives de suicides :  $-0,15 < r < -0,33$  selon les subtests de la CVLT, avec  $p$  significatif :  $0,01 < p < 0,05$ .

L'ISBD a rapporté cinq études comparant le choix décisionnel affectif de patients présentant un trouble bipolaire en phase maniaque et en phase dépressive à des sujets témoins (7). Le test utilisé était le *Cambridge Gamble Test* (CGT) qui évalue la capacité du patient à estimer ses chances de gains à un jeu de pari. Toutes ces études ont montré que les patients, quelle que soit la polarité de l'épisode actuel, possédaient une capacité d'estimation du risque déficiente. Ils augmentaient leurs gains plus lentement que les témoins, alors que les chances de gagner devenaient plus favorables. Quel que soit l'état thymique du patient, la fonction de prise de décision était atteinte.

Ainsi, la majorité des études évoquées précédemment montrent que recouvrer un état euthymique après un épisode ne résout pas l'ensemble des troubles cognitifs. En résumé, les perturbations cognitives tendraient à augmenter avec : la durée de la maladie, le nombre d'hospitalisations, le nombre d'épisodes maniaques, les symptômes psychotiques.

### 2.3 Cognition et comorbidités psychiatriques associées au trouble bipolaire

Un même patient présente souvent plusieurs pathologies psychiatriques intriquées et il est parfois difficile de distinguer les symptômes des différents troubles comme nous l'impose l'approche catégorielle des pathologies psychiatriques. La prévalence vie entière des comorbidités chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 est supérieure à 50% (17). Les troubles bipolaires ont pour comorbidités fréquentes les troubles anxieux et les troubles liés à l'usage de substances, ainsi que le trouble déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H).

L'impact isolé d'une comorbidité anxieuse sur le fonctionnement cognitif de patients souffrant de trouble bipolaire n'est pas connu. Cependant, cette comorbidité serait un facteur de mauvais pronostic dans le trouble bipolaire (18). Les troubles anxieux seraient associés à la sévérité du trouble bipolaire et pourraient être par ce biais impliqués dans le dysfonctionnement cognitif. Parmi les pathologies psychiatriques de l'Axe 1 du DSM IV, le trouble bipolaire est associé à la prévalence vie entière la plus élevée (presque 50%) de troubles liés à l'usage de substances (19). Dans une revue de la littérature, Balanza-Martinez *et al* se sont intéressés aux liens entre substances et cognitions, chez ces patients (19). Ils pointent d'emblée leur difficulté à étudier ces liens : dans beaucoup d'études neuropsychologiques comparatives menées dans des groupes de patients souffrant de trouble bipolaire, les troubles liés à l'usage de substances sont des facteurs d'exclusion car justement considérés comme des facteurs de confusion. Quelques études sur l'alcool existent cependant telles que l'étude de Levy *et al* publiée en 2008 (20). Levy et son équipe ont comparé trois groupes de patients présentant un trouble bipolaire : un groupe réunissant les critères DSM-IV de dépendance à l'alcool dans les six derniers mois, un groupe réunissant les critères de dépendance à l'alcool en rémission (abstinence depuis au moins 12 mois) et un groupe de patients sans trouble lié à l'usage de substance actuel ou passé, selon les critères de la cinquième version de l'*Addiction Severity Index*. Les deux groupes ayant actuellement ou ayant eu par le passé une dépendance à l'alcool présentaient des altérations significatives des fonctions exécutives (WCST et test de Stroop) comparé au groupe témoin. Le groupe avec la comorbidité alcool actuelle présentait également une altération significative de la mémoire verbale et visuelle (CVLT et figure de Rey) par rapport au groupe témoin. Le groupe avec la comorbidité alcool en rémission présentait des capacités cognitives globales (mesurées par les estimations du Quotient Intellectuel utilisant l'échelle de Wechsler) plus faibles que le groupe témoin (différence moyenne de 10,88, ET de 4,70,  $p < 0,01$ ) mais aussi plus faibles que le groupe comorbidité alcool active (différence moyenne de 11,49, ET de 3,99,  $p < 0,006$ ). Un possible facteur de confusion est à noter ; il existait un handicap plus important dans les deux groupes ayant actuellement ou ayant eu par le passé une dépendance à l'alcool versus le groupe témoin. Cependant, ce facteur pourrait être la conséquence du dysfonctionnement cognitif lui-même associé à la comorbidité alcool, actuelle ou en rémission. A noter également que ces deux groupes contenaient également des patients avec des abus (actifs ou passés, retrouvés à l'inclusion à l'*Addiction Severity Index* 5) d'autres substances

(marijuana...). L'étude de Levy *et al* soulignerait donc que le double diagnostic de dépendance à l'alcool et de trouble bipolaire aggraverait le déficit cognitif déjà associé aux troubles bipolaires.

Chez l'adolescent et le jeune adulte, il est parfois difficile de distinguer trouble bipolaire et trouble déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) dont les critères diagnostiques sont proches : ainsi, il est parfois délicat de distinguer les critères DSM-IV « distractibilité » et « augmentation de l'activité et de l'énergie » du trouble bipolaire des critères « inattention, a souvent du mal à maintenir son attention au travail ou dans les jeux » et « hyperactivité » du TDA/H. De plus, quand la distinction est faite, les deux troubles sont fréquemment comorbides. Certaines études ne retrouvent pas de différence de performances concernant les fonctions exécutives : Bearden *et al* (21), évaluation des fonctions exécutives via le test de *Delis-Kaplan Executive Function System*, alors que d'autres études retrouvent de moins bonnes performances chez les patients ayant un trouble bipolaire et une comorbidité TDA/H que chez ceux sans comorbidité TDA/H : Pavuluri *et al* (22), après évaluation des fonctions exécutives via différents tests, le *Cogtest Set Shifting*, le *Penn Conditional Exclusion Test*, le *Controlled Oral Word Association Test* et le TMT. Ainsi, la probabilité d'une charge cognitive supplémentaire attribuée à la comorbidité TDA/H reste controversée.

Sachant que la comorbidité anxieuse dans le trouble bipolaire serait associée à un trouble lié à l'usage de l'alcool comorbide (23) et qu'il semblerait y avoir un continuum entre les diagnostics de trouble bipolaire et de TDA/H, il pourrait y avoir un tiers facteur commun ou des facteurs de vulnérabilité communs à ces troubles qui compliquent l'évaluation de la part de dysfonctionnement cognitif attribuable à chacun.

#### **2.4 Retentissement des perturbations cognitives sur la qualité de vie**

La question était de savoir quel était le retentissement des altérations cognitives sur la qualité de vie des patients souffrant de trouble bipolaire afin d'évaluer l'intérêt de faire du déficit cognitif une cible thérapeutique. Il convenait également de se poser la question des variables associées au fonctionnement psycho-social de ces patients. Martinez-Aran et son équipe (1, 2) se sont demandé si le fonctionnement psychosocial était plus perturbé par les troubles cognitifs ou par les symptômes thymiques, les deux n'étant pas totalement indépendants comme nous l'avons vu au paragraphe 2.2.3. Une association significative existait entre fonctionnement psycho-social et état clinique (scores aux échelles de dépression de Hamilton et de manie de Young) et entre fonctionnement psychosocial et mémoire verbale (CVLT). Cependant, le fonctionnement psychosocial s'est retrouvé davantage corrélé aux variables cognitives qu'aux variables cliniques (1) : un faible fonctionnement psychosocial était associé à une moins bonne performance à la *backward digit span* et à la totalité des items de la CVLT concernant les variables cognitives, aussi bien au cours des épisodes thymiques qu'en euthymie alors qu'il n'était associé qu'au nombre total d'épisodes thymiques parmi les variables cliniques évaluées. Les auteurs évaluaient le fonctionnement des patients via la *Global Assessment of Functioning Scale*

(GAF) mais aussi en attribuant aux patients n'ayant pas d'activité professionnelle ou ayant des activités occupationnelles pauvres dans les trois dernières années avant l'évaluation, la qualification « fonctionnement pauvre ». En concordance avec la GAF, les patients ayant un bon fonctionnement étaient significativement plus performants dans les tâches impliquant l'apprentissage et la mémoire verbale (à toutes les mesures de la CVLT,  $p$  était inférieur ou égal à 0,005).

Wingo *et al* ont effectué en 2009 une revue de la littérature sur le retentissement fonctionnel des perturbations cognitives dans les troubles bipolaires (24). Sur 11 des 13 études retenues par les auteurs, il y avait une association significative entre altération des fonctions cognitives et altération du fonctionnement psychosocial après ajustement sur les symptômes thymiques résiduels, les autres variables cliniques et les variables démographiques. Les auteurs regrettaient l'absence de mesure objective du statut fonctionnel qui semblait parfois résulter d'une appréciation subjective (deux études se fondaient sur une autoévaluation des patients aux échelles fonctionnelles) voire n'était parfois aucunement explicitée (trois études affirmaient simplement avoir évalué le fonctionnement social et occupationnel sans préciser les moyens utilisés pour cette évaluation). Le reste des études retenues par les auteurs utilisait des échelles variables : la GAF (7/13 études), *l'Impairment Rating Scale* (IRS), le *Structured and Scale Interview of Maladjustment* (SSIM), la *Social Adjustment Scale* (SAS), la *Multidimensional Scale for Independent Living* (MSIL) et *l'Instrumental Activities of Daily Living* (IADL). Les domaines fonctionnels évalués allaient de l'autonomie générale à la qualité des relations interpersonnelles, en passant par les loisirs et l'entretien du domicile. Dans les études évaluant le fonctionnement psychosocial chez des patients euthymiques, la moyenne des scores à la GAF était de 19% plus basse que la moyenne retrouvée chez les témoins. Concrètement, 55% des sujets souffrant d'un trouble bipolaire seraient sans emploi, et Dickerson *et al*, cités par Huxley *et al*, retrouvaient une association significative entre emploi et fonctionnement cognitif dans le trouble bipolaire (25). Huxley *et al* citent les chiffres de plus de 19% (19-58%) de sujets sans logement indépendant et de moins de 25% (19-23%) de sujets mariés. Les domaines fonctionnels évalués peuvent être plus représentatifs des performances actuelles du patient que de ses capacités fonctionnelles : Wingo *et al* donnent l'exemple d'un patient souffrant de trouble bipolaire avec des symptômes dépressifs résiduels ayant la capacité cognitive de payer ses factures mais le manque de motivation à effectuer cette tâche. Il est nécessaire d'essayer de séparer chaque variable influençant le fonctionnement global du patient et d'utiliser d'avantage des échelles telles que l'IADL qui évaluent les activités de base de la vie courante.

Huxley *et al* énumèrent 12 variables retrouvées à travers la littérature comme étant associées ou prédictives d'un statut fonctionnel altéré chez les sujets souffrant de trouble bipolaire : le sexe masculin, un fonctionnement prémorbide altéré, une déclaration précoce du trouble, un nombre plus important d'hospitalisations, des hospitalisations longues récentes, une morbidité dépressive importante, des caractéristiques psychotiques, la comorbidité avec un trouble lié à l'usage de substances, un statut socio-économique pauvre, un soutien social de faible qualité, être célibataire, ne pas vivre dans un logement indépendant. D'après Bauer *et al*, parmi les variables était essentiellement

retrouvée la variable « symptômes dépressifs » comme fortement associée à un statut fonctionnel altéré (26).

On pourrait penser que le dysfonctionnement cognitif s'aggrave avec l'évolution de la maladie mais aussi que, inversement, l'évolution défavorable de la maladie résulte en partie du dysfonctionnement cognitif. Le fonctionnement cognitif serait ainsi un médiateur entre le processus évolutif de la maladie et le fonctionnement socio-occupationnel au quotidien (1). Le fonctionnement global des patients dans le trouble bipolaire apparaît fortement impacté. Seulement un tiers des patients recouvrerait leur niveau de fonctionnement socio-occupationnel prémorbide (25).

Ainsi, le dysfonctionnement cognitif apparaît comme étant un des responsables majeur du handicap dans le trouble bipolaire, et serait un levier essentiel sur lequel agir pour viser la rémission fonctionnelle, et non pas seulement clinique, du patient.

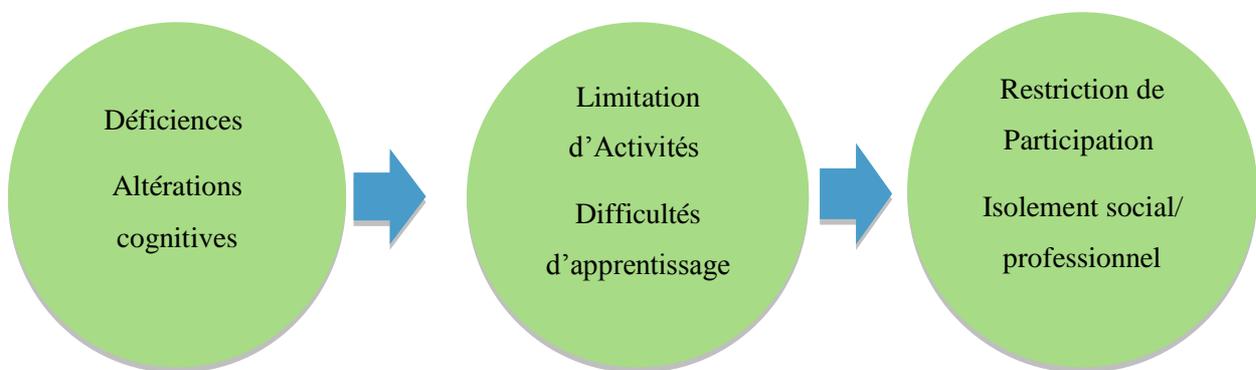


Figure 1. Troubles bipolaires et définition de l’OMS du handicap

### 3. COGNITION ET THYMOREGULATEURS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

#### 3.1 Mécanismes neurophysiologiques des thymorégulateurs

Les mécanismes d'action des thymorégulateurs sont multiples et pour certains encore mal connus. A l'échelle intracellulaire, le mécanisme d'action de la majorité des thymorégulateurs joue sur la voie des protéines kinases. Ainsi, le lithium interagit avec l'adénylate cyclase et l'*adenosine monophosphate cyclase response element-binding protein* (CREB) le long de la voie des protéines kinases aboutissant à l'induction de l'expression de gènes codant pour des facteurs neuroprotecteurs (le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) et la protéine B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)) stimulant la neurogénèse (20). Le lithium inhibe également une protéine impliquée dans l'apoptose cellulaire, la Glycogene Synthase Kinase 3 (GSK-3) (27). Valproate et carbamazépine jouent également sur la voie des protéines kinases mais sans moduler la phosphorylation du CREB. Valproate, carbamazépine et lamotrigine jouent sur des mécanismes d'inhibition de canaux sodiques voltage-dépendants entraînant une diminution des concentrations intracellulaires de sodium à l'origine d'une baisse de l'excitabilité neurocellulaire. Les mécanismes d'action de la lamotrigine sur ces canaux sodiques voltage-dépendants sont encore mal connus.

Dans leur étude *Evaluation of neuroprotection by lithium and valproic acid against ouabain-induced cell damage* (28), Hennion *et al* ont effectué une expérience en laboratoire dans laquelle des boîtes de pétri cellulaire étaient incubées avec du lithium ou du valproate pendant vingt-quatre heures. De l'ouabaïne était ensuite injectée. Cet agent neurotoxique utilisé dans les études pré-cliniques pour modéliser la manie chez les animaux inhibe la pompe sodium/potassium-adénosine triphosphatase (Na/K-ATPase) qui est impliquée dans la physiopathologie du trouble bipolaire (9). La variable mesurée était le taux de lactate déshydrogénase (LDH) résultant de la dégradation cellulaire. L'objectif de l'étude était de comparer le taux de dommages cellulaires en fonction du prétraitement utilisé. Les boîtes prétraitées par lithium contenaient des taux plus faibles de LDH libérée suite à l'injection d'ouabaïne que les boîtes prétraitées par valproate. La ouabaïne injectée dans une boîte de pétri non prétraitée augmentait le taux de LDH libérée. Le lithium seul sans ouabaïne n'augmentait pas le taux de LDH libérée tandis que le valproate seul sans ouabaïne l'augmentait. Le lithium semblerait donc atténuer les lésions cellulaires dues à l'ouabaïne à la différence du valproate. Au vu des objectifs et des limites de leur étude, les auteurs soulignaient ne pouvoir extrapoler en attribuant au lithium un effet neuroprotecteur et au valproate un effet neurotoxique.

Ces mécanismes sous-tendent donc les effets neurocognitifs des thymorégulateurs, via une action sur la plasticité neuronale, et leurs effets régulateurs de l'humeur, via une action sur l'excitabilité neuronale.

A l'échelle extracellulaire, le mécanisme d'action des thymorégulateurs joue au niveau des synapses et du liquide céphalorachidien (LCR). Ainsi, le lithium diminue les neurotransmissions excitatrices en inhibant l'activité glutamatergique au niveau présynaptique via une augmentation de la recapture du glutamate (27). Le glutamate est excitotoxique en raison de l'augmentation de la concentration calcique post-synaptique que le neurotransmetteur entraîne en se fixant sur son récepteur post-synaptique. Cela déclenche l'apoptose. Le lithium lutte contre ce phénomène d'apoptose. En parallèle, le lithium augmente les neurotransmissions inhibitrices en stimulant l'activité gabaergique au niveau pré et post-synaptique (27). L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) permet de contrôler la propagation du signal nerveux en diminuant la concentration potassique post-synaptique. Le lithium contribue donc à ralentir l'influx nerveux.

Valproate et carbamazépine diminuent également les neurotransmissions excitatrices en inhibant l'activité glutamatergique via une diminution de la libération du glutamate due à la diminution des concentrations intracellulaires de sodium, comme nous l'avons vu précédemment. Ces anticonvulsivants augmentent également les neurotransmissions inhibitrices gabaergiques (29). La lamotrigine diminuerait également les neurotransmissions excitatrices par son action sur les canaux sodiques voltage-dépendants, mais le mécanisme est mal connu et permettrait surtout une efficacité de la lamotrigine sur la symptomatologie dépressive et non maniaque. Une hypothèse évoquée dans la 4ème édition de *Psychopharmacologie essentielle* de Stahl pour expliquer l'efficacité de la lamotrigine dans la dépression bipolaire serait l'existence d'une augmentation paradoxale de la neurotransmission excitatrice dans la dépression bipolaire.

Ces mécanismes expliquent donc l'effet régulateur de l'humeur des thymorégulateurs via la régulation des neurotransmissions excitatrices et inhibitrices. D'autres mécanismes neurobiologiques expliqueraient cette fois-ci les effets neurocognitifs de certains thymorégulateurs.

Le lithium agirait sur le taux et la maturation d'une protéine du LCR impliquée dans l'évolution démentielle, la protéine tubulin associated unit (tau) (30). Dans la maladie d'Alzheimer, cette protéine est présente à un taux anormalement élevé et sous forme hyper-phosphorylée aboutissant à la formation de plaques amyloïdes. L'inhibition de la GSK-3 par le lithium entraîne une inhibition de la phosphorylation des protéines tau et de la formation de plaques amyloïdes (31).

A l'échelle macroscopique, le lithium préserverait ou augmenterait le volume cérébral impliqué dans la mémoire et la régulation des émotions (hippocampe, amygdale) ce qui pourrait expliquer la préservation des capacités mnésiques par le lithium (27).

La physiopathologie permet d'expliquer en partie les effets neurocognitifs des thymorégulateurs, que nous allons maintenant détailler.

## **3.2 Effets neuroprotecteurs des thymorégulateurs dans les troubles bipolaires**

### **3.2.1 Fonctions cognitives protégées**

Avant d'aborder une protection des fonctions cognitives grâce à la médication, on pourrait déjà suggérer l'absence de toxicité de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives. En effet, l'absence de charge cognitive supplémentaire apportée par les traitements thymorégulateurs sur le dysfonctionnement cognitif inhérent aux troubles bipolaires est supposée (3). Ainsi, l'altération de la capacité d'inhibition de la réponse, la flexibilité mentale, la mémoire verbale et de la reconnaissance des émotions serait inhérente aux troubles bipolaires quelle que soit la chimiothérapie employée (6).

#### **3.2.1.1 Lamotrigine**

Chez des sujets ne souffrant pas de trouble bipolaire, une exposition ponctuelle à la lamotrigine ne serait pas associée à des déficits cognitifs et selon certaines études, améliorerait même l'attention soutenue et la fluence verbale (4). Dans une étude de l'équipe d'Haldane effectuée dans une population de 1175 patients souffrant de trouble bipolaire de type I traités par lamotrigine, les performances cognitives s'amélioreraient quelle que soit la comédication associée (4). L'intérêt de cette étude est qu'elle a été faite au sein d'un large échantillon de patients souffrant de trouble bipolaire de type I, exposés aux effets neurotoxiques des épisodes maniaques, alors que la lamotrigine est plus prescrite et donc plus étudiée chez des patients souffrant de trouble bipolaire de type II plus exposés aux épisodes dépressifs supposés avoir moins d'effets neurotoxiques que les épisodes maniaques. L'effet potentiellement neuroprotecteur retrouvé dans cette étude aurait peut être ainsi plus de poids. Cependant, la force de l'étude était diminuée par son design ouvert avec des autoévaluations. Ce potentiel effet neuroprotecteur non retrouvé avec les autres anticonvulsivants s'expliquerait aussi par le mécanisme d'action mal connu de la lamotrigine, qui à l'instar des autres anticonvulsivants, diminuerait les neurotransmissions excitatrices, via une action sur les canaux sodiques voltage-dépendant mais aussi via une action sur des canaux calciques (4).

Deux autres études, l'une portée par l'équipe de Gualtieri, l'autre portée par l'équipe de Daban, attribuaient à la lamotrigine un potentiel neuroprotecteur (32, 33). Nous allons analyser ces études.

Gualtieri et son équipe se sont intéressés aux effets neurocognitifs des anticonvulsivants chez des patients souffrant de trouble bipolaire à travers une étude comparative transversale incluant 159 patients traités par un des cinq anticonvulsivants suivants : la lamotrigine ( $n=38$ ), le valproate ( $n=37$ ), le topiramate ( $n=19$ ), l'oxcarbazépine ( $n=19$ ), la carbamazépine ( $n=16$ ) ou par du lithium ( $n=30$ ) (32). Les patients inclus dans l'étude étaient suivis en ambulatoire pour un diagnostic principal de trouble bipolaire répondant cliniquement à une monothérapie par l'un de ces traitements, pris à une posologie stable depuis au moins un mois. L'évaluation neurocognitive était assurée par une batterie de sept tests neurocognitifs, la *CNS Vital Signs* (CNS VS). La batterie générait des scores bruts et cinq domaines de scores (la mémoire, la vitesse psychomotrice, le temps de réaction, la flexibilité mentale et l'attention)

soumis à une analyse statistique de variance multivariée (MANOVA, puis test *t*) et synthétisés en un *Index de Performance Neurocognitive* (NCI). Il existait des différences significatives de performance neurocognitive entre les groupes lamotrigine et carbamazépine, lamotrigine et lithium, lamotrigine et topiramate, lamotrigine et valproate, en faveur de la lamotrigine. Il n'existait pas de différence significative entre les autres groupes. Une différence significative était observée en faveur de la lamotrigine comparée aux autres thymorégulateurs concernant la NCI, le temps de réaction, la flexibilité mentale et l'attention. L'étude suggérait ainsi qu'en termes de performances neurocognitives, la lamotrigine provoquait moins de dysfonctionnements cognitifs que les autres anticonvulsivants et que le lithium.

Daban et son équipe se sont intéressés aux effets neurocognitifs de la lamotrigine dans les troubles bipolaires à travers une étude de cas (33). L'intérêt de cette étude résidait dans la population sélectionnée et dans la durée du traitement reçu par les patients avant évaluation de leurs cognitions. En effet, la plupart des essais menés avec la lamotrigine étaient des essais conduits chez des témoins ou des patients souffrant d'épilepsie (34). Or, la lamotrigine est reconnue et utilisée depuis un certain temps comme un traitement efficace et bien toléré de la dépression bipolaire. Daban *et al* se sont donc centrés sur les effets cognitifs de ce traitement chez des patients souffrant de trouble bipolaire de types I et II. De plus, beaucoup d'essais comparatifs de traitements évaluent, pour des raisons évidentes de commodité, un traitement à court terme. Ici, les patients devaient recevoir la lamotrigine depuis au moins six mois ce qui permettait d'espérer avoir un aperçu sur l'impact cognitif à long terme de ce traitement. Trente-trois patients ont été recrutés via le programme *Bipolar Disorders* du centre hospitalier universitaire de Barcelone. Ces patients devaient être en rémission depuis au moins six mois et euthymiques à l'inclusion. Différentes comorbidités (trouble schizo-affectif, pathologie neurologique, consommation de substances..) constituaient les principaux critères d'exclusion. Ces patients devaient recevoir de la lamotrigine ( $n=15$ ), du valproate ou de la carbamazépine ( $n=18$ ) depuis au moins six mois. Six tests psychométriques classiques (*California Verbal Learning Test*, CVLT ; *Trail Making Test*, TMT ; *Wisconsin Card Sorting Test*, WCST ; test de fluence verbale ; *test de Stroop* ; *Wesler Adult Intelligence scale*, WAIS) ont été utilisés pour évaluer l'apprentissage verbal et la mémoire verbale (CVLT), les fonctions exécutives (TMT, WCST, test de fluence verbale, *test de Stroop*), l'attention (TMT, *test de Stroop* et WAIS). Un test *t* de student amenait les résultats suivants :

- Le groupe traité par lamotrigine montrait des performances significativement meilleures au test de fluence verbale (sous-test des tâches phonémiques, *FAS*,  $p<0,008$ ) comparé au groupe traité par les autres anticonvulsivants.
- Le groupe traité par lamotrigine tendait à montrer de meilleures performances à la CVLT avec un *p* non significatif (sous-tests *rappel immédiat* et *rappel différé*, respectivement  $p<0,101$  et  $p<0,05$ ) mais une taille d'effet modérée ( $d=0,53$  et  $d=0,66$ , respectivement) laissant supposer un *p* significatif si l'échantillon avait été plus large.

Les résultats de cette étude laissent supposer que la lamotrigine pourrait améliorer, ou du moins serait moins délétère que les autres anticonvulsivants considérés dans leur ensemble, sur une partie des processus cognitifs exécutifs et mémoriels : la fluence verbale et la mémoire verbale immédiate. Les auteurs pondèrent ces résultats en avançant en premier lieu l'absence de randomisation de l'étude et la petite taille des échantillons. De plus, les deux groupes n'étaient pas comparables sur le plan clinique : le groupe traité par lamotrigine avait un nombre d'hospitalisations moins élevé, un nombre plus important d'épisodes dépressifs, et recevait plus souvent une comédication par antidépresseur. Le groupe traité par un autre anticonvulsivant présentait plus souvent un diagnostic de trouble bipolaire de type I et un nombre plus important d'épisodes mixtes. Ces différences s'expliquaient par le profil thymorégulateur de la lamotrigine qui n'a montré aucune efficacité sur la manie et n'est donc pas indiquée dans le trouble bipolaire en monothérapie. Il est à noter qu'une partie des patients des deux groupes (7 patients dans le groupe traité par lamotrigine et 11 dans le groupe traité par anticonvulsivant) était sous lithium.

Pour résumer, concernant les effets cognitifs de la lamotrigine, il ressort de la littérature :

- Amélioration de certaines fonctions exécutives et mémorielles : flexibilité mentale et mémoire verbale
- Moins d'altérations sur les fonctions cognitives que les autres anticonvulsivants

### **3.2.1.2 Lithium**

Beaucoup d'études suggèrent une préservation des capacités mnésiques chez des patients traités par lithium (5, 30, 35, 36). Ce qui différencie ces études est la population étudiée et la méthodologie. Nous allons analyser ces études.

Forlenza *et al* (2011) ont réalisé une étude dont l'objectif était d'évaluer l'effet cognitif d'un traitement par lithium au long terme chez des sujets présentant un déclin cognitif débutant (30). Il s'agissait d'un essai d'une durée d'un an, contrôlé, randomisé, en double aveugle, comparant quarante-cinq sujets indemnes de trouble bipolaire et de trouble démentiel présentant un léger déficit mnésique (amnesic mild cognitive impairment, aMCI, selon les critères définis par la Mayo Clinic), dont 24 recevaient du lithium à faibles doses (lithémie de 0,25-0,5 mmol/l), et 21 un placebo. L'objectif principal était d'évaluer la progression du déclin cognitif via la mesure des performances cognitivo-fonctionnelles à travers des échelles psychométriques (Trail making Test, Alzheimer's Disease Assessment Scale, etc...). L'objectif secondaire était d'évaluer l'évolution des concentrations des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR (protéine tau et de leurs dérivés). Le traitement par lithium était associé à un moindre déclin comparé au placebo, bien que la différence ne soit pas significative. Le taux de progression du statut aMCI vers le statut de maladie d'Alzheimer était plus faible dans le groupe lithium comparativement au groupe placebo bien que cela ne soit pas significatif non plus (4 sujets sur 21 sujets ont atteint le statut de maladie d'Alzheimer dans le groupe lithium contre 7 sujets sur 21 sujets du groupe placebo). Le traitement par lithium était associé à une

diminution significative du taux de protéines tau phosphorylées dans le LCR à la fin de l'essai, ce qui n'était pas le cas avec le placebo. Nous pourrions ainsi conclure, avec les auteurs de l'étude, à une potentielle implication clinique du lithium dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

La préservation des capacités mnésiques sous lithium est également suggérée par une étude publiée en janvier 2016 (35). L'objectif de l'étude était de déterminer le profil des troubles cognitifs retrouvés et de déterminer si un traitement par lithium préserve les fonctions cognitives. Elle comparait trois groupes : un groupe de quinze patients souffrant de trouble bipolaire sous lithium, un groupe de quinze patients souffrant de trouble bipolaire sous un autre traitement thymorégulateur et un groupe de quinze sujets témoins. Les fonctions cognitives étaient évaluées par une batterie de tests cognitifs issue de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* évaluant la mémoire visuelle, les fonctions exécutives, l'attention et l'impulsivité/inhibition. Les patients souffrant d'un trouble bipolaire présentaient des altérations de la mémoire visuelle et des fonctions exécutives. Ces altérations n'étaient pas retrouvées chez les sujets témoins. Mais seuls les patients souffrant d'un trouble bipolaire sans traitement par lithium avaient des altérations de la mémoire visuelle après ajustement. En conclusion, les auteurs attribuaient au lithium un probable effet neuroprotecteur sur l'hippocampe, structure impliquée dans la mémoire visuelle, chez les patients souffrant de trouble bipolaire.

L'intérêt d'un article de Wingo *et al* paru en 2009 réside dans l'étude de sujets témoins ayant reçu un traitement par lithium permettant ainsi d'éliminer le biais de l'impact de la maladie elle-même sur le fonctionnement cognitif (36). L'article est une méta-analyse dont l'objectif est d'étudier les effets neurocognitifs du lithium en exploitant les bases de données de la littérature de 1950 à 2008. Douze études ( $n=539$  sujets) ont été sélectionnées incluant six études avec des patients souffrant de troubles de l'humeur ( $n=326$ ) et six études avec des sujets témoins ( $n=213$ ). Dans la plupart des cas, les participants étaient leur propre témoin, avec une période de *washout* entre la période sous et la période sans lithium. Neuf domaines cognitifs ont été étudiés à travers les tests psychométriques : apprentissage verbal et mémoire verbale immédiate, mémoire verbale différée, mémoire visuelle immédiate, mémoire visuelle différée, attention, vitesse de traitement, fonctions exécutives, créativité, vitesse psychomotrice. Les résultats montraient l'absence de différence significative entre les personnes recevant un traitement par lithium et celles n'en recevant pas, concernant la mémoire verbale différée, la mémoire visuelle immédiate et différée, l'attention, la vitesse de traitement, les fonctions exécutives ou la vitesse psychomotrice. Et la différence était certes significative mais faible concernant l'apprentissage verbal et la mémoire verbale immédiate et la créativité : les tailles d'effets concernant l'apprentissage, la mémoire verbale immédiate et la créativité étaient faibles. De plus, il existait une grande hétérogénéité statistique concernant la mémoire immédiate et différée, la vitesse de traitement et la vitesse psychomotrice. En conclusion, l'étude nous permettrait de suggérer que le lithium n'aurait pas d'effet indésirable sur les cognitions.

Dans une autre étude, la population étudiée ne comprenait pas de sujets témoins, la population incluse était uniquement constituée de patients avec un diagnostic d'épisode maniaque ou mixte ou de trouble bipolaire (7). L'objectif de Kessing et son équipe (7) était d'étudier si un traitement continu par lithium chez des patients souffrant de trouble bipolaire était associé à une réduction du risque de développer une démence en regroupant les données sur la prescription de lithium et le diagnostic de démence des registres de santé psychiatrique danois de 1995 à 2005. Les auteurs ont utilisé un modèle d'analyse de régression multiple avec le diagnostic de démence comme évènement, et le nombre de prescriptions de lithium, anticonvulsivant, antidépresseur et antipsychotique, respectivement, comme variables. Parmi les 4856 patients traités pendant la période de l'étude par lithium, anticonvulsivant, antidépresseur ou antipsychotique, 216 ont développé une démence pendant le suivi. Les patients qui avaient reçu au moins deux prescriptions de lithium avaient un risque significativement plus faible de démence que ceux qui n'avaient reçu qu'une seule délivrance, alors que ce n'était pas le cas pour les prescriptions d'anticonvulsivant, d'antidépresseur ou d'antipsychotique, respectivement. Ainsi, le risque relatif (RR) de développer une démence après au moins cinq prescriptions de lithium était de 0,38 avec un intervalle de confiance (IC95%) compris entre 0,16 et 0,86, avec pour référence une prescription unique de lithium. Le risque relatif était compris entre 0,38 et 0,46 selon le nombre de prescriptions. Il n'était cependant pas possible de conclure à partir de ces résultats à une corrélation positive entre nombre de prescriptions de lithium et diminution du taux de démence. En conclusion, les auteurs suggèrent qu'un traitement continu par lithium permettrait de diminuer le développement de trouble démentiel chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Les auteurs ont limité les biais apportés par les fréquentes co-prescriptions pendant le suivi par ajustement sur ces covariables (l'association lithium-antidépresseur-antipsychotique était l'association la plus retrouvée pendant le suivi, les auteurs pointant qu'à la fin du suivi seuls 0,7% des patients étaient exposés au lithium seul).

Pour résumer, concernant les effets cognitifs du lithium, il ressort des articles ci-dessus :

- Amélioration des certaines fonctions cognitives : attention, vitesse de traitement, mémoire différée, fonctions exécutives
- Faible altération d'autres fonctions cognitives avec un ralentissement psychomoteur subtil essentiellement
- Ralentissement du déclin cognitif lié à l'âge avec des éléments en faveur d'une prévention de la maladie d'Alzheimer

Les autres thymorégulateurs ne sembleraient pas avoir montré de capacité de protection de certains domaines cognitifs quels qu'ils soient, nous les aborderons quand nous aborderons la partie sur les fonctions cognitives altérées.

### **3.2.2 Sous-populations de patients souffrant de trouble bipolaire susceptibles de présenter une amélioration des performances cognitives sous traitement**

#### **3.2.2.1 Sous-populations de patients susceptibles de présenter une amélioration des performances cognitives sous lithium**

Ce serait en présence d'un épisode du trouble bipolaire que l'administration du lithium améliorerait le fonctionnement cognitif. En effet, lorsque la neurotransmission excitotoxique augmente dans la manie, le lithium la contrebalancerait en stabilisant la neurotransmission, alors qu'en l'absence de manie, le lithium induirait une augmentation basale des médiateurs excitotoxiques (27).

Ce serait seulement les patients cliniquement répondeurs à un traitement par lithium qui pourraient avoir une meilleure probabilité de préservation de leur fonctionnement cognitif exécutif. C'est ce que suggère l'étude de Moore, qui étudiait via la neuroimagerie l'effet du lithium sur le volume de matière grise chez des patients souffrant de trouble bipolaire en phase dépressive (37). Une augmentation significative du volume total de matière grise après les quatre semaines de traitement par lithium a été observée chez les patients ( $p=0,004$ ). Seuls les patients répondeurs au traitement, c'est à dire ayant montré une diminution du score de l'échelle de Hamilton de plus de 50 % au bout des quatre semaines de traitement, ont montré une augmentation significative du volume de matière grise au sein des aires préfrontales ( $p=0,003$ ) et une tendance à l'augmentation au sein des aires préfrontales subgénéales. L'augmentation du volume de matière grise dans ces régions cérébrales semblait donc être en lien avec la réponse clinique au traitement.

Mais l'effet neuroprotecteur du lithium sur les structures cérébrales pourrait aussi s'observer dans d'autres maladies neuropsychiatriques (31, 38). L'augmentation du volume de matière grise sous lithium n'est pas seulement liée aux caractéristiques du trouble bipolaire ou à cette maladie en elle-même. Dans l'étude d'Hajek *et al*, le volume hippocampique du groupe non traité par lithium était inférieur à celui du groupe traité par lithium ou du groupe de référence (38). Même lors d'un épisode thymique aigu, le volume hippocampique des patients traités par lithium restait comparable à celui des témoins et significativement supérieur à celui des patients non traités par lithium. La durée des épisodes était plus longue dans le groupe traité par lithium que dans l'autre groupe de patients (38). Le lien entre lithium et volume hippocampique semblait donc ici indépendant de la réponse thymique au traitement par lithium (38). Et l'étude de Nunes *et al* montrait que la population gériatrique atteinte de maladie neurodégénérative pourrait être envisagée comme une population sensible aux effets neuroprotecteurs du lithium (31). Les auteurs montraient un intérêt clinique potentiel du lithium dans le ralentissement du déclin cognitif chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Dans cette étude, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) était répété tous les trois mois dans deux groupes de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer recevant soit un traitement par lithium micro dosé soit un placebo et la moyenne des scores de chaque groupe était comparée à chaque fois. Une différence significative était observée entre les deux groupes dès le premier trimestre de traitement (17,37/30

sous placebo et 20,60/30 sous lithium) et la différence s'est accrue au cours du suivi (au cinquième trimestre : 14/30 vs 19,82/30).

En conclusion, un traitement par lithium ne serait pas à réserver aux patients souffrant de trouble bipolaire, ni même aux patients souffrant de trouble bipolaire et dont l'état thymique répond favorablement à un traitement par lithium, et pourrait être proposé à tout patient présentant un déclin cognitif débutant en tant que traitement neuroprotecteur.

### **3.2.2.2 Sous-populations de patients susceptibles de présenter une amélioration des performances cognitives sous un traitement thymorégulateur**

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à d'éventuelles sous-populations de patients souffrant de trouble bipolaire préférentiellement sensibles aux effets neuroprotecteurs des thymorégulateurs.

## **3.3 Effets neurotoxiques des thymorégulateurs dans les troubles bipolaires**

### **3.3.1 Fonctions cognitives altérées**

Malgré l'intérêt croissant porté aux altérations cognitives dans les troubles bipolaires, la question demeure toujours en suspens de savoir si ces altérations reflètent des symptômes sub-syndromiques, des aspects intrinsèques de la maladie, ou bien des effets secondaires des traitements.

Nous commencerons ce chapitre sur les effets neurotoxiques des thymorégulateurs dans les troubles bipolaires par l'article de Dias *et al* (2012) (4). Les auteurs ont passé en revue les études s'intéressant aux effets neurocognitifs des traitements utilisés dans les troubles bipolaires. La revue concernait la littérature publiée entre janvier 1980 et février 2011 dans la base de donnée PubMed et incluait les termes *bipolar*, *bipolar disorder*, *mania*, *manic episode*, ou *bipolar depression*, et *cognitive*, *neurocognitive*, ou *neuropsychological*, et *treatment*. Les traitements retrouvés lors cette revue de la littérature incluaient thymorégulateurs et autres anticonvulsivants (lithium, lamotrigine, valproate, carbamazépine, topiramate, lévotiracétam, tiagabine, oxcarbazépine), antipsychotiques (olanzapine, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone, rispéridone, zonisamide) et médicaments anticholinestérasiques (galantamine, mémantine, donépézil, buspirone, mifépristone, pramipexole). Il s'agissait d'une étude descriptive et non analytique car l'hétérogénéité des études répertoriées aurait difficilement permis leur comparaison. Cela avait l'avantage d'inclure un large éventail d'études mais le désavantage d'apporter autant de poids à des études comparatives randomisées qu'à de simples études de cas. Cependant, les traitements les plus couramment utilisés dans les troubles bipolaires (valproate, carbamazépine, lamotrigine, lithium, concernant les thymorégulateurs, et quelques antipsychotiques) ont souvent fait l'objet de larges études contrôlées contre placebo. Nous allons résumer les données de cette revue de la littérature et d'autres études médicament thymorégulateur par médicament thymorégulateur.

### 3.3.1.1 Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants ont beaucoup été étudiés mais surtout dans la population cible originelle représentée par les patients souffrant d'épilepsie. Les anticonvulsivants sont un groupe de molécules hétérogène dont les effets secondaires neurocognitifs varient, avec une altération de l'attention et de la mémoire fréquemment retrouvée. Les effets neurocognitifs associés aux anticonvulsivants seraient dose-dépendants (4).

#### 1 Valproate et carbamazépine

Chez des sujets ne souffrant pas de trouble bipolaire, le valproate et la carbamazépine étaient associés à des effets neurocognitifs mineurs (4). Chez des sujets souffrant de trouble bipolaire, valproate et carbamazépine ont été associés à des déficits de l'attention et de la mémoire, bien que les résultats soient généralement non significatifs (4). Bien que par son effet thymorégulateur « dés-excitotoxique », le valproate pourrait avoir un effet neuroprotecteur, la molécule pourrait aussi augmenter le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial, ce qui expliquerait en partie les altérations cognitives retrouvées (4).

Une étude publiée en 2016 comparait les effets neurocognitifs du lithium et d'un seul anticonvulsivant en particulier, le valproate (39). Les auteurs portaient du constat que le ralentissement psychomoteur et l'altération de la mémoire verbale avaient tendance à être attribués aux deux thymorégulateurs tandis que l'altération de l'attention et de l'apprentissage étaient surtout attribuée au valproate. De plus, l'état des connaissances ne permettait pas de savoir si ces altérations cognitives se produisaient tôt dans la maladie, c'est à dire si elles étaient présentes lors du traitement des premiers épisodes de la maladie, ce qui allait dans le sens d'altérations cognitives en lien avec le traitement plus qu'avec la chronicité de la maladie. L'objectif était donc de répondre au titre de l'étude : *Are cognitive deficits similar in remitted early bipolar I disorder patients treated with lithium or valproate? Data from the STOP-EM study*. Les fonctions cognitives (vitesse de traitement, mémoire verbale et non verbale, mémoire de travail, attention, fonctions exécutives) étaient comparées chez des patients en rémission d'un premier épisode maniaque sous lithium ( $n=34$ ) et sous valproate ( $n=38$ ) et des sujets témoins ( $n=40$ ). Les trois groupes étaient comparables sur le plan sociodémographique et sur le plan clinique. L'analyse multivariée (MANOVA) révélait une différence significative entre les trois groupes sur l'ensemble des fonctions cognitives. Après application du test de comparaison multiple (test HSD de Tukey), le groupe valproate montrait une altération significative de la mémoire de travail comparé au groupe lithium (et au groupe témoin). Il n'existait pas de différence significative entre le groupe lithium et le groupe valproate concernant les autres fonctions cognitives évaluées. De plus, il existait une corrélation significativement négative entre la dose de valproate et les performances attentionnelles (facteur de corrélation Rho de Spearman moyen :  $Rho=-0,40$ ;  $p=0,02$ ). Il n'existait pas de corrélation significative entre les performances cognitives et la durée du traitement par valproate

alors qu'il existait une corrélation significativement négative entre les performances attentionnelles et la durée du traitement par lithium ( $Rho=-0,40$ ;  $p=0,03$ ). Le traitement par valproate et non par lithium pourrait ainsi être associé à une altération de la mémoire de travail tôt dans l'évolution du trouble bipolaire. Les auteurs rappellent un biais important de l'étude : 80% des patients souffrant de trouble bipolaire inclus dans l'étude avaient un traitement antipsychotique associé à leur traitement thymorégulateur (antipsychotiques répertoriés par ordre de fréquence d'association au sein des deux groupes confondus de patients souffrant de trouble bipolaire, cette fréquence étant comparable entre les deux groupes : rispéridone, quétiapine, olanzapine, aripiprazole) et qu'il n'est pas possible d'éliminer complètement l'impact des antipsychotiques sur les fonctions cognitives. Un autre biais important rapporté par les auteurs était que la durée moyenne des traitements était courte dans l'étude (trois mois en moyenne pour le groupe sous lithium) et qu'il serait nécessaire de réaliser des études longitudinales pour conclure quant à l'impact de la durée d'un traitement sur les fonctions cognitives.

Tsai *et al* (2016) ont évalué les effets neurocognitifs du valproate dans le trouble bipolaire, sans comparaison spécifique avec le lithium, contrairement à l'étude précédemment décrite (40). L'objectif de cette étude était d'évaluer le rôle du valproate sur le risque de démence chez les patients souffrant de trouble bipolaire. L'étude était une étude longitudinale comparative menée de 2010 à 2013. Les auteurs ont puisé dans la base de données de l'assurance de Taiwan de 2010 (LHID2010) pour inclure des patients avec un diagnostic de trouble bipolaire posé selon les critères de l'ICD-9-CM (Classification internationale statistique des maladies et des problèmes liés aux maladies). Les critères d'exclusion de la population dans cette étude comprenaient, parmi les 7233 patients souffrant d'un trouble bipolaire diagnostiqué à au moins deux reprises : un âge extrême ( $<20$  ans ou  $>100$  ans), un sexe indéterminé, une histoire de trouble bipolaire ayant débuté avant le 1<sup>er</sup> janvier 2000, un diagnostic de démence antérieur au diagnostic de trouble bipolaire, des événements assimilés à un syndrome démentiel à une seule occasion. Deux groupes ont donc été suivis de 2010 à 2013, un groupe de 1792 patients traités par valproate et un groupe de 3366 patients non traités par valproate. L'incidence d'un trouble démentiel (diagnostiqué selon les codes de l'ICD-9-CM incluant les démences séniles, les démences préséniles, les troubles cognitifs légers) était de 3,1% dans le groupe traité par valproate et de 6,6% dans le groupe non traité par valproate.

Une analyse multivariée permettait d'obtenir les résultats suivants :

➤ Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'obésité, la sévérité du trouble bipolaire et l'utilisation d'autres traitements thymorégulateurs, antipsychotiques ou dérivés des benzodiazépines, le risque (Hazard Ratio, HR) d'apparition d'un trouble démentiel était de 1,73 (intervalle de confiance à 95% de 1,24 à 2,41) pour le groupe valproate comparé au groupe non-valproate.

➤ Après ajustement sur un score de propension qui permettait de savoir quelle part d'augmentation du risque de démence restait à attribuer au traitement par valproate, cette fois-ci en tenant compte de tous ces facteurs de confusion, le traitement par valproate restait associé à un risque accru de démence ultérieure : HR de 1,95 (IC 95% 1,42–2,67).

➤ Les auteurs ont réalisé une analyse de sensibilité en excluant de l'analyse les démences apparues dans l'année post-inclusion et celles apparues dans l'année post-instauraton du valproate, afin d'éliminer d'autres facteurs de confusion. Le risque d'apparition d'un trouble démentiel restait significativement plus important dans le groupe valproate par rapport au groupe non-valproate, et ceci avant et après ajustement sur le score de propension : respectivement, HR=1,70 (IC95% 1,13–2,54) et HR=1,87 (IC95% 1,29–2,72).

Ainsi, dans cette étude, un traitement par valproate chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire montrait un risque augmenté de démence de 73 à 95%. Les auteurs concluaient par un effet négatif du valproate sur les cognitions dans le trouble bipolaire. Sachant que le valproate a souvent été utilisé pour ses propriétés anti-impulsives pour traiter les épisodes d'agitation dans la démence et, plus globalement, pour traiter tous les troubles du comportement associés aux troubles démentiels, les auteurs alertent sur un potentiel lien entre valproate et démence, et incitent à tenir compte d'un potentiel risque accru de démence chez des patients souffrant de trouble bipolaire sous valproate.

Pour résumer, concernant les effets cognitifs du valproate, il ressort des articles ci-dessus :

- Altération de la mémoire de travail
- Altération de l'attention

Concernant les effets cognitifs de la carbamazépine, il existe très peu d'études. Les études menées dans l'épilepsie montrent des résultats proches du profil cognitif associé au valproate (4) :

- Altération de l'apprentissage, de la mémoire verbale
- Altération de l'attention

## **2 Autres anticonvulsivants**

Le lamictal et ses effets neurocognitifs ont été présentés au paragraphe 3.2.1. Dias et son équipe évoque brièvement un autre agent antiépileptique qui n'a pas l'AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*) en France dans les troubles bipolaires : le topiramate (4). Le topiramate aurait montré sa capacité à agir sur la neuroplasticité avec notamment une action sur le volume de l'hippocampe, ce qui pourrait avoir un intérêt dans les troubles bipolaires. Cet agent antiépileptique a donc aussi été étudié chez des patients souffrant de trouble bipolaire, montrant dans l'étude de Gualtieri *et al* une neurotoxicité comparable au valproate et à la carbamazépine (32).

### 3.3.1.2 Lithium

Le lithium a été largement présenté pour ses effets neuroprotecteurs au paragraphe 3.2.1. Le lithium a été le thymorégulateur le plus largement étudié et considéré comme le *Gold Standard* des agents thymorégulateurs au regard de son efficacité tant sur le traitement des épisodes aigus de décompensation thymique que sur leur prévention. Il reste cependant peu utilisé en France à cause du spectre d'effets indésirables néphrotoxiques et thyrotoxiques survenant généralement après surdosage et à long terme. Des effets indésirables neurotoxiques sont également rapportés dans la littérature. Deux effets neurotoxiques sont rapportés par plusieurs auteurs : le ralentissement psychomoteur et l'altération de la mémoire verbale (4). Un troisième effet neurotoxique est rapporté par Pfenning *et al* : leur étude montrait un temps de réaction significativement plus long à la *Visual backward Masking Task* chez les patients traités par lithium par rapport aux patients non traités par lithium et aux sujets témoins, suggérant un traitement de l'information plus déficient chez les patients souffrant de trouble bipolaire traité que chez les sujets témoins, avec de moins bonnes performances chez les patients traités par lithium (41). Plusieurs études répertoriées dans la revue de la littérature de l'équipe de Dias montraient que les fonctions exécutives étaient moins altérées après l'arrêt d'un traitement par lithium chez des patients souffrant de trouble bipolaire que lorsque ces patients étaient traités par lithium (4). Les études longitudinales rapportaient un dysfonctionnement cognitif, portant notamment sur les fonctions exécutives, persistant après un traitement par lithium à long terme, mais qui ne serait pas directement dû au lithium (4). Quelques études attribuaient les éventuels effets cognitifs séquellaires d'un traitement par lithium plus à une exposition longue qu'à un surdosage en lithium (4). L'intoxication au lithium pourrait altérer de façon globale les fonctions cognitives par un mécanisme d'atteinte multifocale des réseaux corticaux et sous-corticaux (4).

Intéressons-nous à une étude originale en raison de la batterie de tests d'évaluation neuropsychologique utilisée (42). Les auteurs ont utilisé la *batterie informatisée d'évaluation de la mémoire Côtes-Des-Neiges*, une batterie développée dans les années 1990 utilisant une approche plus cognitive et moins anatomo-pathologique d'évaluation, c'est à dire s'appuyant sur des théories de traitement de l'information en plusieurs niveaux (centrées sur les composantes de récupération implicite et explicite de l'information) plutôt que sur la correspondance entre une aire neuropathologique et le symptôme cognitif associé. Chatelois et son équipe, les auteurs de cette batterie, voulaient standardiser l'évaluation neurocognitive tout en prenant en compte l'évolution socioculturelle de la population mais la batterie est restée controversée et peu utilisée. Les participants de l'étude étaient randomisés en deux groupes, un groupe recevait du lithium, l'autre un placebo. Les mesures cognitives étaient effectuées à trois temps : T0 avant la phase de médication, T1 après trois semaines de médication et T2 deux semaines après l'arrêt du traitement. L'analyse révélait un effet significatif du traitement par lithium sur la mémoire à court terme. Les performances du groupe sous lithium étaient comparables à T0 et T1 mais étaient supérieures à T2 comparé à T0 et T1. Dans le groupe placebo, les performances avaient tendance à rester stables aux trois temps. Concernant la

mémoire à court terme, l'analyse a révélé une interaction non significative entre le groupe (lithium/placebo) et le temps (T0, T1, T2). Cette interaction était due à une augmentation significative des performances à T2, c'est à dire à distance du lithium, suggérant que le lithium pourrait avoir un effet sur l'apprentissage, lorsque le test est répété. Concernant la mémoire à long terme, une interaction significative entre le groupe et le temps était notée avec un nombre significativement plus important de mots rappelés à T2 comparativement à T0 par le groupe placebo, alors que ce n'était pas le cas dans le groupe lithium. Concernant l'attention sélective, l'interaction entre le groupe et le temps était également significative et due au fait que le temps de réaction de chacun des groupes s'améliorait avec le temps mais cette amélioration ne s'effectuait pas au même moment : pour le groupe placebo, le temps de réaction s'améliorait significativement entre T0 et T1 alors que pour le groupe lithium, le temps de réaction s'améliorait significativement entre T1 et T2. Comme cela était attendu, le temps de réaction se raccourcissait avec l'entraînement dans les deux groupes, le lithium semblerait responsable d'un retard à l'amélioration et donc impacterait le délai d'apprentissage. En conclusion, un effet du lithium apparaîtrait lorsque les tests cognitifs de mémoire et d'attention sont répétés. Le lithium pourrait être délétère sur ces deux fonctions cognitives, la mémoire et l'attention, et plus précisément dans trois domaines : la mémoire à court terme, la mémoire à long terme explicite, et peut-être l'attention sélective, en influençant un seul et même processus sous-jacent: l'apprentissage. Si l'apprentissage semble être le processus essentiellement impacté, il pourrait être corrigé par l'entraînement.

Le Tableau 4 regroupe les études portant sur les effets neurocognitifs du lithium chez des sujets souffrant de trouble bipolaires et des sujets indemnes de cette maladie.

Tableau 4. Revue des études portant sur les effets neurocognitifs du lithium

Auteurs, année de l'étude	Sujets	Durée de prescription du traitement par lithium avant et/ou pendant l'étude et caractéristiques de l'étude	Résultats de l'étude
Lopez-Jaramillo et al., 2001	20 patients avec TB, euthymie, sans traitement 20 patients avec TB, euthymie, avec LI en monothérapie 20 témoins		Pas de différence significative entre les performances cognitives des groupes TB, suggérant que le LI n'a pas d'effet délétère sur les cognitions (attention, mémoire verbale et fonctions exécutives évaluées)
Mur et al., 2008	15 patients avec TB, euthymie, avec LI en monothérapie 15 témoins	2-16 ans  Etude longitudinale	Dysfonction exécutive persistant sur le long terme mais ne semblant pas influencée par le traitement par LI
Van Gorp et al., 1998	25 patients avec TB, euthymie 23 témoins		Difficile de savoir si les dysfonctions mnésiques sont dues au LI (absence de randomisation des traitements au sein des groupes de patients)
Jauhar et al., 1993	20 patients avec TB et témoins		Pas d'effet sur la mémoire, ralentissement psychomoteur
Hatcher et al., 1990	16 patients avec TB et témoins	> 3 mois	Le LI induisait un temps de réaction plus long
Joffe et al., 1988	34 patients avec TB : avec LI, avec CBZ, et sans traitement 15 témoins	> 4 semaines	Absence de différence d'effets cognitifs (attention, concentration, fonctions visuomotrices et mémoire verbale évaluées) du traitement par CBZ compare au Li et compare aux témoins

Gualtieri et Johnson, 2006	159 patients avec TB : 16 avec CBZ, 38 avec LTG, 19 avec OCBZ, 19 avec TPM, 37 avec VPA, 30 avec LI	> 4 semaines	Différences significatives entre les groupes concernant les tests de : la mémoire, la vitesse psychomotrice, la vitesse de traitement, le temps de réaction, la flexibilité mentale et l'attention. Les effets cognitifs du LI étaient intermédiaires entre ceux de LTG et OCBZ (meilleurs que LI) et ceux de CBZ, TPM et VPA (moins bon que LI)
Engelsmann et al., 1988	18 patients avec TB	9 ans Les mêmes tests étaient reproposés aux patients après 6 années de traitement par LI	Pas d'effet sur les cognitions (mémoire verbale et visuelle évaluées)
Kropf et Muller-Oerlinghaussen, 1985	14 patients avec TB	Les mêmes tests de perception visuelle étaient soumis aux patients après une réduction de 20% de la posologie du LI	Amélioration de la perception visuelle
Smigan et Perris, 1983	40 patients avec TB et 42 avec TU	12 mois Patients recevant un traitement par LI comparés à eux-mêmes après un mois d'arrêt du traitement par LI	Pas d'altération de la mémoire évidente
Ghadirian et al., 1983	30 patients avec TB	Patients ayant abandonné un traitement par LI dans les 10 mois (groupe de traitement à CT) ou recevant un traitement par LI pendant la totalité des 10 mois (groupe de traitement à LT)	Pas de preuve d'altérations de la mémoire
			Différences minimales entre le groupe à court et le groupe à long-terme

Lund et al., 1982	50 patients avec TB	8 ans  Etude en double aveugle	Pas d'effet sur les cognitions (mémoire verbale, attention, vitesse de traitement, temps de réaction évalués)
Loo et al., 1981	21 patients avec TB et 21 patients avec "des difficultés psychiatriques mineures"	3 ans  Patients issus des groupes avec TB et avec « difficultés mineures » constituant le groupe LI et recevant du LI pendant 3 ans avec une évaluation annuelle des fonctions cognitives	Moins bonnes performances cognitives aux tests de la mémoire verbale et non verbale dans le groupe LI
Elsass et al., 1981	22 patients avec TB	4.5 ans	Le LI entraînait m allongement du temps de réaction
Kocsis et al., 1993	46 patients avec TB, euthymie	6 ans  Les fonctions cognitives des patients avec TB étaient évalués à l'instauration, à l'arrêt et après la reprise du LI	Le LI était associé à une altération de la mémoire verbale et de la vitesse psychomotrice
Sharma et Singh, 1987	30 patients avec trouble psychiatrique	Traitement prophylactique, avec la réalisation d'une fenêtre thérapeutique	Pas d'effet sur les cognitions (mémoire verbale et visuelle, attention et concentration, construction visuospatiale évaluées)
Shaw et al., 1987	22 patients avec TB dont 20 avec un épisode maniaque, 1 avec un épisode dépressif et 1 avec un épisode mixte	9 ans  Période d'évaluation de 5 semaines avec 2 semaines sans puis 2 semaines sous LI	Le LI était associé à une altération de la mémoire verbale et de la vitesse psychomotrice

Christodoulou et al., 1981	15 patients avec TB dont 14 avec un épisode maniaque, 1 avec un épisode dépressif	2 ans	Le LI était associé à une altération de la mémoire
		Les fonctions cognitives des patients étaient évaluées avant et 2 semaines après une interruption du LI	Il y avait une amélioration de la mémoire après interruption du LI
Marusarz et al., 1981	13 patients avec TB avec et sans LI	2 ans	Pas d'effet sur la mémoire verbale
Squire et al., 1980	16 patients avec épisode mixte avec TB, trouble lié à l'usage de l'alcool et trouble schizo-affectif	2 semaines Etude comparative en double aveugle : LI comparé à placebo	Le LI n'était pas associé à une altération de la mémoire
Stip et al., 2000	26 <i>healthy subjects</i>	3 semaines Traitement en double aveugle avec soit Li (n=15) soit placebo (n=15)	Les performances cognitives étaient moins bonnes après 3 semaines de traitement par LI que 2 semaines après arrêt du lithium (mémoire verbale et attention évaluées)
Calil et al., 1990	17 <i>healthy subjects</i>	2 mois Etude comparative en double aveugle : LI comparé au placebo	Amélioration significative dans les 2 groupes LI et placebo sur toutes les mesures excepté le temps de réaction (biais de l'entraînement ?) (mémoire verbale, attention, vitesse psychomotrice et temps de réaction évalués)
Linnoil et al., 1986	12 <i>healthy men</i>	1 semaine Etude en double aveugle	Effet mineur de prolongation du temps de réaction
Weingartner et al., 1985	20 <i>healthy subjects</i>	1 semaine Evaluation avant et après une semaine de traitement par LI	Plus d'erreurs à la restitution d'évènements passés que d'erreurs d'omission à l'évaluation de la mémoire verbale

Source: *Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview*, 2012, (4)

Légende :

TB: trouble bipolaire, LI: lithium, CBZ: carbamazépine, OCBZ: oxcarbamazépine, LTG: lamictal, VPA: valproate, TPM: topiramate.

Pour conclure, nous avons offert dans ce chapitre un panorama relativement complet des effets neurocognitifs des thymorégulateurs en partie grâce à la revue de la littérature publiée dans *Acta Psychiatrica Scandinavica* (4). Bien que les auteurs pointent les limites de la revue, au vu du faible nombre d'études, de la faiblesse de la méthodologie avec des études de cas ou encore de la petite taille des échantillons selon les études, certains points ont pu être mis en lumière. L'étude passait également en revue les traitements non thymorégulateurs utilisés dans les troubles bipolaires, notamment les antipsychotiques. Nous aborderons le sujet dans la partie 3.4.

### **3.3.2 Caractéristiques des patients souffrant de trouble bipolaire et à risque de présenter des effets cognitifs délétères sous traitement**

Y aurait-il des caractéristiques particulières prédisposant tel patient souffrant de trouble bipolaire plutôt qu'un autre à souffrir d'effets neurocognitifs négatifs en partie liés aux traitements thymorégulateurs ?

#### **3.3.2.1 Caractéristiques psychotiques**

L'influence des caractéristiques psychotiques, en lien avec les traitements, sur les fonctions cognitives semble centrale. Trois études en parlent. La première est une méta-analyse parue en 2010 (43). La présence de troubles cognitifs semblait être un argument en faveur d'un diagnostic de schizophrénie au détriment d'un diagnostic de trouble bipolaire (43). Puis il a été admis que des troubles cognitifs survenaient également chez les patients souffrant de trouble bipolaire et persistaient en période d'euthymie. Comme nous l'avons vu, les résultats des études sont contradictoires mais certaines rapportent des troubles cognitifs plus sévères dans les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques. Bora et son équipe se sont donc intéressés au fonctionnement cognitif des patients souffrant de psychose affective, terme regroupant les épisodes dépressifs avec caractéristiques psychotiques et les troubles bipolaires avec caractéristiques psychotiques (les caractéristiques psychotiques incluant les antécédents de caractéristiques psychotiques ou les caractéristiques psychotiques actuelles) (43). L'objectif de la méta-analyse était d'étudier l'intensité et les caractéristiques des dysfonctionnements cognitifs chez ces patients. La méta-analyse concernait la littérature publiée entre 1987 et 2009 dans les bases de données PubMed, EMBASE, Psychinfos et Scopus et incluait les combinaisons de termes *bipolar disorder*, *manic-depress\**, *mania*, *depress\**,

*psychosis, affective psychosis, cognit\*, neuropsycholog\*, attention, executive, memory*. Pour que les études soient retenues, elles devaient fournir des moyennes ou d'autres données issues de la comparaison de tests cognitifs standardisés entre groupes de patients souffrant de psychose affective et groupes témoins afin de calculer les tailles d'effet et de permettre les comparaisons entre études. Au final, 27 études remplissaient les critères d'inclusion. Ces études comparaient les fonctions cognitives de 763 patients (550 patients avec un diagnostic de trouble bipolaire et 273 patients avec un diagnostic d'épisode dépressif majeur) à 1823 sujets témoins. Quinze domaines cognitifs étaient inclus dans la méta-analyse. Une analyse en méta-régression et en sous-groupes permettait de prendre en compte les variables d'influence des troubles cognitifs ; les auteurs ont ainsi analysé l'influence des variables sociodémographiques (l'âge, le sexe, le niveau d'éducation) et des variables cliniques (le diagnostic, l'âge d'entrée dans la maladie, la durée de la maladie). Ils ont également recueilli la pharmacothérapie et les symptômes positifs et négatifs mais sans pouvoir effectuer une analyse sur ces variables puisque trop peu étudiées. Concernant les 15 domaines cognitifs analysés, les patients souffrant de psychose affective présentaient systématiquement des performances inférieures aux témoins, avec 11 résultats ayant une forte taille d'effet ( $d > 0,8$ ). La taille d'effet la plus importante ( $d = 1,02$ ) concernait le test des symboles mesurant la vitesse psychomotrice. Les autres résultats avec un effet fort concernaient le test de Stroop ( $d = 0,97$ ) reflétant les fonctions exécutives, la mémoire verbale immédiate ( $d = 0,95$ ) et la fluence verbale ( $d = 0,96$ ). Afin d'examiner l'effet des symptômes thymiques et psychotiques sur le dysfonctionnement cognitif, les auteurs ont comparé la moyenne des tailles d'effet des études incluant des patients avec des symptômes psychotiques et thymiques actuels et celle des études incluant des patients sans symptômes psychotiques ni thymiques actuels. Il n'y avait pas d'effet significatif des symptômes psychotiques et thymiques actuels sur la sévérité des atteintes cognitives. Il n'y avait pas de différence significative de sévérité des atteintes cognitives entre les patients souffrant de dépression avec caractéristiques psychotiques et les patients souffrant de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques. L'altération des fonctions exécutives et de la mémoire verbale et visuelle était plus manifeste chez les patients souffrant de psychose affective que chez les patients souffrant de trouble bipolaire, avec une forte différence d'effet (déviations standard,  $SD = 0,2$ ). En conclusion, la raison d'une altération cognitive plus prononcée chez les patients souffrant de psychose affective pourrait être l'existence de caractéristiques psychotiques. On peut remarquer que les auteurs n'ont pu analyser l'effet de la pharmacothérapie, or les patients souffrant de psychose affective étaient traités, et notamment par traitement antipsychotique. Il était donc impossible de distinguer un dysfonctionnement cognitif plus important lié aux symptômes psychotiques ou au traitement antipsychotique.

Une autre étude aborde l'influence des caractéristiques psychotiques sur les fonctions cognitives mais ne tient également pas compte des effets neurotoxiques des traitements. Il s'agit d'une étude de l'équipe de Simonsen (44). L'objectif de l'étude était d'étudier le rôle des antécédents de symptômes psychotiques sur les dysfonctions cognitives des patients souffrant de trouble thymiques et

psychotiques en comparant les performances cognitives de patients souffrant de schizophrénie (n=102), de patients souffrant de trouble bipolaire de types I et II (n=136) dont 75 avec des antécédents de symptômes psychotiques et 61 sans histoire psychotique, de patients souffrant de trouble schizo-affectif (n=27) et de 280 témoins. Voici les résultats saillants de l'étude :

➤ Comparés aux sujets témoins, les trois groupes de patients ayant une histoire psychotique montraient une altération dans tous les domaines cognitifs.

➤ Comparé aux sujets témoins, le groupe de patients souffrant de trouble bipolaire sans histoire psychotique montraient seulement un ralentissement psychomoteur.

➤ Comparés au groupe de patients souffrant de trouble bipolaire sans histoire psychotique, les trois groupes de patients ayant une histoire psychotique montraient de moins bonnes performances dans plusieurs domaines cognitifs (les moins bonnes performances se retrouvaient pour les 12 variables analysées dans le groupe schizophrénie, pour huit variables dans le groupe schizo-affectif, pour trois pour le groupe de patients souffrant de trouble bipolaire avec histoire psychotique).

➤ Comparés entre eux, les trois groupes ayant des antécédents de symptômes psychotiques ne montraient globalement pas de différence en ce qui concerne les performances cognitives. Cependant, il existait une différence significative entre le groupe de patients souffrant de schizophrénie et le groupe de patients souffrant de trouble bipolaire avec symptômes psychotiques concernant deux tests psychométriques, le *California Verbal Learning Test* et le test des symboles.

En conclusion, les dysfonctions cognitives dans le trouble bipolaire et la schizophrénie s'expliqueraient plus par l'existence de symptômes psychotiques au cours du trouble psychiatrique que par le diagnostic catégoriel ou les sous-types diagnostiques. Il pourrait être intéressant de nous pencher davantage sur les sous-types de trouble bipolaire, notamment ceux associés à des caractéristiques psychotiques dont les fonctions cognitives pourraient être encore altérées par les effets neurotoxiques des traitements.

Cependant, les résultats des deux études précédentes sont contredits par une étude récente (45). La population étudiée se centrait sur des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire recevant pour la première fois un traitement. Cela avait ainsi l'intérêt d'éliminer l'impact de traitements antérieurs et de l'évolution de la maladie sur les fonctions cognitives, afin de mieux dégager l'effet d'antécédents de symptômes psychotiques et d'épisodes « naturels » antérieurs. 202 patients recevant un premier traitement, dont 101 patients souffrant de schizophrénie et 101 souffrant de trouble bipolaire de type I, et 101 sujets témoins constituaient la population incluse. Le fait de recevoir un premier traitement était défini comme le fait de participer à l'étude dans les 12 mois suivant l'instauration d'un premier traitement adéquat d'un épisode maniaque (avec ou sans caractéristiques psychotiques) ou d'un épisode psychotique. Etaient inclus les patients qui avaient des antécédents d'épisodes dépressifs, maniaques ou psychotiques non traités mais les épisodes spontanément résolutifs en moins de douze semaines ou ceux qui avaient reçu plus de douze semaines de traitement étaient exclus. Les deux groupes de patients différaient significativement entre eux

concernant la pharmacothérapie avec, comme cela était attendu, plus de thymorégulateurs dans le groupe troubles bipolaires et plus d'antipsychotiques dans le groupe schizophrénie, et concernant le quotient intellectuel prémorbide, supérieur dans le groupe trouble bipolaire. Les domaines cognitifs étaient évalués par les tests psychométriques sensiblement similaires à l'étude de Simonsen *et al*, et une analyse multivariée était également utilisée. Un déficit cognitif cliniquement significatif (défini comme une performance inférieure de 1,5 déviation standard à la moyenne des sujets témoins) était présent chez 22% des patients du groupe trouble bipolaire et 35% du groupe schizophrénie. Concernant les résultats entre les groupes de patients, le groupe schizophrénie montrait de moins bonnes performances dans les domaines de l'apprentissage, de la mémoire verbale, des fonctions exécutives et de la vitesse psychomotrice que le groupe trouble bipolaire avec une différence significative dans huit tests sur douze. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes trouble bipolaire avec et sans antécédent de symptômes psychotiques pour les performances cognitives. En revanche, chacun de ces deux sous-groupes différait significativement du groupe schizophrénie. Il n'existait pas de corrélation significative entre le nombre d'épisodes psychotiques antérieurs et les performances cognitives dans les deux groupes. En conclusion, contrairement à ce que laissait supposé les études antérieures et notamment celles des équipes de Bora et Simonsen, les dysfonctions neurocognitives retrouvées chez les patients souffrant de trouble bipolaire ne s'expliqueraient pas par une histoire psychotique. Nous pourrions avancer l'hypothèse que ce résultat inattendu pourrait être lié au fait que les patients souffrant de trouble bipolaire sélectionnés dans l'étude étaient à un stade précoce du trouble et qu'il est possible que ce soit l'existence d'une longue histoire psychotique ou la répétition d'épisodes psychotiques qui soient à l'origine du déficit.

### **3.3.2.2 Episodes antérieurs**

Le nombre d'épisodes maniaques antérieurs pourrait jouer sur l'altération des fonctions exécutives (45). Dans l'étude précédente (45), il n'existait pas de corrélation significative entre le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs et les performances cognitives dans les deux groupes. La seule corrélation significative se trouvait entre le nombre d'épisodes maniaques et deux fonctions exécutives : la fluence verbale et la flexibilité mentale (45). Cela pourrait s'expliquer par la neurotoxicité des épisodes maniaques, comme nous l'avons vu précédemment.

### **3.3.2.3 Durée de la maladie**

Dans la méta-analyse précédente (43), l'âge d'entrée de la maladie et la durée de la maladie n'avaient aucun impact sur les fonctions cognitives, ce qui est contradictoire avec les études antérieures. Comme nous l'avons vu, la durée de la maladie serait bien une caractéristique des patients souffrant de trouble bipolaire à risque de présenter des effets cognitifs délétères sous traitement (2, 16).

### **3.3.2.4 Caractéristiques à risque d'effets cognitifs délétères : conclusion**

Caractéristiques psychotiques, épisodes antérieurs et durée de la maladie sont le peu d'éléments retrouvés dans la littérature quant à d'éventuelles sous-populations de patients souffrant de trouble bipolaire préférentiellement sensibles aux effets neurotoxiques des thymorégulateurs.

## **3.4 Cognition et comédications associées aux thymorégulateurs dans les troubles bipolaires**

L'un des biais les plus évidents pour étudier l'effet propre des thymorégulateurs sur les fonctions cognitives chez des patients souffrant de trouble bipolaire réside dans l'effet des médicaments prescrits en association chez ces patients, que sont les antipsychotiques, les antidépresseurs et les anxiolytiques.

### **3.4.1 Antipsychotiques**

#### **3.4.1.1 Antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération**

Il existe une tendance à de moins bonnes performances cognitives chez les patients souffrant de trouble bipolaire recevant un traitement par antipsychotique de première ou de seconde génération que chez les patients souffrant de trouble bipolaire recevant un traitement par thymorégulateur (4). Dans un étude portant sur des patients souffrant de trouble bipolaire polymédiqués par antipsychotiques, thymorégulateurs, antidépresseurs et benzodiazépines, les patients recevant un traitement antipsychotique avaient de significativement moins bonnes performances concernant la fluence sémantique, l'apprentissage verbal, la mémoire de reconnaissance, et une part des fonctions exécutives, que les patient ne recevant pas de traitement antipsychotique et que les sujets témoins, même après ajustement sur les autres facteurs cliniques (4). Il est maintenant reconnu que les antipsychotiques atypiques (de seconde génération) ont un meilleur profil neurocognitif que les antipsychotiques typiques (de première génération) (4). Les antipsychotiques de seconde génération sont de plus en plus utilisés dans le trouble bipolaire mais associés à des effets cognitifs indésirables (46). Flowers et son équipe ont comparé les performances cognitives de patients souffrant de trouble bipolaire traités ou non par antipsychotique de seconde génération et portant différentes versions alléliques de la COMT rs 4680. Le polymorphisme COMT Val108 / 158Met (rs4680) de la Cathécol-O-méthyltransférase (COMT), enzyme impliquée dans le métabolisme dopaminergique au sein du cortex préfrontal, est suspecté d'être associé à des déficits cognitifs exécutifs chez des patients souffrant de trouble bipolaire. Un génotypage et des tests neuropsychologiques étaient réalisés chez les patients inclus dans l'étude et divisés en deux groupe selon qu'ils étaient traités ou non par antipsychotique de seconde génération. Le génotype COMT GG, dans le groupe de patients traités par antipsychotique de seconde génération comparativement au groupe non traités par antipsychotique de seconde génération, était associé à des scores plus faibles au *California Verbal Learning Test-II*

( $p=0,0006$ , coefficient de corrélation  $r^2$  fort :  $r^2=0,81$ ) et au *Parametric-Go / No-Go task* , un test apparenté à un test de métacognition évaluant le contrôle cognitif via la capacité du sujet à engager ou désengager des comportements de réponse à un flux de séries de lettres ( $p=0,004$ , coefficient de corrélation  $r^2$  faible :  $r^2=0,23$ ) et l'interaction était significative entre traitement par antipsychotique de seconde génération et génotype COMT concernant l'apprentissage verbal, la mémoire verbale et le contrôle cognitif. Il n'y avait pas de différence concernant les performances cognitives entre le groupe traité par antipsychotique de seconde génération et le groupe non traité par antipsychotique de seconde génération et les autres génotypes (COMT GT et COMT TT). Les auteurs retrouvent donc une association entre un traitement par antipsychotique de seconde génération et des patients souffrant de trouble bipolaire de génotype COMT GG avec de moins bonnes performances cognitives chez ces patients que chez les patients de génotype COMT GG et COMT GT. Les domaines cognitifs de la mémoire verbale et du contrôle cognitif étaient spécifiquement atteints, avec d'évidentes répercussions fonctionnelles en termes d'apprentissage et de concentration chez ces patients. Cette étude pourrait en partie expliquer l'hétérogénéité des résultats concernant les effets neurocognitifs des antipsychotiques chez des patients souffrant de trouble bipolaire : ces effets pourraient tout simplement dépendre du génotype des patients.

#### **3.4.1.2 Quétiapine**

Les résultats concernant la quétiapine divergent selon les études.

Dans une étude portant sur des patients souffrant de trouble bipolaire de type I prenant alternativement quétiapine et rispéridone après une période de wash out, la quétiapine était associée à de moins bonnes performances cognitives et une plus grande somnolence que la rispéridone (4).

Dans une seconde étude, une étude prospective d'une durée de un an dans laquelle des adolescents souffrant d'un trouble bipolaire prenaient un traitement par quétiapine pendant quarante semaines après une période de wash out, il n'y avait pas de différence significative entre les performances neurocognitives des patients traités par quétiapine et les sujets témoins (4).

#### **3.4.1.3 Rispéridone**

Les résultats concernant la rispéridone divergent également selon les études rapportées par la revue de la littérature de l'équipe de Dias (4).

On a vu au paragraphe précédent que la rispéridone semblait présenter un meilleur profil neurocognitif que la quétiapine (4).

Dans une seconde étude, la rispéridone était associée à une plus grande altération de l'attention et de la mémoire verbale comparativement à la quétiapine et à l'absence de traitement antipsychotique (4).

Dans une troisième étude portant sur des patients souffrant d'un trouble bipolaire traités soit par rispéridone soit par un antipsychotique de première génération, l'évaluation des fonctions exécutives

au *Trail Making Test-B* était significativement meilleure chez les patients traités par rispéridone, et les patients traités par rispéridone avaient tendance à avoir de meilleures performances cognitives à l'ensemble des tests que les autres patients (4).

#### **3.4.1.4 Olanzapine**

Deux études extraites de la revue de la littérature de l'équipe de Dias portant sur des patients souffrant de trouble bipolaire à l'état maniaque optaient pour une amélioration des fonctions cognitives avec un traitement par olanzapine (4). Cependant, dans ces deux études, l'olanzapine n'était pas comparée au même traitement. Dans la première étude, l'olanzapine était comparée au divalproate et l'amélioration des performances cognitives se serait révélée meilleure avec le traitement par olanzapine. Dans la seconde étude, l'olanzapine était comparée à un placebo et l'olanzapine était associée à une amélioration modeste mais significative des processus de pensées comparativement au placebo.

On retrouve ici un biais à l'amélioration des fonctions cognitives sous olanzapine puisque dans la seconde étude, l'amélioration des processus de pensées était significativement associée à l'amélioration des symptômes maniaques. On peut donc se demander comment distinguer l'amélioration « naturelle » des cognitions avec le retour à l'euthymie après un état de manie d'une amélioration « chimique » des cognitions due à la chimiothérapie antipsychotique de l'état de manie.

#### **3.4.1.5 Cognition et antipsychotiques : conclusion**

Les résultats sont hétérogènes, il semble difficile de classer les molécules en fonction de leur profil neurocognitif.

Il ne semble pas y avoir de tendance à une meilleure amélioration des performances cognitive lorsqu'un trouble bipolaire est traité par antipsychotique que lorsqu'il ne l'est pas : selon les études, il y a soit une altération plus marquée, soit une altération moins marquée, soit une altération équivalente des fonctions cognitives avec ou sans traitement antipsychotique.

#### **3.4.2. Antidépresseurs**

La co-prescription thymorégulateur-antidépresseur est encore fréquemment retrouvée dans le trouble bipolaire bien que la prescription d'antidépresseurs dans les troubles bipolaires soit de plus en plus reconnue comme délétère car favorisant les fluctuations thymiques. Cette co-prescription s'explique souvent par une entrée dans le trouble bipolaire par la répétition d'épisodes dépressifs laissant d'abord penser à un trouble unipolaire et amenant le traitement antidépresseur adéquat qu'il est ensuite difficile de retirer. La co-prescription thymorégulateur-antidépresseur s'explique également par la prévalence élevée de la comorbidité trouble anxieux associée au trouble bipolaire, pour laquelle parfois la thymorégulation seule n'amende pas suffisamment la symptomatologie anxieuse.

Il existe peu d'études centrées sur les effets neurocognitifs des antidépresseurs dans le trouble bipolaire. Ces études sont justement polluées par la comédication avec les thymorégulateurs et les antipsychotiques dont il est difficile de s'extraire pour étudier les effets propres aux antidépresseurs.

Nous avons donc choisi de nous intéresser à deux études réalisées sur une population cible d'une prescription d'antidépresseurs et non sur une population de patients souffrant de trouble bipolaire (47, 48). Il s'agit de deux analyses de cohortes issues de registres épidémiologiques, l'intérêt de ces études étant dans la taille de leur échantillon (concernant l'étude de l'équipe de Kessing, il s'agit du croisement des registres danois répertoriant les prescriptions d'antidépresseurs et les diagnostics de démence sur une période de dix ans, de 1995 à 2005), en tenant compte des limitations associées à ces modèles d'études, à savoir la non randomisation de données naturalistiques.

Le résultat principal était qu'une prescription au long cours d'antidépresseurs diminuait le risque de démence tout en restant plus élevé que dans la population générale (47). La dépression est parfois un prodrome de la démence, ainsi une personne souffrant d'un trouble démentiel débutant se voit parfois prescrire un antidépresseur devant une symptomatologie dépressive. Ainsi, une prescription initiale d'antidépresseur était associée à un risque supérieur de démence comparée à l'absence de prescription d'antidépresseur et des prescriptions successives d'antidépresseurs étaient associées à un risque de démence encore supérieur comparé à cette prescription initiale d'antidépresseur. Mais ce risque décroissait avec le temps : au-delà d'un certain nombre de prescriptions d'antidépresseurs (au-delà de dix prescriptions pour les ISRS et au-delà de six prescriptions pour les autres classes d'antidépresseurs), ce risque décroissait sans pour autant rejoindre le risque de démence dans la population générale (47). Une prescription continue d'antidépresseur pourrait, en prévenant la récurrence d'épisodes dépressifs, contrebalancer le déclin cognitif lié à la répétition d'épisodes neurotoxiques.

Le taux de démence variait selon la classe de l'antidépresseur prescrit (les anciennes classes d'antidépresseurs étant représentées par les antidépresseurs d'action anticholinergiques tels les antidépresseurs tricycliques), mais les résultats divergeaient entre les deux études. Dans l'étude de Hesper *et al*, les anciennes classes d'antidépresseurs étaient associées à un risque de démence supérieur comparativement aux autres classes d'antidépresseurs (48). Cela s'expliquerait par l'effet anticholinergique confusogène de ces classes. Dans l'étude de Kessing *et al*, le taux de démence était en général moins élevé chez les personnes s'étant vu prescrire les anciennes classes d'antidépresseurs que chez les personnes s'étant vu prescrire les autres classes d'antidépresseurs (47). On peut supposer là un biais : les antidépresseurs anticholinergiques seraient de part leur potentiel risque confusogène d'avantage prescrits chez les patients ayant avant prescription un état cognitif préservé ne prédisposant pas au risque de démence.

La population de patients souffrant de trouble bipolaire est une population souffrant de troubles cognitifs. On peut imaginer l'absence de bénéfice sur le plan des cognitions de certains traitements antidépresseurs.

### 3.4.3 Benzodiazépines

Après les antipsychotiques et les antidépresseurs, intéressons-nous maintenant à la dernière classe de psychotropes fréquemment prescrite chez des personnes souffrant de trouble bipolaire : les benzodiazépines.

La prescription de benzodiazépines est très fréquemment retrouvée dans le trouble bipolaire. D'une part, parce que comme nous l'avons évoqué plus haut les comorbidités anxieuses sont fréquemment associées à la morbidité bipolaire, les benzodiazépines étant alors utilisées en tant que traitement d'appoint à visée anxiolytique. D'autre part, parce que les troubles du sommeil font partie de la cohorte de symptômes du trouble bipolaire, les benzodiazépines étant alors utilisées en tant que traitement d'appoint à visée hypnotique. De plus, l'incidence de prescription de benzodiazépines est élevée en France dans la population de patients souffrant de trouble bipolaire comme dans la population générale : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) rappelle qu'en 2015, environ 13,4% de la population française a consommé au moins une benzodiazépine quelle que soit l'indication (donnée issue du rapport sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, avril 2017). Nous allons regarder les résultats d'une étude réalisée sur une cohorte générale, dont l'objectif était de rechercher une association entre la consommation de benzodiazépines et l'incidence de la démence (49). L'étude puisait sa population dans la cohorte PAQUID (3000 sujets français de plus de 65 ans ayant été suivis pendant vingt ans, de 1987-89 à 2007-09, afin d'étudier le vieillissement cérébral normal et pathologique). L'analyse était faite sur quinze ans puisqu'elle démarrait cinq ans après l'inclusion de la cohorte PAQUID : pour pouvoir entrer dans l'analyse, il fallait qu'en 1992-94, les participants soit indemnes d'un trouble démentiel et qu'ils n'aient pas consommé de benzodiazépines pendant au moins trois années après l'inclusion de la cohorte PAQUID soit au moins jusqu'en 1990-92. Ces cinq premières années étaient utilisées pour fournir des données observationnelles d'ajustement : les trois années vierges de benzodiazépines et les cinq années vierges de trouble démentiel pouvant servir à mesurer l'influence d'un potentiel biais protopathique sur les résultats. De multiples covariables permettaient de multiples ajustements sur le suivi. L'une des covariables était l'existence de symptômes dépressifs. Une analyse de survie (modèle de Cox) était appliquée. Le résultat principal était que l'instauration d'une consommation de benzodiazépines entre 1990-92 et 1992-94 était associée à un risque accru de démence (*Hazard Ratio* et intervalle de confiance : HR=1,60, IC=1,08-2,38). Ce risque accru existait quelle que soit la date d'instauration d'une consommation de benzodiazépines. Ce résultat restait globalement stable même après ajustement sur des facteurs de confusion, notamment après ajustement sur la présence de symptômes dépressifs (HR=1,62, IC=1,08-2,43). De même, l'ajustement sur des prodromes éventuels de démence ne modifiait pas la force de l'association. En conclusion, dans cette population, une nouvelle consommation de benzodiazépines serait associée à une augmentation du risque d'environ 50% de développer un trouble démentiel.

Les effets cognitifs des benzodiazépines s'expliquent facilement par leur mécanisme d'action sur les récepteurs GABBA-A concentrés dans les aires de la mémoire (hippocampe) et par leurs propriétés hypnotiques (*sédation → altération de la vigilance → altération des processus cognitifs*).

On peut donc imaginer que leurs effets, à long terme, et sur une population de patients souffrant de trouble bipolaire avec une vulnérabilité cognitive de base, ne puissent qu'être neurotoxiques.

#### **3.4.4 Cognition et comédications : conclusion**

Pour conclure ce chapitre sur les cognitions et les comédications associées aux thymorégulateurs dans les troubles bipolaires, nous proposons une synthèse en quatre points :

- 1) Le déficit de la mémoire verbale serait associé à la polymédication dans le trouble bipolaire (50).
- 2) Tout traitement anticholinergique et apparenté aux benzodiazépines aurait des effets délétères sur l'attention et la mémoire.
- 3) Il y aurait un probable impact cognitif délétère d'un traitement antipsychotique, essentiellement sur le ralentissement psychomoteur.
- 4) Il y a un doute sur la réversibilité de ces effets indésirables à l'arrêt des traitements(50).

## 4. CONCLUSION

### 4.1 Rappel des résultats

Rappelons les principaux résultats de ce travail.

Nous constatons qu'il est difficile d'identifier spécifiquement l'impact neurocognitif des traitements thymorégulateurs :

➤ Il est difficile de distinguer la part de la maladie de la part des médicaments sur le fonctionnement neurocognitif.

➤ Il est difficile de savoir lesquelles des fonctions cognitives seraient préférentiellement touchées par les traitements, bien qu'il ressorte que le ralentissement psychomoteur soit un des effets neurocognitifs les plus fréquemment associés aux traitements quels qu'ils soient et que le déficit de la mémoire verbale serait associé à la polymédication dans le trouble bipolaire. La vitesse psychomotrice pourrait ainsi être la cible première des traitements.

➤ Il est difficile de proposer un classement des médicaments thymorégulateurs selon leur profil neurocognitif plus ou moins favorable, bien qu'il ressorte que le lithium semble présenter le profil le plus neuroprotecteur et que la lamotrigine semble présenter un meilleur profil neurocognitif que le valproate et la carbamazépine. Le lithium entrainerait une amélioration de l'attention, de la vitesse de traitement, de la mémoire différée, des fonctions exécutives, et un ralentissement du déclin cognitif lié à l'âge avec des éléments en faveur d'une prévention de la maladie d'Alzheimer. La lamotrigine serait responsable d'une amélioration des certaines fonctions exécutives et mémorielles telles que la flexibilité mentale et la mémoire verbale, et entrainerait moins d'altérations de l'attention et de la mémoire de travail que le valproate et que la carbamazépine qui présenterait un profil neurocognitif semblable au valproate.

➤ Les comédications associées aux thymorégulateurs dans les troubles bipolaires (antipsychotiques, antidépresseurs, benzodiazépines) auraient des effets cognitifs délétères.

Au final, il semble important d'attirer la vigilance du clinicien sur l'intérêt d'une évaluation neurocognitive chez des patients souffrant de trouble bipolaire avant l'instauration d'un traitement thymorégulateur, qui devrait être choisi en tenant compte de ses effets neurocognitifs. Il conviendrait également de répéter cette évaluation neurocognitive chez les patients souffrant de trouble bipolaire traités afin d'évaluer l'impact du traitement thymorégulateur choisi sur les fonctions cognitives.

Il semble essentiel de rappeler que le dysfonctionnement cognitif est une source majeure de dysfonctionnement psycho-social chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Mais il serait utile de ne pas occulter non plus le rôle des symptômes thymiques résiduels dans le handicap lié aux troubles bipolaires. Les traitements thymorégulateurs, clé de voûte du traitement des troubles bipolaires, ont donc une place essentielle dans la prise en charge à la fois symptomatique et fonctionnelle du patient souffrant de troubles bipolaires.

## 4.2 Limites

Cette revue de la littérature a ses limites, qui invitent à l'interpréter avec prudence. Tout d'abord, concernant la définition même des troubles bipolaires, les auteurs ne s'appuient pas toujours sur la même définition, selon la version des référentiels utilisés. Cette revue de la littérature intègre elle-même plusieurs revues de la littérature, or ces revues synthétisent des résultats issus d'études des années 1990 (16) s'appuyant sur la 3<sup>ème</sup> version du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux avec des résultats d'études s'appuyant sur la 4<sup>ème</sup> version et la 5<sup>ème</sup> version. Certaines études sélectionnent le type de trouble bipolaire de la population incluse, d'autres non : type I uniquement (45) ou types I et II (33) ou types I ou II sans précision (38). L'hétérogénéité de la maladie invite à parler des troubles bipolaires au pluriel. La tendance actuelle en psychiatrie est de prendre en compte le continuum qui existe entre schizophrénie et trouble bipolaire avec l'apparition de formes transitionnelles tel le trouble schizo-affectif et d'évoluer de l'approche diagnostique catégorielle vers une approche diagnostique dimensionnelle.

Les études d'imagerie se heurtent à la fréquente impossibilité de distinguer le fonctionnement neurocognitif lié au type de trouble, à l'évolution du trouble et à la thérapeutique utilisée antérieurement et actuellement. Il est en effet difficile de sélectionner une population de patients souffrant de trouble bipolaire vierge de tout traitement et de tout épisode, les premiers épisodes étant souvent passés inaperçus. De plus, une fenêtre médicamenteuse avant une imagerie pourrait être considérée comme une perte de chance de rémission pour le patient, ce qui ne serait pas éthique. Il serait nécessaire de réaliser davantage d'études prospectives avec une imagerie à la déclaration de la maladie, avant l'initiation de tout traitement, puis après plusieurs mois/années de traitement.

Martinez-Aran et son équipe reprennent les moyens à utiliser pour idéalement analyser l'impact des traitements sur le fonctionnement cognitif dans les troubles bipolaires (1):

- Etudier le dysfonctionnement cognitif éventuel d'une population à haut risque de développer un trouble bipolaire.
- Etudier l'impact des traitements sur des sujets témoins.
- Inclure dans les études des patients souffrant de trouble bipolaire jamais traités.

Ensuite, les tests psychométriques utilisés pour l'évaluation des fonctions cognitives sont malheureusement peu, voire ne sont pas, standardisés. Même si la majorité des études rapportées dans ce travail utilise globalement les mêmes tests (ainsi, le test d'évaluation de la mémoire verbale *California Verbal Learning Test* est très fréquemment utilisé), certaines études utilisent parfois des tests issus de batteries atypiques (tels que la *batterie informatisée de la Côte-des-Neiges* utilisée dans l'étude de Stip *et al*), compliquant les comparaisons inter-études portant pourtant sur les mêmes fonctions cognitives. Il serait nécessaire que les études utilisent une seule même et unique batterie de tests d'évaluation cognitive standardisée afin d'annuler la variabilité inter-tests, minimiser la variabilité intra-test et ainsi rendre les évaluations fiables, pertinentes et reproductibles.

Par ailleurs, il existe un chevauchement des fonctions cognitives évaluées dans les différents tests psychométriques compliquant leur interprétation : ainsi la flexibilité mentale est évaluée à la fois par le *Wisconsin Card Sorting Test* et le *Trail Making Test* ; l'inhibition de la réponse est évaluée par le test de Stroop mais également par le *Wisconsin Card Sorting Test*. Il est évident que les différentes fonctions cognitives sont intriquées et connectées entre elles, il est donc difficile de les individualiser et de les évaluer avec l'objectif sous-jacent d'identifier les fonctions spécifiquement atteintes dans une maladie telle que le trouble bipolaire, ou spécifiquement altérées par un médicament tel qu'un thymorégulateur. Il pourrait être plus judicieux de parler de processus cognitifs que de fonctions cognitives au vu de leurs interconnexions, mais aussi au vu de leur instabilité temporelle : ainsi le moment de la passation des tests psychométriques constitue un biais dans l'évaluation des performances cognitives. Les performances cognitives des patients et des témoins sont influencées par des facteurs environnementaux tels que les activités exercées avant l'horaire de passation, mais également par la durée de traitement. La question de la temporalité amène à une autre limite : la transversalité des études.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il est nécessaire de compléter les études transversales par des études longitudinales/prospectives. Seul ce modèle d'étude permet de répondre complètement à la question de l'impact neurocognitif des traitements : l'effet cumulé des doses est à prendre en compte dans l'évaluation des éventuels effets cognitifs d'un traitement et conclure à l'absence de neurotoxicité d'une molécule à un temps  $t$  ne garantit pas son innocuité neuronale au long terme.

### **4.3 Perspectives**

Après avoir passé en revue les limites de ce travail, nous constatons qu'il permet de mettre en lumière quelques pistes de prise en charge des perturbations cognitives. Les thérapies interpersonnelles et de la thérapie-cognitivo-comportementale semblent intéressantes dans l'amélioration du pronostic fonctionnel de patients souffrant de trouble bipolaire (25). De plus, la remédiation cognitive permettrait une amélioration du fonctionnement social et vocationnel via une action ciblée sur l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives (25). De même, une méta-analyse de 2011 portant sur des patients souffrant de schizophrénie aurait montré un effet durable de la remédiation cognitive sur le fonctionnement cognitif et le fonctionnement global des patients avec un effet synergique lorsque la remédiation cognitive était associée à la réhabilitation psycho-sociale (51). Ces études devraient être répliquées aux patients souffrant de trouble bipolaire.

## 5. BIBLIOGRAPHIE

1. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugué E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004 Jun;6(3):224-32.
2. Martínez-Arán A1, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):262-70.
3. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect*. 2009 Feb;113(1-2):1-20.
4. Dias VV, Balanzá-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, Vieta E. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Nov;126(5):315-31.
5. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010 Feb;12(1):87-94.
6. Sabater A, García-Blanco AC, Verdet HM, Sierra P, Ribes J, Villar I, Lara MJ, Arnal P, Rojo L, Livianos L. Comparative neurocognitive effects of lithium and anticonvulsants in long-term stable bipolar patients. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:34-40.
7. Yatham LN, Torres JJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, Burdick KE, Martínez-Arán A, Dittmann S, Goldberg JF, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa KN. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition. *Bipolar Disord*. 2010 Jun;12(4):351-63.
8. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. 2012 Jun;14(4):375-410.
9. Marmol F. Litium : Bipolar disorder and neurodegenerative diseases possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* :1761-1771, doi:10.1016/j.pnpbp.2008.08.012.
10. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*. 2010 Apr;15(4):384-92. doi: 10.1038/mp.2009.47. Epub 2009 Jun 2.
11. Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Isgren A, Ekman CJ, Bjerke M, Blennow K, Zetterberg H, Pålsson E, Landén M. CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1091-8.
12. Ng WX, Lau IY, Graham S, Sim K. Neurobiological evidence for thalamic, hippocampal and related glutamatergic abnormalities in bipolar disorder : a review and synthesis. *Neurosci Biobehav*

Rev. 2009 Mar;33(3):336-54.

13. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, Atbasoglu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord.* 2007 Jun;9 Suppl 1:136-44.

14. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging Bipolar Disorder. *Neurotox Res.* 2011 Feb;19(2):279-85.

15. Martino DJ, Strejilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Feb;28(2):142-8.

16. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, Evans JJ. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder : a systematic review. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:165-181.

17. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord.* 2001 Oct;3(5):253-8.

18. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004 Aug;65(8):1106-13.

19. Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognition in bipolar disorders--a closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jan 10;626(1):87-96.

20. Levy B1, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res.* 2008 Oct 30;161(1):28-35.

21. Bearden CE, Glahn DC, Caetano S, Olvera RL, Fonseca M, Najt P, Hunter K, Pliszka SR, Soares JC. Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007 Jun;9 Suppl 1:145-59.

22. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral EM, Moss M, Sweeney JA. Impact of neurocognitive function on academic difficulties in pediatric bipolar disorder: A clinical translation. *Biol Psychiatry.* 2006 Nov 1;60(9):951-6. Epub 2006 May 30.

23. Azorin JM, Perret LC, Fakra E, Tassy S, Simon N, Adida M, Belzeaux R. Alcohol use and bipolar disorders: Risk factors associated with their co-occurrence and sequence of onsets. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Oct 1;179:205-212. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.07.005. Epub 2017 Aug 3.

24. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord.* 2009 Mar;11(2):113-25.

25. Huxley N, Baldessarini RJ1. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007 Feb-Mar;9(1-2):183-96.

26. Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord.* 2001 Aug;65(3):231-41.
27. Malhi GS, Tanius M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs.* 2013 Feb;27(2):135-53. doi: 10.1007/s40263-013-0039-0
28. Hennion JP, el-Masri MA, Huff MO, el-Mailakh RS. Evaluation of neuroprotection by lithium and valproic acid against ouabain-induced cell damage. *Bipolar Disord.* 2002 Jun;4(3):201-6.
29. Li X, Ketter TA, Frye MA. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord.* 2002 May;69(1-3):1-14.
30. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2011 May;198(5):351-6. doi: 10.1192/bjp.bp.110.080044.
31. Nunes MA1, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2013 Jan;10(1):104-7.
32. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative Neurocognitive Effects of 5 Psychotropic Anticonvulsants and Lithium. *MedGenMed.* 2006 Aug 23;8(3):46.
33. Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Colom F, Vieta E. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *Clin Psychopharmacol.* 2006 Apr;26(2):178-81
34. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 4:21-9. Review.
35. Bersani G, Quartini A, Zullo D, Iannitelli A. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment : preliminary results. *Hum Psychopharmacol.* 2016 Jan;31(1):19-28. doi: 10.1002/hup.2510. Epub 2015 Nov 13 PMID: 26563456
36. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009 Nov;70(11):1588-97. doi: 10.4088/JCP.08r04972. Epub 2009 Aug 11.
37. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW, Drevets WC, Manji HK. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 2009 Apr 21;70(5):699-705. doi: 10.4088/JCP.07m03745.
38. Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfennig A, König B, Suwalska A, Yucel K, Uher R, Young LT, MacQueen G, Alda M. Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychol Med.* 2014 Feb;44(3):507-17. doi: 10.1017/S0033291713001165. Epub 2013 May 31.

39. Muralidharan K, Kozicky JM, , Silveira LE, Torres IJ, Yatham LN. Are cognitive deficits similar in remitted early bipolar I disorder patients treated with lithium or valproate? Data from the STOP-EM study. *2015 Feb;25(2):223-30.* doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.005. Epub 2014 Sep 16.
40. Tsai PS, Liu IC, Chiu CH, Huang CJ, Wang MY. Effect of valproic acid on dementia onset in patients with bipolar disorder. *Affect Disord.* 2016 Sep 1;201:131-6. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.010. Epub 2016 May 10.
41. Pfenning A, Alda M, Young T, MacQueen G, Rybakowski J, Suwalska A, Simhandl C, König B, Hajek T, O'Donovan C, Wittekind D, von Quillfeldt S, Ploch J, Sauer C, Bauer M. Prophylactic lithium treatment and cognitive performance in patients with a long history of bipolar illness: no simple answers in complex disease-treatment interplay. *Int J Bipolar Disord.* 2014 Dec 24;2:1. doi: 10.1186/s40345-014-0016-7.
42. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord.* 2000 Nov;60(3):147-57.
43. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010 Jan;36(1):112-25. doi: 10.1093/schbul/sbp093. Epub 2009 Sep 18.
44. Carmen Simonsen, Kjetil Sundet, Anja Vaskinn, Astrid B. Birkenaes, John A. Engh, Ann Færden, Halldóra Jónsdóttir, Petter Andreas Ringen, Stein Opjordsmoen, Ingrid Melle, Svein Friis, Ole A. Andreassen. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull.* 2011 Jan; 37(1): 73–83. Published online 2009 May 14. doi: 10.1093/schbul/sbp034
45. Demmo C, Lagerberg TV, Aminoff SR, Hellvin T, Kvitland LR, Simonsen C, Andreassen OA, Melle I, Ueland T. History of psychosis and previous episodes as potential explanatory factors for neurocognitive impairment in first-treatment bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2016 Mar;18(2):136-47. doi: 10.1111/bdi.12377. Epub 2016 Mar 18.
46. Flowers S, Ryan K, Lai Z, McInnisand M, Ellingrod V. Interaction between COMT rs5993883 and second generation antipsychotics is linked to decreases in verbal cognition and cognitive control in bipolar disorder. *BMC Psychology* (2016) 4:14 DOI 10.1186/s40359-016-0118-3
47. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Antidepressants and dementia. *J Affect Disord.* 2009 Sep;117(1-2):24-9. doi: 10.1016/j.jad.2008.11.020. Epub 2009 Jan 12.
48. Hesper K, Luck T, Röhr S, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Oey A, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Bretschneider C, König HH, Fuchs A, Pentzek M, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, Wagner M. Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *J Affect Disord.* 2018 Jan 15;226:28-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.016. Epub 2017 Sep 14.

49. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 Sep 27;345:e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231.

50. Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognition in bipolar disorders — a closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol*. 2010 Jan 10;626(1):87-96. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.018. Epub 2009 Oct 18.

51. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011 May;168(5):472-85. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855. Epub 2011 Mar 15.