Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Troubles bipolaires du sujet âgé : Spécificités cliniques et thérapeutiques, aspects cognitifs, question des liens avec les démences.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 31 Octobre 2019

Par Madame Pauline MALLET

Née le 11 mars 1991 à Rouen (76)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur NAUDIN Jean	**Président**
Monsieur le Professeur LANÇON Christophe	**Assesseur**
Madame le Professeur BONIN-GUILLAUME Sylvie	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel	**Directeur**
Madame le Docteur PALOMBA Anne	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Troubles bipolaires du sujet âgé : Spécificités cliniques et thérapeutiques, aspects cognitifs, question des liens avec les démences.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 31 Octobre 2019

Par Madame Pauline MALLET

Née le 11 mars 1991 à Rouen (76)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur NAUDIN Jean	**Président**
Monsieur le Professeur LANÇON Christophe	**Assesseur**
Madame le Professeur BONIN-GUILLAUME Sylvie	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel	**Directeur**
Madame le Docteur PALOMBA Anne	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine :** Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique :** Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation :** Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières :** Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI
Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (disponibilité)
AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RESSEGUIER Noémie
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité
REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)
BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

"Je vais essayer, [...] de transcrire les impressions d'une longue maladie qui s'est passée tout entière dans les mystères de mon esprit; - et je ne sais pourquoi je me sers de ce terme maladie, car jamais, quant à ce qui est de moi-même, je ne me suis senti mieux portant.

Parfois, je croyais ma force et mon activité doublées; il me semblait tout savoir, tout comprendre; l'imagination m'apportait des délices infinies. En recouvrant ce que les hommes appellent la raison, faudra-t-il regretter de les avoir perdues?..."

Gerard de Nerval (1ère page de "Aurélia")

« Prenons garde que la vieillesse ne nous attache plus de rides à l'esprit qu'au visage »

Michel de Montaigne

Liste des abréviations

AINS anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMS atrophie multisystématisée
APA association américaine de psychiatrie
AP2G antipsychotiques de seconde génération – atypiques
AC anticonvulsivants
ATD antidépresseurs
AVC accident vasculaire cérébral
BREF Batterie Rapide d'Evaluation Frontale
CIM Classification internationale des maladies
CLIC Centre Local d'Information et de Coordination
CMP Centre médico psychologique
COBRA Cognitive complaints in Bipolar disorder Rating Assessment
CVLT California Verbal Learning Test
DCB Dégénérescence cortico-basale
DCL Démence à Corps de Lewy
DLFT Démence lobaire fronto-temporale
DFT Démence fronto-temporale
DSM Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DV Démence vasculaire
ECG Electrocardiogramme
ECT Electroconvulsothérapie
EDF échelle de dysfonctionnement frontal
EHPAD établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
FAB Frontal Assessment Battery
HAS Haute autorité de santé
HIV : virus de l'immunodéficience humaine
HTA Hypertension artérielle essentielle
IADL Instrumental Activities Daily Living
IEC Inhibiteur Enzyme Conversion
Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale
Invs Insitut national de veille sanitaire
IRM Imagerie Résonance Magnétique
IRSNa Inhibiteur Sélectif Recapture Sérotonine Noradrénaline
ISRS Inhibiteur Sélectif Recapture Sérotonine
LOBD Late Onset Bipolar Disorder
MA Maladie d'Alzheimer
MATRICS Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MG Médecin généraliste
MCCB MATRICS Consensus Cognitive Battery
MMSE Mini Mental State Examination
MoCA Montreal Cognitive Assessment
NGC Noyaux gris centraux
NPI Neuropsychiatric inventory
OMS Organisation mondiale de la santé
PSP Paralysie supra nucléaire progressive
rTMS Transcranial magnetic stimulation
SA sujets âgés
SCPD symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
TB Trouble bipolaire
TCA troubles du comportement alimentaire
TDAH Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDM tomodensitométrique
TMT Trail Making Test
UCC Unité Cognitivo-comportementale
WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale
WCST Wisconsin card sorting test

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury …

Monsieur le Professeur Naudin

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury.
J'ai eu le plaisir d'être interne dans votre service lors d'un semestre, c'est un véritable privilège d'avoir pu être formée à vos côtés.
Je vous prie de croire, Monsieur le Professeur, en l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Lançon

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
Mais avant cela, d'avoir toujours été disponible et réactif à nos questions pendant l'internat.
Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma très profonde considération.

Madame la Professeure Bonin Guillaume

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, d'avoir témoigné tant d'intérêt pour mon travail, pour l'aide que vous avez apporté et pour votre bienveillance.
Veuillez agréer, Madame la Professeure, l'assurance de mon admiration.

Dr Michel Cermolacce

Merci infiniment d'avoir été un directeur de thèse si attentif et disponible.
Dès le début, tu m'as laissé le choix de ce sujet qui me passionnait. Tu m'as incité à divaguer et à approfondir (sans savoir quel était le risque !), tu m'as aidé à me recentrer aussi parfois…
Même si la route vers le résultat final a été longue et semée d'embuches, je ne regrette rien, car elle m'aura beaucoup appris.

Dr Anne Palomba

Merci d'avoir tout de suite accepté de faire partie de mon jury, que je n'imaginais pas sans toi.
Merci encore pour l'aide et le soutien que tu m'as apporté et pour avoir toujours été présente pour moi depuis notre rencontre. Difficile de me limiter à si peu de mots (tu me connais), tu peux te chercher plus loin dans ces remerciements !

Merci à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de mon travail

Je remercie tous les médecins ayant participé à mon étude, le Professeur Guedj qui a pris le temps de relire certaines images avec moi, le Dr Tassy pour son intérêt envers mon travail et ses conseils, Mathilde pour son aide orienté gériatrique, les personnes qui m'ont aidé dans la diffusion de mon étude, mes parents pour les relectures et Mme Zago pour son aide précieuse et pour sa réactivité.

A ma famille …

À mes Parents : je suis partie pour Marseille, en vous disant « mes chers parents je pars, je vous aime, mais je pars ». Quelle drôle d'aventure de s'apercevoir que l'éloignement finalement rapproche ! Merci pour votre soutien dans tous mes choix et pour cette éducation dont je suis fière. A ma mère : merci pour la disponibilité et l'écoute dont tu fais toujours preuve. Me rassurer n'est pas toujours chose facile. Merci de croire en moi. A mon père : merci pour ton talent inégalable de correcteur et de critique littéraire, pour ton calme permanent qui apporte toujours réconfort sérénité. Je vous aime.

À mon frère, Romain, mon modèle. Merci de me guider dans chaque étape de ma vie, des bancs de l'école à ceux de la faculté de médecine. J'ai su trouver une voie bien différente de la tienne depuis l'internat, mais tu restes mon idéal quand je vois cette belle famille que tu construis.

À ma belle-sœur, Maeva. Merci d'être toujours souriante, accueillante et compréhensive. Tu fais partie de ces personnes qui connaissent le sens du mot « famille », je suis heureuse de faire partie de la tienne.

À mon neveu Arthur, puisque tu aimes la mer, tu pourras toujours venir me voir dans le sud.

À ma grand-mère, Denise, à qui je disais tant de choses. Je suis triste que tu ne sois plus là pour ces grandes étapes de nos vies, mais je suis certaine que tu aurais été fière de nous. Tu me manques.

À mon grand-père (Dédé). Même si ta vie n'a pas toujours été rose, tu as la chance d'avoir eu une étoile dans ton ciel, ainsi qu'une belle famille. Je t'embrasse.

À « tatie Lucienne », pour m'avoir accueilli dans le Sud et suivi mon parcours avec attention.

À ma cousine Alexia, pour ta jolie personnalité, tout simplement. Comme je suis contente de t'avoir (re)découverte. J'espère que nous aurons l'occasion de nous connaître de mieux en mieux.

Au reste de ma famille, mes cousins de Paris, du centre et du sud, que je ne vois pas souvent à mon grand regret.

À la famille Michel – Choffin – Atwood

À Frédérique, Jean, Laure-Amandine, Pierre, Géraldine et tous les autres : merci pour votre gentillesse et pour m'avoir si bien accueillie dans votre famille !

À mes rencontres professionnelles et amicales

Entre 2015 et 2019 …

Au Docteur Jean Luc Bartoli, merci d'avoir été si bienveillant et toujours de bon conseil. Je ne serai bientôt plus une jeune Padawan, même si je ne me sens pas encore Jedi…

Au Docteur Julie Montant et au Docteur Emmanuelle Pagnier : merci à vous qui avez été mes premières cheffes sur Marseille et avec qui j'ai découvert le fonctionnement de l'APHM.

Au Docteur Magali Pontier. Merci pour ces nombreuses situations « abracadabrantes » (mais formatrices !) en bon « chat noir » que tu es.

Au Docteur Sandrine Limousin : un grand merci pour ce semestre où nous avons tant appris, pour ton intérêt et tes encouragements envers mon travail de thèse, et pour l'affection que tu témoignes encore aujourd'hui à nous, tes anciens internes adorés.

Au Docteur Xavier Zendjidjian, je vous remercie pour votre confiance et vos retours encourageants sur certaines de mes prises en charge. Au Docteur Julien Testard, merci pour tes interventions ponctuelles (mais efficaces !) à l'unité 2 et pour ta sympathie !

Au Docteur Broder, au Docteur Bapteste et au Dr Giaccardi : merci pour cette immersion dans le monde de la pédopsychiatrie.

Au Docteur Anne P. ... Comment ne pas te citer à nouveau ici ? Merci pour ce semestre formidable qui m'a permis de confirmer mon envie de poursuivre en gérontopsychiatrie ; merci encore pour tous les fous rires et vivement la suite ! (#pasdevirguleavantleetmaisjepensequilenrestepleinpartoutdéso)

Au Docteur Delcour et au Docteur Aiguier : merci pour votre confiance et votre accueil.

Je souhaite dire un grand merci à toute l'équipe médicale du SMPR : au Docteur Paulet pour l'accueil parfait que nous avons eu sur ce semestre ; au Docteur Amel Masseboeuf : merci pour ta bienveillance permanente à l'égard de ton équipe et de tes internes ; au Docteur Olivier Bagnis, pour ton humour, ta culture (et les anecdotes dont celle sur le quidditch) ; au Docteur Charlotte Chicco et au Docteur Alexandre Elkaim, pour votre gentillesse et votre disponibilité ; au Docteur Julien Prorel et au Docteur Jean-Charles Bernard, pour nous avoir accueillis et pardonnés de ne pas avoir choisi l'HDJ.

Merci aux grandes Doc Anna et Catherine, mes deux inégalables « cheffes » de pédopsy, si proches de nous, disponibles et amicales. Plus que des cheffes, des amies de choix pour ce dernier semestre de stress ! Ne changez rien. Anna thanks pour l'accueil dans ton célèbre « bureau-resto », tu seras toujours une licorne. Catherine, j'espère que le millésime 2019-2020 sera à la hauteur, tu sauras rester toujours fidèle aux recommandations de la HAS.

<u>Aux équipes des services que j'ai arpentés pendant 4 ans</u>

A toute l'équipe du G01 de Toulon, un immense merci d'avoir été ma famille d'accueil lorsque j'ai été déracinée de ma Normandie natale. Vous m'avez connue « bébé interne », voilà déjà la fin de ce que j'ai commencé avec vous.

Merci à l'équipe de Centaure, pour ce super semestre d'hiver où nous avons su manier les rires tonitruants de certains avec un travail efficace.

Je remercie l'équipe d'Andromède et l'équipe de l'unité 2 du Dr Zendjidjian pour les bons instants entre deux entrées, ainsi que les équipes de l'UMDA et du CMP Saïgon de pédopsy de Valvert pour leur accueil malgré ma vocation très… gérontopsy !

A l'équipe de l'Etoile, merci pour votre humanité, pour tous ces grands moments que l'on a passés ensemble avec certains patients si attachants, dont le souvenir restera à jamais gravé dans ma mémoire.

Je remercie l'équipe du SMPR, avec qui j'ai franchement bien ri et beaucoup appris, et pour m'avoir initié au Tchoukball qui fut, je dois bien le dire, une véritable révélation sportive. Je vous adore.

Merci aux référents des deux USP de pédopsychiatrie avec qui j'ai pu travailler pendant mon dernier semestre, vous m'avez beaucoup appris.

<u>A mes amis de Rouen</u>

Frédérique : merci pour ces presque 20 ans d'amitié et d'être toujours là aux bons moments. La vie aurait eu bien des moyens de nous séparer, mais cela n'arrivera jamais, car malgré nos différences nous sommes indissociables sur une vie. Je t'aime.

Mathilde, mon acolyte de médecine… Merci pour toutes ces années, pour les révisions laborieuses dans nos appartements d'étudiantes. « Rien n'a changé » malgré les 900 km qui nous séparent.
… Et merci Paul, d'avoir débarqué dans la vie de Mathilde (et donc dans la nôtre !).

Julien, je te remercie pour cette amitié pleine de rebondissements. Dire que tout a commencé par un vol de surimi… Jusqu'à la traversée de la France ensemble ! Pourvu que cela continue longtemps.

Castille, merci pour ces fous-rires, pour ta joie de vivre, pour ta générosité. Tu es une amie comme il en existe peu. Hâte que tu reviennes passer un été du côté de Marseille (parce que c'est « rat-vissant » ici).

Joey, futur papa improbable, je dois sincèrement te remercier pour toutes ces « punchline » qui ont marqué mon externat. Tu me manques, mais je sais que la vie nous réunira pour les grands moments.

Romain (Ordo), merci pour ces années d'amitié folle, avec tant de souvenirs amassés. J'espère que tu continueras à me raconter tous les rebondissements de ta vie.

Lucille, ma follette, merci pour les bons souvenirs que j'ai de l'externat avec toi et surtout de venir me rejoindre à Marseille ! WELCOME !

Anne B., je te remercie pour nos moments de simplicités et de fous rires depuis le lycée. Je te souhaite le meilleur pour ta famille en construction.

Stéphanie, Julia, Clarisse : merci pour toutes ces années de péripéties à vos côtés, auxquelles je repense avec une certaine nostalgie. Merci à Virginie, Martin et tous mes amis de la ville aux cents-clochers…

<u>A mes rencontres de l'internat de Toulon …</u>

A Charlotte, merci d'être cette amie avec qui je peux réfléchir, philosopher, me confier… Et rire !
Bref, merci d'être TOI, dans ta (jolie) singularité, tes questionnements.

A Marie, en vrac : merci pour ton humour, pour nos soirées au WAAW, pour nos phrases foot. Pour tes petits sms mignons, de temps à autre. Merci pour la simplicité de notre relation à laquelle je tiens tant.
Je salue bien entendu Antoine, l'homme qui partage ta vie (même s'il usurpe un peu trop souvent ton identité dans nos conversations à mon goût), et les « minots » !

Alex, ma copine marseillaise, merci pour ton rire bruyant, pour toutes ces soirées où tu assurais que tu serais la 1ère à partir pour être finalement la dernière. Reste la même, où que le mistral te mène.

Victoria, merci pour tes « ça va », et pour les moments de joies et de peines à l'internat, et pour te moquer toujours de mon accent normand pseudo-parisien. On ne se voit pas « assai », au passage !!

Emilie, ma super voisine de palier de Clémenceau, merci pour toutes ces soirées passées toutes les deux à papoter, pour ces moments de fous rires et pour ton authenticité.

Je remercie les autres copains de l'internat de Clémenceau : Mathieu (basketteur éternellement blessé), Guillaume (ça fait un moment que l'on ne s'est pas rencontrés par hasard ?), Anis (t'es où ?), …

<u>A mes amis rencontrés à Marseille …</u>

A Sarah et Pierre : mes amis adorés, mes voisins : Sarah, ma rencontre improbable, ma voisine, mon amie. Merci d'être là, si près de moi, et pour tous ces moments toujours exceptionnels que l'on partage ensemble (dont l'AEDLP). Pierre, merci pour ces petits plats mijotés avec le thermomix, pour tes anecdotes de voyage et pour ton sourire permanent (d'un blanc impeccable !).

Doriane, ma Dodo, ma dodopo, ma co-interne le temps d'un semestre mais surtout mon amie, merci pour ta bonne humeur constante, pour ton rire qui égaye tout. Reste toujours émerveillée et lumineuse.

Je salue au passage « Réré », notre guide officiel des calanques de Marseille et rédacteur en chef des règles internationales du jeu de Uno.

Simon, merci pour ces quelques jours de colocation qui marquèrent ma vie (t'aurais pu passer la toile !), pour ces fous rires autour de délicieux plats maisons de l'aphm (le cordon rose), pour ton goût indéniable en vin (hormis le coup du vin grec). L'amitié est précieuse, la tienne est d'or.

Eugénie, merci d'avoir été ma partenaire au quotidien dans ce round final d'un combat sans merci Comment aurais-je fait, sans toi ? Les amis s'aiment pour ce qu'ils sont vraiment ; tu es une amie, une vraie ! Ma porte sera toujours ouverte, promis je ne la clencherai jamais…

Victoire, merci d'être une mère parfois pour nous, car non, tu n'auras pas assez de (bientôt ?) 2 enfants. Merci surtout d'être entière et généreuse pour ceux que tu aimes.

Manon, merci d'avoir été ma 1ere co-interne, pour ton sourire inégalable et ta joie de vivre made in Lille. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Adri, je rêve encore de revivre ce mariage inégalable !

Merci à la team-valvert, qui dénombre en plus de Dodo :
Clémence, merci pour ton sourire, tes sms, ta spontanéité ! Raphaëlle, je te remercie pour ta gentillesse constante. Roman, merci d'avoir été mon co-détenu (pour un mendat de dépôt plutôt sympathique) au SMPR. Elisa : médecin, mère, et créatrice de bijoux, merci pour ton sourire et ton humanité !
Clément, merci pour ton humour tout en finesse et à bientôt pour le come-back en gérontopsychiatrie ?
Et merci Clelia pour ta gentillesse éternelle et j'espère refêter Thanksgiving avec toi !

Chloé, tu as été l'une des premières personnes que j'ai rencontrées dans le sud, merci pour ces bons moments passés ensemble. Nos sessions shopping me manquent.

Laure, merci pour ta gentillesse et bravo pour ce joli Gabin, j'espère qu'on aura l'occasion de se revoir plus souvent !

Merci le duo de choc Delphine et Amina : Delphine pour ces ragots qu'on aime bien et pour tes talents de Youtubeuse beauté ; Amina d'être ma part'naire de sport (même si nous avons été peu assidues ces derniers temps !).

Merci Vincent pour ton accent stéphanois qui me rappelle un peu mes « oh-dis-ho » et Céline, ex collègue du SOS-SAIHM (et presque ex co-interne), merci pour ta joie de vivre !

Gab' et Caroline, deux petites pépites rencontrées en fin de parcours, hâte de vous montrer de quoi je suis encore capable au volant de la Ford Ka.

Je remercie tous les autres internes avec qui j'ai vécu les choix de stage et les répartitions de gardes, les cours, mais aussi avec qui j'ai passé de supers moments aux internats de Valvert, de Sainte Marguerite, ou sur le « rooftop » de la conception, au cours Julien, à la plage… Léa pour nos débuts d'internat ensemble, Barbara (plagieuse d'internat officielle ☺), Garance, Valentin partenaire de galères de choix, etc, etc…

Enfin, je remercie la team pédopsy été 2019 pour ces 6 derniers mois : Eugénie (c'est bon on a déjà parlé de toi), Claudia pour l'entre-aide-questionnaire-statistiques-on-en-a-marre-on-veut-des-camemberts ; Tiphaine : quelle belle découverte, t'as pas besoin d'une citation pour avoir la classe ; Ariel merci d'avoir acheté le pain demain, même si t'es un peu parti en Colombie (je te pardonne) ; John pour avoir mené ce quart temps avec exemplarité ; Marine pour avoir essayé de sauver la plante du bureau (…) ; Alex E. merci pour cette tentative de réparation de zotero !

A Quentin …

Je souhaite te remercier tout d'abord pour ton soutien quotidien et indéfectible, pour ta patience, ta compréhension et pour les capacités de réassurance dont tu as su faire preuve.

Au-delà de tout cela, merci pour tout ce que tu représentes.
Au cours de ces dernières années à tes côtés, j'ai grandi de la plus belle des manières qui soit, car j'ai trouvé dans cette relation la stabilité dont j'avais besoin.

Tu es la personne à qui je peux tout dire et avec qui je veux continuer de tout partager. Je t'aime !

Troubles bipolaires du sujet âgé : spécificités cliniques et thérapeutiques, aspects cognitifs, question des liens avec les démences.

INTRODUCTION **p :3**

REVUE DE LA LITTERATURE p : 5 à 165

Méthodologie de la revue **p : 5**

I. Historique **p :7**
1.1. Historique des troubles de l'humeur p :7
1.2. Histoire de la démence p : 15
1.3. Naissance de différentes spécialités p : 20

II. Troubles bipolaires: spécificités chez les sujets âgés **p :23**
2.1. Généralités sur le trouble bipolaire de l'adulte p :23
2.2. Troubles bipolaires du sujet âgé : définition et sous-types p : 33
2.3. Epidémiologie en population gériatrique p : 37
2.4. Spécificités sémiologiques des épisodes thymiques p : 39
2.5. Evolution p : 43
2.6. Comorbidités p : 44
2.7. Spécificités des LOBD (Late Onset Bipolar Disorder) p : 46
2.8. Prise en charge p : 48
2.8.1. Pharmacologie, stimulations cérébrales, recommandations d'experts p : 48
2.8.2. Comorbidités et prises en charge non médicamenteuses p : 61

III. Grandes notions sur les démences **p : 70**
3.1. Généralités sur les structures et les fonctions cérébrales p : 70
3.2. Généralités sur les démences p : 74
3.3. Evaluation des troubles cognitifs p : 77
3.4. Causes de troubles cognitifs sévères et de démences p : 80
3.4.1. Démences Vasculaires p : 80
3.4.2. Troubles neurodégénératifs p : 82
3.4.2.1. Maladie d'Alzheimer p : 82
3.4.2.2. Démences lobaires fronto-temporales p : 85
3.4.2.3. Maladie de Parkinson et démence parkinsonienne p : 89
3.4.2.4. Démence à corps de Lewy et autres syndromes parkinsoniens atypiques p : 94
3.4.2.5. Autres causes p : 98
3.5. Discussion sur les classifications p : 99

IV. Bipolarité, processus cognitifs et émotionnels, involution cognitive **p : 105**
4.1. Maladie bipolaire de l'adulte : troubles émotionnels, perturbations cognitives, signes neurologiques mineurs et apports de la neuro-imagerie p : 105
4.2. Troubles cognitifs et survenue d'une démence chez les sujets âgés bipolaires p : 121
4.2.1. Etats des lieux des anomalies cognitives et des études de neuro-imagerie p : 121
4.2.2. Preuve d'un vieillissement biologique accéléré p : 125
4.3. Démence et bipolarité : quels liens ? p : 126
4.3.1. Modèle multifactoriel de majoration des troubles cognitifs p : 126
4.3.1.1. Modification inhérentes à la maladie bipolaire et à son évolution p : 127
4.3.1.2. Impact médicamenteux p : 131
4.3.1.3. Rôle des comorbidités p : 136
4.3.2. Déclin cognitif et bipolarité : questions à se poser et situations d'errance diagnostique p : 137
4.3.2.1. Quatre grandes questions à se poser p : 137
4.3.2.2. Principales situations à risque d'errance diagnostique p : 141
4.3.3. LOBD : hypothèses étiologiques p : 150
4.4. Troubles cognitifs et maladie bipolaire : prévention et prise en charge p : 153
4.4.1. Pharmacologie et neuroprotection p : 153
4.4.2. Remédiation cognitive p : 157
4.4.3. Prévention : dépistage des troubles cognitifs, prise en charge des facteurs de risque p : 157
4.4.4. Prise en charge des troubles cognitifs avancés p : 160
4.5. Apports de la génétique et de l'anatomopathologie : complexité des liens et perspectives d'avenir ? p : 161

ILLUSTRATIONS CLINIQUES p : 166 à 197

I. Madame G. **p : 166**
II. Madame P. **p : 177**
III. Madame B. **p : 190**

QUESTIONNAIRE p : 198 à 234

I. Objectifs **p : 198**
II. Matériel et méthode **p : 198**
III. Résultats **p : 201**

DISCUSSION-CONCLUSION p : 235 à 258

BIBLIOGRAPHIE
ANNEXES

INTRODUCTION

La vieillesse connaît plusieurs définitions. L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans et plus. Dans de nombreux articles qui traitent des maladies des sujets âgés, l'âge de 75 ans est souvent retenu, notamment en cas de poly-pathologies associées au vieillissement. L'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans. Il est difficile de définir ce que signifie « personne âgée » ; en effet, il semble que le vieillissement dépende surtout du contexte, et que la perception de sa vieillesse ou de celle des autres soit variable et subjective (1).

Les changements démographiques des prochaines décennies conduiront, en raison d'un faible taux de natalité et de l'augmentation de l'espérance de vie, à une explosion du nombre des personnes âgées et très âgées comparativement à la part des sujets jeunes.

En 2000, la population européenne était celle qui comprenait le plus de personnes âgées dans son effectif, avec une proportion de 15 % de sujets de plus de 65 ans et de 7 % de plus de 75 ans. En 2030, ces chiffres s'élèveront respectivement à 24% et 12 % (2) . Cette augmentation aura de multiples implications, qu'elles soient économiques, sociales, ou encore médicales. L'impact sera direct sur le système de santé y compris en psychiatrie, avec une augmentation du nombre des sujets vieillissants atteints de pathologies psychiatriques comme la schizophrénie ou les troubles de l'humeur. Or, les modalités d'expression de ces troubles semblent différer de ceux décrits dans la population adulte. L'expression clinique apparaît souvent atypique, les diagnostics différentiels semblent nombreux et plus difficiles dans la mesure où les troubles psychiques sont souvent intriqués avec des manifestations organiques et notamment neurologiques. Les comorbidités sont plus nombreuses, la réponse au traitement est différente et le risque iatrogène accru.

Le trouble de l'humeur bipolaire est une maladie chronique, qui constitue l'une des pathologies psychiatriques les plus fréquentes. Il concerne environ 1 % de la population, voire plus selon les études (3). Il convient donc de se pencher sur la question de la bipolarité en population gériatrique :

- Concernant les sujets bipolaires diagnostiqués à l'âge adulte : comment vieillissent-ils ?

- Est-ce qu'un trouble bipolaire peut être évoqué de manière tardive chez le sujet âgé ? Existe-t-il dans ce cas de figure des spécificités clinique, évolutives, ou de prise en charge ?

L'émergence de troubles cognitifs marqués et de tableaux d'allure démentielle ou pseudo-démentielle chez un grand nombre de patients bipolaires âgés suscite des interrogations : Quel est l'inventaire des anomalies cognitives chez les patients à l'âge adulte dans la littérature ? Par quel mécanisme ces altérations cognitives surviennent-elles chez les sujets âgés ? Existe-t-il une démence spécifique au trouble bipolaire ? Peut-il y avoir des liens avec les démences connues des neurologues ? Quelle est la part des situations d'errances diagnostiques entre troubles de l'humeur et tableaux neurologiques dont les symptômes complexes peuvent parfois faire évoquer en premier lieu un tableau psychiatrique ?

Si autrefois, psychiatrie et neurologie étaient confondues au sein d'une même spécialité, la scission en France des deux disciplines fait qu'il est souvent difficile pour les psychiatres de bien appréhender les troubles neurologiques chez leurs patients. Cette observation est particulièrement criante dans le champ des troubles bipolaires chez les sujets âgés.

Pourtant, une évaluation diagnostique précise envisagée non seulement sous le prisme de la psychiatrie, mais aussi de la gériatrie et de la neurologie, apparaît primordiale concernant cette population de patients, pour plusieurs raisons : dans l'intérêt du patient et de la famille (en attente souvent d'un diagnostic précis et étayé), afin de faire des demandes d'aides au plus près des besoins des malades, et pour limiter au maximum la iatrogénie.

Notre travail de s'articule sur plusieurs axes distincts.

- Le premier consiste en un état des lieux sur les troubles bipolaires chez le sujet âgé. Pour cela, nous avons choisi de réaliser une revue de la littérature. Nous souhaitions orienter notre recherche sur la question de l'involution cognitive chez ces patients, ce qui nous ainsi amené à faire des recherches au préalable sur les principaux troubles neurodégénératifs connus des neurologues et sur les aspects cognitifs de la bipolarité.

- Le second est une description de trois cas cliniques de patients ayant suscité ces questionnements et ayant été à l'origine de ce travail.

- Le dernier souhaite évaluer les connaissances et les pratiques médicales dans la prise en charge de ces patients auprès de différentes populations de médecins (psychiatres, gériatres, médecins généralistes et neurologues). Ainsi, nous avons réalisé une étude descriptive, transversale, quantitative et multicentrique, par le biais d'un questionnaire.

REVUE DE LA LITTERATURE

METHODOLOGIE DE LA REVUE

- **Objectif**

Notre objectif est de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur les troubles bipolaires chez le sujet âgé, de l'involution cognitive spécifique et des liens potentiels avec les troubles neurodégénératifs au travers d'une revue de la littérature.

Il nous a paru opportun d'introduire ces concepts par quelques points d'histoire du trouble bipolaire, mais aussi de la « démence », et d'évoquer la scission entre différentes spécialités médicales. Ces aspects sont présentés dans la sous partie I de la revue.

La partie II est spécifique à la question de la bipolarité à l'âge gériatrique. Après avoir introduit le concept de bipolarité chez l'adulte, nous décrirons les aspects épidémiologiques, cliniques et les éventuelles spécificités de prise en charge chez ces patients, laissant pour plus tard les aspects neuro-cliniques, cognitifs et de neuro-imagerie de cette maladie.

Une partie traitant de la cognition et des « démences » nous a paru nécessaire avant de réfléchir aux pièges diagnostiques et éventuels liens avec la bipolarité chez le sujet âgé. Nous proposons donc un éclairage non exhaustif et simplifié dans la partie III de la revue.

Enfin, la partie IV précisera la question chez le sujet âgé. En s'appuyant sur les données disponibles de la littérature, nous discuterons des pièges diagnostiques neurologiques et des hypothèses sur des liens possibles avec les démences.

- **Matériel et méthode**

1) Nous avons utilisés des moteurs les recherche suivants :

- Pubmed
- Science Direct
- Google Scholar
- Plateforme de recherche de la bibliothèque universitaire d'Aix-Marseille

Une recherche globale a été réalisée avec des mots clés parmi :

- « trouble bipolaire du sujet âgé »
- « bipolar disorder in elderly adult »
- « bipolar disorder in the older adult »
- « late life bipolar disorder »
- «cognitive impairment -bipolar disorder »
- « dementia » et « cognitive impairment » associés aux mots clés précédents

2) Nous avons également utilisées certaines références tirées d'ouvrages littéraires et d'ouvrages de références :

- La 10ème Classification Internationale des Maladies (CIM10) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)
- La Vème édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-V) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA)

3) Des données et recommandations ont par ailleurs été recueillies sur différents sites de référence, notamment :

- Sites de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Haute Autorité de Santé (HAS)
- Sites de l'institut national de veille sanitaire (InVS) et de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)

4) Ensuite, nous avons développé notre sujet par « effet boule de neige »: chacun des articles ou des livres que nous avons trouvés comportait une bibliographie dans laquelle nous avons sélectionné des références qui nous intéressaient, afin d'aller plus loin dans notre recherche.

5) Enfin, des recherches plus spécifiques ont été réalisées selon les sous-parties de notre plan, afin de préciser notre propos.

- **Résultats – Discussion**

Les résultats de notre revue de la littérature sont développés dans les parties I, II, III et IV de notre travail. La discussion est intégrée à une discussion/conclusion globale, en dernière partie.

I. HISTORIQUE

1.1. Historique du trouble de l'humeur

La maladie bipolaire est apparue à partir de la troisième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* en 1980. Elle succède en quelque sorte à la maladie ou psychose maniaco-dépressive décrite par Kraepelin sans pour autant que l'on puisse tout à fait superposer les deux concepts. En effet, des modifications des critères permettant de poser le diagnostic se sont opérées progressivement, jusqu'à la dernière classification du DSM V. Cependant, si l'on cherche à retracer l'histoire de cette maladie, il faut remonter bien au-delà dans le temps.

Dans la médecine antique, la théorie des humeurs popularisée par le Corpus Hippocratique constitue la règle. Il s'agit d'un équilibre entre quatre humeurs : le sang, le phlegme (ou lymphe), la bile jaune et la bile noire (ou atrabile). La prédominance de certaines d'entre-elles détermine les tempéraments, et un déséquilibre occasionne des anomalies physiques, mais aussi psychiques (4) (5).

La mélancolie, dont le nom provient des mots « mélos » (noir) et « colie » (bile) est associée à un excès de bile noire. Hippocrate (460 – 370 av J-C), en propose une description : « Si la crainte et la tristesse durent longtemps, un tel état est mélancolique. ». A l'époque antique, le terme de mélancolie désigne en fait divers états mentaux dans lesquels l'on retrouvait un état de repli, que ce soit dans ce que l'on suspecte être des états dépressifs sévères ou des psychoses déficitaires (même si l'usage de ces termes est quelque peu anachronique). La « manie », traduite par « furor » en latin, désigne quant à elle la furie s'inscrivant dans un état de folie et pouvant se retrouver dans divers états mentaux. La mélancolie et la manie sont considérées comme des entités nosologiques par les médecins de l'époque, comme Galien (130-210) ; Arétée de Cappadoce, adepte d'Hippocrate, est considéré comme le premier à avoir eu l'intuition d'un lien entre manie et mélancolie. Il décrit au IIeme siècle avant J-C la succession de phases maniaques et mélancoliques chez un même patient (4).

A l'époque classique, un ouvrage intitulé *l'Anatomie de la mélancolie*, écrit par Robert Burton (1577-1640), et remanié dans plusieurs éditions successives, fut considéré par de nombreux auteurs comme une synthèse des sciences antiques, annonçant la psychiatrie moderne. On

retrouve pour la première fois l'utilisation du mot mélancolie dans le sens de dépression, et la description de l'alternance de cet état mélancolique avec la manie (6).

Alors que Philippe Pinel se base encore en 1801 sur le traité hippocratique de *La Maladie Sacrée* pour classer les troubles mentaux en manie, démence ou frénésie, idiotisme ou imbécillité et mélancolie, Jean-Étienne Esquirol en 1838 divise quant à lui la mélancolie, terme qu'il considère comme imprécis et archaïque, en monomanie et lypémanie. La monomanie est définie par un délire partiel avec idée fixe. La lypémanie, du grec *lupè*-tristesse, est une forme de monomanie accompagnée de tristesse. Par la suite, les deux termes de monomanie et de lypémanie tomberont en désuétude. Par ailleurs, Esquirol tentait d'établir de manière statistique le caractère héréditaire et saisonnier des troubles de l'humeur (5).

Le concept de maladie maniaco-dépressive n'émergera qu'au milieu du XIXème siècle. Wilhelm Griesinger (1817-1868), grand interniste et psychiatre allemand, développe l'idée que la dépression et la manie sont liés (7). En France, le psychiatre Jean Pierre Falret (1794- 1870) décrit la « folie circulaire», caractérisée par des cycles de dépression et de manie, séparés par des intervalles libres de durée variable sans symptômes (8). Trois ans plus tard, Baillarger (1809-1890) développe la notion de « folie à double forme » en présentant six cas avec deux périodes régulières de dépression et d'excitation, l'intervalle libre n'ayant selon lui pas de signification (9).

Emil Kraepelin (1856 – 1926) s'est efforcé de conceptualiser une classification des maladies mentales en se basant sur des critères cliniques. Celle-ci va s'affiner au cours des huit éditions successives de son classique *Traité de psychiatrie*, de la première publiée en 1883, jusqu'à la neuvième édition posthume publiée en 1927. A partir de la 6e édition, en 1899, il précise le cadre nosographique des psychoses chroniques en distinguant : (5)

-La démence précoce, survenant chez un sujet jeune, caractérisée par des manifestations psychiques d'apparitions progressives associées à un déclin des fonctions intellectuelles. Il distinguait différentes formes : délirante paranoïde, hébéphrénique, catatonique, et une forme paranoïde atténuée ne s'accompagnant pas aussi rapidement de « désagrégation de la personnalité » et qui deviendra, en 1912, le groupe des paraphrénies.

- La psychose maniaco-dépressive caractérisée par un début des troubles vers 15-20 ans après la puberté physiologique, et par une alternance de troubles thymiques majeurs : dépression et

manie. Il est le premier à intégrer les états mixtes dans ce cadre nosologique, qu'il considère comme un état de transition entre la dépression et la manie, prouvant ainsi que la manie et la dépression n'étaient pas des maladies distinctes mais bien deux états cliniques pouvant s'observer dans une même pathologie. Diverses entités ont été regroupées entre la quatrième et la huitième édition, avec l'apparition du terme de « folie maniaco-dépressive » à partir de la sixième. Cette maladie se distinguait déjà à l'époque de la démence précoce par son caractère épisodique et périodique et son pronostic moins péjoratif. A l'époque, Kraepelin estime que la psychose du post-partum s'inscrit dans la maladie maniaco-dépressive.

Par la suite, le concept de maladie maniaco-dépressive a évolué avec les contemporains et successeurs de Kraeplin, et a été envisagé sous divers angles :

- Concernant les approches psychanalytiques, nous évoquerons principalement les travaux de S. Freud, K. Abraham et M. Klein.

  S. Freud (1856-1939) établit un rapport entre la mélancolie et le deuil, en les différenciant par le fait que le mélancolique a perdu une partie de son Moi, ce qui n'est pas le cas d'une personne en deuil (10).

  Selon K. Abraham (1877 – 1925), il existerait un lien entre l'objet de l'oralité et la pathologie maniaco-dépressive : l'oralité maniaque serait une volonté de tout vivre, tout embrasser, et dans les états mélancoliques, une volonté de destruction de l'objet, qui correspond au fantasme oral cannibalique. Selon lui, il y aurait encore dans la psychose maniaco-dépressive une alternance entre satisfaction et déception, qui traduirait l'échec de l'ambivalence dans lequel « la libido ne peut s'épanouir normalement, car les deux tendances de la haine et de l'amour se portent un préjudice réciproque ». Il s'appuie sur cette notion pour mettre en avant les similitudes entre la psychose dépressive et la névrose obsessionnelle. Cet échec de l'ambivalence conduit par ailleurs à une « disposition haineuse », aboutissant soit à une exaltation défensive face à l'hostilité, soit à la perte des possibilités d'aimer avec au maximum un état mélancolique « l'idée de ruine est issue de la perception refoulée de l'incapacité d'aimer » (11).

  M. Klein (1882 – 1960) relie la psychose maniacodépressive à la position dépressive. La dépression serait liée à une évolution : après la « phase très précoce, où le sadisme oral joue un rôle de premier plan» émergerait le besoin de préserver le bon objet pour permettre la survie du Moi, associé à la crainte de le perdre. « Cette évolution va de pair avec un changement de la plus haute importance : d'une relation à un objet partiel, on

passe à la relation à un objet complet. Ainsi, le Moi atteint une nouvelle position, qui donne son assise à la situation que l'on appelle "perte d'objet". La phase de perception d'un objet total, dans ces pathologies, correspond à l'intériorisation d'un objet mort du fait des attaques sadiques du sujet (12).

Pour S. Freund, K. Abraham ou encore M. Klein, les troubles thymiques correspondent à un fonctionnement global de la personnalité, opérant même en dehors des phases maniaque ou dépressive, traduisant une relation particulière à soi-même et au monde. Plusieurs autres psychanalystes, comme E. Jacobson, D. W. Winnicott, D. Meltzer et, en France, A. Jeanneau, J. Bergeret, F. Duparc, P. Fedida et A. Green, ont travaillé sur la question de la psychose maniaco-dépressive en soulevant d'autres problématiques et en essayant de préciser les conditions d'une approche psychothérapique.

- H. Ey (1900 – 1977) s'est interrogé sur la personnalité des sujets maniaco-dépressifs : « la crise de manie ou de mélancolie n'est pas une crise d'urticaire ou de goutte. C'est […] une fois encore, une crise existentielle de la condition humaine […] Aussi devons-nous nous demander maintenant comment l'homme maniaco-dépressif est engagé dans ses crises et quel sens elles ont pour lui, car ce sens et cette finalité de la crise doivent entrer dans l'histoire naturelle de la psychose maniaco-dépressive, comme le radical anthropologique de cette forme d'existence pathologique » (13).

Pour revenir sur la question des classifications, l'école de Carl Wernicke, Karl Kleist (1879-1960) et Karl Léonhard (1904-1988) considère la dichotomie kraepelinienne réductrice. Kleist et Leonhard proposent une première classification des « psychoses phasiques », troubles psychotiques avec une évolution périodique, avec des états inter-critiques sans symptôme résiduel. Cette classification différencie pour la première fois la psychose maniaco-dépressive des troubles « unipolaires » (mélancolie, manie, dépression et euphorie pures) (5).

Ces travaux seront complétés en 1966 par J. Angst (14) et C. Perris (15) qui montrent des différences entre la dépression unipolaire endogène et les troubles bipolaires à plusieurs niveaux : sex-ratio, aspects génétiques, personnalité pré-morbide, évolution…

Cette distinction entre le trouble unipolaire et le trouble bipolaire devient progressivement consensuelle pour la communauté internationale et intègre en 1980 le DSM dans sa troisième version.

Le tableau ci-après résume quelques critères différenciant les troubles bipolaires des troubles unipolaires (16) :

	Trouble unipolaire (TU)	Trouble bipolaire
Age de début	Plus tardif	Précoce
Fréquence des épisodes	+	+++
Antécédents familiaux	Dépression > TB	TB > TU
Antécédents personnels	Dépression	Dépression et/ou manie
Troubles de personnalité pré-morbide	-	++
Troubles du post-partum	-	++
Labilité de l'humeur	-	++
Symptômes psychotiques	-	++
Durée de l'épisode	++	-
Début et fin de l'épisode	Progressif	Plus brutal

Table 1: Trouble unipolaire (TU) et trouble bipolaire (TB)

La vision de Kraepelin, opposant la maladie maniaco-dépressive à la démence précoce pose par ailleurs le problème du diagnostic différentiel entre ces deux maladies.

C. Rosen et al. avec une étude longitudinale menée pendant vingt ans sur 59 patients atteints de schizophrènie et 27 atteints d'un trouble de l'humeur avec des symptômes délirants ont montré que deux des signes retrouvés dans le critère A du DSM IV considérés comme pathognomoniques de la schizophrénie peuvent se retrouver dans le trouble de l'humeur, de manière moins fréquente et moins intense (17).

Cette opposition a été remise en question par C. Wernicke, K. Kleist et K. Lehonard. Leurs travaux ont débouché sur une classification plus complexe des psychoses endogènes : les psychoses cycloïdes. K. Kleist avait identifié plusieurs psychoses cycloïdes, qui alternaient entre deux pôles distincts de la manie et de la dépression (par exemple pôle hyperkinésie et akinésie, pôle stupeur et confusion agitée…). Il s'agit de tableaux cliniques très proches de ceux d'une schizophrénie, mais dont l'évolution reste phasique, sans accumulation de symptômes résiduels en inter-critique (5).

Comme nous l'avons vu auparavant, le terme de psychose maniaco-dépressive disparaît pour devenir « maladie maniaco-dépressive » puis « trouble bipolaire » avec la publication du

DSM III et 1980. Ce terme sera conservé dans les versions ultérieures du manuel diagnostic. D'ailleurs, il est possible que la grille de lecture des classifications ayant précédé celle du DSM III ne soient que difficilement compatible avec la théorie psychanalytique opposant la structure psychotique et névrotique dans le champ de la maladie bipolaire.

Les représentations sociales et la stigmatisation des patients atteints de cette pathologie vont progressivement évoluer en France au cours des dernières décennies. Il semble que l'image que se fait la population des patients atteints de bipolarité soit meilleure que celle des patients diagnostiqués schizophrénes, que ce soit en termes de représentation de « dangerosité », ou de handicap. Une revue de 2016 évalue d'ailleurs les conséquences du changement de nosographie de « psychose maniaco-dépressive » à « trouble bipolaire ». Il semble que ce second terme soit moins stigmatisant que le premier, l'imaginaire collectif associant le mot « psychose » à « folie » (18). Il est intéressant de relever que la fréquence du diagnostic de schizophrénie a augmenté au cours du XXème siècle, pour atteindre un pic dans les années 70, et que la proportion des diagnostics de « psychoses-maniaco-dépressives » ne représentait à l'époque que 20 % des patients souffrant de psychose , alors que la tendance actuelle consiste en une augmentation importante du nombre de diagnostics de trouble bipolaire. Cela peut suggérer que « psychose maniaco-dépressive » et « trouble bipolaire » ne recouvrent pas exactement les mêmes catégories cliniques, et que le terme de « psychose maniaco-dépressive » nous évoque plus les troubles bipolaires de type 1, ce qui renvoie à l'imprécision du terme (19) (20).

Le concept de trouble bipolaire s'est considérablement agrandi ces dernières décennies et regroupe à la fois des maladies caractérisées et des formes atténuées et à durées brèves. Le « spectre bipolaire » regroupe donc aujourd'hui plusieurs sous-types. Avec les travaux d'Hagop Akiskal, psychiatre arméno-américain né en 1944 et surtout connu pour ses recherches sur le tempérament et le trouble de l'humeur, on observe même une explosion du nombre de sous-types. Le concept de spectre est basé sur l'idée d'un continuum allant de manifestations hypomaniaques et maniaques transitoires à persistantes, de durée, de fréquence et de gravité variées, avec un manque probable de délimitation claire entre tous les sous-types. Ce concept est étayé par la proximité des manifestations cliniques dans le spectre, les données des antécédents familiaux, la réponse au traitement et les conséquences psychosociales des troubles. En 2007, il propose un modèle permettant de différencier six sous-types distincts (21).

Type I	Manie et dépression (forme typique)
Type II	Dépression et hypomanie
Type III	Dépression et hypomanie pharmacologiquement induite
Type IV	Dépression tardive
Type V	Dépression tardive superposée au tempérament hyperthymique
Type VI	Episodes mixte labile-agité dans la survenue de démence.

Table 2 : Spectre élargi selon Akiskal (2007)

Le spectre des troubles bipolaires s'est encore élargi et inclut désormais les tempéraments cyclothymiques et hyperthymiques, les troubles saisonniers et les formes évolutives brèves. Les différents types de troubles qui appartiennent au spectre présentent des degrés de gravités distincts et ne nécessitent pas tous le même type de prise en charge.

Trouble bipolaire de type I
Trouble bipolaire de type II
Trouble cyclothymique
Autres troubles répertoriés dans le DSM V : - Trouble bipolaire ou apparenté induit par une substance ou un médicament - Trouble bipolaire ou apparenté dû à une autre affection médicale - Autre trouble bipolaire ou apparenté non spécifié

Table 3 : DSM V : Troubles bipolaires et apparentés

Désormais, il est classique de présenter la schizophrénie et la bipolarité comme deux entités distinctes.

Les troubles bipolaires sont caractérisés par des fluctuations de l'humeur, et peuvent être associés à des troubles cognitifs pendant les phases aigues et les phases chroniques. C'est sur ces questions que notre travail s'arrêtera plus spécifiquement.

La schizophrénie concerne environ 1% de la population générale, se caractérise le plus souvent par un début précoce avant 20-30 ans, et peut associer des symptômes positifs (délirants), des symptômes négatifs, une désorganisation de la pensée, des affects ou du comportement, et des troubles cognitifs et des comorbidités psychiatriques et somatiques avec au premier rang les facteurs de risque cardio-vasculaires. Le pronostic de cette pathologie est classiquement plus sévère.

Entre ces deux entités, des formes frontières peuvent exister : les troubles schizo-affectifs, qui sont classés dans la section « spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques » du

DSM V. Il s'agit de troubles mentaux associant des symptômes d'un trouble bipolaire et des symptômes d'une schizophrénie.

Voici une figure simple permettant de visualiser ces notions et notamment l'ensemble du spectre bipolaire (représenté en vert en vert).

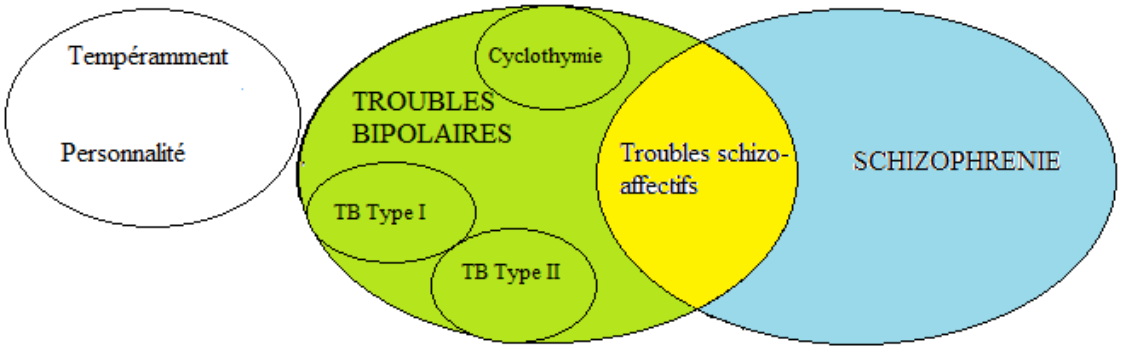


Figure 1: Troubles bipolaires et son spectre, schizophrénie et troubles schizo-affectif

Les approches cliniques et les modalités de prise en charge des troubles de l'humeur ont continué d'évoluer du fait de l'avancée de la recherche notamment dans les domaines de la génétique, des neurosciences, et avec la découverte de l'efficacité de certaines molécules.

Les traitements thymorégulateurs, et en tête de file les sels de lithium ont amélioré considérablement la qualité de vie des patients atteints de troubles de l'humeur.

Au cours de ces dernières décennies, la recherche en neurosciences a permis l'obtention de nombreuses données concernant le fonctionnement du système nerveux. Pour ce qui est de la psychiatrie, de plus en plus d'études sont menées dans les domaines de l'imagerie cérébrale, la génétique et l'épigénétique, notamment dans le champ des troubles bipolaires.

Un grand nombre d'études portent aujourd'hui sur de nouvelles thérapeutiques, sur l'évaluation de biomarqueurs structurels et fonctionnels, sur des modèles neurobiologiques, sur la connectivité cérébrale et sur l'identification de gènes dans le trouble bipolaire (5).

1.2. Histoire de la démence

Le mot « démence » était utilisé autrefois comme synonyme de « folie », sens qu'il conserve encore souvent dans le langage courant. C'est au XIXème siècle qu'il va commencer à prendre sa signification médicale actuelle, qui continuera de se modifier avec l'apport des connaissances en anatomopathologie et en histologie (22).

Cependant, les questionnements sur l'état mental général du sujet âgé sont anciens.

Le papyrus Edwin Smith, datant du XVIIème siècle avant JC, traite essentiellement de chirurgie et a probablement été rédigé pour un usage militaire. À la différence d'autres traités de la même époque ou même plus tardifs, ce texte adopte une approche rationnelle et scientifique de la médecine. C'est aussi le tout premier document écrit utilisant le mot « cerveau » et établissant le lien entre cet organe et les fonctions qu'on lui connaît de nos jours, notamment la motricité, et les fonctions mentales. Ce papyrus laisse à penser que les Egyptiens comprenaient déjà que des troubles de la mémoire pouvaient survenir avec l'avancée en âge (22).

Dans la littérature de l'Antiquité, l'évolution de l'état mental et cognitif des sujets vieillissants est dépeinte avec une certaine ambivalence, entre sagesse et déchéance. Mais quoi qu'il en soit, le vieillard bénéficie d'un statut civique reconnu, et son autorité croit avec l'âge. Ainsi, la vieillesse n'entame pas les droits du citoyen ou l'autorité du père de famille. Cette vision respectueuse du « vieillard » conduisit même à une législation visant à protéger les déments séniles chez les Romains (22). Les médecins de l'Antiquité, s'intéressent peu aux troubles psychologiques des vieillards, et le déclin physique et la démence chez les sujets âgés sont considérés comme logiques et presque inéluctables. Galien et Hippocrate proposent pour prévenir les complications de la vieillesse des régimes et des conseils d'hygiène qui feront référence en Europe jusqu'au XIXème siècle (2).

Au Moyen âge en Occident, deux images de la vieillesse coexistent. D'un côté la sagesse et la meilleure connaissance de soi, de l'autre la décrépitude et la perte de contrôle.

Par la suite, la démence sera envisagée sous un angle religieux plus que médical. Roger Bacon (1214-1294) allait jusqu'à écrire que la « sénilité était la conséquence du péché originel » (2).

A la Renaissance, l'idéologie générale sera à l'opposé de celle de l'Antiquité avec le culte du jeune Héro, et la majorité des théoriciens rejettent le rôle politique du vieillard dans la société (2).

On emploie le mot « démence » régulièrement dans le langage courant et médical à partir du XVIIIème siècle. Il prend à cette période une réelle valeur médico-légale, dans le sens d'une véritable aliénation de l'esprit : "il n'y a ni crime ni délit, lorsque le prévenu était en état de démence au moment de l'action" (Article 64 du Code pénal, 1810) (2).

C'est progressivement entre le XVIIIème et le XIXème siècle que les maladies du sujet vieillissant ont commencé à être envisagées avec leurs spécificités. La recherche médicale dans le domaine de la vieillesse a notamment débuté avec l'anatomiste italien Giambattista Morgagni qui avait décrit en 1761 plusieurs pathologies spécifiques du sujet âgé (cataracte sénile, adénome prostatique…). Elle s'est poursuivie tout au long du XIXème siècle, notamment grâce à de grandes études anatomo-cliniques. Pendant la seconde partie du siècle, beaucoup d'études se sont portées sur la recherche de lésions associées à la survenue de démence sur des « cerveaux séniles » mais aussi aux troubles psychiatriques chez le sujet âgé (2) (22).

Pinel (1745-1826) et son élève Esquirol (1772-1840), se sont intéressés à la pathologie mentale de la personne âgée et à son aspect invalidant. La « démence » était une « diminution, le plus souvent irréversible, des facultés psychiques». Elle correspondait à un stade terminal de toutes sortes d'états mentaux pathologiques, qu'ils soient d'ordre neuro-psychiatriques ou organiques (23). Pour Pinel, la démence est caractérisée par la «succession rapide, ou plutôt alternative non interrompue d'idées isolées et d'émotions légères et disparates, mouvements désordonnés et actes successifs, d'extravagance, oubli complet de tout état antérieur, abolition de la faculté d'apercevoir les objets par les impressions faites sur les sens, oblitération du jugement, activité continuelle sans but et sans dessein, et sorte d'existence automatique». Pour Esquirol «La démence est une affection cérébrale, ordinairement sans fièvre, et chronique, caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté : l'incohérence des idées, le défaut de spontanéité intellectuelle et morale sont les signes de cette affection» (1814). Il différencie la démence d'une part de la manie, autrement dit nos "psychoses" actuelles, et d'autre part de l'idiotie. Dans le même temps, Esquirol semble avoir mieux pris conscience, entre 1814 (dans ses articles parus dans le Dictionnaire des sciences médicales, en 58 volumes, dirigé par Panckoucke) et 1838 (avec son célèbre ouvrage *Des maladies mentales*) des particularités de la démence sénile par rapport aux autres formes de démence (2) (24).

C’est au cours du XIXème siècle que le sens médical de démence se précise, et vers 1860, la démence n’est plus considérée comme une maladie mentale, mais comme un groupe de maladies caractérisées par un déclin incurable des fonctions mentales. On classe alors les démences en plusieurs catégories (22):

- La démence sénile signifiait une dégradation des facultés intellectuelles liées à l’âge.
- La paralysie générale était une forme particulière de démence associée à des délires et à une paralysie. Cette pathologie fut décrite en Angleterre par Georget en 1820 sous le nom de paralysie musculaire chronique. Elle fut ensuite rebaptisée paralysie générale en 1824. La nature syphilitique de cette démence ne fut prouvée qu’en 1913.
- La démence aiguë consistait en une « absence accidentelle de la manifestation de la pensée », potentiellement curable. Cette dénomination fut abandonnée en 1895 avec la description de la confusion mentale.
- La démence précoce : il s’agissait d’une « immobilisation soudaine de toutes les facultés chez des jeunes aliénés ». Ce concept introduit par Benedict Morel en 1860 fut repris par Kraepelin en 1893 et rebaptisée schizophrénie par Bleuler en 1911.
- La démence apoplectique désignait les troubles cognitifs faisant suite aux accidents vasculaires cérébraux, auparavant appelés apoplexie ; la démence artériosclérotique désignait quant à elle déjà les troubles cognitifs consécutifs de l’âge, de l’artériosclérose et des comorbidités organiques.
- La démence toxique qualifiait un affaiblissement intellectuel notable ou une authentique démence reliée à la consommation d’alcool, de tabac, d’opium…
- **La démence vésanique**, enfin, désignait une désagrégation intellectuelle rencontrée lors de l’évolution terminale de certaines psychoses chroniques. Par la suite, de nombreux glissements sémantiques ont rendu complexes la compréhension de ce terme, qui a été remplacé par celui de « pseudo-démence » vers 1900.

C’est également au cours du XIXème siècle que l’on envisage enfin la notion de d’évolutivité dans la démence, auparavant considérée comme un état. Ce nouvel angle de vision permet d’entrevoir la vie d’un individu en tenant compte des modifications biologiques et anatomiques s’opérant avec le temps, mais aussi de son passé, des évènements marquants de sa vie (22).

La catégorie des « troubles mentaux à début tardif » émerge progressivement avec Kahlbaum (1828 – 1899) en Allemagne, et avec les travaux de Charcot (1825-1893) en France (2). La psychiatrie s’intéresse aux pathologies mentales du sujet âgé vers la fin du XIXème siècle

en précisant le champ nosographique des psychoses chez le sujet âgé, notamment en France dans un rapport présenté par Antoine Ritti en 1895 : « on doit entendre par psychose de la vieillesse les affections mentales qui se développent chez des vieillards arrivés au dernier âge de la vie (après 60 ans) et restés jusque-là indemnes de tout trouble psychique » (2). A cette période en Allemagne, Kraepelin décrit différentes pathologies involutives : les « psychoses sénile ou d'involution », la « démence sénile », la « catatonie tardive », la « mélancolie d'involution », le « délire de préjudice sénile », et les « paraphrénies tardives ». La notion d'involution, en prenant en compte les pathologies acquises avec le temps notamment dans l'involution sénile, contraste avec le concept de dégénérescence introduit par Magnan et Morel au milieu du XIXème siècle et qui mettait en avant une anomalie constitutionnelle souvent familiale et donc sans lien avec le vieillissement (25).

Par la suite, les étiologies démentielles vont fréquemment être mises en avant par rapport à une cause psychiatrique chez le sujet âgé, et tout symptôme psychiatrique chez un patient de plus de 60 ans fera facilement discuter le diagnostic de démence (2).

La poussée démographique et l'urbanisation au XIXème siècle entraînent un afflux de personnes âgées pauvres dans les hospices. Dans un compte-rendu sur le service des aliénés traités dans les hospices de Bicêtre et de la Salpêtrière de 1825 à 1833, on dénombrait 2000 à 3000 « vieillards » sur 8000 malades (26). Ce problème d'encombrement s'est ensuite déplacé vers les asiles psychiatriques à partir de leur création en 1838, avec l'apparition de conflits entre les hospices et les asiles, au sujet de l'admission des vieillards présentant des troubles cognitifs et/ou du comportement. A l'époque les altérations cognitives étaient un motif fréquent d'admission dans les asiles. La psychiatrie, confrontée à cette population, sera longtemps réticente à élaborer des prises en charge adaptées. Plusieurs auteurs dont Esquirol proposeront la création d'asiles réservés à la « vieillesse indigente », mais la question de la prise en charge du vieillard restera sujette à controverse et polémique jusqu'à la fin du XIXème siècle. La loi du 30 juin 1838 sur le traitement et l'accueil des malades mentaux dans les institutions spécifiques a attiré vers celles-ci de nombreux patients âgés, dont beaucoup atteints de démence, regroupés soit dans des unités spécialisées, soit insérés au sein de la population générale. Cette dernière formule a pris une importance plus grande au cours du XXe siècle lors de la généralisation de la gestion de l'institution dans une perspective thérapeutique, basée sur le principe de l'égalité entre tous les malades (27).

L'approche anatomo-clinique et histologique se développe à la fin du XIXème siècle et au XXème siècle et s'attache à rechercher des liens entre syndrome démentiel, lésions cérébrales, possibles désordres anatomo- et histo-pathologiques : elle fait suite aux travaux de différents scientifiques et notamment ceux de J. Gall (1758-1828), célèbre phrénologue allemand, avec ses études sur les «localisations cérébrales » ; ceux de P. Broca (1824-1880), considéré comme le précurseur de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, avec ses publications (une centaine de livres et d'articles dont 53 sur le cerveau), ou encore ceux de C. Wernicke (1848-1905), avec ses recherches sur une zone du cerveau impliquée dans le langage, à laquelle il laissera son nom (« aire de Wernicke »), ainsi qu'au syndrome d'aphasie associé aux lésions de cette zone. Leurs travaux furent relancés dans le domaine de la démence par les recherches histopathologiques effectuées par des psychiatres comme O. Binswanger (1852-1929), A. Pick (1851-1924), F. Nissl (1860-1919), et surtout A. Alzheimer (1864-1915). L'apport de ces connaissances permet de redéfinir la clinique des syndromes démentiels et d'élaborer de nouvelles classifications à la fin du XXème siècle, notamment pour les démences neuro-dégénératives en précisant la localisation (corticale, sous-corticale, cortico-sous-corticales…) (2) (22).

Une classification des démences émerge vers la fin du XXème siècle et permet d'avoir une vue d'ensemble (22).

Démences dégénératives :	-Maladie d'Alzheimer -Démences fronto-temporales -Démence à corps de Lewy -Démence de Parkinson -Maladie de Huntington
Démences cérébro-vasculaires :	-Démence par infarctus unique ou multiples -Maladie de Binswanger
Démences traumatiques et/ou liées à un processus expansif intra-crânien	-Post-traumatisme crânien (démentia pugilistica) -Post-anoxiques -Hématome sous-dural chronique -Hydrocéphalie à pression normale -Métastases ou tumeurs primitives cérébrales
Démences infectieuses :	-Démences liées au virus de l'immunodéficience humaine -Syphilis tertiaire ou neurosyphilis. -Maladie de Creutzfeldt-Jakob
Démences toxiques ou carentielles :	-Alcooliques -Hypothyroïdie -Carence en vitamine B12 ou en folates -Solvants organiques

Table 4 : démences selon la classification de la fin du XXème siècle (d'après Albou, évolution du concept de démence – 2005)

1.3. Naissance de différentes spécialités

C'est vers le milieu du XIXème siècle, avec l'identification de différentes maladies mentales d'un côté et la mise en évidence de substrats lésionnels pour d'autre pathologies, qu'une distinction commence à s'opérer entre neurologie et psychiatrie. La psychiatrie se focalise sur les dérèglements comportementaux (et plus spécifiquement sur les « névroses », qui seront le support des travaux sur la psychanalyse en France), tandis que la neurologie se spécialise dans les pathologies pour lesquelles une lésion est identifiée au niveau du système nerveux. Cependant, durant la majeure partie du XXème siècle, la neurologie et la psychiatrie étaient encore considérées en France comme une seule spécialité médicale. Le mouvement de mai 68, a tenté d'émanciper la psychiatrie d'une vision jugée trop étroite de la maladie mentale. Il a abouti, par l'arrêté du 30 décembre 1968, à la scission entre la psychiatrie et la neurologie (création d'un certificat d'études spéciales de la psychiatrie) (28**).** Aujourd'hui, du fait de l'évolution des neurosciences et de l'imagerie médicale ; cette séparation entre psychiatrie et neurologie est remise en question par de nombreux médecins et scientifiques.

L'allongement de l'espérance de vie et donc l'augmentation de la part des sujets âgés et très âgés, ainsi que le constat des problèmes de santé spécifiques à ces populations de patients ont été un moteur de l'émergence de la médecine gériatrique. Le terme de « gériatrie » a été introduit par I. Nascher en 1909, dans un ouvrage intitulé *Gériatrics*, publié en 1914 (2). La gériatrie s'est formée progressivement dans la seconde moitié du XXème siècle, mais n'est devenue une spécialité médicale en France que depuis 2004. Dans les années 1960, le rapport de la commission Laroque préconise l'instauration des hôpitaux de jour et des services de gériatrie dans les CHU pour permettre l'enseignement et la recherche sur la question des troubles psycho-comportementaux chez les sujets âgés, en donnant une « préférence à la formation des gériatres à la psychiatrie plutôt que l'inverse ». Ce débat du rôle à jouer par chaque spécialité reste encore d'actualité (2). Les psychiatres ont longtemps laissé aux somaticiens, gériatres et neurologues, la prise en charge des sujets âgés avec des troubles psycho-comportementaux.

Qu'en est-il de la psychiatrie du sujet âgé ? La naissance de la gérontopsychiatrie comme surspécialité de la médecine ne commença que dans les années 1950-1960. En 1952, la 5ème réunion de la Fédération mondiale pour la santé mentale aborde le problème de la santé mentale des personnes âgées. Lors du 3ème congrès international de gérontologie, un psychiatre français H. Baruk est chargé d'établir un rapport sur la neuropsychiatrie des vieillards. En 1955, il créa son service de « gériatrie psychiatrique » (2). C. Balier créa deux centres de traitement de jour

pour personnes âgées en 1965 et en 1967. Pendant cette même décennie, articles et ouvrages traitants de la santé mentale des « vieillards » sont publiés, dont un manuel de géronto-psychiatrie en langue française. Dans les années 1970, on constate l'intérêt grandissant pour ces questions en France avec la naissance de plus en plus de structures de soins spécialisées en gérontopsychiatrie. En 1980, le Professeur J-M. Léger met en place une unité spécialisée dans la prise en charge psychiatrique du sujet âgé, avec un objectif de soins « actifs et dynamiques » (2).

Par la suite, cette discipline s'épanouit en France avec la naissance de sociétés et de congrès de psychogériatrie. En 1986 nait la société de psychogériatrie de langue française. La SF3PA, Société Francophone de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Personne âgée est aujourd'hui un acteur important de développement et de promotion de la psychiatrie de la personne âgée en France mais également dans toute la Francophonie. Elle regroupe d'ailleurs plusieurs spécialités médicales : psychiatres, gériatres, neurologues, mais aussi psychologues cliniciens. Au niveau mondial, dans les années 1950 et 1960, plusieurs associations médicales de gérontopsychiatrie font leur apparition en Europe et aux Etats-Unis. Cette spécialisation a pris des formes différentes selon les pays, avec une émergence conjointe ou secondaire à celle de la gériatrie. L'American Association for Geriatric Psychiatry est née en 1978. Au Québec, la Société de psychogériatrie vit le jour en 1980, mais le caractère officiel ne date que de 2009. En Grande-Bretagne, la reconnaissance de cette discipline comme spécialité date de 1989. L'association mondiale de psychiatrie créa une section de « psychiatrie gériatrique » à la fin des années 1970. L'International Psychiatric Association naît quant à elle en 1981. On constate actuellement un intérêt grandissant pour la psycho-gériatrie, avec une augmentation du nombre de médecins qui se forment à la prise en charge des troubles mentaux du sujet âgé (29)(2).

Mais comment circonscrire les champs de la gérontopsychiatrie ?

Selon nous, il s'agit d'une discipline à la frontière de plusieurs spécialités. Pour J-P. Clément « Si la gériatrie se définit comme une discipline consacrée à l'étude de la santé et aux soins des personnes âgées, la psychiatrie du sujet âgé se caractérise par l'étude et la prise en charge globale du sujet âgé présentant des troubles psychiques. L'une comme l'autre conduisent à une nécessaire vision globale de l'être âgé » (2). La « gérontopsychiatrie », pour laquelle certains lui préfèrent le terme de « psycho-gériatrie » ou encore de « psychiatrie de la personne âgée » (terme souvent considéré comme plus consensuel) est une discipline médicale traitant des

troubles mentaux de la personne âgée. Cette définition peut inclure la prise en charge de différents types de patients :

- Un patient souffrant d'une maladie psychiatrique depuis l'âge adulte, et dont les troubles persistent ou récidivent à l'âge gériatrique.
- Une personne âgée développant une maladie psychiatrique de manière tardive.
- Une personne âgée présentant des troubles non nécessairement apparentés à une maladie psychiatrique, mais nécessitant une prise en charge spécialisée (trouble de l'adaptation, épisode dépressif isolé, risque suicidaire, tentative de suicide …).
- Une personne âgée présentant des troubles neurocognitifs avec des symptômes neuropsychiatriques (comme symptômes d'une démence)

Voici une figure illustrant le champ d'exercice de différentes spécialités. Celui-ci illustre la question épineuse de la prise en charge des symptômes psycho-comportementaux des démences (SPCD), à l'interface entre plusieurs disciplines médicales.

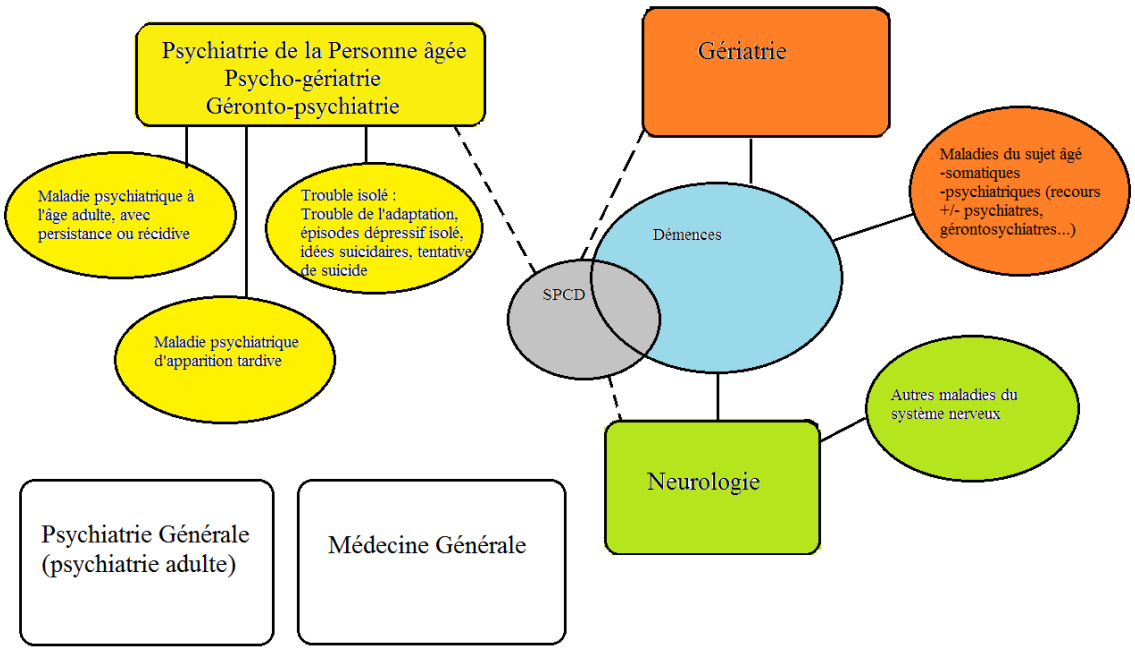


Figure 2 : différentes spécialités impliquées chez le sujet âgé

II. TROUBLES BIPOLAIRES : SPECIFICITES CHEZ LES SUJETS AGES

Nous allons d'abord décrire d'une manière générale le trouble bipolaire de l'adulte afin d'introduire la notion de bipolarité chez le sujet âgé. Dans cette partie, nous n'aborderons volontairement pas les aspects cognitifs / neuro-anatomiques que nous traiterons dans la partie IV de notre travail.

2.1. Généralités sur le trouble bipolaire de l'adulte

a. Définition et épidémiologie

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique caractérisée par des fluctuations thymiques, avec au moins un épisode d'élévation anormale et persistante de l'humeur associé à une modification de l'activité psychique et motrice. Il s'agit d'une pathologie chronique et fréquente, avec une prévalence moyenne estimée à 1 % de la population. L'incidence est plus diversement appréciée (0,3 à 3 pour 10 000 par an) (3). Les études épidémiologiques menées sur la population générale se sont généralement plus intéressées au troubles bipolaires de type 1, et ces taux sont nettement plus élevés si l'on prend en compte les troubles bipolaires de type 2 et les troubles cyclothymiques (30) : le spectre global atteindrait une prévalence de 2,4 % (31). La maladie bipolaire touche autant les hommes que les femmes chez l'adulte, indépendamment de l'origine ethnique ou du niveau socio-culturel (3). Le début des troubles survient en moyenne entre 17 et 40 ans (31).

L'étiopathogénie du trouble bipolaire est complexe, et encore incomplètement élucidée. Elle semble être principalement la résultante de l'interaction entre une vulnérabilité d'origine génétique et des facteurs psychologiques et environnementaux (32) (33). De nombreuses études font apparaître l'existence d'une part génétique, avec notamment des travaux menés sur des jumeaux montrant un taux de concordance d'environ 40% chez les vrais jumeaux alors que celui-ci n'est que de 5% chez les faux jumeaux (34) (35). La transmission de la maladie bipolaire est probablement la conséquence de multiples gènes de vulnérabilité. Les principaux facteurs environnementaux soulignent le rôle du stress précoce dans l'enfance, en particulier des traumatismes (36). Il existe par ailleurs des arguments en faveur d'une hypothèse immuno-inflammatoire, avec des anomalies du système immunitaire lors des décompensations aiguës et une comorbidité augmentée de pathologies auto-immunes ou métaboliques.
La physiopathologie implique certainement des perturbations des rythmes circadiens, des

mécanismes immuno-inflammatoires dans les phases aiguës et une neurotoxicité progressive d'origine multifactorielle (5). Les symptômes thymiques semblent résulter de dysfonctionnements biochimiques du système nerveux central, mais ne sont pas les seuls à identifier dans la maladie. Il existe de nombreux arguments en faveur d'une origine neurodéveloppementale de la maladie bipolaire : arguments génétiques, existence de signes neurologiques mineurs, anomalies cognitives précoces, anomalies structurales (morphologiques) ou fonctionnelles du système nerveux central. Nous reviendrons sur ces notions dans la partie IV.

Plusieurs études montrent des modifications au niveau des neuromédiateurs chez les patients souffrant de maladie bipolaire. Une diminution du taux de noradrénaline et de sérotonine est observée dans la dépression, alors que dans la manie, les taux de noradrénaline sont élevés. Pour les taux d'acétylcholine, on observerait une augmentation chez les sujets déprimés comme chez les sujets maniaques. Les taux de dopamine sont diminués chez les sujets déprimés (expliquant une baisse de la motivation) et augmentés dans la manie.

Du fait de sa fréquence et de son retentissement sur la vie socio-familiale et professionnelle des sujets atteints, le trouble bipolaire constitue une question de santé publique majeure, parmi les maladies les plus coûteuses au niveau mondial (37).

b. Diagnostic et examens complémentaires

La présentation clinique des troubles bipolaires est polymorphe, avec une grande variabilité interindividuelle : âge de début des troubles, polarité des épisodes, évolution de la maladie, comorbidités, traitement choisi, observance et réponse à celui-ci… Le diagnostic de bipolarité est clinique, et repose sur le recueil des symptômes. Les critères diagnostiques sont décrits dans des classifications internationales comme la 5ème version du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM5) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA : American Psychiatric Association) et la *Classification internationale des maladies,* 10ème version (CIM-X) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Lors d'un épisode maniaque ou hypomane, l'humeur est anormalement élevée, expansive ou irritable, avec une augmentation de l'activité ou de l'énergie, de manière persistante. Un certain nombre de symptômes sont souvent associés : une augmentation de l'estime de soi, une familiarité, une plus grande communicabilité, une fuite des idées, une distractibilité, un

engagement excessif des activités à risque de conséquence dommageable (achats inconsidérés pathologiques, hypersexualité…), une réduction du besoin de sommeil. Des symptômes délirants peuvent venir s'inscrire dans le tableau clinique, avec principalement des idées de grandeur (syndrome délirant avec thème de mégalomanie). Lorsqu'un épisode a un franc retentissement fonctionnel social ou professionnel et/ou qu'il nécessite une hospitalisation et/ou qu'il existe des caractéristiques psychotiques, on parle d'épisode maniaque, d'une durée minimale de 7 jours consécutifs selon le DSM-5. On parle d'épisode hypomaniaque lorsque la durée est plus brève (au moins 4 jours consécutifs), avec une intensité et un retentissement moindre, mais entraînant néanmoins des modifications du fonctionnement manifestes pour l'entourage. L'**annexe numéro 1** liste les critères diagnostiques de l'épisode maniaque et hypomane d'après la CIM-10 et le DSM-5.

Un épisode dépressif caractérisé est défini dans le DSM-5 par au moins 5 symptômes parmi : une humeur dépressive, une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes les activités ou presque, une perte ou un gain de poids significatif en l'absence de régime, une insomnie ou une hypersomnie, une agitation ou un ralentissement psychomoteur marqué, une asthénie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inapproprié, des troubles de la concentration, des idées noires ou suicidaires, présents quasiment tous les jours pendant une durée d'au moins deux semaines. Une dépression très intense, avec une exacerbation matinale des symptômes, la présence d'idées de ruine ou de culpabilité délirantes ou encore d'un état quasi stuporeux fait évoquer une mélancolie. **L'annexe n° 2** liste les critères d'un épisode dépressif caractérisé, et l'**annexe n°3** apporte des précisions sur les signes plus spécifiques de la dépression bipolaire.

Il existe encore une autre entité clinique qu'il convient de citer : les états mixtes. Il s'agit de phases où coexistent des symptômes de la lignée maniaque et des signes dépressifs. Ces entités syndromiques sont difficiles à délimiter, et font l'objet de nombreuses descriptions depuis le XIXème siècle, puis de définitions dans les versions successives des classifications internationales comme celles du DSM et de la CIM. Ces définitions restrictives sont de plus en plus discutées. Certains auteurs décrivent la « manie dysphorique », d'autres parlent de « dépression mixte ». Le « trouble dépressif avec caractéristiques mixtes » a d'ailleurs fait son entrée dans le DSM-5 comme sous-type de dépression, alors que dans la version précédente, l'état mixte ne permettait nullement de différencier la dépression associée à des symptômes d'hypomanie de la dépression pure, lorsque ceux-ci étaient insuffisants pour diagnostiquer un

syndrome maniaque complet (5). Désormais le DSM-5 distingue donc : les épisodes maniaques ou hypomaniaques avec caractéristiques mixtes et les épisodes dépressifs avec caractéristiques mixtes. Les états mixtes sont classiquement associés à un plus haut degré de gravité, avec un risque suicidaire important. Le manque de consensus concernant ce diagnostic rend complexe l'interprétation des chiffres de l'incidence sur la vie entière.

Un patient ayant présenté au moins un épisode maniaque ou mixte est considéré comme bipolaire de type 1. Un patient ayant présenté au moins un épisode hypomane, sans épisode maniaque, est considéré comme bipolaire de type 2. Les patients souffrant de troubles bipolaires présenteront très souvent dans l'histoire de leur maladie des épisodes dépressifs caractérisés, mais un épisode dépressif n'est pas obligatoire, et un seul épisode maniaque ou hypomane suffit à poser le diagnostic. Face à un épisode dépressif, la HAS dans des recommandations de 2015 préconise de rechercher les indicateurs de bipolarité que nous proposons dans **l'annexe n °4.** Les troubles bipolaires à cycles rapides sont caractérisés par la présence d'au moins 4 épisodes au cours d'une même année (maniaque, hypomane, dépressif, ou mixte), séparés d'un épisode de rémission. On parle de cycles ultra-rapides lorsque le patient présente beaucoup plus que 4 épisodes différents (plus de 10). Les formes sub-syndromiques correspondent aux cas de figure où les patients présentent des symptômes maniaques et dépressifs sans pour autant appartenir au trouble bipolaire de type 1 ou 2. Dans le trouble cyclothymique, des périodes d'euphorie et de baisse d'humeur se succèdent et ont un retentissement fonctionnel dans la vie du sujet, sans qu'il s'agisse de véritables épisodes maniaques ou dépressifs. On relève une tendance à des diagnostics de plus en plus fréquent de trouble de type 2 et de formes mineures, élargissant ainsi le spectre du trouble de l'humeur bipolaire. **L'annexe n°5** revient sur les différents types de troubles bipolaires.

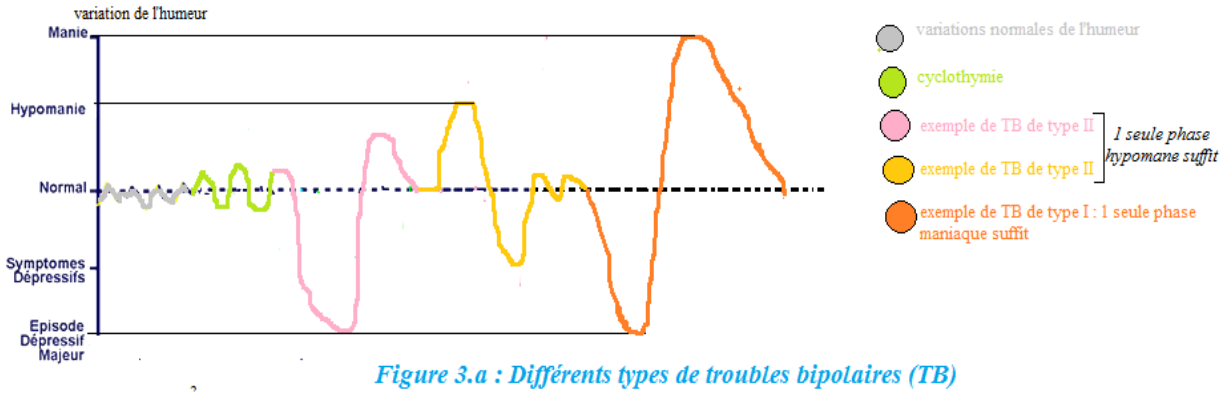


Figure 3.a : Différents types de troubles bipolaires (TB)

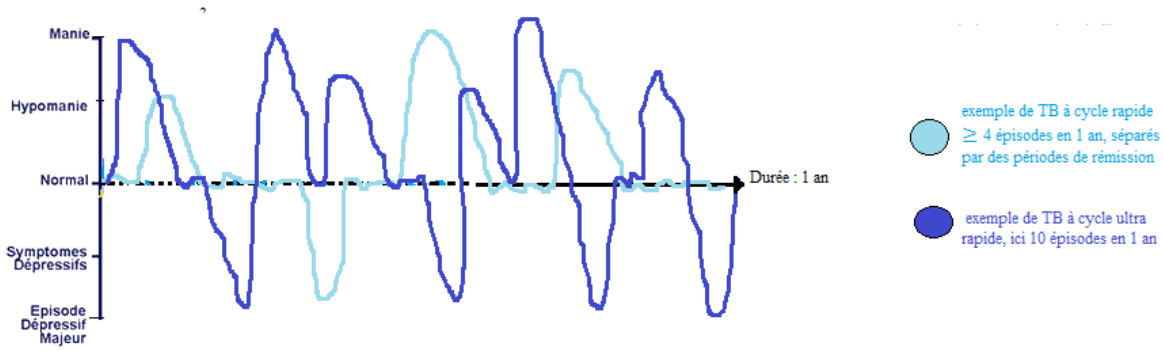


Figure 3.b : Troubles bipolaires (TB) à cycles rapides et ultra-rapides.

Figure 3 : illustrations simplifiées des types de trouble bipolaire, de la cyclothymie et des troubles à cycles rapides et ultra-rapides.

Il n'existe pas d'élément permettant de poser le diagnostic de trouble bipolaire sur un examen biologique ou d'imagerie, même si les explorations complémentaires sont indispensables pour écarter une cause somatique ou pour évaluer d'éventuelles comorbidités. Il est recommandé de réaliser un bilan sanguin (recherche d'une anomalie métabolique, d'une dysthyroïdie, de prise de toxiques, éventuel bilan pré-thérapeutique, sérologies avec accord si conduite sexuelle à risque, etc.). Un ECG est recommandé (essentiellement pour le bilan pré-thérapeutique). Une imagerie cérébrale est indiquée en urgence chez l'adulte surtout en cas de syndrome délirant ou de premier épisode maniaque (scanner cérébral avec injection si possible ou éventuellement imagerie par résonance magnétique), pour écarter dans l'urgence au moins une tumeur cérébrale et un accident vasculaire. Les nouvelles techniques d'imagerie morphologiques et fonctionnelles visent à mieux comprendre les anomalies cérébrales à l'origine des troubles psychiatriques, et servent dans les études pour l'identification future de biomarqueurs et de nouvelles thérapeutiques, nous y reviendrons dans la 4ème partie.

c. Comorbidités :

Les troubles bipolaires sont associés à plusieurs comorbidités psychiatriques et somatiques, avec un risque accru par rapport à la population générale.

- **Comorbidités psychiatriques :** on relèvera principalement :

- Les abus de substances et les addictions : chez les sujets bipolaires, la prévalence sur la vie entière de l'abus ou de la dépendance pour l'alcool et pour les différentes drogues atteint 40-60% selon les études (38) (39).

-**Les troubles anxieux** : ils sont fréquemment associés au trouble bipolaire. Le trouble panique l'est particulièrement, avec une prévalence d'environ 20 %, soit 2 fois plus importante que dans la population unipolaire (cette prévalence est de seulement 0,8 % chez les sujets contrôles). La prévalence du trouble obsessionnel compulsif est également supérieure (40) (41).

- **Les troubles du comportement alimentaire** (TCA) : des études suggèrent une association plus élevée entre TCA (boulimie en particulier) et trouble bipolaire (surtout type 2) (39).

- **Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH):** 14 à 20 % des sujets bipolaires auraient un TDAH comorbide (42).

- **Comorbidités somatiques :** on relèvera principalement :

- **Les facteurs de risque cardio-vasculaires :** une méta-analyse de 2004 montre dans cette population une prévalence accrue de surpoids et d'obésité par rapport à la population générale (44% contre 25 % pour le surpoids et 20 % contre 13 % pour l'obésité), qui sont associés à une majoration du risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, HTA, diabète de type 2…) (43) . Des études conduites chez des patients atteints de maladie bipolaires hospitalisés estiment la prévalence du diabète de type 2 de 10 % chez ces patients contre environ 3,5 % dans la population générale (44). Les patients diagnostiqués bipolaires présentent donc en toute logique plus de maladies coronariennes et de risque d'insuffisance cardiaque que la population générale.

- **Les troubles métaboliques et endocriniens** : ces troubles sont liés en partie aux effets iatrogènes des régulateurs de l'humeur (et surtout les antipsychotiques), mais d'autres facteurs peuvent être pris en compte, comme le mode de vie, ou encore de potentiels terrains génétiques communs, ou la maladie bipolaire en elle-même, en lien avec les hypothèses étiopathogéniques immuno-inflammatoires (5).

d. Généralités sur la prise en charge

Nous ne rentrerons pas ici dans le détail de la prise en charge et des traitements pharmacologiques chez l'adulte souffrant d'un trouble bipolaire. Nous présenterons en annexe les recommandations de la HAS de 2017 **(annexe n°6)** avec les principaux traitements et leurs indications, ainsi qu'un arbre décisionnel thérapeutique chez l'adulte **(annexe n°7)**. Voici quelques éléments essentiels de soins à avoir à l'esprit dans la maladie bipolaire :

- **La prise en charge des phases aiguës :** il est nécessaire de protéger le patient des conséquences de ces troubles (risque suicidaire, achats pathologiques, conduites sexuelles à risque, symptômes délirants, épuisement…). Pour cela, une hospitalisation s'avère souvent nécessaire en cas de symptomatologie sévère, et permet d'instaurer un traitement pour diminuer l'intensité des symptômes.

- **La stabilisation de l'humeur** : il n'existe pas de traitement curatif de la maladie bipolaire, mais uniquement des traitements prophylactiques des rechutes appelés thymorégulateurs. On distingue : les sels de lithium (ou lithium ou téralithe, qui constitue le « gold standard »), certains anti-épileptiques (divalproate ou valproate, carbamazépine, lamotrigine) ou encore les antipsychotiques de seconde génération (olanzapine, quétiapine, aripiprazole, rispéridone, et clozapine hors autorisation de mise sur le marché (AMM)). Dans la prise en charge au long cours, une monothérapie est préférable afin de limiter la iatrogénie et de faciliter l'observance, mais des associations de traitements sont parfois nécessaires (Cf annexe n°6).

- **Les prises en charge associées** : en parallèle et sur le long cours, le psychiatre doit dépister et traiter les comorbidités, travailler sur la prise de conscience de la maladie, et permettre au patient de préserver son fonctionnement professionnel et social ainsi que sa vie affective. Une psychothérapie et une psychoéducation sont utiles, associées au traitement pharmacologique (Cf annexe n°6). La maladie figure sur la liste des affections à longue durée (ALD). La poursuite de l'activité professionnelle est souvent possible, mais il est parfois nécessaire d'envisager un reclassement. Lorsqu'il est dans l'incapacité de travailler, le patient peut solliciter une pension d'invalidité ou encore l'Allocation adulte handicapé (AAH). Dans certains cas, une mesure de protection des biens peut être envisagée (sauvegarde des biens en urgence, mesure d'assistance à type de curatelle, mesure de représentation à type de tutelle). Il est important de traiter les comorbidités, et de prodiguer des conseils hygiènico-diététiques (surveillance des traitements, du poids, la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires) L'anxiété, les abus de toxiques et addictions nécessitent une prise en charge spécialisée (45).

e. Evolution, pronostic et mortalité du trouble bipolaire

- **Facteurs évolutifs et pronostic** :

Les premières descriptions cliniques considéraient la maladie bipolaire comme ayant un bon pronostic, par contraste avec la démence précoce et la schizophrénie. Les descriptions actuelles sont moins optimistes : le trouble de l'humeur bipolaire est une maladie chronique et invalidante dont le devenir est difficile à prédire. Les études sur son évolution et son pronostic mettent en évidence une très grande hétérogénéité, influencée par de nombreux facteurs liés au sujet, à son environnement, à la pathologie en elle-même, ainsi qu'aux comorbidités associées (46) :

- **Délais diagnostic :** le diagnostic est établi en moyenne 8 ans après le début des troubles (47), or cette période fait souvent le lit de nombreuses complications socio-familiales et professionnelles, et de comorbidités. La prise en charge précoce des premiers épisodes permet une amélioration du pronostic (5).

- **Caractéristiques individuelles du patient :** les études de l'évolution et du pronostic en fonction des caractéristiques sociodémographiques des patients, ou du sexe n'ont pas mis en évidence de valeur prédictive particulière. Les données sont souvent contradictoires, même si la présence d'un niveau socio-économique bas est souvent considéré comme un élément de mauvais pronostic (46) (48) (49). Si l'existence d'antécédents familiaux est évocatrice d'un plus mauvais pronostic, nous manquons de donnée dans la littérature pour confirmer cela (50). Un bon fonctionnement socio-professionnel pré-morbide, des rémissions de qualité, une bonne compliance au suivi ainsi qu'au traitement (et notamment d'un traitement prophylactique des rechutes par lithium (51) sont associés à un meilleur pronostic (52) (53) (54). En revanche, l'évolution est plus négative lorsqu'il existe un trouble de la personnalité, ou de nombreux facteurs de stress environnementaux (46).

- **Impact des récidives** : des études révèlent que le nombre d'épisodes antérieurs est le meilleur indicateur d'une mauvaise évolution avec un risque majoré de rechutes (46).
La théorie du Kindling, introduite par Post dans les années 1980 illustre l'importance des facteurs environnementaux dans la survenue des rechutes. Elle s'inspire d'un modèle utilisé dans l'épilepsie pour expliquer la physiopathologie du trouble bipolaire. L'exposition à des éléments générateurs de « stress » chez des sujets présentant une fragilité génétique pourrait provoquer des décompensations thymiques, et ensuite, par sensibilisation due à la répétition d'évènements au cours de la vie, les rechutes seraient de plus en plus fréquentes, pour des « stress » de moins en moins intenses, jusqu'à « autonomisation » du processus (65).
On comprend ainsi qu'une mauvaise compliance au traitement est associée à une majoration du risque de rechute, des conduites addictives, du nombre d'hospitalisation, et constitue un facteur

de mauvais pronostic. Celui-ci peut donc être largement amélioré par la prévention des rechutes avec la mise en place d'un traitement et d'un suivi régulier.

- Age de début des troubles : on considère globalement que plus le trouble bipolaire est précoce, moins bon est le pronostic (notamment pour le trouble bipolaire de début précoce survenant avant ou à l'âge de 18-21 ans, nous y reviendrons) (55) (46).

- Polarité et symptômes : le trouble bipolaire de type 1 est classiquement associé à un plus mauvais pronostic, tout comme la présence de symptômes psychotiques et de cycles rapides (56). Les états mixtes sont considérés comme graves, plus longs et difficiles à traiter, avec notamment une moins bonne réponse aux sels de lithium. Si l'on suppose qu'ils sont associés à un moins bon pronostic, cette donnée n'est pas clairement établie dans la littérature (46). La fréquence des rechutes dépressives et la présence de symptômes résiduels à tonalité dépressive (46), une résistance aux traitements régulateurs de l'humeur, favorisée par les cycles rapides et les récurrences dépressives, sont également associés à une évolution négative (56). Une étude prospective menée sur un échantillon de 191 personnes diagnostiquées bipolaires (types 1 ou 2), a exploré les caractéristiques évolutives observées (épisodes aiguës, hospitalisation) sur une première période (à 18 mois de suivi) et à long terme. Les caractéristiques constatées lors des 18 premiers mois prédisaient les résultats pour les 3,5 années suivantes. L'étude montre qu'une évolution clinique dominée par des dépressions prédit une symptomatologie plus résistante, et une évolution avec plus d'épisodes maniaques augmente le risque d'hospitalisations longues (57).

- Caractéristiques psychotiques, présence de symptômes dépressifs intercritiques, et troubles cognitifs : L'étude de Bonnin et al. récemment publiée (juillet 2019) a cherché à déterminer quelles variables étaient associées à de meilleurs résultats fonctionnels sur une vaste cohorte de patients diagnostiqués bipolaires à l'euthymie. Les auteurs ont réalisé un entretien clinique, une évaluation fonctionnelle et un bilan neuropsychologique. Sur les 420 patients avec trouble bipolaire stabilisé ayant été évalués, 221 présentaient une rémission fonctionnelle et 199 un fonctionnement altéré. La régression logistique multivariée réalisée a permis d'identifier que les facteurs cliniques, démographiques et cognitifs associés à une moins bonne rémission fonctionnelle étaient : les antécédents de symptômes psychotiques (variable la plus importante), les symptômes dépressifs résiduels et une moins bonne performance cognitive (notamment pour les fonctions exécutives et la mémoire verbale) (58).

- **Conscience de ses troubles** : une mauvaise connaissance de sa maladie est classiquement associée à un mauvais pronostic dans la schizophrénie. L'insight est une notion compliquée, et non superposable dans la bipolarité, même si l'on peut suspecter qu'un meilleur repérage de ces symptômes facilite l'observance du traitement et donc une diminution des rechutes (5).

- **Comorbidités** : les comorbidités psychiatriques et somatiques contribuent grandement à l'abaissement de l'espérance de vie, et de la qualité de vie des sujets atteints de bipolarité.

- **Surmortalité prématurée :**

Il est désormais établi que la maladie bipolaire est associée à une surmortalité prématurée. Selon le rapport de l'OMS de 2001, il y aurait un perte de 8 à 10 ans d'espérance de vie dans cette population (59). Une étude de 2011 rapporte des chiffres plus importants, avec une espérance de vie diminuée de 13,6 années pour les hommes et de 12,1 années pour les femmes (60) .

- **Suicide** : il représente la première cause de décès précoces chez les sujets bipolaires. D'après la HAS : « Le trouble bipolaire est l'une des pathologies psychiatriques les plus graves, (…) : 1 malade sur 2 fera au moins une tentative de suicide dans sa vie et 15 % décèderont par suicide ». Le taux de mortalité par suicide serait plus élevé en cas de début précoce, d'épisode thymique sévère, et d'accélération des cycles (56). Il a été mis en évidence qu'une prise en charge pharmacologique notamment par le biais des régulateurs de l'humeur permettait une réduction des tentatives et des suicides chez les sujets atteints d'un trouble bipolaire (61). Les études épidémiologiques considèrent par ailleurs que 40 à 80% des suicides sont imputables aux troubles de l'humeur unipolaire ou bipolaires (70).

- **Comorbidités somatiques :** La seconde cause de mortalité prématurée est en lien avec les comorbidités somatiques associées (facteurs de risques cardio et cérébro-vasculaires, troubles métaboliques et endocriniens principalement). Osby a évalué le nombre de décès précoces lié à une cause somatique chez des patients avec un trouble bipolaire et l'a comparé au nombre attendu sur un échantillon de population générale apparié pour le sexe et l'âge. Le risque de décéder était deux fois plus important pour les patients bipolaires (62).

- **Autres :** Certains décès peuvent être liés à des conduites à risque (accidents, violences, toxiques…), ou à d'autres conséquences d'une phase aiguë (malnutrition, épuisement…). (59).

2.2. Troubles bipolaires du sujet âgé : définition et sous-types.

En introduction, nous pouvons dire que la question de la schizophrénie chez le sujet âgé est mieux documentée que celle du trouble bipolaire. On distingue les patients atteints de schizophrénie à l'âge adulte et qui vieillissent, avec classiquement une majoration des signes négatifs de la maladie, et les patients qui déclarent les troubles tardivement : on parle alors de schizophrénie tardive. En 1911 Ballet introduit le concept de « psychose hallucinatoire chronique », qui restera français, C'est finalement Bleuler qui, en 1943, emploiera le terme de « schizophrénie à début tardif ». Il s'agit de formes survenant après 40 ans, plus fréquemment chez les femmes, avec un meilleur fonctionnement pré-morbide, et corresponds à une forme paranoïde et hallucinatoire avec troubles sensoriels fréquents (hallucinations olfactives ou visuelles notamment), avec un thème de persécution, associée à moins de symptômes dissociatifs et négatifs mais généralement un isolement social. En 2000, Howard et al. publient un article qui fait référence et distingue deux formes : la « Late Onset Schizophrenia ». qui débuterait après 40 ans (et correspondrait à 20 % cas) et la « Very Late Onset Schizophrenia-Like-Psychosis » qui débuterait plutôt après 60 ans (70 % des cas). Le DSM-5 ne présente pas de section spécifique chez le sujet âgé, mais le critère d'âge pour poser le diagnostic a été supprimé depuis le DSM-3 (63).

Si le trouble bipolaire peut se manifester à tout âge de la vie, y compris chez le sujet âgé, cette notion reste encore méconnue dans la littérature. En population âgée, il convient de distinguer plusieurs sous-types de trouble bipolaire, que nous allons essayer de définir.

a. Troubles bipolaires débutants à l'âge adulte et Late Onset Bipolar Disorder (LOBD)

Plusieurs auteurs ont proposé une classification des troubles bipolaires chez le sujet âgé en fonction de l'âge d'apparition des troubles. Classiquement, on distingue les formes à début précoce, et les formes à début tardif.

- **Les troubles bipolaires débutant à l'âge adulte**

Il s'agit des troubles de l'humeur ayant débuté à l'âge adulte par des épisodes maniaques et dépressifs, avec au moins dans l'histoire de la maladie une récurrence maniaque ou hypomane (64).

Le terme *« Early Onset Bipolar Disorder »* est parfois employé dans la littérature (troubles bipolaires à début précoce), mais il nous semble qu'il prête à confusion car il est également très souvent employé pour les formes débutant avant 18-21 ans, et associées à des caractéristiques particulières. Nous éviterons donc de l'employer dans la suite de notre travail.

- **Les troubles bipolaires à début tardif (« Late Onset Bipolar Disorder » LOBD).**

Il s'agit d'une forme où une manie/hypomanie apparaît tardivement, en l'absence de tout épisode thymique antérieur (64) (65).

Ce sous-type inclut également les individus ayant présenté des épisodes dépressifs, mais pas d'épisode maniaque avant un âge avancé. Certains auteurs les considèrent comme des formes à « bipolarisations tardives » avec un début unipolaire dépressif à l'âge adulte, pour se démasquer tardivement avec un premier épisode d'humeur haute ; ainsi, 5 à 18 % des troubles dépressifs récurrents deviendraient des formes à bipolarisation tardive. Une latence de 10 à 17 ans est observée entre le premier épisode dépressif et le premier épisode maniaque ; 48 à 54 % de ces sujets font au moins 3 épisodes dépressifs au cours de cette période (66).

b. Question de l'âge pour définir les sous-types

Le premier problème auquel l'on se retrouve confronté, en examinant la littérature, est celui de la variation importante de l'âge seuil selon les auteurs pour distinguer ces deux entités.

En pratique et dans de nombreuses études, l'âge utilisé pour délimiter les troubles bipolaires de début précoce ou tardif chez le sujet est bien souvent celui de 60-65 ans. Il semble s'agir d'un âge intéressant pour parler de « population bipolaire gériatrique », mais est-il vraiment adapté comme âge seuil pour définir la bipolarité tardive ?

Pour Angst (1986), il existerait 2 phases possibles pour déclencher une maladie bipolaire, la deuxième phase correspondant à une éclosion tardive des troubles entre 45 et 50 ans, principalement dans la population féminine. Il propose ainsi de distinguer les formes précoce et tardive, à partir de cette limite d'âge de 45 ans (67).

Mais ce seuil reste discuté et il n'existe pas de compromis clair sur ce point :

- Des études (« admixture » ou mélange de distribution) reposent sur 3 sous-groupes de patients en fonction du premier épisode d'humeur haute (début précoce, intermédiaire et tardif) avec deux valeurs seuils de 21 (21-33 ans [ET 1,41]) et 35 ans (34-67 ans [ET 5,52]) (55).

- A partir de sous-groupes cliniques homogènes, un trouble bipolaire a pu être qualifié de « à début tardif » quand il débute après 33-46 ans (68) (69) (70). Les études s'intéressant plus particulièrement aux sujets âgés prennent en compte un cut-off de 40 ans (71) (72) ou 50 ans, à partir de la date de première hospitalisation pour manie (73) (74) (75).

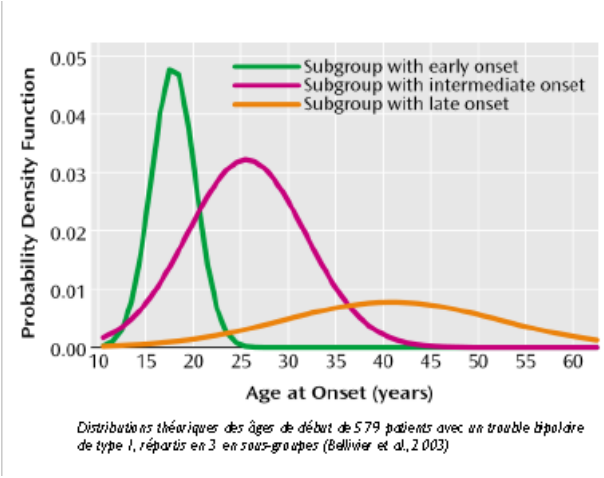


Figure 4 : Distribution théorique des âges de début de 579 patients avec un trouble bipolaire de type 1, répartis en 3 sous-groupes (d'après Belliver et al, 2003).

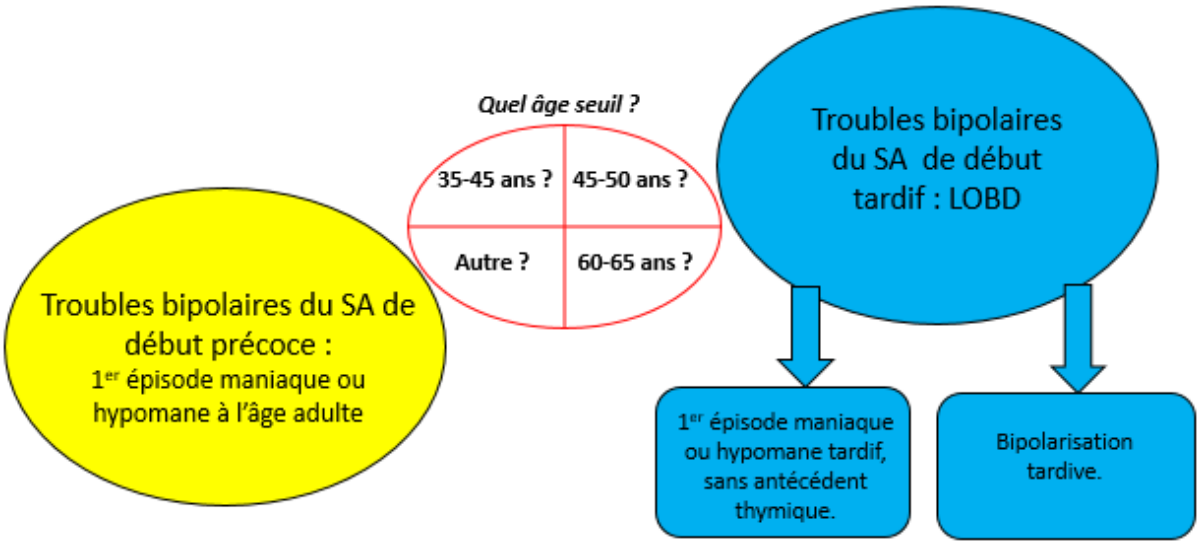


Figure 5 : Types de troubles bipolaires chez le sujet âgé

c. Formes précoces et tardives : une dichotomie controversée…

La dichotomie entre la forme débutante à l'âge adulte et la forme tardive (LOBD) est controversée, et souvent remise en question.

Dans une étude réalisée dans les services de santé australiens entre 1980 et 1998, dont les résultats ont été revus par Almeida et Fenner et publiés en 2002 (68), il n'a pas été mis en évidence de preuve d'une distribution bimodale de l'âge de début de la maladie. Cette conclusion aurait pu s'expliquer par le fait de diagnostics plus importants voire posé à tort de « trouble mental de cause organique » plutôt que de LOBD. Cependant, la fréquence des patients ayant reçu le diagnostic de trouble mental organique au cours de la période de l'étude était très faible (0,8%) et ne pouvait expliquer correctement les résultats de l'étude.

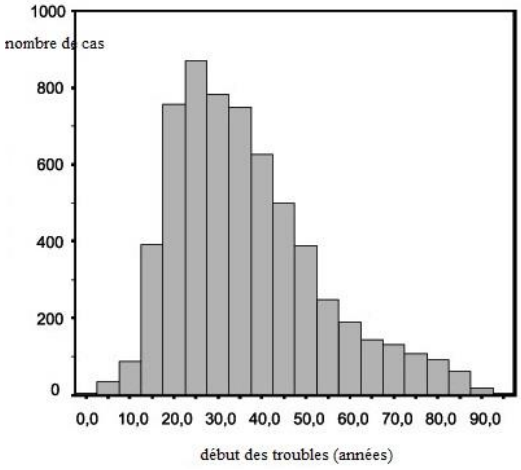


Figure 6 : Distribution de fréquence des cas de trouble bipolaire en Australie occidentale en fonction de leur âge au début (d'après Aleida et Fenner, 2002)

Une différence entre troubles bipolaires d'apparition très précoces (classiquement avant 18-21 ans) et bipolarité plus tardive semble être établie dans la littérature. Une étude publiée en 2000 de Shurnoff et Bellivier, partant du postulat que l'âge au début des troubles pourrait être indicateur de sous-types cliniques plus homogènes de bipolarité, a cherché à voir si la maladie bipolaire à début très précoce ou tardif représentait deux formes différentes de maladie bipolaire en termes de caractéristiques cliniques, de comorbidité et de risque familial. Parmi un échantillon de 210 patients bipolaires recrutés de manière consécutive, ils ont ainsi comparé les patients bipolaires débutants (avec pour âge seuil : avant 18 ans - N = 58) et ceux qu'ils considéraient comme d'apparition tardive (avec pour âge seuil après 40 ans, N = 39). Leur

résultat montrait que le groupe à l'apparition très précoce présentait la forme la plus grave de trouble bipolaire, avec davantage de caractéristiques psychotiques (p = 0,03), des épisodes plus mixtes (p = 0,01), une plus grande comorbidité avec trouble panique (p= 0,01) et une réponse prophylactique au lithium moins bonne (P = 0,04). Les parents au premier degré de patients à l'apparition très précoce présentaient également un risque plus élevé de troubles affectifs (p = 0,0002) (69).

Une telle différence n'a, à notre connaissance, pas été mise en évidence aussi clairement chez le sujet âgé entre les formes débutant à l'âge adultes (que nous appelons « précoces ») et les LOBD, même s'il semble se dégager certaines spécificités, sur lesquelles nous essayerons d'apporter un éclairage.

2.3. Epidémiologie en population gériatrique

Comme nous l'avions évoqué dans notre introduction, l'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'un accroissement de la prévalence des pathologies psychiatriques chez les sujets vieillissants.

Le trouble bipolaire se déclare le plus souvent avant la troisième décennie, et près de 90 % des sujets sont diagnostiqués avant l'âge de 50 ans (70). La prévalence ponctuelle du trouble bipolaire chez les sujets âgés apparait plus faible que celle retrouvée chez les adultes : dans la population générale de plus de 65 ans , celle-ci est en effet estimée entre 0,25 et 1,03 % (71) (72). En France, l'étude épidémiologique ESPRIT (enquête de santé psychologique-risque, incidence et traitement) réalisée sur 1873 sujets de 65 ans et plus retrouve une prévalence ponctuelle de 0,4 % (73). Cet abaissement de la prévalence peut s'expliquer en partie par le décès prématuré de nombreux sujets atteints de trouble bipolaire avant de parvenir à l'âge gériatrique (augmentation du taux des suicidés à l'âge adulte, ou de décès en lien avec des comorbidités somatiques), mais également d'un sous-diagnostic du fait de l'atypicité de la clinique (atténuation symptomatique, tableaux atypiques…). Le tableau est souvent biaisé par les comorbidités notamment neurologiques avec présence d'altérations cognitives. D'ailleurs, notons que les études épidémiologiques s'appuient sur les classifications consensuelles (DSM-5 et CIM-10), dans lesquelles les spécificités cliniques des épisodes maniaques ou dépressifs chez le sujet âgé n'apparaissent pas. Si la prévalence ponctuelle du trouble bipolaire semble diminuer avec l'âge, l'importance de la prévalence de la maladie bipolaire sur la vie entière conduit à penser qu'il s'agit d'une situation non exceptionnelle chez le sujet âgé (65).

Une étude épidémiologique longitudinale menée entre 2000 et 2005 aux Etats unis retrouvait une incidence sur 3 ans de 0,54% de trouble bipolaire de type 1 et de 0,34 % de trouble bipolaire de type 2 dans une cohorte de 8012 sujets âgés d'au moins 60 ans (74).

Chez le sujet âgé, contrairement au sujet adulte, il existerait une prédominance féminine (2 femmes pour 1 homme) (66). Cette modification de sex-ratio semble découler du fait que la population âgée compte encore aujourd'hui plus de femmes que d'hommes. Mais les données de la littérature sur ce sujet sont hétérogènes : pour certains cette prédominance n'est présente que pour la forme des troubles bipolaires à début tardif (66) (75), pour d'autres l'incidence entre hommes et femmes est superposable pour cette même forme (76) (77).

Environ la moitié des patients âgés avec trouble bipolaire qui ont été hospitalisés présentent une dépression comme premier trouble de l'humeur, un quart d'entre eux présentent un délai d'au moins 25 ans entre le premier épisode dépressif et l'apparition de la manie (78).

La prévalence augmente lorsque les patients sont en institution : elle est de 5 à 19% en service de gériatrie et de 10 % en maison de retraite (69). Parmi les patients de plus de 55-60 ans hospitalisés en psychiatrie et en gériatrie: respectivement 10 % et, et 4-8 % environ seraient diagnostiqués bipolaires. En unité d'hospitalisation de psychiatrie, on estime la prévalence de la manie tardive à 44,2%. En psychiatrie ambulatoire : la prévalence de la manie après 60 ans est proche de 9% (79). Les troubles bipolaires chez le sujet âgé constitueraient 6 % des consultations en psychiatrie du sujet âgé, et 8 à 10 % des admissions en unité de gérontopsychiatrie (66) (79). On peut donc en conclure que cette pathologie relève d'un usage important des services de santé psychiatriques et somatiques.

Ainsi, même si la prévalence semble diminuer après 60 ans, le nombre absolu des troubles bipolaires en population gériatrique risque d'augmenter. Une étude australienne de 2002 rapporte d'ailleurs que le nombre de sujets de plus de 65 ans diagnostiqués bipolaires serait passé de 2% en 1980 à 10% en 1998 (68).

Il existe peu de données sur la mortalité dans la population bipolaire gériatrique. Deux études montrent des taux de mortalité augmentés par rapport à la population générale du même âge et des patients âgés avec un trouble dépressif récurrent (80) (78). Le décès survient le plus souvent en lien avec les comorbidités somatiques accrues. 34% des patients bipolaires âgés décèdent après 5 ans de suivi et 50% après 3-10 ans de suivi. D'après les courbes de survie, la probabilité

de rester en vie à 10 ans est de 75 % pour les patients dépressifs récurrents et chute à 30 % pour les sujets âgés atteints d'un trouble bipolaire (72) (77).

Concernant l'âge de début des troubles, nous avions vu que deux groupes étaient classiquement distingués en population gériatrique : début des troubles à l'âge adulte (que nous appelons « de début précoce »), et début des troubles tardif (premier épisode d'humeur haute tardif sans antécédents de trouble affectif ou bipolarisation tardive), que nous appelons LOBD pour « *Late Onset Bipolar Disorder* ». Toute la difficulté réside dans l'âge choisi pour distinguer forme précoce et LOBD chez le sujet âgé, puisque qu'il ne fait pas consensus. D'après Belliver et al. qui s'est basé sur des sous-groupes cliniques homogènes, nous avons vu qu'un trouble bipolaire pouvait être qualifié « à début tardif » pour un premier épisode maniaque après 33-46 ans, et que les études s'intéressant plus spécifiquement aux sujets âgés prennent en compte un cut-off de 40 ou 50 ans, à partir de la date de première hospitalisation pour manie. Cependant, ces dernières études semblent se limiter à des formes de type 1.

2.4. Spécificités sémiologiques des épisodes thymiques

Les spécificités cliniques de la dépression et de la manie du sujet âgé n'apparaissent pas dans les classifications consensuelles (DSM-5 et CIM-10). S'il existe des échelles d'évaluation de la dépression spécifique à l'évaluation du sujet âgé (*Geriatic Depression Scale* – GDS par exemple), il n'en existe pas pour la manie (la pertinence de l'échelle de manie de Young ou la *Manic Sate Rating Scale* n'ont par exemple pas été évaluées chez le sujet âgé). Dans la littérature, les auteurs rapportent dans des observations empiriques un changement de la présentation clinique, avec certaines spécificités qui semblent ressortir chez le sujet âgé souffrant de trouble bipolaire. Les épisodes sont classiquement décrits comme plus longs, avec des intervalles d'euthymie plus courts (64). Les états mixtes et les cycles rapides sont décrits comme plus fréquents (64). Concernant les spécificités des phases maniaques et dépressives, nous allons passer en revue les différentes notions que nous retrouvons dans la littérature.

a. Sémiologie des phases maniaques chez le sujet âgé

D'après les données de la littérature, se basant rappelons-le sur des observations empiriques : les symptômes maniaques chez le sujet âgé sont souvent atypiques (81) (82) (83) (84).

- L'euphorie est moins intense, l'humeur est parfois plus labile, l'exaltation est souvent remplacée par une hostilité et de l'irritabilité.

- Les éléments délirants mégalomaniaques sont généralement moins présents, et on peut observer plus de délire de persécution. Les idées délirantes sont davantage non congruentes à l'humeur que chez le sujet adulte.
- L'hyperactivité est fréquemment remplacée par une symptomatologie comportementale désordonnée, une instabilité motrice, ou une agitation psychomotrice.
- La tachypsychie et la fuite des idées peuvent prendre une allure confusionnelle ou pseudo confusionnelle (désorganisation de la pensée, désorientation temporo-spatiale).
- Les troubles du sommeil sont fréquents, avec plutôt une réduction du temps de sommeil. Ils peuvent être associés à une agitation ou une instabilité motrice et ainsi donner une impression de confusion.
- L'anxiété est parfois plus intense, et semble être souvent associée à de l'agitation interne, des troubles de la concentration, des difficultés à l'initiation et de la planification des actions. L'anxiété peut entraîner une agitation ou encore évoquer un état mixte.
- Il existe plus de troubles cognitifs, et notamment des troubles mnésiques secondaires et attentionnels, avec parfois une présentation clinique « pseudo-démentielle ».
- On peut observer des tentatives de suicide parfois plus impulsives que chez l'adulte, l'hyperactivité sexuelle ou les achats pathologiques sont également possibles chez le sujet âgé en phase maniaque.
- L'association avec des symptômes de la lignée dépressive est plus fréquente, avec plus d'états mixtes, plus ou moins agités. Le tableau général peut donner une impression de confusion, …
- Certains auteurs ont rapporté plus de virages dépressifs en fin d'épisode maniaque, avec plus de récurrences maniaques.

b. Sémiologie de la dépression du sujet âgé

Il n'y a presque aucune donnée concernant les caractéristiques sémiologiques spécifiques à la dépression chez le sujet bipolaire âgé (66). Pour rappel, les annexe n°2 et 3 permettent d'observer les principales distinctions entre dépression unipolaire et dépression bipolaire. La dépression « pure » serait moins fréquente en fin de vie dans cette population, au profit d'états mixtes ou d'états d'agitation anxieuse, rendant souvent son diagnostic difficile (81) (82) (83) (84).

La dépression chez le sujet âgé de manière générale est bien documentée dans la littérature. Elle semble sous-diagnostiquée et non ou mal soignée, du fait d'une sémiologie bien souvent atypique et de comorbidités somatiques fréquentes perturbant l'évaluation clinique. Les particularités socio-environnementales (et notamment l'isolement social) peuvent par ailleurs participer au sous-diagnostic, avec une tendance commune de considérer que les affects dépressifs, la douleur et l'isolement sont somme toute « normaux » chez les personnes vieillissantes (85). Le syndrome dépressif chez le sujet âgé est souvent différent dans sa présentation clinique, les symptômes sont parfois « masqués » ou atypiques (86) (87).

- La tristesse est souvent moins verbalisée, au profit de plaintes somatiques souvent au premier plan, avec une tonalité fréquemment hypocondriaque.
- La dépression chez le sujet âgé peut aussi s'exprimer sous la forme d'une hostilité, d'une irritabilité, avec des « troubles du caractère » parfois massifs et pouvant être associés à un nomadisme médical et au refus du diagnostic de dépression (on appelle parfois cette forme la « dépression hostile »).
- Il existe également des présentations d'allure confusionnelle, avec une agitation psychomotrice, une inversion du rythme nycthéméral …
- On retrouve encore des présentations « pseudo-démentielles », avec des plaintes mnésiques marquées, une anxiété, des troubles attentionnels, ou encore une présentation pseudo apathique. Les principales différences et symptômes en commun entre apathie et dépression sont proposés dans la **figure 7** ci-dessous.
- L'anxiété peut être majorée, ou absente, elle peut entraîner un non diagnostic, ou faire évoquer un état mixte, un état confusionnel…
- Une association avec des symptômes maniaques est plus fréquente (dépression avec éléments de mixité)
- Une tonalité pseudo-délirante s'observe plus fréquemment (idées délirantes hypocondriaques, syndrome de persécution, syndrome de négation d'organe de Cotard ou équivalent …)
- Les intentionnalités suicidaires sont souvent moins verbalisées. Le vieillissement est associé à une augmentation de la fréquence des passages à l'acte suicidaire, les tentatives de suicides sont généralement mieux planifiées, et mieux réussies qu'à l'âge adulte (86) (85). En France, d'après les chiffres du ministère de la santé, le taux de suicide augmente avec l'âge, et 28 % des suicidés sont des personnes âgées de plus de 65 ans. Le fait d'être un homme et de vivre en zone rurale sont associés comme chez

l'adulte à un risque suicidaire plus important. Chez les patients âgés avec trouble bipolaire, les tentatives de suicides peuvent être plus impulsives (charge anxieuse souvent plus massive, agitation, majoration des éléments de mixité…).

De nombreuses études montrent l'association entre dépression et démence et indiquent notamment qu'une dépression pouvait être inaugurale d'un trouble neurocognitif majeur (nous y reviendrons). Ainsi, des signes dépressifs survenant de manière tardive, en l'absence d'antécédent et de facteur déclenchant identifié et/ou de résistance à un traitement antidépresseur bien conduit, doivent faire évoquer une entrée dans une démence, et justifient la réalisation d'une évaluation cognitive, d'un bilan sanguin et si possible d'une IRM cérébrale.

L'annexe n°8 se réfère à la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé de manière générale, qui constitue un problème de santé public majeur. Les données de cette annexe sur les traitements médicamenteux ne concernent que les patients présentant un épisode dépressif isolé ou des récurrences dépressives, mais pas les patients diagnostiqués bipolaires.

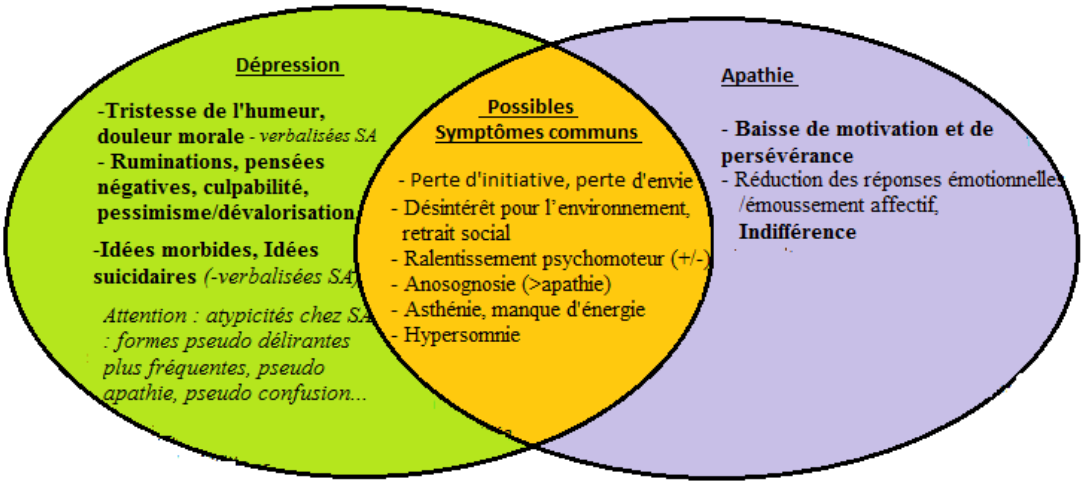


Figure 7 : Différences et symptômes communs entre dépression et apathie (SA : sujet âgé)

c. conclusion

Nous avons vu que, chez le sujet âgé, un certain nombre de tableaux atypiques peuvent induire en erreur le clinicien. Quel que soit le tableau, dépressif ou maniaque, la question du diagnostic différentiel se fera, selon la présentation, entre : **un syndrome confusionnel** (si tonalité « pseudo-confusionnelle » : désorientation, anxiété massive, éléments de mixités associés à une agitation psychomotrice inhabituelle…), **un trouble neurocognitif majeur** (si tonalité « pseudo-démentielle » : troubles mnésiques, désorientation, troubles attentionnels, apathie …),

une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif en cas de symptômes délirants (cependant, plusieurs études de cohorte ont montré une réduction du diagnostic de trouble schizo-affectif posé chez le sujet âgé, au profit de trouble bipolaire (65)).

Nous avons peu d'informations dans la littérature sur ces particularités sémiologiques, et celles-ci sont issues d'observations empiriques et n'ont pas été retrouvées dans des études contrôlées. Une étude de 2012 a voulu comparer le profil symptomatique par groupe d'âge chez des patients bipolaires de type 1 dans un épisode affectif aigue, évalué en ambulatoire, en comparant la présence et la sévérité de l'élévation de l'humeur aigu (manie et hypomanie) et les symptômes de dépression aiguë entre les plus jeunes (20-59 ans) et les personnes plus âgées (60 ans ou plus). Au final, les auteurs n'ont pas trouvé d'association statistiquement significative entre l'âge et les symptômes de dépression aiguë et d'élévation de l'humeur dans leur population. Il existe cependant un biais de sélection : il s'agissait d'une population suivie en ambulatoire et donc les patients les plus symptomatiques hospitalisés n'ont pas été évalués (88**).**

2.5. Evolution

Certains auteurs rapportent que les sujets âgés diagnostiqués bipolaires auraient des rémissions de moins bonne qualité que les patients plus jeunes sous traitement, mais cette donnée est controversée, et il est encore difficile d'individualiser les formes précoces par rapport au formes tardives (66) (89) (5). Nous traiterons plus spécifiquement de la question de l'évolution des formes tardives dans la partie lui étant dédiée.

Une étude prospective menée par Dols et al. publiée en 2018 a cherché à déterminer l'évolution des troubles bipolaires diagnostiqués à l'âge adulte chez les sujet âgés. Celle-ci a été menée sur une cohorte dynamique comprenant 101 patients atteints de trouble bipolaire de 60 ans et plus, avec un âge moyen de 68,9 ans, en 2012, avec des mesures de suivi à 3 ans pour 64 de ces patients. Les auteurs ont d'abord étudié rétrospectivement l'âge au premier épisode d'humeur, la polarité prédominante, la densité des épisodes et ses associations avec d'autres variables cliniques à partir d'entretiens, et ont ensuite examiné de manière prospective l'évolution clinique et les facteurs associés. Les résultats montrent :

- Un âge moyen au premier épisode de 33 ans. La maladie avait débuté par une dépression chez 44,6% des patients, avec une polarité prédominante dépressive par la suite chez 47,5%.

- Au recul de 3 ans, 62,5 % sont restés stables, et donc 37,5% ont présenté au moins une rechute. Parmi ces 37,5 %, la moitié a présenté un ou plusieurs épisodes dépressifs, et l'autre des épisodes maniaques ou mixtes, 68,8% rapportaient un élément de vie significatif (maladie somatique, veuvage, problème financier, naissance d'un petit enfant…). Les épisodes dépressifs (N=15) étaient liés selon les patients à une maladie somatique (N= 3), à un veuvage (N=3), à des problèmes sociaux (n=2), à un sentiment de solitude (N=1) ou encore à des problèmes financiers (N=1). Les épisodes de manie (N=7) étaient liés selon les patients toujours à un problème somatique (N=2) (90).

2.6. Comorbidités

a. Comorbidités psychiatriques

Il existe peu de travaux sur les comorbidités psychiatriques chez les sujets bipolaires âgés, et il s'agit d'études de cas ou d'épidémiologie réalisées le plus souvent de manière transversale ou rétrospective (5).

Une étude publiée en 2006, menée en population générale et ayant inclus 84 sujets diagnostiqués bipolaires de 65 ans et plus a retrouvé sur l'année écoulée comparativement aux 8121 sujets de même âge indemnes plus d'abus ou de dépendance à l'alcool (38,1 % contre 14,1 % $p<0,001$), de trouble panique (11,9% contre 2% $p<0,001$), d'anxiété généralisée (9,5% contre 1% $p<0,001$). Par contre, ces 84 patients bipolaires âgés présentaient sur l'année un taux de prévalence d'abus ou de dépendance à l'alcool, et de trouble panique significativement inférieur à ceux retrouvés chez les 1327 sujets bipolaires plus jeunes inclus (71). Les comorbidités psychiatriques seraient donc moins fréquentes par rapport aux patients bipolaires plus jeunes, avec un moindre recours aux services de santé mentale (91).

Une augmentation significative du risque de tentative de suicide en lien avec une mauvaise adhésion thérapeutique et une évolution plus complexe de la maladie a pu être mise en évidence (91). Le risque suicidaire semble à priori additif (risque accru chez les patients atteints de bipolarité, et également dans la population âgée). Cependant, une étude menée de manière prospective sur une importante cohorte taïwanaise pendant 11 ans (sujets bipolaires de type 1, évaluation du décès par suicide) montre un taux de suicide réussi plus important au cours des 7 à 12 premières années du trouble, chez les moins de 35 ans (92). Elle semble ainsi mettre en

évidence que, dans la population bipolaire, les patients jeunes se suicident plus que les patients âgés. Les sujets les plus à risque de suicide ne pourraient ainsi jamais atteindre l'âge gériatrique. Cependant, cette étude a été menée à Taïwan, où le risque suicidaire n'est pas nécessairement superposable à celui observé chez les patients bipolaires français par exemple.

b. Comorbidités somatiques non neurologiques

Nous n'évoquerons volontairement pas les troubles neurologiques et les démences chez les sujets âgés souffrant de bipolarité, qui seront développés dans la partie IV. La prévalence des autres maladies somatiques chez ces patients bipolaires de 50 ans et plus est, de manière logique, supérieure à celle des sujets bipolaires plus jeunes : d'après Lala et Sajatovic, ces patients ont en moyenne 3 à 4 comorbidités significatives (syndrome métabolique, hypertension, diabète, maladie cardiovasculaire…) (91). Les troubles somatiques les plus fréquemment associés semblent être l'HTA (avec une prévalence entre 45,2 et 68,8 %) et le diabète (prévalence entre 17,8 et 31,3 %) (93) (94) (5)

Concernant l'impact des comorbidités somatiques chez des sujets bipolaires âgés de 60 ans et plus, en comparaison avec des sujets de même âge atteints de troubles de l'humeur unipolaire dépressif, les scores de morbidité médicale mesurés par l'échelle CIRS-G (cumulative illness rating scale-geriatrics) étaient comparables dans les deux groupes, mais le rôle en termes de morbi-mortalité des pathologies respiratoires, métaboliques ou endocriniennes était plus important chez les patients atteints d'un trouble bipolaire (95) (5).

Une étude plus récente et publiée en 2018, menée sur une population de 37 183 hommes âgés de 65-85 ans, avec 150 hommes inclus avec un diagnostic de trouble bipolaire (dont 75 pour lesquels la maladie a débuté à 60 ans et plus) retrouve les résultats suivants : les patients avec un trouble bipolaire ont une fréquence significativement supérieure de troubles médicaux (diabète, maladies digestives et respiratoires) que les sujets indemnes. Il n'y a pas de différence significative dans la distribution des troubles médicaux en fonction de l'âge de début du trouble. Cette étude montre également un contact supérieur et plus précoce avec les services de santé chez les patients avec un trouble bipolaire sur un suivi prospectif de 17 années par rapport à la population non atteinte. L'âge au moment du diagnostic de la maladie bipolaire semble avoir un impact limité sur le risque de contact avec les services de santé, bien que de subtiles différences dans la morbidité physique des hommes atteints de la forme précoce (à l'âge adulte) et de la forme tardive (LOBD) méritent d'être approfondies (96) .

2.7. Spécificités des LOBD (Late Onset Bipolar Disorder)

Même si la distinction entre les troubles bipolaires à début précoce et LOBD est parfois discutée et remise en question, il apparait que les troubles bipolaires chez le sujet âgé sont assez hétérogènes, avec des caractéristiques cliniques et évolutives distinctes entre les deux sous-types.

Nous ne détaillerons volontairement pas dans cette partie les aspects cognitifs ainsi que la question des liens possibles avec les démences, car nous reviendrons sur ces notions dans la partie IV de notre exposé.

a. Données épidémiologiques et étiologiques des LOBD

Nous n'avons que très peu de données épidémiologiques disponibles sur la question des LOBD. Il est impossible d'estimer des chiffres de prévalence ou d'incidence pour cette forme.

Même si cette donnée est controversée, nous avons vu que pour certains auteurs, il existerait une prédominance féminine pour les formes à début tardif (66) (75), alors que d'autres la réfutent. Zung et al. suggèrent dans une publication de 2009 que dans cette population, la bipolarité pourrait être déclenchée par un usage majoré des antidépresseurs, car celles-ci présenteraient plus d'épisodes dépressifs que les hommes (97).

D'après Depp (98), Lala et Sajatovic (91), ou encore Jaulin (65), les formes à début tardif seraient classiquement moins associées à l'hérédité, même si cette donnée n'est pas totalement établie. Il est notamment possible que l'évaluation de la part héréditaire soit plus difficile chez ces patients (interrogatoire moins fiable, patients plus souvent isolés), et que les antécédents familiaux soient moins bien documentés.

On peut à notre sens envisager trois grandes hypothèses étiologiques, potentiellement associées aux LOBD :

- Neurodéveloppementale, associée à une vulnérabilité moindre à la maladie
- Organique : les manies secondaires.
- Neurodégénérative, sur le modèle des démences

Nous reviendrons sur ces hypothèses dans la partie IV.

b. LOBD : clinique, comorbidité, évolution et pronostic, prise en charge

Les données de la littérature sur ce sujet sont hétérogènes.

Selon la revue de la littérature de Depp, les LOBD semblent être associées à un meilleur fonctionnement psychosocial et pré-morbide. La psychopathologie serait classiquement moins sévère, le caractère saisonnier moins net, les temps intercritiques plus longs entre les épisodes, avec moins d'éléments psycho-pathologiques au cours des décompensations. Le risque suicidaire serait moins marqué dans ce sous-type. Il décrit ses formes comme associées à un meilleur pronostic, mais ces données sont encore bien souvent issues d'observations empiriques et sujettes à controverses (1).

Sajatovic et al., rapportent également des épisodes maniaques moins fréquents, mais aussi moins sévères chez les patients présentant une forme à début tardif par rapport aux formes à début précoce (93).

D'autres auteurs décrivent inversement des cas de patients avec une forme d'apparition tardive (après de 60 ans) présentent une plus grande fréquence d'épisodes affectifs (manie et dépression) (21), ou encore d'états mixtes au sein de ce sous-groupe (99) (68).

Pour les comorbidités psychiatriques ou somatiques (en écartant ici encore la question des troubles cognitifs et des maladies neurologiques qui seront traités dans la partie IV), nous n'avons que très peu d'information dans les données de la littérature. Nous n'avons pas trouvé d'étude montrant une différence significative en terme de morbidité et de mortalité entre les deux populations de patients.

Concernant l'évolution, une fois encore, nous n'avons trouvé que peu de données spécifiques aux LOBD dans la littérature. Oostervink et al., dans une étude prospective de 2009, ont comparé sur 2 ans le devenir des patients suite à un épisode maniaque, pour les deux formes, et ont montré que les formes à début tardif présentaient une rémission plus rapide, avec une sortie plus précoce de l'hôpital que les formes à début précoce (100).

Nous n'avons pas retrouvé de recommandations de prise en charge spécifique aux LOBD. Il convient simplement, selon nous, d'être particulièrement vigilant à l'existence d'une manie d'origine organique, d'évaluer avec plus d'attention l'existence de troubles cognitifs, nous y reviendrons dans la partie IV de notre travail.

2.8. Prise en charge

Devant le vieillissement de la population et l'accroissement de la patientèle âgée en psychiatrie, la prise en charge des sujets âgés atteints d'un trouble bipolaire suscite de plus en plus d'interrogations. Cependant, les connaissances actuelles concernant les stratégies thérapeutiques appropriées chez ces patients restent relativement limitées.

Rappelons avant toute chose que devant un épisode atypique avec présentation d'allure confusionnelle, il conviendra avant toute chose d'éliminer un syndrome confusionnel (début brutal et évolution aiguë, troubles de la vigilance, inversion du rythme jour nuit…), dont les principaux critères diagnostic et de prise en charge sont proposés dans l'**annexe n°9**. Notre 4ème partie est quant à elle spécifiquement dédiée aux questions des troubles cognitifs.

En France, la prise en charge des patients bipolaires fait l'objet de recommandations de la HAS, mais celles-ci n'apportent quasiment aucune précision concernant le sujet âgé. Pourtant, cette population présente des spécificités à de multiples niveaux. Il est possible d'adapter les traitements en s'aidant des recommandations d'experts existantes. Il faut, dans le champ de la bipolarité chez le sujet âgé, prêter une attention particulière à la vulnérabilité en lien à la fois au vieillissement et à la maladie bipolaire, aux effets iatrogènes des traitements et aux comorbidités, et à la prise en charge sociale souvent nécessaire devant une altération de l'autonomie fonctionnelle. La question de la prévention et de la prise en charge des troubles cognitifs sera plus spécifiquement traitée dans la quatrième partie de notre exposé. Dans l'inventaire des molécules proposées, nous évoquerons ici la tolérance neurologique et les effets neurotoxiques ou neuroprotecteurs, mais nous y reviendrons encore dans la partie IV.

2.8.1. Pharmacologie, stimulations cérébrales, recommandations d'experts

Les différents éléments rapportés dans cette sous partie sont résumés par la table n°18 situé à la fin de la partie II.

Avant de pouvoir discuter des prises en charge pharmacologiques chez les sujets âgés diagnostiqués bipolaires, il convient de comprendre quelques généralités de pharmacologie en population gériatrique générale, sur des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, et sur l'importance du rôle des comorbidités et de la polymédication au sein de cette population. Nous proposons une annexe sur ces différentes notions **(annexe n° 10).**

a. Traitements régulateurs de l'humeur

Les thymorégulateurs agissent sur l'activité du système nerveux central, mais leur action est encore mal déterminée. Le lithium et les anti-épileptiques diminuent la transmission excitatrice en inhibant l'activité glutamatergique au niveau pré-synaptique via une augmentation de la recapture du glutamate. Le glutamate est excitotoxique, en raison de l'augmentation de la concentration calcique post-synaptique, et déclenche l'apoptose, contre lequel les traitements régulateurs de l'humeur luttent. En parallèle, les traitements augmentent les neurotransmissions inhibitrices en stimulant l'activité gabaergique au niveau pré et post-synaptique. L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) permet le contrôle de la propagation du signal nerveux en diminuant la concentration potassique post-synaptique. Les traitements contribuent donc à ralentir l'influx nerveux.

- Lithium :

Le lithium (téralithe®) est le gold standard dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires. Son efficacité sur les phases maniaques, hypomaniaques, mixtes ou dépressives n'est plus à prouver. Il faut avoir en tête certains éléments pour le prescrire chez le sujet âgé :

Nephrotoxicité du lithium et insuffisance rénale	Effets indésirables et interactions médicamenteuses	Surdosage au lithium
= risque le plus connu et redouté justifie la surveillance de la lithiémie et du DFG. -Insuffisance rénale aiguë (IRA) : contre-indication du lithium. -Insuffisance rénale chronique (néphropathie tubulo-interstitielle chronique) :il n'y a pas de chiffre de clairance de la créatinine pour lequel ce traitement serait déconseillé ou contre-indiqué, l'appréciation de cette prescription est faite par le médecin prescripteur. Il conviendra dans tous les cas d'adapter la dose, par exemple en demandant un avis auprès d'un néphrologue..	- Troubles digestifs (diarrhée, nausées et vomissements) - Somnolence - Tremblements fins des mains (imprégnation du traitement) - Vertiges - Prise de poids - Perturbations thyroïdiennes (hypothyroïdies, rarement hyperthyroïdies). -Autres effets indésirables moins fréquents : modification à l'ECG et TDR, Faiblesse musculaire, manifestations cutanées anomalies de la NFS, chute de cheveux (exceptionnelle). - Interaction avec des diurétiques thiazidiques, spironolactone, IEC, AINS, ISRS	- effets digestifs précoces : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées - Tremblements amples, soif, - Signes neurologiques : syndrome cérébelleux, tremor, apathie, somnolence, hyperréflexie, myoclonies, état confusionnel, convulsions, au plus grave coma. - Toxicité rénale aiguë : polyurie et IRA sur nécrose tubulaire aiguë. -Atteinte cardiaque : anomalies à l'ECG. →Dosage urgence, arrêt lithium , EEG pour recherche d'une encéphalopathie+/- EER. Attention : ATD, AC et NL potentialisent les effets secondaires centraux du lithium.

Table 5 : Nephrotoxicité, effets indésirables, surdosage au lithium chez le sujet âgé

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion / AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine / ATD : antidépresseurs / AC : anticonvulsvants / NL : neuroleptiques / ECG : Electrocardiogramme / TDR : troubles du rythmes / IRA : insuffisance rénale aiguë / EEG : électro-encéphalogramme / EER : épuration extra-rénale / DFG : débit de filtration glomérulaire

Dans la littérature, le lithium est toujours considéré comme un traitement de référence chez les sujets âgés (101) (102), même si très peu d'études existent. Quelques études non contrôlées rétrospectives montrent néanmoins une bonne efficacité, notamment anti-maniaque (101). Pourtant, les habitudes de prescription semblent parfois montrer une réticence à la prescription de ce traitement, peut-être par crainte d'une mauvaise tolérance, notamment rénale. Chez un patient sans insuffisance rénale ou avec une insuffisance rénale modeste, le lithium ne doit pas être exclu : en effet, le risque de néphropathie chronique au lithium est moins probable, car survient généralement après des années de traitement. Il faut plutôt redouter une insuffisance rénale aiguë, ce qui justifie le bilan rénal préalable et une surveillance rapprochée.

Les effets secondaires les plus fréquents chez le sujet âgé sont les signes de mauvaise tolérance neurologique, essentiellement en cas d'introduction trop rapide ou de surdosage. Le risque d'intoxication au lithium est le plus important, ce qui justifie une introduction à faible dose avec surveillance rapprochée. Le risque cardiaque n'est pas majoré, sauf s'il existe des trouble cardiaque préexistants, mais il convient d'être plus attentif. On retrouve plus fréquemment des hypercalcémies iatrogènes (103). Les interactions médicamenteuses sont majorées avec risque d'augmentation de la lithiémie (101). On répertorie 4% d'hospitalisations pour des effets indésirables graves chez les sujets âgés. Une étude rétrospective menée sur 7 années sur une population de 114 patients âgés souffrant de bipolarité et traités par lithium montre que la confusion est l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé (103). Une autre étude montre une incidence majorée d'effets indésirables modérés à sévères de manière rétrospective comparativement aux sujets plus jeunes ($p < 0,02$) (104).

Concernant les modalités d'instauration et d'adaptation du traitement chez le sujet âgé, Il n'existe pas de consensus, mais la plupart des auteurs recommandent des concentrations plasmatiques thérapeutiques plus basses, avec des lithémies cibles entre 0,4 et 0,7 mEq/l (contre 0,5-0,8 mEq/l chez le sujet adulte). Comme chez l'adulte, le dosage du lithium doit se faire le matin pour la forme à libération immédiate soit 12heure après la dernière prise, et le soir pour la forme à libération prolongée soit 24 h après la prise. Une lithiémie cible de 0,6 mEq/l est souvent utilisée, avec une efficacité non seulement thymorégulatrice, dans la prévention du suicide et à visée de neuroprotection (5). Du fait de la modification de la pharmacocinétique, la posologie nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique efficace est plus faible chez le sujet âgé. Si le choix thérapeutique se porte sur le lithium, des posologies faibles doivent donc être prescrites, et une mesure de la lithiémie par dosage plasmatiques réguliers et dosages

intra-erythrocytaires ainsi que de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire (DFG) sont nécessaires au moins 2 fois par an sur le suivi au long cours et systématiquement en cas de troubles de vigilance, confusion, signe de déshydratation aiguë. Il convient également de réaliser un électrocardiogramme de manière régulière (105). On regardera plutôt la lithiémie cible et la tolérance du traitement que la posologie du traitement même si on peut estimer qu'il n'est souvent pas nécessaire de dépasser 400 mg/j avec la forme à libération prolongée (LP).

La plupart des auteurs s'accordent pour dire que le profil de tolérance du lithium chez le sujet âgé ne justifie pas la sous-utilisation de ce traitement au sein de cette population (106), même si aucune étude spécifique n'a été menée. Au niveau cognitif, la question du rapport bénéfice/risque du lithium apparaît aujourd'hui en faveur de ce traitement, mais nous y reviendrons dans la partie IV. Le lithium n'est pas contre-indiqué en cas de démence.

- Anticonvulsivants

- **Acide valproïque**

L'acide valproïque (Depakine®, Depamide®) est un antié-épileptique ayant une indication chez l'adulte pour la prise en charge des phases maniaques du trouble bipolaire, et peut être poursuivi au décours comme traitement de fond. Il est efficace sur les phases dépressives.

Hépatotoxicité de l'acide valproïque	Effets indésirables et interactions médicamenteuses	Surdosage
La dépakine est contre-indiquée en cas d'hépatopathie ou d'antécédent d'hépatite grave. Hépatotoxicité : Justifie surveillance Bilan hépatique, dépakinémie. Si doute sur toxicité hépatique : ammoniémie.. surveillance régulière de la façon hépatique (par exemple : à jour 3, jour 5, puis une fois à l'équilibre 1 mois après le début du traitement puis tous les 6 mois.).	- Troubles digestifs : vomissements et diarrhées (surtout début de traitement) - Prise de poids -Rigidité des mouvements, troubles de la marche, troubles de la vigilance, confusion, agitation, hallucinations. -Perte d'audition, chute de cheveux, céphalées -Anomalies NFS (surtout thrombopénies) NFS + Plaquettes et bilan de coagulation recommandé à 15 jours après le début du traitement et en fin de traitement. . -Interactions médicamenteuses : *Ne pas associer avec méfloquine ou millepertuis (diminution d'effet). * Peut interagir avec carbamazépine ou lamotrigine (risque de syndrome de Lyell en comédication avec le lamictal). *Risque d'interaction avec l'aspirine, la warfarine, l'amitriptyline et les anticoagulants : risque accru de saignement	Surveillance de l'apparition de signes de surdosage. Troubles troubles de la conscience pouvant aboutir à des états de coma (surtout chez des sujets polymédicamentés) Signes prodromiques : asthénie, anorexie, abattement, Somnolence, douleurs abdominales : suspecter une hépatopathie . Diagnostic d'encéphalopathie hyperammoniémique : clinique + anomalies à l'Electro-encéphalogramme (EEG) + hyper ammoniémie . Conduite à tenir : l'arrêt du valproate permet en général une normalisation de la conscience, de l'EEG et du taux d'ammoniémie.

Table 6 : Hépatotoxicité, effets indésirables de l'acide valproique chez le sujet âgé

Les principales contre-indications à avoir en tête chez le sujet âgé sont l'hépatite active et l'antécédent personnel ou familial d'hépatite grave (notamment médicamenteuse). Pour les effets indésirables chez le sujet âgé, il conviendra d'être particulièrement vigilent aux coprescriptions (notamment avec les traitements pouvant entraîner un risque de saignement), à la tolérance neurologique (troubles de la vigilance, confusion) et hépatique (notamment du risque de surdosage associé à une encéphalopathie), et à des troubles de la marche pouvant majorer un risque de chute. Le risque de prise de poids, de thrombopénie, de troubles digestifs existent comme chez l'adulte, mais les études retrouvent globalement une bonne tolérance à ce traitement lorsque les conditions de prescription sont respectées (5).

Il existe peu d'études sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement chez le sujet âgé, et il s'agit là encore d'études rétrospectives menées sur des populations réduites, avec faible niveau de preuves. Elles montrent néanmoins une efficacité comparable de l'acide valproïque au lithium à posologie de 0,8 mEq/l chez le sujet âgé (107). Dans cette population, la demi-vie d'élimination semble être allongée, et la fraction libre (pharmacologiquement active) augmentée, car le valproate est lié à l'albumine dont la concentration plasmatique diminue avec l'âge. Il apparaît donc logique d'utiliser des posologies plus faibles. Dans les études sur cette population, la posologie efficace varie beaucoup. Pour certains, la fourchette est large: de 250 et 2250 mg/j pour d'autres plus étroite entre 750 et 1500 mg/j, avec des concentrations plasmatiques entre 50 et 90 mg/l (5) (107) (chez l'adulte les concentrations plasmatiques sont en général comprises entre 40 et 100 mg/l). Dans tous les cas, une introduction à dose réduite (125- 250 mg/j) fait consensus, avec une progression plus lente de 125 à 250 mg/j tous les 2 à 5 jours (108).

Les données de la littérature sont hétérogènes, même si globalement ce traitement est aujourd'hui considéré comme neuroprotecteur dans la maladie bipolaire, nous y reviendrons dans la partie IV. Les effets délétères du valproate au niveau cognitif sont surtout en lien avec un surdosage (sédation, ralentissement psychomoteur). On peut retrouver d'autres atteintes cognitives modestes et transitoires. Ce médicament n'est pas contre-indiqué en cas de démence.

- **Lamotrigine**

La lamotrigine (lamictal®) est indiqué chez l'adulte pour la prévention des épisodes dépressifs chez des patients diagnostiqués bipolaires avec polarité dépressive prédominante. Ce traitement a surtout montré une efficacité dans la phase dépressive et non maniaque. Les études menées

en population gériatrique confirment cette efficacité chez le sujet âgé, même si elles sont encore surtout rétrospectives (109) (110).

L'instauration du traitement doit se fait de manière très progressive et sur plusieurs semaines selon un tableau disponible dans le Vidal (surtout étant donné le risque de rash cutané et de syndrome de Lyell, gravissime). Chez l'adulte, il est recommandé d'augmenter sur plusieurs semaines la posologie du lamictal® jusqu'à celle d'entretien. Le Vidal spécifie ceci : « aucune adaptation posologique à partir du schéma recommandé n'est requise. La pharmacocinétique de la lamotrigine dans cette population ne diffère pas significativement de la population adulte non-âgée ». La posologie efficace chez le sujet âgé est très variable : de 25 à 400 mg/j (5).

Il n'existe pas de contre-indication notable chez la personne âgée, hormis l'utilisation concomitante de millepertuis, ou d'antécédents de mauvaise tolérance notamment cutanée. Les principaux effets indésirables de ce traitements sont des réactions allergiques généralement bégnines, mais pouvant évoluer vers des lésions graves et exceptionnellement mortelles avec apparition d'un syndrome de Lyell. On peut retrouver d'autres effets indésirables, mais de manière plutôt rares, tels que des maux de tête, des vertiges, des troubles de la vision, des tremblements, une somnolence, une agitation, une fatigue, des troubles digestifs…

Une étude ouverte de Sajatovic et al. publiée en 2011 a montré une efficacité de la lamotrigine dans le traitement de la dépression bipolaire, en association avec le traitement initial chez 57 patients d'au moins 60 ans. Cette étude met également en évidence certains effets indésirables plus spécifiquement dans cette population: 19 sujets (33,3%) ont interrompu l'essai dont 6 en raison d'événements indésirables (4 cas d'éruption cutanée, 1 virage maniaque et 1 cas d'hyponatrémie). Les autres effets indésirables retrouvés étaient : une réduction de la durée du sommeil (n = 14, 24,6%), une perte de poids (n = 12 ; 21,1%), un sommeil plus agité avec rêves (n = 12 ; 21,1%), une polyurie / polydipsie (n = 11 ; 19,3%), une prise de poids (n = 9, 15,8%), une diminution de la libido (n = 9, 15,8%), une hypersomnie (n = 9 ; 15,8%), une lassitude/asthenie (n = 8 ; 14%) et une démarche instable (n = 8 ;14%). Aucun changement significatif à l'électrocardiogramme (ECG) ou biologique n'a été observé. Cette étude est intéressante, mais la taille réduite de l'échantillon, et l'impossibilité de faire des analyse en sous-groupe rend les résultats difficiles à interpréter (110).

La lamotrigine est généralement bien tolérée en population gériatrique sur le plan cognitif. La plupart des études considèrent ce traitement comme neuroprotecteur. Cette molécule constitue

donc une piste intéressante chez les sujets âgés atteints d'un trouble bipolaire avec valence dépressive au premier plan, potentiellement en monothérapie chez des patients atteints de trouble bipolaire de type 2, ou en comédication en cas de trouble bipolaire de type 1.

- **Carbamazépine**

La carbamazépine (tégrétol®) est indiqué dans la prévention des rechutes chez des patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une mauvaise tolérance au lithium ou à l'acide valproïque, et dans le traitement des phases maniaques ou hypomaniaques. Ce traitement est régulièrement utilisé à visée « anti-impulsive » chez certains patients atteints de trouble bipolaire.

Effets indésirables et interactions médicamenteuses	**Interactions médicamenteuses**
- Fatigue, somnolence - Céphalée - Confusion, agitation, surtout chez les personnes âgées - Vertiges, troubles de la coordination et des mouvements, trouble de l'équilibre - Sécheresse buccale - Troubles de l'accommodation, vision double - Troubles digestifs - Eruptions cutanées - Troubles biologiques (thrombopénie, hyponatrémie) - Plus rares : tremblements, mouvements anormaux, rougeur cutanée, desquamation, Hépatites possibles et augmentation des transaminases. Troubles de la coagulation, des TDR ou de la tension artérielle. Allergies (très rares).	- Hypersensibilité - Bloc-auriculo-ventriculaire (ECG) -Antécédent d'hypoplasie médullaire. **Interactions médicamenteuses** -Inducteur enzymatique : stimule l'activité des enzymes hépatiques qui interviennent dans le métabolisme d'autres traitements : risque d'interaction médicamenteuse non négligeable, notamment avec les médicaments contenant de la clozapine, de l'érythromycine, de l'isoniazide, du ritonavir, du tramadol, du lithium ou du valpromide.

Table 7 : Carbamazépine chez le sujet âgé

Nous ne possédons que peu de données sur l'usage de ce médicament chez les sujets âgés. Il est souvent évité pour plusieurs raisons. D'abord, parce qu'il existe risque accru d'effets indésirables chez les sujets âgés, notamment de mauvaise tolérance neurologique (troubles cognitifs mineurs et sédation). On retrouve également plus d'hyponatrémie, et de troubles de la numération de la formule sanguine (thrombopénie, neutropénie et plus rarement d'agranulocytose). Ensuite, parce que la carbamazépine est un inducteur enzymatique, ce qui peut poser problème chez des personnes âgées ayant souvent plusieurs traitements sur leur ordonnance. La tolérance à la carbamazépine apparaît globalement moins bonne que celle des autres anticonvulsivants et du lithium en population gériatrique (108).

Ce traitement pourrait cependant se discuter dans certains cas (par exemple pour un patient âgé ne présentant pas de contre-indication et peu de traitements concomitants et après échecs

d'autres thérapeutiques antérieurs). Il peut aussi être intéressant pour des patients souffrant de douleurs neuropathiques (double indication).

Chez le sujet âgé, la posologie efficace va de 200 à 1 200 mg par jour. L'instauration se fait de manière prudente, à dose faible : de 100 à 200 mg/j, puis l'augmentation est très progressive de 100 à 200 mg par jour tous les 3 à 5 jours. (108). La concentration plasmatique efficace chez le sujet âgé est comprise entre 6 et 12 µg/L.

Concernant la tolérance neurologique de la carbamazépine et son rôle sur la cognition, les données de la littérature sont hétérogènes, nous y reviendrons dans la partie IV.

- Les antipsychotiques atypiques

Définition des neuroleptiques	**Indications chez le sujet âgé**	**Trouble bipolaire**
Antagonistes des récepteurs D2. On peut les distinguer selon : - Structure pharmacologique (liaison aux autres sous-types de récepteurs dopaminergiques, ou aux récepteurs sérotonergiques, cholinergiques, adrénergiques, histaminergiques...) -Profil thérapeutique (anti-productifs, sédatifs) - Génération : neuroleptiques de 1ère ou de 2nde génération.	- Traitement de fond symptomatique de la schizophrénie, et certains ont l'AMM pour le traitement de fond du trouble bipolaire. - Sédation d'une agitation. - Chez la personne âgée : possible dans les mêmes indications + dans certains cas d'agitation, de confusion ou de troubles psycho- comportementaux des démences si échec des mesures non médicamenteuses (efficacité discutée, évaluer le rapport Bénéfice risque).	AMM en tant que thymorégulateurs en France : atypiques : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone, asénapine. *La clozapine est parfois prescrit hors AMM en France en tant que thymorégulateur après échec d'autres stratégies thérapeutiques ou en cas de MP associée.*
Effets indésirables et interactions médicamenteuses :		
- Effets neurologiques : extrapyramidaux et dyskinésies tardives (moins fréquents avec ceux de 2nde génération.) - Syndrome métabolique. - Constipation, somnolence, troubles de l'accommodation, vision floue, sécheresse buccale, hypotension orthostatique, rétention d'urine. Se méfier des effets anticholinergiques et du risque de syndrome confusionnel iatrogène (surtout chez les sujets âgés) - Syndrome malin des neuroleptiques (gravissime mais très rare) : altération de l'état mental, rigidité musculaire, hyperthermie, hyperactivité neurovégétative, élévation des Créatines phospho kinases (CPK). Risque de décès. - Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsade de pointe : justifie un ECG systématique. - Associations médicamenteuses déconseillées : éviter d'associer avec des antiémétisants apparentés aux NL (alizapride, métoclopramide, métopimazine), ou avec bromocriptine, lévadopa. Les associations avec la cazbamazépine, inducteurs enzymatiques, bêta-bloquants, phénothiazines et médicaments dépresseurs du système nerveux central, sont à utiliser avec précaution, surtout chez le sujet âgé. *NB : La clozapine a des effets indésirables et des modalités de surveillance qui lui sont propres (notamment risque d'agranulocytose : surveillance NFS toutes les semaines sur18 semaines, puis 1 fois par mois, à vie.)*		

Table 8 : Antipsychotiques chez le sujet âgé, molécules ayant l'AMM dans le trouble bipolaire

Seuls les antipsychotiques de seconde génération cités chez l'adulte ont l'AMM dans le trouble bipolaire. Il n'y a que peu de données spécifiques sur de ces traitements chez les patients âgés bipolaires concernant l'efficacité et la tolérance (111). Quelques études suggèrent un usage possible même si leur rapport bénéfice/risque dans le trouble bipolaire du sujet âgé reste incertain et controversé (21) (5). En pratique, il n'existe pas de recommandation précise sur les

posologies de ces traitements dans cette population. Il convient de réaliser une prescription prudente, à faible dose au moins initialement, en surveillant la tolérance du traitement de manière plus rapprochée (qui dépend du profil, de l'âge et des comorbidités somatiques). Les neuroleptiques sont classiquement considérés comme néfastes sur les fonctions cognitives et plutôt neurotoxiques chez les patients âgés et chez les patients avec trouble bipolaire ; leur usage chez les sujets avec diagnostic de démence est fortement déconseillé, car augmente significativement le risque de mortalité. Nous reviendrons sur ces aspects dans la partie IV.

Concernant les neuroleptiques à usage sédatif, prescrits pour calmer une agitation dans une phase maniaque ou mixte par exemple mais non associés à une fonction de thymorégulation, si l'on considère que l'on se trouve dans le champ d'une agitation pseudo-confusionnelle du sujet âgé, il est possible de prescrire soit une benzodiazépine de demi-vie courte, soit un neuroleptique type rispéridone, ou du tiapridal. Les autres neuroleptiques à usage sédatif sont déconseillés. Une voie orale devra toujours être privilégiée (cf annexe n° 9 - confusion).

b. Autres psychotropes

- **Place des antidépresseurs chez les sujets âgés bipolaires**

L'usage des antidépresseurs chez les patients bipolaires âgés est controversé, mais pourtant fréquent dans cette population (40%) (112). Ils peuvent être employés dans certains cas (affects dépressifs marqués au premier plan et résistants au traitement thymorégulateur, ou traitement antidépresseur à visée sédative ou hypnotique pour favoriser un endormissement tels que la mirtazapine ou la mianserine…), mais toujours avec précaution et sous couverture d'un traitement régulateur de l'humeur. Ces traitement seraient responsables d'épisodes maniaques ou mixtes induits de manière plus importante que chez l'adulte, et donc associés à un pronostic négatif, avec une augmentation des hospitalisations, comme le montre une étude rétrospective publiée en 2006 et menée sur une importante population de patients bipolaires de 66 ans et plus, avec et sans antidépresseur (113). Cette co-prescription, plus fréquente, s'explique souvent par la répétition d'épisodes dépressifs et par une importante co-morbidité anxieuse ou de troubles du sommeil dans cette population.

- **Benzodiazépines et apparentés**

Les benzodiazépines et apparentés sont communément utilisées pour le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil. Ce sont par ailleurs les psychotropes les plus fréquemment prescrits

aux personnes âgées, avec souvent une utilisation à long terme. Ces molécules ont différentes propriétés : anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes, amnésiantes, et myorelaxantes. Chez le sujet âgé, la demi-vie de ces molécules augmente du fait de la diminution habituelle des fonctions rénale et hépatique. Ils sont donc particulièrement sensibles aux effets centraux (sédation, confusion, troubles mnésiques). Il existe un risque majoré d'hypotension orthostatique qui, avec une faiblesse musculaire combinée peut entraîner des chutes avec les conséquences qui en découlent. On peut parfois observer des hallucinations, ou encore une agressivité paradoxale. Ces produits peuvent par ailleurs être à l'origine de mésusage et de dépendance, surtout chez la personne âgée. Ils sont associés à un risque majoré dans cette population de syndrome de sevrage (confusion, sueurs, tremblements, crises comitiales…) en cas d'arrêt brutal ou trop rapide (114).

Il convient donc de s'assurer de l'indication de ces prescriptions, d'expliquer les effets au patient mais aussi à l'entourage, de prescrire une dose minimale efficace et de choisir un produit à demi-vie courte sur une durée courte (maximum 12 semaines pour les molécules à propriété anxiolytiques, et 4 semaines pour les hypnotiques). L'arrêt doit être très progressif chez le sujet âgé (classiquement sur 4 à 10 semaines, surtout si les traitements ont été prescrits sur une durée supérieure à 30 jours). L'oxazépam est particulièrement intéressant dans cette population, en raison de sa demi-vie courte, et parce pour ses conditions de métabolisation et d'élimination : cette molécule est éliminée à 90 % par voie rénale sous forme d'un dérivé glycuroconjugué (métabolite dénué d'activité). Chez le sujet âgé, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés. Il est également très intéressant en cas d'insuffisance hépatique. Nous proposons dans l'**annexe n° 11** les principales molécules conseillées et déconseillées chez le sujet âgé, avec leur demi-vie, et leurs indications, à partir des recommandations de la HAS de 2008 (114). La consommation de benzodiazépines, très fréquente en France et chez le sujet âgé, est associée à des troubles mnésiques, et très probablement à un risque accru de démence (même si le lien exact reste à préciser). Nous y reviendrons dans notre partie IV (115).

Nous n'avons pas trouvé d'étude spécifique à l'usage des benzodiazépines chez le sujet âgé souffrant d'un trouble bipolaire. Cependant, il convient de prendre en considération le risque accru de comorbidités diverses et de iatrogénie en co-prescription.

c. Sismothérapie et stimulation magnétique transcrânienne

- Sismothérapie : (116)

<table>
<tr><th>Principe</th><th>Indications dans le TB du sujet âgé</th><th>Contre-indication</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Provoquer une crise comitiale généralisée. Courant électrique trans-crânien. Plusieurs séances répétées et espacées (au début : 2 ou 3 par semaine). Sous anesthésie générale brève avec curarisation pour limiter les effets secondaire. Présence d'un anesthésiste réanimateur et d'un psychiatre</td><td rowspan="2">-En 2nde intention : traitement de la manie et la dépression résistante, c'est-à-dire après échec des mesures pharmacologiques de référence, ou en raison de l'intolérance à un tel traitement, ou si aggravation clinique.
-Possible en traitement de maintenance.
-Possible en urgence : mélancolie grave ou catatonie. Peut être un traitement de 1ère intention si risque vital à court terme ou si l'état clinique incompatible avec un autre traitement (117).</td><td>Une seule contre-indication formelle : la présence d'une hypertension intra-crânienne (HTIC) à éliminer au TDM cérébral.</td></tr>
<tr><td>Effets indésirables
-Effets indésirables d'une anesthésie générale.
-Troubles mnésiques en post-sismothéapie, parfois confusion, en règle résolutifs</td></tr>
</table>

Table 9 : Principes, indications et contre-indications des sismothérapies

Les ECT peuvent être utilisés chez le sujet âgé avec trouble bipolaire comme chez l'adulte plus jeune : en cas de résistance, en cas de réponse antérieur aux ECT, ou en cas d'urgence (risque suicidaire majeur, altération grave de l'état général, opposition alimentaire…). Ce traitement est bien toléré et efficace chez le sujet âgé, avec une rémission dans plus de 80% des cas (116). Il est particulièrement intéressant dans cette population, de par son efficacité et de sa rapidité d'action, car les symptômes thymiques peuvent rapidement conduire à des décompensations somatiques parfois vitales à court terme. Il peut permettre aussi d'éviter une polymédication (notamment le cumul des psychotropes). Les effets indésirables sont identiques à ceux décrits chez l'adulte. Les troubles mnésiques et la confusion post-sismothérapie peuvent être plus fréquents (le syndrome confusionnel peut parfois se prolonger avec risque de chutes). Une stimulation unilatérale est souvent préférée car mieux tolérée sur le plan cognitif. Les décès sont rares (0,1%) du fait surtout de complications cardiaques (116). Des études ont retrouvé des troubles cognitifs sur le long terme peut-être en lien avec la sismothérapie ; cette technique n'est pas contre indiquée dans la démence et peut même constituer une piste intéressante (118).

- Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) : (119).(117) (120).

Principe	Indications
-Stimulation des réseaux corticaux via un champ magnétique appliqué sur le crâne. -Aucune contre-indication -Bonne tolérance, notamment au niveau cognitif.	- Dépression : efficacité prouvée (après échec d'au moins un antidépresseur bien conduit). -Trouble bipolaire : recherches en cours sur efficacité de rTMS dans le traitement de la dépression unipolaire et bipolaire, de la manie et au long cours. Résultats préliminaires prometteurs, biais dans les études (échantillons réduits et prescription associée de thymorégulateurs avec biais de confusion) (119).

Table 10 : Principes, indications de la rTMS (non spécifiques au sujet âgé)

Nous n'avons pas trouvé d'étude spécifique de rTMS menées sur une population âgée avec trouble bipolaire, mais seulement concernant la tolérance et l'efficacité chez le sujet âgé déprimé, qui montrent des résultats contradictoires, même si globalement confirment l'efficacité de la rTMS dans cette indication. Des études complémentaires seront nécessaires afin de préciser les modalités spécifiques à cette population (paramètres de stimulation optimaux, protocole d'administration …), et a fortiori des études complémentaires pourront être envisagées chez des sujets âgés avec trouble bipolaire.

d. Recommandations d'expert pour le sujet âgé bipolaire

Différents groupes d'experts ont proposé des recommandations spécifiques pour la prise en charge pharmacologiques des troubles bipolaires chez les sujets âgés.

Ces recommandations sont souvent établies à partir d'une extrapolation des résultats obtenus sur des patients plus jeunes, ou de l'analyse d'études comparatives non randomisées, d'études de cohortes, d'études rétrospectives ou de séries de cas, en raison de l'absence d'essai clinique randomisé et comparatif (5).

Elles diffèrent selon les auteurs. Nous les présentons des plus anciennes au plus récentes.

Episodes maniaques	1ere ligne : divalproate de sodium ou antipsychotique de seconde génération. La carbamazépine peut être considérée comme un traitement de seconde intention. En cas d'échec d'une monothérapie sur une durée de 3-4 semaines : adjonction d'un antipsychotique de seconde génération, d'un Anticonvulsivant ou de lithium
Episodes dépressifs	La monothérapie avec un thymorégulateur est à privilégier. Le lithium peut être prescrit en monothérapie ou en combinaison avec un antidépresseur, un anticonvulsivant ou un antipsychotique de seconde génération. La lamotrigine peut être prescrite en monothérapie dans cette indication, ou en combinaison avec un antidépresseur, un autre anticonvulsivant, du lithium ou un antipsychotique de seconde génération.
Traitement prophy-lactique	-traitements prophylactiques recommandés après un épisode de manie, d'hypomanie ou mixte: divalproate de sodium, lithium, olanzapine. - traitements prophylactiques recommandés suite à une dépression bipolaire : lamotrigine en monothérapie ou en association avec un autre thymorégulateur. Le lithium dans cette indication est un traitement de seconde ligne.
Durée optimale de prescription	La durée optimale de prescription d'un thymorégulateur est inconnue. Il est recommandé de poursuivre le traitement pharmacologique sur une durée de 6 à 12 mois minimum après la rémission d'un épisode maniaque ou dépressif

Table 11 : Recommandations selon Aziz et al.- 2006 (101)

	Episode maniaque	Episode dépressif	Phase de prophylaxie
1ere ligne	Li Ou Ac	AC ou: AC + ATD ou: ECT	Li ou Ac Ou : Poursuite du traitement efficace en phase aiguë.
2eme ligne	AP2G Ou : Ac+ AP2G	Li ou : Li + AD	
3eme ligne	ECT	AP2G ou : AP2G + AD	

Table 12 : Recommandations selon Llorca et al – 2010 (121)

Li : Lithium / Ac : anticonvulsivant / AP2G: antipsychotique de seconde génération
ATD : antidépresseur / ECT : électro-convulsothérapie.

1. Le ratio bénéfice/risque de chaque molécule prescrite doit être évalué.
2. La prescription repose sur les principes visant à privilégier une monothérapie
3. Le lithium peut être prescrit comme traitement curatif d'un épisode maniaque ou d'un épisode dépressif, mais également comme traitement prophylactique.
4. Dans l'ensemble, le valproate semble être mieux toléré que le lithium chez les sujets âgés présentant un trouble bipolaire.
5. La carbamazépine est une alternative au traitement par lithium chez les sujets présentant une maladie rénale ou cardiovasculaire sévère.
6. Les benzodiazépines doivent être utilisées avec vigilance
7. La place des antidépresseurs chez les sujets présentant un trouble bipolaire est controversée. Les sujets âgés présentent plus d'épisodes maniaques induits par les antidépresseurs que les sujets plus jeunes.
8. Le traitement d'une manie secondaire, c'est-à-dire dont l'étiologie est organique, est similaire au traitement d'une manie, à la différence qu'il n'est pas usuellement indiqué de traitement prophylactique au décours de la prise en charge de l'épisode aigu.
9. Le traitement de choix pour la manie est l'association d'un antipsychotique de seconde génération et d'un thymorégulateur. Le choix de la molécule doit tenir compte des co-morbidités somatiques du patient.
10. La prescription de thymorégulateur peut avoir des conséquences sur le fonctionnement cognitif des sujets âgés. La lamotrigine et l'oxcarbazépine sont mieux tolérés
11. La prescription d'un antipsychotique de seconde génération nécessite le dépistage et la prévention d'un syndrome métabolique.

Table 13 : Recommandations du « Department of veterans affairs » - 2010 (122)

	Episode maniaque	Episode dépressif	Traitement d'entretien
1ere ligne	valproate et antipsychotiques atypiques Possible aussi de recourir à la carbamazépine.	Monothérapie avec stabilisateur de l'humeur, lamotrigine. Ou lithium, ou autre anticonvulsivant, ou quétiapine.	Pour le traitement d'entretien, une option pragmatique pourrait consister à maintenir ces médicaments qui ont démontré leur efficacité dans la gestion des épisodes aigus.
2ème ligne	En cas d'échec de la monothérapie, ajout d'un atypique, d'un anticonvulsivant ou du lithium.	association de 2 de ces médicaments ou d'un d'entre eux avec un antidépresseur type ISRS.	
Electroconvulsothérapie : chez les patients réfractaires aux traitements médicamenteux et chez ceux qui ont besoin d'une résolution rapide des symptômes.			

Table 14 : Recommandations de Azorin et al – 2012 (21)

- **Recommandations de la CANMAT et de l'ISBD (2018)** (112)

Le *Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété* (abrégé en anglais CANMAT) avait publié des recommandations dans la prise en charge pharmacologique du trouble bipolaire en 2005, ainsi que des mises à jour ultérieures en 2007, 2009 et 2013. Les deux dernières ont été publiées en collaboration avec la *Société Internationale des Troubles Bipolaires* (abrégé en anglais ISBD). Ces Guidelines du CANMAT et de l'ISBD de 2018 présentent des recommandations claires et faciles à utiliser pour les traitements de première, deuxième et troisième intention, en prenant en compte les niveaux de preuve d'efficacité (basée sur l'expérience clinique) et de bonne tolérance. Ces recommandations se penchent également sur la question des populations spécifiques, comme les adultes bipolaires plus âgés :

Episode de manie	
1ere ligne	Monothérapie lithium ou valproate
2ème ligne :	Quetiapine
3ème ligne	Asenapine, aripiprazole, rispéridone, carbamazépine
Episodes résistants	clozapine, ECT

Dépression bipolaire	
1ere ligne	Monothérapie quétiapine Au vu de la tolérance des antipsychotiques chez les personnes âgées, il est possible d'utiliser le lithium ou la lamotrigine
2ème ligne :	Divaproate, aripiprazole et carbamazépine
Episodes résistants	ECT

Traitement de maintenance :
Lithium, divalproate ou lamictal (lamotrigine : en cas de dépressions), ou poursuite du traitement efficace en phase aiguë.

Table 15 : Recommandations de la CANMAT et de l'ISBD pour le trouble bipolaire du sujet âgé

2.8.2. Comorbidités et prises en charge non médicamenteuses

a. Prise en charge des comorbidités

- **Comorbidités somatiques**

La prise en charge des comorbidités somatiques, avec au premier rang les facteurs de risques cardio-vasculaires, est indispensable surtout chez le sujet âgé. En effet ces maladies sont à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie, d'une perte d'autonomie et d'un risque majoré de trouble neurocognitif. Il faut s'assurer que le patient est bien pris en charge sur le plan somatique, par son médecin traitant par exemple, ou par des spécialistes.

- **Comorbidités psychiatriques**

Les spécificités de prise en charge des comorbidités psychiatriques chez le sujet âgé reposent essentiellement sur les adaptations thérapeutiques que nous avons énoncées (notamment dans le cadre du trouble anxieux associé concernant l'usage des benzodiazépines). Elles sont également pourvoyeuses d'une altération de la qualité de vie et de troubles cognitifs.

- **Trouble anxieux :** le traitement de première intention en cas d'un trouble anxieux comorbide d'une bipolarité, chez l'adulte comme chez le sujet âgé, est la thérapie cognitivo-comportementale (121). L'utilisation des anxiolytiques et des antidépresseurs doit rester prudente.

- **Comorbidité addictive** : de la même manière que chez l'adulte, la prise en charge d'une comorbidité addictive doit être réalisée parallèlement à celle du trouble de l'humeur. L'usage des médicaments spécifiques d'un sevrage alcoolique n'est pas recommandé après 65 ans (du fait d'un risque iatrogène majoré et d'un manque d'étude en population gériatrique), mais l'emploi de psychothérapies individuelles ou de groupe paraît adapté à cette population de patients (121).

- **Prévention du risque suicidaire** : des idées suicidaires devront systématiquement être recherchées. Une prise en charge thérapeutique visant à stabiliser l'humeur, associée à une psychothérapie, une prise en charge sociale adaptée, seront des moyens pour limiter ce risque dans cette population.

Concernant les psychothérapies de manière générale, selon les guidelines de 2010, « La prise en charge du trouble bipolaire doit inclure une thérapie interpersonnelle, familiale, cognitive et comportementale » (122). S'il existe de nombreuses études montrant les bénéfices d'une intervention psychosociale dans la prise en charge des troubles bipolaires de l'adulte, il n'existe quasiment aucune recherche spécifique en population gériatrique, et il faut donc se contenter d'extrapoler les données retrouvées chez les adultes. Il est intéressant de souligner que les psychothérapies ont un intérêt non négligeable dans la population âgée en tant que traitement adjuvant, afin de limiter les associations médicamenteuses de traitements psychotropes (en prenant par exemple en charge l'anxiété ou les troubles du sommeil de manière alternative afin d'éviter les prescriptions de benzodiazépines ou apparentés).

Une publication de 2013 a voulu évaluer l'efficacité des psychothérapies cognitivo-comportementales dans le traitement de la dépression du sujet âgé. L'étude visait à rechercher le lien entre les schémas cognitifs inadaptés et l'intensité des symptômes anxio-dépressifs chez 51 sujets de plus de 60 ans hospitalisés pour dépression, et à évaluer l'efficacité d'une psychothérapique individuelle et de groupe en utilisant la thérapie basée sur les schémas. La plupart des schémas inadaptés (évalués par le Cognitive Inventory of Subjective Distress) étaient significativement corrélés aux scores de dépression, évalués à l'aide d'une échelle de dépression adaptée à l'âge (GDS : Geriatric Depression Scale) et d'anxiété-état (mesurée par le State-Trait Anxiety Inventory [STAI]). En fin d'hospitalisation, les scores de dépression et d'anxiété étaient diminués de manière significative (123).

Nous ne détaillerons pas les différentes psychothérapies possibles chez le sujet âgé atteint d'un trouble bipolaire, car il n'existe pas de spécificité pour cette population. La remédiation cognitive sera traitée plus spécifiquement dans la partie IV.

b. Education thérapeutiques et prise en compte des aidants (« Caregiver »)

La psychoéducation ou éducation thérapeutique vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie, le traitement, à repérer les symptômes annonciateurs d'une rechute afin d'améliorer l'observance du traitement et donc son efficacité, à soutenir l'entourage du patient et à améliorer la qualité de vie et le pronostic. Elle est recommandée dans la prise en charge du trouble bipolaire chez l'adulte (122). Son efficacité n'a pas été réellement évaluée chez le sujet âgé, mais les études réalisées chez l'adulte peuvent être extrapolées. Elle reste essentielle, et ne doit pas être occultée sous prétexte de l'âge. En effet, l'observance chez les sujets âgés bipolaire apparaît plus mauvaise encore que chez les sujets plus jeunes (101) (116) (5).

Comme dans d'autres maladies chroniques, le trouble bipolaire a des conséquences sur les proches. Les troubles émotionnels ou du comportement sont d'ailleurs souvent difficiles à comprendre pour l'entourage, même lorsque la psycho-éducation est proposée. Les recommandations préconisent de proposer un soutien psychologique aux aidants des personnes atteintes de maladie bipolaire. Cependant, l'efficacité de telles interventions chez les proches restent à éclaircir. Une méta-analyse réalisée sur 9 études contrôlées (comparaison psychoéducation et témoin) a été publiée en 2018 et fournit des preuves méta-analytiques provisoires de l'efficacité de la psychoéducation dans l'amélioration du fardeau des personnes en charge de soins après le traitement, ainsi que des connaissances à la suite du traitement et du

suivi, même s'il existait peu d'études, avec de grandes différences dans leur méthodologie (124).

c. Prise charge sociale et structures de soins.

La prise en charge sociale est essentielle dans les troubles psychiatriques chroniques et dans les pathologies associées au vieillissement. La maladie bipolaire est pourvoyeuse de conséquences médicales, sociales et financières. Le vieillissement et la maladie bipolaire entraînent une augmentation de la durée moyenne de séjours hospitaliers, chez des patients présentant une perte d'autonomie précoce. Un placement en maison de retraite et/ou une mesure de protection des biens doivent parfois s'envisager.

Les patients âgés ont tendance à être plus isolés, ce qui est classiquement associé à un plus mauvais pronostic, et à un risque suicidaire majoré. L'étude de Beyer et al. publiée en 2014 montre un rôle positif des interactions sociales avec des personnes extérieures à la famille chez des patients âgés avec diagnostic de trouble bipolaire. Après évaluation de caractéristiques démographiques, cliniques et de soutien social chez 100 patients, les auteurs ont évalué l'apparition de symptômes sur des échelles de dépression et de manie : le fait d'être marié était associé à un score significativement plus élevé sur une échelle d'évaluation des symptômes maniaques ($p = 0,05$), tandis qu'un score d'interaction sociale plus élevé avec des personnes n'appartenant pas à la famille étaient associés à un score plus faible ($p = 0,011$). Une durée d'épisode plus longue était quant à elle associée à un score plus élevé de l'échelle de dépression de Hamilton ($p = 0,03$) (125). Cette étude nous montre donc l'importance de la socialisation chez ces patients, et la probable pertinence des accueils en structures de jour.

TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LE SUJET ÂGÉ : L'ESSENTIEL (en dehors des aspects cognitifs)

Epidémiologie

-Serait moins fréquent (mais le prévalence est probablement sous-estimée du fait de l'atypicité des troubles).
-Prévalence augmente en institutions et à l'hôpital.
-Possible prédominance féminine (mais très discutée).

Table 16 : Clinique chez le sujet âgé

Clinique du trouble bipolaire du sujet âgé	
- Symptômes atypiques en phases aiguës, période d'euthymie plus courtes. - Plus d'états mixtes, plus de cycles rapides (attention à la prescription mal évaluée d'antidépresseurs).	
Manie : atypicités	**Dépression : atypicités**
- Euphorie moins intense, humeur parfois plus labile, exaltation souvent remplacée par hostilité et irritabilité. - Eléments délirants mégalomaniaques souvent moins présents, plus de délire de persécution. Idées délirantes davantage non congruentes à l'humeur. - Hyperactivité souvent remplacée par symptomatologie comportementale désordonnée, instabilité motrice, ou agitation psychomotrice. - Possible allure confusionnelle ou pseudo confusionnelle de la tachypsychie et de la fuite des idées (désorganisation de la pensée, désorientation temporo-spatiale). - Troubles du sommeil (plutôt réduction du temps) +/- agitation ou instabilité motrice +/- impression de confusion. -Anxiété parfois plus intense, agitation interne, troubles de la concentration, et des difficultés à l'initiation et à la planification des actions. - Troubles cognitifs, troubles mnésiques secondaires, troubles attentionnels, possible présentation « pseudo-démentielle ». - Passages à l'acte suicidaires parfois plus impulsifs. - Association avec des symptômes de la lignée dépressive plus fréquente.	- Tristesse souvent moins verbalisée. - Plaintes somatiques souvent au premier plan (« dépression masquée »), tonalité fréquemment hypocondriaques. - Possible hostilité, irritabilité, « troubles du caractère » parfois massifs +/-nomadisme médical et au refus du diagnostic de dépression (« dépression hostile »). - Présentations d'allure confusionnelles, avec agitation psychomotrice,inversion du rythme nycthéméral par exemple. - Présentations « pseudo-démentielles », plaintes mnésiques marquées, anxiété, troubles attentionnels, ou encore présentation pseudo apathique. - Anxiété potentiellement majorée, ou absente. Peut entraîner un non diagnostic, ou faire évoquer un état mixte, un état confusionnel… - Tonalité pseudo-délirante plus fréquente (idées délirantes hypocondriaques, syndrome de persécution, syndrome de négation d'organe de Cotard ou équivalent …). - Intentionnalités suicidaires souvent moins verbalisées. - Tentatives de suicides parfois plus impulsives (anxiété, mixité).

Table 17 : Différentes formes de trouble bipolaire chez le sujet âgé

Formes d'apparition « précoces », à l'âge adulte	**LOBD**
Diagnostic de trouble bipolaire posé à l'âge adulte (au moins un épisode d'humeur haute à l'âge adulte)	1er épisode maniaque ou hypomane « tardif » (inclut formes à bipolarisation tardive) *Age seuil pour définir une LOBD ? 35-45 ou 45-50 ou 60-65 … ?*
Plus associé à l'hérédité	Moins d'antécédents familiaux de trouble bipolaire
Moins bon fonctionnement psychosocial prémorbide et psychopathologie plus sévère	Meilleur fonctionnement psychosocial prémorbide et psychopathologie plus sévère
Moins bon pronostic, avec rémission moins rapide, sortie plus tardive de l'hôpital	Meilleur pronostic avec rémission plus rapide, et sortie rapide de l'hôpital

Table 18 : Choix thérapeutique chez le sujet âgé diagnostiqué bipolaire

	Indication / Prescription	Contre-indications / Interactions / Effets indésirables	Avantage / profil de patient ?
Sels de Lithium (téralithe®)	**Indication :** Prévention des rechutes des troubles bipolaires. Efficacité sur les phases maniaques, hypomaniaques, mixtes ou dépressives. **Modalités de prescription** Débuter à faible dose. Concentrations plasmatiques thérapeutiques plus basses. Lithémies : 0,4 et 0,7 mEq/l Pas de préférence entre usage du lithium libération prolongée (LP) et lithium à libération immédiate (LI). Si mauvaise tolérance du LP, possibilité de switch vers du LI. Si usage du LP : rarement > 400 mg/j.	**Contre-indications** insuffisance rénale aiguë. Ajuster la dose de ce traitement en cas d'insuffisance rénale chronique. **Interactions :** Risque majoré d'interactions médicamenteuses et risque d'augmentation de la lithiémie : diurétiques thiazidiques, spironolactone, IEC, AINS, ISRS, aspirine… Attention : les antidépresseurs, les anticonvulsivants et surtout les neuroleptiques potentialisent les effets secondaires centraux du lithium. **Effets indésirables:** Notion d'un risque majoré par rapport à l'adulte ? il existe peu de preuve. - Neurologiques (sédation, confusion, ataxie, akathisie, tremblements). Surtout si surdosage ++ (attention au risque d'encéphalopathie). -Digestifs : diarrhées principalement, vomissements possibles -Toxicité cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire…). - Effets néphrotoxiques (insuffisance rénale aiguë) - Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie principalement), anomalies métaboliques : prise de poids, diabète insipide, hypercalcémie.	**Avantages :** -Reste le traitement de référence. Efficacité prouvée phases maniaques et phases dépressives. **-Effet neuroprotecteur à** long terme **Profil de patient âgé avec TB (trouble bipolaire) :** - Pas d'insuffisance rénale sévère (possibilité de demander avis néphrologique si doute) - attention si IEC, AINS, aspirine, thiazidique, … - Polarité maniaque ou dépressive - En 1er traitement ou inefficacité d'autres thérapeutiques - Possible si suspicion troubles cognitifs
Acide Valproique (Dépakote®) ***Anticonvul-sivant***	**Indication** Prise en charge des phases maniaques Peut être poursuivi comme traitement de fond. Efficace sur les phases dépressives et maniaques. **Modalités de prescription** -Fourchettes différentes selon les auteurs (250 et 2250 mg/j - 750 et 1500 mg/j) . Concentrations plasmatiques entre 50 - 90 mg/l . - Introduction à dose réduite (125-250 mg/j) -Progression lente de 125 à 250 mg/j tous les 2 à 5 j (surveillance état neurologique, BH +/- ammoniémie). En cas de clairance hépatique réduite : réduire la dose si transaminases élevées.	**Contre-indiqué** En cas d'insuffisance hépatique importante **Interactions :** Ne pas utiliser avec méfloquine et produits de phytothérapie contenant du millepertuis : risque de diminution de son effet. Interaction possible avec carbamazépine ou lamotrigine. Risque d'interaction avec l'aspirine, la warfarine, l'amitriptyline et les anticoagulants, avec un risque accru de saignement. **Effets indésirables** -Troubles digestifs : vomissements et diarrhées (surtout début de traitement) - Autres : gonflement des gencives, prise de poids, perte d'audition, chute de cheveux, céphalées, rigidité des mouvements et des difficultés pour marcher. - Troubles cognitifs : en général modestes et transitoires (mémoire, flexibilité mentale, attention). - Troubles de la vigilance, confusion, une agitation, hallucinations. - Anomalies de la NFS (thrombopénies surtout) Chez le sujet âgé : être vigilant surtout à la sédation , aux troubles de la marche et aux troubles de la vigilance. Attention à la tolérance hépatique, au risque de surdosage avec encéphalopathie (faire bilan hépatique et dosage ammoniémie).	**Avantages :** -Possible si insuffisance rénale ou impossibilité/mauvaise tolérance du lithium. Ou alternative lithium. -Efficacité phases maniaques ou dépressives. Efficacité comparable au lithium dans cette population (pour lithiémie à 0,8 mEq/L). **-Effet neuroprotecteur à** long terme **Profil de patient âgé avec TB :** - Pas d'insuffisance hépatique - Polarité maniaque ou dépressive - En 1er traitement ou inefficacité d'autres thérapeutiques - Possible si suspicion troubles cognitif, surveiller la tolérance neurologique.

Lamotrigine (lamictal®) ***Anticon-vulsivant***	**Indication :** Prévention des épisodes dépressifs chez des patients bipolaires avec polarité dépressive prédominante **Modalités de prescription** Introduction très progressive, selon schéma du Vidal. Aucune adaptation posologique à partir du schéma recommandé chez l'adulte n'est requise. Posologie efficace chez le sujet âgé très variable : de 25 à 400 mg/j.	**Contre-indication :** Aucune chez le sujet âgé (sauf usage médicament avec interaction ou antécédent d'allergie /de syndrome de Lyell). **Interaction :** Peu d'interaction médicamenteuse. Ne doit pas être associé au millepertuis : risque de diminution de sa concentration plasmatique. **Effets indésirable :** - Cutanés : Allergie cutanée bégnine. Grave mais très rare : Syndrome de Lyell. -Autres : Rares : céphalées, mauvaise tolérance digestive, somnolence, tremblement, insomnie.	**Avantages :** - Pas de grande contre-indication - Bonne tolérance chez le sujet âgé y compris au niveau cognitif. - **Effet neuroprotecteur à long terme.** **Profil de patient âgé avec TB :** - Polarité dépressive (pas d'efficacité sur les phases maniaques). Bithérapie avec autre régulateur de l'humeur si TB type 1 - En 1er traitement ou inefficacité d'autres thérapeutiques - Possible si suspicion troubles cognitifs.
Carbama zépine (tégrétol®) ***Anticon-vulsivant***	**Indication** Prévention des rechutes en cas de résistance relative, de CI ou une mauvaise tolérance au lithium ou à l'acide valproïque, et dans le traitement des phases maniaques ou hypomaniaques. visée « anti-impulsive » chez certains patients **Modalités de prescription** Posologie efficace : très variable, de 200-1200 mg/j . Instauration à dose faible : de 100 à 200 mg/j, puis augmentation très progressive de 100 à 200 mg/j tous les 3 à 5 jours. concentration : 6-12 µg/L. Réduire la dose si clairance rénale réduite ou si transaminases élevées.	**Contre-indications :** Chez le sujet retenir essentiellement une hypersensibilité, un bloc-auriculo-ventriculaire et les antécédents d'hypoplasie médullaire. **Effets indésirables :** -En début de traitement : fatigue, somnolence, maux de tête, confusion des idées et agitation, **surtout chez les personnes âgées.** -Vertiges, des troubles de la coordination et des mouvements, une sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation, diplopie, diarrhée ou constipation, nausées, perte de l'appétit. Troubles de l'équilibre, somnolence, éruptions cutanées, ou encore des troubles biologiques (thrombopénie, hyponatrémie). - plus rares : tremblements, mouvements anormaux, rougeur cutanée accompagnée d'une desquamation, augmentation des transaminases. Hépatite (rare) rares, troubles de la coagulation, des troubles du rythme cardiaque ou de la tension artérielle, réactions allergiques…	Peu d'avantages chez le sujet âgé (mauvaise tolérance et inducteur enzymatique), éviter. Pas de preuve d'un effet neuroprotecteur à long terme. **Profil de patient(s) éventuel(s):** Patient n'ayant pas de CI à la carbamazépine pas de traitement avec risque d'interférence médicamenteuse, Peut être utile si résistance à d'autres traitements, impulsivité au premier plan (éliminer une composante frontale neurologique…), douleur neuropathique… Plutôt à éviter si troubles cognitifs.
Antipsycho-tiques de seconde génération -Olanzapine (zyprexa ®) -Rispéridone (risperdal®)	**Indication :** Possibles dans le trouble bipolaire de l'adulte et du sujet âgé. Rapport bénéfice/risque dans le trouble bipolaire du sujet âgé reste incertain et controversé	**Contre-indication** Pas de contre-indication formelle sauf allergie et certains troubles du rythme sévère avec risque d'allongement du QTc. Il existe des contre-indications spécifiques à la clozapine (non détaillé ici) Précautions d'emploi : - Mauvaise tolérance antérieure aux neuroleptiques - Risque de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire - Association à des médicaments inducteurs de troubles de la fonction cardiaque	**Avantages :** -Facile à prescrire à faible posologie, avec absence de nécessité de surveillance de la concentration plasmatique. **Profil de patient âgé avec TB :** A discuter au cas par cas.

-Aripiprazol (Abilify®) -Asénapine (sycrest®) *+ clozapine (leponex®) hors AMM.*	Pas de recommandation sur l'adaptation des doses chez le sujet âgé, en pratique initier les traitements à des posologies plus faibles et surveiller la tolérance (cardiologique et neurologique notamment). Si clairance hépatique réduite : réduire les doses.	**Interactions/ Associations à éviter :** Eviter d'associer avec des antiémétisants apparentés aux neuroleptiques (alizapride, métoclopramide, métopimazine). La bromocriptine, la lévadopa, sont déconseillées. Les associations avec la cazbamazépine, les inducteurs enzymatiques, les bêta-bloquants, les phénothiazines et les médicaments dépresseurs du système nerveux central, sont à utiliser avec précaution. **Effets indésirables :** -Effets neurologiques : syndrome extra-pyramidal iatrogène, dyskinésie **->Effet neurotoxique à long terme** - Syndrome malin (rare), allongement du QTc avec risque de torsade de pointe - syndrome métabolique. - constipation, somnolence, troubles de l'accommodation, vision floue, sécheresse buccale, hypotension orthostatique, rétention d'urine. Effets anticholinergiques, Attention au risque de syndrome confusionnel.	NB : Si démence parkinsonienne associée : uniquement clozapine faible dose (éviter les autres neuroleptiques)

Sismothérapie

Indication et profil de patients âgés avec un trouble bipolaire :

-Traitement de la manie et la dépression résistante (après échec des mesures pharmacologiques)
- Possible en traitement de maintenance.
- En urgence en cas de mélancolie ou de catatonie ou autre situation d'urgence : « L'ECT peut être considérée comme un traitement de 1ere intention lorsqu'il existe un risque vital à court terme ou lorsque l'état de santé d'un patient est incompatible avec l'utilisation d'une autre forme de thérapeutique efficace »
-Accord du patient à rechercher

Avantages :

-Traitement bien toléré, efficace, et rapide chez le sujet âgé, avec une rémission dans 80 à 100 % des cas .
-Eviter des décompensations somatiques/altération de l'état général, éviter la polymédication avec cumul des psychotropes.

Effets indésirables :

-Complications de l'anesthésie générale , rares (quelques cas de décès, essentiellement par décompensation cardiaque).
-Troubles mnésiques, syndrome confusionnel post-ECT, risque de trouble cognitif à long terme (évaluer rapport B/R)

rTMS :

Pas d'étude spécifique de rTMS en population âgée avec trouble bipolaire.
Etudes concernant la tolérance et l'efficacité dans la dépression du sujet âgé : résultats contradictoires, même si globalement confirmation de l'efficacité de la rTMS
Modalités spécifiques ? (paramètres de stimulation optimaux, protocole d'administration …)

Antidépresseurs :

- Possible, mais mesure du rapport B/R. Potentialisation du risque de virage maniaque ou mixte.
- Précaution d'emploi : uniquement avec couverture d'un traitement régulateur de l'humeur.

Benzodiazépines et apparentés

- Vérifier que l'indication est bien nécessaire (alternatives ? Psychothérapie, mesures comportementales ? Alternative médicamenteuse autre ?). NB : attention ne pas utiliser l'atarax comme alternative : contre indique chez le sujet âgé.
- ½ vie courtes
- Période courtes, (12 semaines benzodiazépines, 4 semaines hypnotiques)
- Risques : sédation, somnolence, confusion, chutes, malasies, agitation paradoxale, hallucination, usages compulsifs et démences, syndrome de sevrage si arrêt trop brutal.
- Arrêt très progressif, attention au syndrome de sevrage
- Risque cognitif : troubles mnésiques, risque accru de survenue d'une démence (surtout si usage prolongé).

Neuroleptiques sédatifs :

- A éviter dans la mesure du possible.
- Sinon : faible dose, durées très réduites.

Prise en charge adjuvantes non médicamenteuses non sociales

A ne pas négliger

- Psycho-éducation
- Psychothérapies (toutes les formes)
- Remédiation cognitive
- Aide aux aidants

Prise en charge sociale et structures de soins

Essentielles. Mais pas d'étude spécifique sur la prise en charge sociale chez le sujet âgé avec trouble bipolaire

- Aides financières
- Mesures de protection des biens (sauvegarde de justice <en urgence>, curatelle <mesure d'assistance>, tutelle <mesure de représentation>
- Hospitalisation en unité spécialisées, intervention d'unités mobiles de gérontopsychiatrie, placement quand maintien à domicile impossible (EPHAD, autres…)
  ->Hétérogénéité des structures de soin sur le territoire

III. GRANDES NOTIONS SUR LES DEMENCES

3.1. Généralités sur les structures et les fonctions cérébrales

L'objectif n'est pas ici de détailler l'ensemble des structures cérébrales, mais de rappeler quelques éléments essentiels. L'encéphale comprend les deux hémisphères cérébraux, le tronc cérébral et le cervelet. La matière grise du cerveau contient les corps cellulaires des neurones alors que la substance blanche est constituée des dendrites et des axones des neurones regroupés au sein de fibres nerveuses. La substance blanche correspond donc aux voies de conduction nerveuse, où des gaines de myéline entourent la plupart des fibres. La matière grise est quant à elle distribuée dans le cortex (structures corticales : surface des hémisphères cérébraux et du cervelet), et plus profondément, dans les structures sous-corticales.

- **Structures sous-corticales**

Les structures sous-corticales comprennent les noyaux gris centraux (NGC), l'hippocampe et le système amygdalien, le tronc cérébral. On dénombre 4 NGC (ou ganglions de la base) : le striatum (noyau caudé et putamen), le pallidum, la substance noire (locus niger), et le noyau sous-thalamique. Ces structures reçoivent des informations excitatrices issues du cortex moteur et du cortex somesthésique par l'intermédiaire du striatum. Les NGC jouent notamment un rôle dans la motricité volontaire.

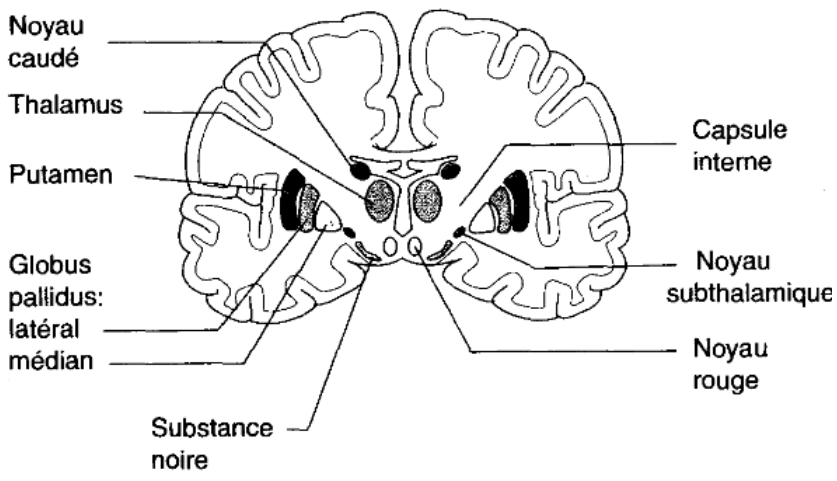
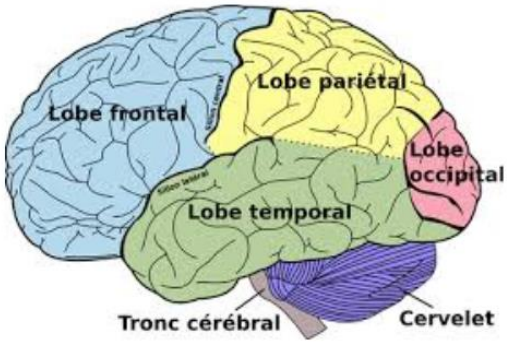


Figure 8 : représentation des noyaux gris centraux *(d'après Dr BENMEZROUA Mohammed)*

- **Hémisphère cérébraux et fonctions des différents lobes et structures annexes**

Les hémisphères cérébraux constituent le centre de commande de l'ensemble de nos fonctions mentales supérieures, comme l'apprentissage, la mémoire, la pensée, la motricité volontaire. Ils sont connectés entre eux via le corps calleux, par le biais de fibres myélinisées transmettant les messages nerveux. Chaque hémisphère est divisé en 4 lobes distincts (frontal, pariétal, temporal, occipital), auxquels on associe classiquement différentes grandes fonctions



Lobe frontal	Aires motrices Aire préfrontale : pensée et mouvements complexes, parole, langage, raisonnement, prise de décision, jugement, processus mnésiques (mémoire de travail, mémoires épisodique et sémantique), aire de Broca (expression langage), écriture.
Lobe pariétal	Aires gustatives, aires tactiles, somesthésique (sensibilité), mémoire épisodique, habileté visuo-spatiale.
Lobe temporal	Aire auditive, aire olfactive, langage, mémoire et émotions.
Lobe occipital	Aire visuelle, mémoire épisodique.

Figure 9 et Table 19: différents lobes cérébraux et leurs fonctions

De manière très schématique, le tronc cérébral est impliqué dans des fonctions physiologiques et végétatives (respiration, déglutition, régulation de la température corporelle, digestion, vigilance).

Le cervelet est quant à lui impliqué dans l'équilibre, la coordination et le contrôle moteur.

- **Le système limbique :**

Le système limbique joue un rôle très important dans la régulation de diverses émotions et comportements (agressivité, peur, plaisir) et dans certains processus mnésiques. Ses principales composantes sont les structures corticales et sous-corticales suivantes (126) :

- L’hippocampe (situé sur la face interne du lobe temporal) est une structure clé dans le circuit de la mémoire, qui permet le stockage des souvenirs et joue un rôle dans la mémoire spatiale, la proprioception, l’apprentissage, l’attention et dans la régulation émotionnelle.

- L’amygdale (à la face interne du lobe temporal) est impliquée dans la régulation émotionnelle (notamment émotions apparentées à la peur et aux situations d’alarme).

- L’hypothalamus maintient l’équilibre physiologique, contrôle le système endocrinien, et permet une coordination du système nerveux et du système endocrinien. Il permet une régulation hormonale par contrôle sur l’hypophyse. Les corps mamillaires font partie de l’hypothalamus, et jouent un rôle dans le circuit de la mémoire.

- Le thalamus centralise les informations sensorielles (sauf les informations olfactives), et les transmet au cortex pré-frontal. Il participe au circuit de la peur, et joue également un rôle dans la mémoire procédurale, la sensibilité, la motricité.

- Le gyrus cingulaire qui entoure le corps calleux joue un rôle dans le circuit de la mémoire.

- Des zones du cortex préfrontal sont largement impliquées dans la régulation émotionnelle.

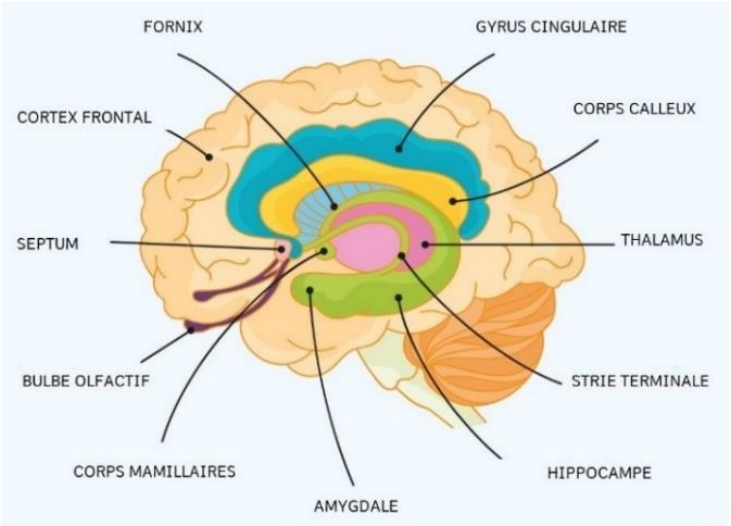


Figure 10 : système limbique –« cerveau émotionnel »

Nous proposons dans **l’annexe n°12** un récapitulatif des structures limbiques et para-limbiques et un tableau des circuits de la peur, de la mémoire et de la récompense.

- **Fonctions cognitives**

Les fonctions cognitives sont caractérisées par l'ensemble des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance et mettent en jeu :

- **La mémoire :** on distingue la mémoire à court terme, ou « de travail » (avec une capacité de stockage limitée, et dont la zone cérébrale support se situe au niveau du lobe frontal), et la mémoire à long terme, qui comprend :

  - La mémoire épisodique (souvenirs) se situe principalement au niveau des lobes pré-frontaux pour l'encodage et la restitution, et dans le lobe temporal au niveau de l'hippocampe où les informations sont stockées. En mémoire épisodique, on peut aussi distinguer la mémoire rétrospective (évènements passés), et la mémoire prospective (capacité à se rappeler d'actions futures que l'on planifie).
  - La mémoire sémantique (connaissances, concepts), impliquant les lobes frontaux et temporaux.
  - La mémoire non déclarative procédurale (motricité automatique : faire du vélo par exemple).

- **Le langage** : on distingue le langage oral et écrit, dont l'expression et la compréhension peuvent être dissociés selon les atteintes. L'aire de Broca est l'aire motrice du langage, localisée au niveau frontal. L'aire de Wernicke, dans le lobe temporal est la zone de compréhension.

- **L'attention** est une fonction cognitive complexe faisant référence à la capacité à être alerte à son environnement et à le rester, et intègre la vitesse de traitement d'une information.

- **Les praxies** sont caractérisées par l'exécution des gestes, et **les gnosies** par la reconnaissance des objets, grâce à différentes modalités sensorielles.

- **Les habiletés temporo-spatiales** nous permettent de nous orienter par rapport au temps et à l'espace et de percevoir un objet dans l'espace.

- **Les fonctions exécutives** ou de haut niveau permettent de faire varier le comportement de manière adaptative/flexible : organisation/planification, résolution de problèmes, raisonnement, inhibition, apprentissage, jugement, prise de décision…

- **Les fonctions intellectuelles** : il s'agit d'un ensemble d'habiletés qui comprennent certaines compétences verbales et non-verbales, des aspects de la mémoire de travail, et la vitesse de traitement de l'information. Le Quotient Intellectuel (Q.I.) permet de mesurer l'efficience intellectuelle globale et de situer une personne par rapport à la population d'âge comparable.

- **Les cognitions sociales** conditionnent nos interactions avec nos pairs. Elles sont régies par l'ensemble des processus cognitifs (mémorisation, perception, raisonnement, émotions...) impliqués dans les interactions sociales. Elles intègrent les concepts de théorie de l'esprit (comprendre les émotions des autres) et d'empathie émotionnelle (partager les émotions).

- **La métacognition** est la connaissance/conscience de ses propres capacités cognitives.

3.2. Généralités sur les démences

- **Définition et épidémiologie des démences**

Le terme « démence » a été remplacé dans le DSM-5 par le terme « trouble neurocognitif majeur ». Pour plus de facilité, nous continuerons d'employer le terme démence. Celles-ci entraînent une altération fonctionnelle de l'autonomie dans la vie quotidienne. Leur étiologies sont nombreuses : neurodégénératives, vasculaires, néoplasiques, traumatiques, métaboliques, endocriniennes, infectieuses ou inflammatoires … La cause peut être mixte (plusieurs pathologies). Les causes neurodégénératives (notamment la maladie d'Alzheimer) et les démences vasculaires sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Les lésions traumatiques et les tumeurs cérébrales sont les causes les plus fréquemment retrouvées chez l'adulte jeune.

La démence est un syndrome chronique évolutif et actuellement incurable où l'on observe un déclin des fonctions cognitives plus important et plus rapide par rapport à celui attendu dans un vieillissement normal. Nous citerons sans le développer le concept de « trouble neurocognitif léger » (« *mild cognitive impairment* », MCI), qui correspond de manière globale chez la personne âgée à un état intermédiaire entre vieillissement cognitif normal et démence (127). Ces maladies touchent plus de 50 millions de personnes dans le monde. La prévalence mondiale estimée est de 7 % chez les individus de plus de 65 ans, et est légèrement plus élevée (8-10 %) dans les pays développés (127). L'incidence augmente exponentiellement avec l'âge, doublant pour chaque augmentation de 6,3 ans en âge, de 4 pour 1000 personne-années à l'âge de 60-64

ans, à 105 pour 1000 personne-années après 90 ans. Du fait du vieillissement de la population, et de l'amélioration du diagnostic dans les pays en voie de développement, le nombre total de personnes atteintes de démence devrait atteindre 82 millions en 2030 et 152 millions d'ici 2050 d'après l'OMS (127).

Les altérations cognitives des démences peuvent parfois s'associer à d'autres troubles neurologiques (notamment moteurs) et de manifestations somatiques (troubles de la déglutition, chutes, douleurs, …). Elles s'accompagnent souvent, et sont même parfois précédées par une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social, de symptômes anxio-dépressifs, de troubles de la motivation (essentiellement apathie) ou encore des fonctions instinctuelles (sommeil, appétit et sexualité); ces manifestation s'appellent les « symptômes psycho-comportementaux des démences » (SPCD), dont les modalités de repérage et de prise en charge sont explicités dans l'**annexe n°13**. La HAS précise que la démence n'implique pas des troubles du comportement de manière systématique, même s'ils peuvent accompagner les troubles cognitifs (128). Dans le DSM-5, les troubles de la mémoire ne sont plus essentiels pour porter le diagnostic de trouble neurocognitif majeur, et il existe désormais des critères diagnostiques distincts pour les sous-types étiologiques (**annexe n°14**).

On connait divers facteurs de risque de développer une démence : un âge avancé, un profil génétique, une maladie vasculaire systémique, des consommations de toxiques et notamment d'alcool, ou encore des antécédents d'épisodes dépressifs (129). Les démences se distinguent par définition des affections aiguës telles que la décompensation d'un trouble psychiatrique, un accident vasculaire cérébral, ou encore un syndrome confusionnel même si des cooccurrences sont bien entendu possibles. Le syndrome confusionnel affecte principalement l'attention, et est généralement en rapport avec un trouble aigu ou une cause iatrogène. Il est réversible, lorsque la cause est traitée, et sa prise en charge relève toujours d'une urgence. Pour distinguer une confusion d'une démence, il est nécessaire de connaître les critères diagnostiques du syndrome confusionnel aigu. Ces critères, ainsi que les principaux axes de prise en charge chez le sujet âgé ont fait l'objet de recommandations la HAS en 2009 qui figurent dans l'annexe n°9 (130).

- **Des conséquences à de multiples niveaux**

Nous avons vu que les troubles neurocognitifs majeurs sont pourvoyeurs de perte d'autonomie pour le patient. Les maladies à l'origine de ces démences peuvent entraîner des manifestations

somatiques ainsi que des troubles neuropsychiatriques très invalidantes et associées à une perte d'autonomie. L'évolution démentielle est souvent très difficile à vivre pour le patient et son entourage, avec des conséquences économiques ou sociales et la nécessité d'un soutien à de multiples niveaux. La démence est un problème de santé public majeur. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2015, le coût mondial de la démence dans le monde était estimé à 818 milliards de dollars, soit 1,1% du produit intérieur brut (PIB) mondial (131).

- **Généralités de prise en charge**

Malgré des progrès significatifs dans les domaines de la neuro-imagerie moléculaire, l'histopathologie, et dans le développement de nouveaux biomarqueurs, il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement curatif ou pouvant freiner de manière significative la progression de ces syndromes démentiels. Les seuls traitements sont symptomatiques, associés à une prise en charge globale du patient et de sa famille, afin d'améliorer leur qualité de vie. On distingue principalement : les interventions médicamenteuses et non médicamenteuses, la prise en charge globale du patient et de son entourage (citons notamment la possibilité de directives anticipées), le soutien aux aidants et les mesures sociales et juridiques.

Il existe très peu de traitements symptomatiques spécifiques des démences et des troubles psycho-comportementaux qui en découlent, et leur efficacité est souvent remise en cause.

Les interventions non médicamenteuses sont par contre centrales, et visent à améliorer la qualité de vie des malades. Si nous ne détaillerons pas le rôle de chacun d'entre elles, il est indispensable de souligner que de nombreux intervenants peuvent être sollicités : psychologues, orthophonistes, ergothérapeutes, psychomotriciens, infirmiers, travailleurs sociaux, services d'aide à domicile, kinésithérapeutes, etc. Pour le soutien psychologique des patients, différents types de thérapies peuvent être proposées et dépendent du stade d'évolution de la maladie : les psychothérapies individuelles, les thérapies de groupe, les psychothérapies de soutien, des thérapies cognitivo-comportementales, l'aides psychologique via les associations de malade… La remédiation cognitive est une méthode de rééducation neuropsychologique visant à compenser un processus cognitif déficient pour des stades légers à modérés. La stimulation cognitive a pour objectif de ralentir la perte d'autonomie avec des activités de mise en situation (trajets, téléphone …), et peut être initiée par les psychologues, psychomotriciens, ergothérapeutes ou orthophonistes et poursuivie par les aidants. D'autres interventions cruciales sont possibles pour la prise en charge des SPCD : rééducation

orthophonique, intervention sur la qualité de vie et sur l'environnement, interventions portant sur l'activité physiques ou sur le comportement : musicothérapie, aromathérapie, etc. (cf annexe n°13 sur les SPCD précédemment citée).

3.3. Évaluation des troubles cognitifs

a. Première évaluation

La HAS a établi en 2011 des recommandations sur la conduite à tenir devant une suspicion de trouble cognitif (128) à travers 6 étapes : entretien (histoire de la maladie, antécédents personnels et familiaux), examen physique (état général, cardio vasculaire et neurologique notamment), évaluation fonctionnelle et autonomie, évaluation cognitive, bilan sanguin, imagerie structurale. Nous proposons dans l'**annexe n° 15** une synthèse de ces différentes étapes, mais soulignons quelques points clefs :

- Concernant **l'évaluation fonctionnelle,** le retentissement sur l'autonomie peut être apprécié à l'aide de l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (échelle 4IADL pour *Instrumental Activities of Daily Living*), qui est présenté dans l'**annexe n°16** qui apparaît utile en pratique clinique pour identifier les personnes les plus à risque (132).
- Pour l'**évaluation cognitive**, plusieurs tests simples, faciles et rapides à utiliser permettent une évaluation globale (fonctions mnésiques, attention de base, capacités visuo-spatiales, et fonctions exécutives). Hormis la passation du *Mini-Mental State Examination* (MMSE), il n'existe pas de consensus concernant le choix des tests de repérages des troubles cognitifs. Les principaux tests sont proposés en annexes : le MMSE dans l'**annexe n° 17** (qui permet une évaluation cognitive globale sensible mais aspécifique), ou la MoCA-*Montreal Cognitive Assessment* dans l'**annexe n°18** (qui permet une évaluation cognitive globale de manière un peu plus large et plus sensible), le test de l'horloge dans l**'annexe n°19** (qui évalue les capacités visuo-constructives et des fonctions exécutives), l'épreuve de 5 mots de Dubois dans l'**annexe n°20** (qui teste la mémoire épisodique), la Batterie Rapide d'Efficience Frontale ou BREF-test dans l**'annexe n° 21** (qui permet d'évaluer les fonctions exécutives). Il est également intéressant d'évaluer les praxies et des gnosies.
- Le **bilan sanguin** recommandé par la HAS comprend : Numération formule sanguine-plaquettes (NFS,Pl), Vitesse de sédimentation (VS) ionogramme plasmatique, urée, fonction

rénale, calcémie, TSH-us , Protéine C réactive (CRP), glycémie à jeun, albuminémie, bilan hépatique, dosage des vitamines B12-folates, sérologie syphilitique (TPHA-VDRL) et HIV.

- L'**imagerie structurale** recommandée est une Imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale avec les séquences T1, T2, T2*, FLAIR, coupes coronales hippocampiques, (ou à défaut scanner cérébral, si possible avec injection de produit de contraste).

b. Explorations de seconde intention

D'autres tests et explorations peuvent être mises en œuvre par un spécialiste en cas de doute diagnostique ou si l'impression clinique est équivoque.

- **Bilan neuropsychologique (BNP)**

Dans le vieillissement cognitif normal, on observe : une diminution de la vitesse de traitement de l'information, une mémoire de travail moins efficiente, des difficultés à inhiber une information non pertinente, ainsi qu'une baisse de mobilisation des ressources attentionnelles. Le BNP permet de différencier un vieillissement cognitif normal ou pathologique et d'identifier des profils cognitifs émotionnels et comportementaux caractéristiques de certaines pathologies. Après un entretien détaillé, des explorations plus poussées sont possibles (tests standardisés) :

Fonctions cognitives	Outils neuropsychologiques	Caractéristiques de l'outils, précisions...
Fonctions cognitives générales	MMSE MoCA Echelle de Mattis (si démence)	Evaluation cognitive globale.
Mémoire épisodique	Echelle de mémoire de Wechsler	Rappel d'histoires, apprentissage de paires de mots, reproduction de dessins
	Test de Rappel libre-Rappel indicé 16 items	Apprentissage d'une série de 16 mots (procédure de Grober et Buschke)
	Test d'apprentissage de mots du California	Apprentissage d'une série de 16 mots appartenant à 4 catégories
	Figure de Rey	Reproduction de mémoire d'une figure géométrique complexe
	Test des Portes	Reconnaissance de photographies de portes
Mémoire sémantique/langage	Déno 80	Dénomination d'images
	Fluence verbale (critères sémantiques)	Produire oralement le plus grand nombre de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée
	Test de connaissances sémantiques	Questionnaire portant sur les connaissances générales et spécifiques de concepts
Mémoire de travail	Empan de chiffres	Répétition de séries croissantes de chiffres
	Paradigme de Brown-Peterson	Restitution de séries de 3 lettres (ou mots) après un délai occupé par une tâche interférente
Fonctions exécutives	*Trail-making test* (flexibilité mentale)	Relier des chiffres et des lettres dans l'ordre en alternant les 2 séries (1 A 2 B 3 C ...)
	Stroop (inhibition)	Dénommer la couleur de l'encre avec laquelle des mots (noms de couleur) sont écrits, sachant qu'il y a conflit entre les deux (ex : « rouge » est écrit en vert)
	Test de Wisconsin	Classement de cartes selon différents critères
Capacités visuo-constructives	Copie de la figure de Rey	Copie d'une figure géométrique complexe

Table 20 : Principaux tests neuropsychologiques (d'après le site de l'Inserm)

- **Autres explorations paracliniques** : Elles peuvent être réalisées selon le contexte :

- Electroencéphalogramme (EEG) est une méthode de neuro-imagerie non invasive, fonctionnelle, cet examen permet la mesure directe de l'activité électrique du cerveau. Il est effectué selon le contexte clinique : état convulsif, suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jacob, d'encéphalite, d'encéphalopathie, dégradation clinique rapide d'un syndrome confusionnel…

- L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) après ponction lombaire (PL) est recommandée devant une clinique atypique et/ou rapidement évolutive (suspicion de certaines démences dégénératives, de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique), elle repose sur l'analyse cellulaire, la recherche de glucose, de protéines, et une électrophorèse des protéines. Le dosage des protéines *Tubulin Associated Unit* (TAU) totales, TAU phosphorylées et Aβ 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique en particulier chez les patients jeunes.

- Techniques d'imagerie moléculaire cérébrale : la tomographie par émission monophotonique (SPECT pour *single photon emission computed tomography*) et la tomographie par émission de positons (TEP) sont des techniques qui utilisent des marqueurs spécifiques et donnent des informations métaboliques et fonctionnelles, contrairement au scanner et à l'IRM. La scintigraphie cérébrale au DAT-SCAN recherche une dénervation dopaminergique présynaptique retrouvée dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens plus atypiques : démence à corps de Lewy (DCL), paralysie supra nucléaire progressive (PSP), atrophie multisystématisée (AMS) et dégénérescence cortico-basale (DCB), mais il ne permet pas de les différencier plus spécifiquement. On peut alors proposer une scintigraphie myocardique à la 123-I métaiodobenzylguanidine (MIBG), pour distinguer maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy (diminution cardiaque de la MIBG), avec d'autres atteintes avec captation cardiaque préservée (Maladie d'Alzheimer, AMS, DCB, PSP) (133).

Diminution de la captation cardiaque de la MIBG (significative dès les stades précoces)	**Captation cardiaque de la MIBG normale (ou légèrement diminuée)**
-Maladie de Parkinson -Démence à corps de Lewy	- Maladie d'Alzheimer - AMS, DCB, PSP

Table 21 : résultats à la scintigraphie au MIBG selon la maladie

- L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle cérébrale (ou IRMf) est la 3ème grande méthode d'imagerie fonctionnelle, mais n'utilise pas de marqueur radioactif. Elle permet la mesure *in vivo* de l'activité des différentes régions cérébrales : toute activation neuronale s'accompagne d'une augmentation locale du flux sanguin afin de couvrir les besoins

métaboliques liés à l'activation, et entraîne l'apparition d'un signal magnétique mesurable (appelé « signal BOLD »).

- Autres explorations (selon la situation clinique ou familiale) : étude génétique (si antécédents familiaux évocateurs d'une transmission autosomique dominante, après consentement écrit) ; biopsie cérébrale (exceptionnelle car très invasive).

3.4. Causes de troubles cognitifs sévères et de démences

À partir de la classification du DSM-5, assortie de la synthèse proposée dans une revue récente de Gale et al. publiée en 2018 (134), nous avons choisi de présenter les différents types de démences selon le plan étiologique général suivant : Démence vasculaire, Troubles neurodégénératifs (Maladie d'Alzheimer et apparentés), autres causes de démence.

3.4.1. Démence vasculaire

a. Généralités et clinique

Nous avons choisi de traiter d'abord les troubles neurocognitifs vasculaires, en raison de la fréquence non négligeable des comorbidités cardiovasculaires chez les patients atteints de troubles psychiatriques. Le terme de « démences vasculaires » (DV) englobe l'ensemble des syndromes démentiels secondaires d'une lésion cérébro-vasculaire, qu'elle soit de nature ischémique, hémorragique ou anoxique (135). Elle est la 2ème cause par ordre de fréquence de trouble neurocognitif sévères chez les personnes âgées. Les principaux facteurs de risque sont : le sexe masculin, l'âge (notamment après 70 ans), les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète, hyperlipidémie, tabagisme) et des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les DV sont fréquemment associées à d'autres démences (maladie d'Alzheimer notamment), et la place des DV pures est difficile à déterminer (136). Elles sont accessibles à la prévention (prise en charge des facteurs de risque vasculaire, de la récidive d'AVC…).

Dans les DV, les lésions sont souvent corticales, mais peuvent aussi toucher les réseaux cortico-sous-corticaux. Cliniquement, la DV entraine des pertes de mémoire plus tardives que dans la maladie d'Alzheimer, alors que les fonctions exécutives sont touchées plus précocement. Les symptômes dépendent par ailleurs de la localisation des lésions vasculaires.

DV par infarctus multiples **= Modèle classique de DV**	Atteinte des vaisseaux sanguins de taille moyenne. Multiples infarctus lacunaires en profondeur (substances hémisphériques blanches et substance grise). Addition des déficits cognitifs secondaires de lésions cérébrales successives. Facteurs de risque cardio-vasculaires, début brutal (mais souvent inaperçu), évolution par à-coups ou « en marche d'escalier » (récupération partielle possible), signes neurologiques focaux.
DV par infarctus unique stratégiquement situé	Atteinte d'une aire cérébrale « stratégique » (gyrus angulaire, thalamus). Déficit dans au moins 2 domaines cognitifs (dont mémoire). Début brutal, concomitant de l'AVC. Profil cognitif selon étendue et situation de la lésion.
DV sous-corticale due à des lésions ischémiques des petits vaisseaux	Atteinte des petits vaisseaux Petits déficits additionnels ; déclin progressif. - Infarctus lacunaire multiple : fréquent, par lésions de petits vaisseaux sanguins - Maladie : variante rare de la DV associée à une HTA sévère mal contrôlée et à une artériopathie systémique (démence de Binswanger ou encéphalopathie sous-corticale artérioscléreuse).

Table 22 : Différents mécanismes des DV

La distinction entre la DV et d'autres formes de démences est essentiellement clinique, en s'appuyant si possible sur un BNP pour préciser le profil cognitif (dysfonctionnement exécutif au premier plan, perte de mémoire légère ou absente). Le diagnostic de DV s'appuie sur : des signes cliniques d'infarctus cérébraux, des caractéristiques cliniques de la DV, et la présence d'une lésion vasculaire à l'imagerie cérébrale (TDM ou mieux IRM), associée à l'athérosclérose et avec une hypoperfusion corrélée aux lésions.

b. DV et manifestations psychiatriques

Les DV sont fréquemment associées à des manifestations psychiatriques :

- **Dépression vasculaire** : il s'agit d'un sous-type de dépression survenant classiquement chez le sujet âgé, qui associe :

  - Survenue tardive d'une dépression (après 50 ans).
  - Peu d'antécédents personnels et familiaux thymiques.
  - Présence de facteurs de risques cardiovasculaires (HTA fréquente).
  - Ralentissement psychomoteur marqué, apathie et troubles cognitifs fréquents.
  - Lésions vasculaires à l'imagerie cérébrale.

Les contours de la dépression vasculaire restent flous et controversés. La présence d'un déclin cognitif associé à un épisode dépressif doit faire suspecter dans tous les cas l'entrée dans une démence, ce qui justifie la réalisation d'une IRM lors d'une dépression à début tardif (137).

- **Manie vasculaire :** un AVC peut rarement se compliquer d'un épisode maniaque. Il est donc à rechercher en cas de premier épisode d'humeur haute chez un sujet âgé. Le DSM-5 définit la manie vasculaire selon les critères suivants :

  - Une perturbation significative et persistante de l'humeur (élévation ou irritabilité), non explicable par un autre trouble mental et ne survenant pas exclusivement au cours d'une phase de confusion mentale.
  - Un lien suffisant peut être fait entre l'AVC et la survenue d'une manie (avec examen clinique, anamnèse, paraclinique).
  - Les symptômes sont associés à un retentissement fonctionnel important.

3.4.2. Troubles neurodégénératifs

Les causes des démences sont dominées par les maladies neurodégénératives (70 à 90 % des démences). Parmi ces étiologies on retrouve principalement : la maladie d'Alzheimer (MA), la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), la démence à corps de Lewy (DCL) et la démence de la maladie de Parkinson (MP) évoluée. La neuro-dégénérescence est la perte lente et irrémédiable des cellules nerveuses, supérieure à la normale, et dont la cause n'est pas reliée à un autre mécanisme (même si des étiologies mixtes ne sont pas rares).

3.4.2.1. Maladie d'Alzheimer

a. Généralités

La maladie d'Alzheimer (MA) est la démence la plus fréquente, toutes causes confondues, de l'adulte et chez la personne âgée, avec 70 % des cas de démence. Sa prévalence augmente de manière exponentielle avec l'âge avec une prévalence de plus de 30% après 85 ans. Les études ont montré qu'une fois le diagnostic posé après 65 ans, l'espérance de vie était en moyenne inférieure à 10 ans (même si des patients survivent plus de 20 ans) (138). Les formes non-familiales sporadiques représentent plus de 95% des malades et se développent généralement après 65 ans. Les formes familiales ou héréditaires représentent moins de 5% des MA, avec apparition très précoce des symptômes (autour de 50 ans) et par transmission autosomique dominante. Dans les formes sporadiques tardives, seul le gène codant pour l'Apolipoprotéine E est considéré comme un facteur de susceptibilité de la MA. Les porteurs de l'allèle e4 ont 4 à 8 fois plus de risque de développer la maladie. Mais sa présence n'est ni nécessaire, ni suffisante. La MA est une pathologie multifactorielle. Les facteurs de risques mis en évidence

sont : les antécédents familiaux de démence, le sexe féminin, le faible niveau d'instruction, les facteurs de risques cardiovasculaires, certaines toxiques et facteurs environnementaux (alcool, certains médicaments…). Le rôle de la dépression, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur sont étudiés comme facteurs de risque de la MA (139).

La MA est caractérisée par une perte neuronale diffuse au niveau des régions corticales et de certaines régions sous-corticales, avec une atrophie localisée au niveau du lobe temporal (et notamment l'hippocampe, zone essentielle dans les processus mnésiques), du lobe pariétal et une partie du cortex frontal et du gyrus cingulaire (140). L'accumulation progressive de plaques neuritiques riches en protéïne bêta-amyloïde et d'enchevêtrement neurofibrillaire composés principalement par la protéine Tau débuterait au moins 20 ans avant l'apparition des symptômes (141) (142).

b. Clinique

La MA évolue en 3 phases.

La phase « pré-démentielle » ou « prodromale » est caractérisée par l'apparition progressive de troubles mnésiques en règle inauguraux avec des « oublis à mesure » et des troubles de la consolidation en mémoire épisodique, qui sont le reflet de l'atteinte des régions temporales internes (hippocampe et cortex adjacents). Les sujets présentent des difficultés à restituer spontanément une liste de mots, mais sont initialement aidés par l'indiçage. On peut observer des anomalies subtiles au niveau des fonctions exécutives ou encore des défauts de mémoire sémantique (143). Une apathie peut également être constatée (144). Les troubles du langage et les troubles moteurs restent en général mineurs. A ce stade, l'autonomie est préservée pour la plupart des gestes quotidiens, et c'est souvent les proches qui relèvent les troubles mnésiques. Les troubles de la mémoire ou d'autres symptômes peuvent parfois faire évoquer un diagnostic psychiatrique type dépression ou d'anxiété (145).

Dans la seconde phase dite phase « démentielle » se rajoutent aux troubles mnésiques une atteinte des fonctions instrumentales (syndrome « aphaso-apraxo-agnosique ») et des fonctions exécutives reflétant l'extension des lésions aux régions corticales associatives (cortex temporal externe, pariétal, et préfrontal). En règle, l'autonomie s'altère significativement.

Dans la troisième phase, dite de démence sévère, l'ensemble des fonctions cognitives sont atteintes. Les troubles peuvent aller jusqu'à la non-reconnaissance des proches ; des

manifestations psycho-comportementales se rajoutent aux autres atteintes qui continuent à se majorer.

Les SPCD associés à la MA et maladies apparentées sont polymorphes : troubles affectifs (dépression, excitation, dysphorie), troubles anxieux, troubles de la motivation ou émotionnels (apathie, dysrégulation émotionnelles…), troubles comportementaux (agitation, instabilité, compulsions…), manifestations psychotiques (délire de persécution, hallucinations, troubles de l'identification), troubles des fonctions instinctuelles (de la sexualité, du sommeil, de l'appétit …). La reconnaissance des symptômes psycho-comportementaux des démences (SPCD) est à notre sens primordiale. Rappelons que nous proposons leur description plus détaillée dans l'annexe n°14. Une étude française réalisée par Benoit et al. a évalué la fréquence des SPCD chez des sujets atteints de MA a été évaluée grâce au NPI chez 499 sujets. Elle portait sur les 255 sujets ayant un MMSE entre 11 et 20 et sur les 244 sujets ayant un MMSE entre 21 et 30. Les résultats montrent que 92,5 % des patients avec une MMSE entre 11 et 20 et 84 % des sujets avec un MMSE entre 21 et 30 présentait un trouble du comportement selon le NPI. L'apathie est le symptôme le plus fréquent quel que soit le niveau de détérioration cognitive, suivi de l'anxiété et de la dysphorie (146).

En fin d'évolution de la MA, la perte de l'autonomie est souvent totale, accompagnant des troubles moteurs (syndromes pyramidal et ou extrapyramidal), des troubles de la marche et de la posture avec risque de chute, et une institutionnalisation des patients (147). Le décès est souvent occasionné par une complication somatique.

c. Diagnostic

Dans l'immense majorité des cas, l'association d'un examen clinique (incluant le bilan précis des fonctions cognitives et au moins un MMSE altéré), d'une imagerie cérébrale par IRM avec coupe hippocampique montrant une atrophie corticale notamment temporale (impliquant l'hippocampe, et les structures voisines) et d'un bilan sanguin biologique (pour le diagnostic différentiel) suffit à obtenir un diagnostic de haute probabilité. Le BNP mettra en évidence une atteinte de la mémoire épisodique, des troubles de l'orientation spatio-temporelle, des fonctions exécutives, du langage, des praxies, et du comportement affectif. Il existe une grande hétérogénéité dans les tableaux cliniques et de l'évolution. Il est très difficile de définir un « profil type » de MA en pratique, d'autant que souvent la cause de démence est mixte (148).

Concernant les autres examens, facultatifs : une TEP montre un hypométabolisme temporo-pariétal bilatéral. Le PET amyloïde révèle un dépôt de plaque dans plusieurs régions (149). Les dosages des biomarqueurs du LCR peuvent être proposés lorsque le diagnostic est incertain et montrent classiquement des taux diminués de la protéine bêta-amyloïde et des niveaux accrus de protéine tau phosphorylée, dès la phase préclinique (150).

3.4.2.2. Démences lobaires fronto-temporales (DLFT)

a. Généralités

Les dégénérescences lobaires frronto-temporales (DLFT) constituent un groupe de maladies caractérisées par des troubles du comportement et des troubles du langage associés à la neuro-dégénérescence progressive et sélective des zones frontales et temporales. Les lobes frontaux sont le siège des fonctions exécutives, du raisonnement, des idées abstraites et de la planification. Ils interviennent dans la modulation des émotions et de la personnalité en général, et donc dans la gestion des comportements. Les lobes temporaux jouent plus particulièrement un rôle dans la formation et la remémoration des souvenirs.

La fréquence des DLFT est très probablement largement sous-estimée. Elles seraient souvent source d'erreurs diagnostiques, soit avec d'autres démences, soit avec des pathologies psychiatriques. Chez le sujet âgé, elles constituent le 3ème type de démence dégénérative le plus fréquent, derrière la MA et la DCL. Chez les patients de moins de 65 ans, les DLFT sont la 2ème démence la plus fréquente après la MA (151). L'âge moyen de début se situe entre 45 et 65 ans, avec un âge de début plus précoce pour les formes génétiques. Le sexe ratio est variable selon les études. Il s'agit de maladies graves et incurables, où l'espérance de vie est fortement réduite. L'évolution des DLFT se fait sur 3 à 20 ans, marquée par une désinsertion sociale en lien avec les troubles du comportement et du langage (152).

Différentes classifications cliniques ont tenté d'établir des critères diagnostiques des DLFT : citons le DSM (dans le DSM V, la DLFT est identifiée sous le terme « Frontotemporal neurocognitive disorder » léger ou majeur), les critères de Lunds et Manchester en 1994 (153), ou encore le consensus de 1998 (154) . Depuis 1994, le terme de DLFT regroupe tous les syndromes liés à une atrophie lobaire frontale et/ou temporale, sans préjuger de la zone atteinte. Les DLFT sont hétérogènes sur un plan anatomopathologique. Au niveau macroscopique, on observe une atrophie des lobes frontaux et temporaux, associée à une dilatation ventriculaire.

Au niveau microscopique, on retrouve une dégénérescence neuronale, une spongiose diffuse corticale superficielle et une gliose. Les DLFT sont principalement dues à l'agrégation de protéines tau (tauopathies) ou d'ubiquitine (DLFT-U) et de protéines TDP-43. Les autres formes histologiques sont exceptionnelles (155).

On distingue des formes sporadiques et des formes génétiques de DLFT, avec des antécédents familiaux dans 40 à 50 % des cas de DLFT. Les formes familiales concernent surtout les formes comportementales de DLFT. La transmission serait en règle autosomique dominante (156). Les formes familiales débutent en moyenne 11 ans avant les formes sporadiques. Les manifestations cliniques sont très diverses, et peuvent être associées à un syndrome parkinsonien. Le pronostic apparaît médiocre, le décès survenant en 5 à 10 ans (157). Sont impliquées dans les formes familiales des protéines tau anormales hyperphosphorylées, de la TDP-43 et de la protéine FUS. Les mutations les plus fréquentes touchent les gènes PGRN, C9ORF72 et moins fréquemment MAPT (159). Les patients porteurs de la mutation C9ORF72 sont à risque de développer une DFT ou une sclérose latérale amyotrophique, et de présenter des altérations cognitives anatomiques et structurelles parfois très précoces et donc souvent mal diagnostiquées. L'identification de ces marqueurs avant l'apparition des symptômes de la maladie est une découverte majeure (160).

b. Examens complémentaires

Sur le plan strictement paraclinique, outre les examens biologiques pour éliminer un diagnostic différentiel, l'IRM ou la TDM cérébrale peuvent montrer de manière inconstante une atrophie lobaire temporale antérieure et/ou frontale, sans atteinte des lobes pariétaux et occipitaux (161). On peut parfois observer une atrophie associée des lobes temporaux internes à un stade avancé de la maladie (162). L'imagerie cérébrale et la biologie sanguine permettent d'exclure d'autres étiologies démentielles. On pourra parfois observer un hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en SPECT ou TEP, et un EEG longtemps préservé.

c. Différentes formes de DLFT

Les caractéristiques cliniques de chaque type de DLFT apparaissent plus déterminées par la localisation des atteintes anatomiques que par la nature des atteintes histologiques. Il existe trois grandes catégories de DLFT à connaître, en fonction de la localisation des lésions : la DFT variant comportemental/frontal, la démence sémantique, et l'aphasie progressive primaire.

Notons que syndromes peuvent s'associer au cours de l'évolution de la maladie (majoration de l'atrophie…).

- **Variant comportementale ou frontal de la DLFT (DFT-vf)**

Le variant comportemental de la démence fronto-temporale (souvent abrégé : vf-DFT) est associé à une atrophie frontale et préfrontale. Dans les pathologies frontales et particulièrement dans le vf-DFT, les troubles psycho-comportementaux sont au premier plan. Le concept de « syndrome frontal », décrit par Luria avec des symptômes de type impulsivité, persévérations, grasping, etc, a évolué ces dernières années vers le concept de « trouble dysexécutif comportemental ». Dans la vf-DFT, les symptômes s'installent de manière progressive avec des troubles du comportement précoces et des changements d'habitudes ou de la personnalité décrits par l'entourage. On observe une désinhibition comportementale (perte des convenances sociales, non-respect des règles, dépenses inconsidérées, désinhibition sexuelle…), une hyperoralité, une apathie souvent inaugurale et une inertie (perte d'initiative, perte d'intérêt social…), une perte de l'empathie (émoussement affectif, indifférence…), des persévérations, des idées fixes, des comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme…), les comportements d'utilisation et d'imitation et enfin, les troubles du comportement alimentaire (préférence nouvelle pour les sucreries, boulimie, gloutonnerie, appétence pour le sucré ou pour l'alcool). L'association de ces symptômes fait évoquer un syndrome dysexécutif comportemental et peut faire suspecter un vf-DFT. Les autres fonctions cognitives sont relativement préservées en début d'évolution et les symptômes psychotiques sont rares (107) (108). Le BNP montre souvent une efficience cognitive globale (MMSE), une mémoire épisodique et des fonctions visuo-spatiales longtemps préservées. On peut constater par contre des troubles de la mémoire épisodique au niveau de la récupération (rappels libres déficitaires) alors que le stockage est préservé, des troubles du langage, et un déficit des fonctions exécutives et des troubles attentionnels, une distractibilité et des troubles comportementaux souvent au premier plan. Le tableau est souvent associé à une anosognosie (163).

- **Aphasie progressive primaire (APP)**

Les patients atteints d'aphasie progressive primaire (APP) développent initialement des troubles du langage sans autre perturbation cognitive durant au moins 2 ans. Il s'agit d'une aphasie avec un appauvrissement du vocabulaire : le discours est progressivement réduit, laborieux, on observe des paraphasies phonémiques, des stéréotypies verbales, la lecture ou

l'écriture sont également sources de difficultés plus tardives. L'aphasie est qualifiée de « non fluente » (ou « de Broca »), c'est-à-dire sans trouble de la compréhension. L'évolution est souvent lente, et s'effectue sur plusieurs années vers un mutisme. Des troubles comportementaux tardifs peuvent apparaître avec l'extension des lésions (164), ainsi que de rares formes plus rapides, avec complications dysautonomiques plus sévères.

- **Démence sémantique**

Il s'agit d'une variante temporale, avec aphasie progressive et fluente (associée à des troubles de la compréhension), et déficits des connaissances sémantiques. On retrouve un manque du mot, des difficultés à la dénomination et à la compréhension à l'oral et à l'écrit, des difficultés à comprendre la fonction des objets. La mémoire épisodique est épargnée. Des modifications comportementales sont fréquentes mais restent en général discrètes en début d'évolution (165). Il existe d'autres formes rares de DLFT, que nous ne détaillerons pas (166).

	Variant frontal (DFT-vf)	**Aphasie primaire progressive (APP)**	**Démence sémantique**
EEG	Normal	Normal	Normal
Imagerie cérébrale	Atrophie du lobe frontal	Asymétrie des lobes frontaux	Anomalie prédominant au lobe frontal antérieur
BNP	Atteinte frontale en l'absence d'amnésie, aphasie ou désorientation dans l'espace	Aphasie sans amnésie ni désorientation dans l'espace	Perte sémantique, phonologie et syntaxe conservés.

Table 23 : 3 formes de DLFT principales (159)

Les diagnostics différentiels de DLFT, souvent difficiles à établir, concernent essentiellement les troubles psychiatriques et les autres types de démence. Plusieurs échelles validées sont utiles au diagnostic dans les formes débutantes : l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) de Lebert et Pasquier se présente comme un outil de choix dans l'évaluation des troubles du comportement, et la batterie rapide d'efficience frontale (BREF) pour les troubles cognitifs. La seule échelle utilisable pour le suivi comportemental est l'inventaire neuro-psychiatrique (NPI). Le retentissement fonctionnel dans la vie du patient atteint de DFT ainsi que l'impact sur celle de l'aidant est encore difficilement appréciable (167). Nous soulignerons seulement la prudence nécessaire à la prescription de neuroleptiques (aggravation dysautonomique, aggravation de l'apathie, akathisies (168), ou d'antidépresseurs (iatrogénie et absence d'efficacité sur l'apathie).

3.4.2.3. Maladie de Parkinson et démence parkinsonienne

Nous n'aborderons que brièvement la maladie de Parkinson (MP) et la démence parkinsonienne (DP), à travers notamment leurs manifestations neuropsychiatriques et leurs différences avec la démence à corps de Lewy (DCL).

a. Généralités

La MP est la 2ème maladie neurodégénérative (et non pas la 2ème cause de démence) la plus fréquente après la MA. D'après l'Inserm, elle est rare avant 45 ans, se déclare généralement entre 50 et 80 ans avec un pic autour de 70 ans : 1 % des plus de 65 ans sont concernés. Au total, entre 100 000 et 120 000 personnes sont touchées en France, 8 000 nouveaux cas se déclarent chaque année. L'incidence progresse, du fait du vieillissement de la population (169). L'étiologie et les facteurs de risque sont encore mal connus. L'âge constitue le facteur de risque principal. Il existe souvent une prédisposition génétique (surtout lorsque la maladie débute chez avant 50 ans). Il existe également des preuves de dysfonctionnement mitochondrial. Cette pathologie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (169) (170). Dans la MP, le processus neurodégénératif touche les NGC au niveau des neurones dopaminergiques de la substance noire du locus niger. Il s'agit sur le plan histologique d'une alpha synucléinopathie, (maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation anormale d'agrégats de protéine synucléine dans les neurones, les fibres nerveuses ou les cellules gliales) (169). Il existe 3 principales synucléinopathies : la MP, la DCL et l'atrophie multisystématisée (AMS).

b. Diagnostic

La maladie est caractérisée par des troubles moteurs d'apparition progressifs, avec un syndrome parkinsonien « typique ». Les troubles cognitifs et à fortiori la DP sont d'apparition plus tardive dans la forme pure de la maladie. Concernant la triade du syndrome parkinsonien dans la MP :

- **L'akinésie** est caractérisée par un retard à l'initiation du mouvement et à des difficultés de son exécution. La marche est lente, difficile à initier, à petits pas, avec une diminution du ballant des bras et à une position penchée du tronc, les demi-tours sont décomposés. L'akinésie entraîne une micrographie et une dysarthrie.

- **La rigidité est extrapyramidale**, « plastique », le sujet résiste de manière constante pendant tout le mouvement, avec une « roue dentée », c'est-à-dire une résistance cédant par à-coups lors de l'extension du bras ou de l'avant-bras (170).
- **Les tremblements de repos** constituent un signe d'appel important mais peuvent ne pas être visibles au début et d'abord être ressentis comme des « tremblements internes » (170).

Le diagnostic de la MP est essentiellement clinique et confirmé par l'efficacité du traitement dopaminergique sur les signes moteurs. La HAS précise qu'il faut éliminer un syndrome parkinsonien médicamenteux : antipsychotiques, anti-émétiques, et autres neuroleptiques cachés, et plus rarement inhibiteurs de recapture de la sérotonine, lithium, ou encore amiodarone (171). Aucun examen complémentaire n'est justifié si le tableau est typique (171).

Dans quelques cas où le diagnostic est beaucoup plus difficile ou atypique, il est possible d'avoir recours aux examens complémentaires, notamment d'imagerie. Ces signes d'atypicité sont notamment : une absence de tremblement de repos, un syndrome parkinsonien symétrique (ou rigidité axiale dominante), des signes neurologiques inattendus ou atypiques (syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal, troubles oculomoteurs, dysautonomie sévère …)(171).

La réalisation d'un DAT-SCAN permettra de confirmer de manière directe la perte dopaminergique devant un syndrome parkinsonien douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel avec un tremblement essentiel. Lorsqu'un doute subsiste entre une MP et une autre démence (et notamment en cas de syndrome parkinsonien atypique), il est possible de réaliser une scintigraphie myocardique au MIBG. Pour rappel, dans la MP et la DCL, il montrera une hypocaptation cardiaque significative de la MIBG, alors que dans les autres syndromes parkinsoniens atypiques, la réduction de la captation sera modeste, qualifiée de normale. Chez un sujet jeune (moins de 40 ans) présentant un syndrome parkinsonien, il est obligatoire d'éliminer une maladie de Wilson par le biais d'un bilan du cuivre assorti d'une IRM cérébrale.

c. Évolution de la maladie

La MP est lentement évolutive ; classiquement on dénombre 4 stades :

- **Stade prodromique** : il peut évoluer sur plusieurs années, avec des signes discrets voire passant inaperçus. Une dépression ou une apathie peuvent notamment être inauguraux.

- **Stade de « lune de miel »** : la phase d'état s'installe, avec des signes parkinsoniens francs. Le traitement dopaminergique est alors efficace sur les troubles moteurs avec peu de prises quotidiennes.
- **Stade des complications motrices** : les symptômes moteurs commencent à résister au traitement, avec des fluctuations et des dyskinésies résistantes. A un stade très évolué de la maladie, les signes axiaux deviennent marqués, avec des troubles posturaux, des blocages moteurs (« freezing ») et un risque accru de chutes (172). On observe également l'émergence de troubles cognitifs.
- **Démence parkinsonienne (DP)** : ce stade peut survenir de manière concomitante avec le stade des complications motrices. La DP est souvent tardive lorsque la maladie est survenue de manière précoce, mais elle peut s'observer beaucoup plus rapidement si la MP débute chez un sujet déjà âgé (173). Les signes les plus fréquents sont liés à une atteinte sous-cortico-frontale, avec (de façon plus modérée que dans d'autres démences) une réduction des capacités attentionnelle et de la planification, des troubles mnésiques, des atteintes du langage ou encore un ralentissement intellectuel (174). Les SPCD sont fréquents dans la DP (175). Il est parfois difficile de faire le diagnostic différentiel avec d'autres démences (DCL, DV ou MA).

c. Manifestations psycho-comportementales dans la maladie de Parkinson

Plus de 60 % des patients atteints de la MP présentent des troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux à un moment ou l'autre de l'évolution de leur maladie (176). On peut retrouver :

- Dépression : elle est difficilement diagnostiquée dans la MP, parce que souvent banalisée, et parce que de nombreux symptômes de dépressions peuvent se confondre avec ceux de la MP (ralentissement psychomoteur, akinésie, baisse des performances cognitives, troubles du sommeil et de l'appétit, etc.) (177). L'hypothèse étiologique la plus commune est celle d'une dépression réactionnelle (annonce, ou vécu d'une maladie chronique). Certains auteurs considèrent la dépression comme un signe à part entière de la MP, pouvant être inaugurale dans 10,4 % des cas (178). Une étude montre même un risque de développer une MP trois fois plus élevé en cas d'antécédents dépressifs (179). Parmi les autres pistes étiologiques, l'hypothèse iatrogène est discutée, les agonistes dopaminergiques ne semblent pas directement associés à la dépression, mais pourraient majorer les symptômes (180). Enfin, la dépression pourrait être liée à des modifications neurobiologiques, la perte neuronale dans la maladie entraînant une

diminution corticale dopaminergique et sérotoninergique (181). Lors de survenue d'une dépression dans la MP, une coordination interdisciplinaire est nécessaire, avec si besoin une adaptation du traitement antiparkinsonien. Aucun traitement antidépresseur n'est contre-indiqué, et il est recommandé de traiter les symptômes dépressifs, avec en première intention des antidépresseurs ISRS et IRSNA associés à une prise en charge psychothérapeutique (182). Certains ISRS peuvent aggraver le syndrome parkinsonien par altération de la transmission dopaminergique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent être mal tolérés (effets anticholinergiques : constipation, rétention d'urine, confusion). Notons que les antidépresseurs sont souvent sous dosés dans la MP (183). Lors de dépressions sévères (mélancoliformes), avec mauvaise tolérance au traitement et/ou résistance, une prise en charge par sismothérapie peut être envisagée. L'ECT n'aggrave pas le syndrome parkinsonien. L'intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne n'a pas été démontrée chez ces patients (184).

- Troubles anxieux : tous les troubles anxieux peuvent être observés, avec une prévalence plus élevée par rapport à la population générale, ou à des groupes de patients ayant d'autres maladies neurologiques ou chroniques (185).

- Apathie : l'apathie parkinsonienne serait secondaire à la dénervation dopaminergique mésocorticolimbique. Il faut éviter d'instaurer des antidépresseurs en cas d'apathie non associée à des symptômes dépressifs. Cette indication n'est pas valable que dans la MP.

- Troubles du sommeil : ils sont présents à tous les stades de la maladie et sont multifactoriels (liés à l'anxiété, à la dépression, iatrogènes..) ; ils peuvent associer une insomnie d'endormissement, un sommeil fragmenté, des troubles du sommeil paradoxal avec rêves intenses, des hallucinations nocturnes hypnagogiques (à l'endormissement) ou hypnopompique (au réveil) un syndrome des jambes sans repos, une apnée du sommeil, une somnolence diurne … (148).

- Manifestations psychotiques : on retrouve des hallucinations visuelles, auditives, somesthésiques ou olfactives, plus rarement des idées de persécution (étiologies multifactorielles : iatrogène, secondaires à la démence, une dépression ou à une autre démence associée (148). Devant un syndrome délirant dans la MP, la HAS recommande d'abord d'exclure une cause somatique ou iatrogène, de diminuer voire d'arrêter les médicaments antiparkinsoniens les plus pourvoyeurs de symptômes délirants (anticholinergiques, amantadine, agonistes dopaminergiques puis IMAO B et ICOMT). Cependant, le retrait de ces

médicaments est souvent mal toléré, et les symptômes psycho-comportementaux peuvent persister si la cause est multiple. Les symptômes délirants dans la démence parkinsonienne peuvent s'intégrer au cadre global des SPCD. Rappelons encore qu'il est recommandé de privilégier les prises en charge non pharmacologiques (Cf annexe n°14 sur les SPCD). Les neuroleptiques risquent, du fait de leur effet antagoniste sur les récepteurs D2, d'aggraver les troubles moteurs, notamment les antipsychotiques de première génération qui sont donc fortement déconseillés. Selon la HAS, la clozapine a une indication spécifique pour le « traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la MP, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle », car il s'agit du traitement le moins pourvoyeur de syndrome extrapyramidal (171).

- Manifestations psychiatriques iatrogènes.

- ✓ **Comportement hyperdopaminergique et syndrome de dysrégulation dopaminergique** : Les agonistes dopaminergiques peuvent entraîner des troubles du comportement répétitifs et impulsifs. On parle du « comportement hyperdopaminergique » devant un jeu pathologique, des achats pathologiques, des troubles alimentaires compulsifs, une hypersexualité, des comportements répétitifs non-orientés vers un but (*punding*) (186). Lorsque cet état est associé à un usage compulsif de médicaments dopaminergiques**,** on parle de « syndrome de dysrégulation dopaminergique ». Cet état pourrait rappeler un accès maniaque, mais le comportement hyperdopaminergique est beaucoup plus comportemental que psychique. Il n'y a pas de fuite des idées, les sujets sont conscients de leur comportement aberrant, sans anosognosie. Face à ce syndrome, il convient de diminuer le traitement dopaminergique.
- ✓ **Oscillations de l'humeur lors des fluctuations motrices on/off** : on peut retrouver une oscillation importante de l'humeur et du comportement entre des états d'euphorie et d'hyperactivité en phase « on » et des états de sevrage avec humeur dépressive, apathie, anxiété en phase « off », avec un risque accru d'addiction dopaminergique.
- ✓ **Troubles psycho-comportementaux en lien avec la stimulation cérébrale profonde** : on peut observer une apathie, une dépression, de l'anxiété, une hypomanie, des fous rires ou pleurs immotivés, des troubles du comportement, suite à la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde. Ces troubles peuvent être liés à des changements brutaux de mode de vie après la mise en place de la stimulation, une décompensation d'une addiction dopaminergique, ou la stimulation des structures adjacentes. Ils sont d'apparition aiguë,

directement liés à un contact précis de stimulation. Pour les limiter, il faut d'abord adapter les paramètres de stimulation (148).

3.4.2.4. Démence à corps de Lewy et autres syndromes parkinsoniens atypiques

a. Généralités sur les syndromes parkinsoniens atypiques (ou « plus »)

La Démence à corps de Lewy (DCL) fait partie des syndromes parkinsoniens atypiques, ou dits « plus », avec la dégénérescence cortico-basale (DCB), l'atrophie multisystématisée (AMS) et la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP). Ces syndromes diffèrent de la MP sur plusieurs points : origine et localisation cérébrale, atypicité du syndrome parkinsonien et spécificités cliniques, réponse au traitement (effet limité ou nul de la dopathérapie), évolution plus rapide et plus sévère. Ces pathologies partagent cependant certains symptômes avec la MP (et la MA), ce qui rend souvent leur diagnostic difficile. Le BNP et les examens complémentaires peuvent aider partiellement à en préciser le diagnostic. La DCL est une maladie fréquente, alors que L'ASM, la PSP et la DCB sont rares.

Syndrome parkinonien plus	Classe histologique	Fréquence
Démence à corps de Lewy (DCL)	**Alpha-synucléinopathies**	**0,1 % à 5 % de la population âgée** **1,7 % à 30,5 % des démences**
Démence Cortico Basale (DCB)	Tauopathie	4,9 à 7,3 pour 100 000
Paralysie Supra Nucléaire Progressive (PSP)	Tauopathie	6,4/100 000
Atrophie Multisystématisée (AMS)	Alpha-synucléinopathies	2 à 5/ 100 000.

Table 24 : syndromes parkinsoniens plus, histologie et fréquence

b. La Démence à corps de Lewy (DCL)

La DCL constitue la 2ème démence dégénérative la plus fréquente après la MA, avec 22 % des démences neurodégénératives. Sa prévalence est de 0,7 % après 65 ans et de 6% au-delà de 85 ans. Elle débute en moyenne dans la sixième décennie, mais l'âge de survenue est très variable entre 50 et 83 ans. On note une légère prédominance masculine. La durée d'évolution de la maladie après le diagnostic n'excède généralement pas les 10 ans (148).

Dans la plupart des cas, la DCL est une maladie sporadique, avec certains cas familiaux de démence (187).

La DCL est une alpha-synucléinopathie. Les corps de Lewy se retrouvent de manière importante dans le néocortex, mais aussi au niveau du tronc cérébral. On retrouve aussi des plaques amyloïdes (dépots extracellulaires d'amyloïde bêta). Il existe des caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et biochimiques communes entre DCL, MP et MA, compliquant le diagnostic différentiel (148).

Sur le plan clinique, les signes retrouvés sont les suivants : (188) (148).

- Une **atteinte cognitive classiquement précoce et rapide**, comme mode d'entrée fréquent dans la DCL (contrairement à la MP). Assez rapidement sont retrouvés des **troubles attentionnels et de la vigilance, souvent fluctuants** au cours d'une même journée (avec parfois un syndrome confusionnel).
- Des **troubles moteurs avec syndrome parkinsonien** parfois incomplet, une réponse limitée à la L-dopa, et des **chutes fréquentes.**
- Des **hallucinations visuelles** récurrentes, complexes (visions de personnes ou d'animaux), avec retentissement émotionnel et critique partielle possible mais inconstante.
- Des **troubles du sommeil** (agitations ou cris durant la phase de sommeil paradoxal).
- Une **mauvaise tolérance des neuroleptiques et apparentés.**
- Une **dysautonomie neurovégétative** : fluctuation tensionnelle (Hypotension orthostatique surtout), arythmie cardiaque, vertiges, troubles urinaires (incontinence) précoce…
- Des **manifestations neuropsychiatriques** : en dehors des hallucinations visuelles complexes que nous avons isolées, on peut retrouver de l'apathie, des manifestations anxiodépressives, ou encore des idées de persécution.

La maladie progresse avec l'apparition de troubles mnésiques et du langage associés à une perte d'autonomie. Le BNP montre un déclin cognitif précoce et/ou rapide. L'altération mnésique peut ne pas survenir au stade précoce de la maladie, mais devient rapidement patente avec l'évolution (mémoire de travail notamment). On retrouve des déficits aux tests d'attention, de fonctions fronto-sous-corticales ou des capacités visuo-spatiales (148).

La biologie, le scanner et/ou l'IRM cérébrale ne montrent pas d'anomalie spécifique, hormis une atrophie cortico-sous-corticale diffuse se majorant progressivement. On peut retrouver à l'EEG des anomalies inconstantes (ondes lentes, aspécifiques dans les territoires temporaux et frontaux). Un DAT-SCAN, réalisé devant un syndrome parkinsonien atypique, et/ou devant un tableau avec hallucinations visuelles, retrouve classiquement une dénervation dopaminergique

(mais aspécifique). La scintigraphie myocardique à MIBG montre une diminution cérébrale du captage du traceur. On retrouve une diminution de fixation du transporteur de la dopamine au niveau des NGC mise en évidence en SPECT ou TEP (189)

Le diagnostic de DCL est parfois difficile, du fait de la fluctuation des symptômes. Les principaux diagnostics différentiels neurologiques sont la MA et la MP. Les manifestations psychiatriques peuvent également induire en erreur, et peuvent faire évoquer à tort une schizophrénie, un trouble schizo-affectif ou une bipolarité (nous y reviendrons dans la partie IV).

Dans la DCL, il n'existe que des traitements symptomatiques et surtout des mesures non médicamenteuses. La L-dopa peut être utilisée à faible dose, mais son efficacité reste limitée (189). Les neuroleptiques doivent être évités au maximum, car sont mal tolérés sur le plan neurologique. Un traitement par clozapine pourra se discuter en cas de symptômes psychotiques majeurs, par extension à l'indication de ce traitement dans la DP. Les anticholinergiques, par le blocage des récepteurs cholinergiques centraux pouvant entraîner confusion, délire, hallucinations et troubles mnésiques, sont contre-indiqués. Concernant la prise en charge des symptômes dépressifs, il n'y a pas de spécificité de la DCL par rapport à la MP (188).

Pour conclure, en dehors de l'âge de survenue des troubles, de l'évolution temporelle et de la réponse à la L-dopa, il n'existe pas de différence majeure entre la DCL et la DP en ce qui concerne le profil cognitif, les troubles neuropsychiatriques, la sensibilité aux neuroleptiques et la réponse aux anticholinestérasiques.

c. Autres Syndromes Parkinsoniens Plus

Il s'agit de maladies neurodégénératives rares, associant un syndrome moteur atypique (résistant à la L-DOPA) et des troubles cognitivo-comportementaux, puis des complications somatiques et/ou générales, aboutissant à un pronostic péjoratif et au décès en quelques années. Il n'existe pas de prise en charge spécifique, uniquement des traitements symptomatiques. Il convient d'éviter les neuroleptiques, hormis la clozapine à faible dose. Les trois principaux syndromes parkinsonniens plus sont l'atrophie multisystématisée (AMS) (190), la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP) (191) et la dégénéréscence corticobasale (DCB) (192) comparées dans le tableau suivant.

	ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE	PARALYSIE SUPRA NUCLEAIRE PROGRESSIVE	DEGENERESCENCE CORTICO BASALE
Epidémio-logie	Rare, 2 à 5 cas pour 100 000 Sexe ratio : très discuté Début : vers 60 ans Sporadique	Ou : maladie de Steele-Richardson-Olszewski Rare, 6,4 cas pour 100 000 Légère prédominance masculine Début : vers 63 ans.	Rare 4,9 à 7,3 pour 100 000 Prédominance féminine Début vers 50 ans.
Approche étiologique	Neurodégénérative. Alpha-synucléinopathie	Neurodégénérative Taupathie	Neurodégénérative Taupathie
Approche clinique	**Troubles moteurs :** - Asymétriques - Syndrome parkinsonien atypique, résistant à la L Dopa - Syndrome cérébelleux (ataxie à la marche, dysarthrie, nystagmus, , troubles de l'équilibre). Parfois tardif **Dysautonomie** : - Hypotension orthostatique, troubles vésico sphinctériens, constipation, troubles de la thermorégulation **Troubles cognitivo-comportementaux :** 50% - Fonctions exécutives, (frontal sous cortical) - Plus rarement : troubles de la mémoire, apraxie, difficultés spatiales **Autres :** troubles du sommeil, mouvements oculaires rapides, myoclonies distales, douleurs ostéo-articulaires, respiratoires…	**Troubles moteurs :** - Syndrome parkinsonien atypique, résistant à la L Dopa - Atteinte motrice axiale (troubles posturaux dans l'axe du corps, difficultés à la marche, chutes fréquentes) - Troubles oculomoteurs avec paralysie supranucléaire (de la verticalité) **Troubles cognitivo-comportementaux :** - Syndrome dysexécutif précoce avec apathie au 1er plan - Symptômes d'allure psychiatriques : > 50% des cas. Apathie / Dépression / Irritabilité - Possible syndrome pseudo-bulbaire (rires / pleurs incontrôlables) **Complications et troubles somatiques** (déglutition, troubles respiratoires)	**Troubles moteurs :** - Syndrome Parkinsonien atypique, résistant à la L Dopa - Dystonie des membres supérieurs , apraxie, myoclonies, instabilité avec des troubles de la marche, chutes fréquentes - Possible « syndrome de la main capricieuse » (mouvements incontrôlables de la main) **Troubles cognitivo-comportementaux :** - Syndrome dysexécutif avec difficultés de planification, baisse du débit verbal, désinhibition ou apathie -Formes hémisphériques gauches : Perturbations du contrôle de gestualité volontaire et langage propositionnel - Formes hémisphériques droites : Troubles visuo-spatiaux et visuo-moteurs -Rares formes cognitives isolées
Approche Topogra-phique ou lésionnelle	Trois zones cérébrales impliquées : - NGC - Cervelet - Tronc cérébral	Plusieurs régions impliquées : - Striatum - Formation réticulée (tronc cérébral) - Locus niger - Noyaux des nerfs crâniens	Atteintes cortico sous corticales - initialement sous-corticales - puis corticales (fronto-pariétales) et NGC
Para-clinique	- IRM : atrophie putamen, pontique et pédoncules cérébelleux moyens (initialement préservée) - SPECT : hypo-débit cervelet et striatum -DAT-SCAN : dénervation dopaminergique - Scintigraphie cardiaque MIBG : normale - Autres : exploration urodynamique	- IRM : atrophie du lobe frontal, du tronc cérébral - SPECT : hypo-débit frontal. - DAT-SCAN : dénervation dopaminergique - Scintigraphie cardiaque MIBG : normale - Autres : MOC (étude des mouvements oculaires rapides)…	- IRM : atrophie pariétale et frontale asymetrique, élargissement des ventricules latéraux ; Pas d'anomalie du TC. - SPECT : hypo-débit pariéto-frontal (asymétrique) - DAT-SCAN dénervation dopaminergique - Scintigraphie cardiaque MIBG : normale

Table 25 : Autres syndromes parkinsoniens atypiques (ou « plus ») : AMS, PSP, DCB

3.4.2.5. Autres causes

Nous ne traiterons pas ici de l'intégralité des causes de démences, et renvoyons à l'**annexe n°22** pour la description des démences d'étiologie génétique, auto-immune, inflammatoire ou infectieuse. Soulignons néanmoins la fréquence des manifestations psychiatriques associées à différentes pathologies, comme l'encéphalite limbique (que nous évoquerons succinctement).

- **Encéphalites limbiques (EL)**

Les EL constituent un ensemble de pathologies d'origine auto-immunes avec inflammation cérébrale au niveau limbique. Les causes sont majoritairement paranéoplasiques, parfois idiopathique. Elles ont été découvertes récemment, avec des données épidémiologiques difficilement documentées mais sans doute largement sous-estimées, d'autant plus que des pistes thérapeutiques curatives ont prouvé leur efficacité (193). Ces pathologies peuvent survenir chez le sujet âgé, notamment dans un contexte néoplasique, et peuvent fortement mimer un tableau psychiatrique au premier plan. La présentation est caractérisée par l'apparition aiguë ou subaiguë des manifestations suivantes (193) :

- **Éléments délirants et/ou thymiques** : hallucinations, tableaux d'allure maniaque, ou dépressive. Des troubles du comportement sont également possibles (agitation psychomotrice). Un véritable tableau catatonique peut survenir dans le cadre d'une EL.
- **Troubles de la mémoire** (surtout antérograde initialement avec atteinte évolutive de la mémoire rétrograde : fabulations et troubles de la mémoire autobiographique). Ils constituent un élément clé du diagnostic, mais sont rarement au premier plan.
- **Crises d'épilepsie temporales partielles ou secondairement généralisées**. L'épilepsie peut être absente du tableau, notamment au début des troubles.

D'autres atteintes neurologiques peuvent s'ajouter selon l'étiologie de l'EL (dysautonomie notamment, aggravée en cas de traitement antipsychotique). Le tableau clinique est polymorphe selon l'étiologie et varie pour une même étiologie d'un patient à l'autre.

Au niveau paraclinique, on pourra retrouver des anomalies à l'EEG, à la PL ou encore à l'IRM cérébrale, mais des examens complémentaires normaux n'excluent pas le diagnostic. L'association d'un tableau clinique évocateur associés à des arguments paracliniques suggère un diagnostic d'EL, mais ne permet pas d'en connaître l'étiologie (193). Différentes anomalies

sont possibles aux examens paracliniques, que nous ne détaillerons pas. Après avoir écarté les diagnostics différentiels (infection virale avec encéphalite herpétique notamment), il conviendra de discuter d'une encéphalite dysimmune, d'origine paranéoplasique ou idiopathique (193).

Deux situations théoriques peuvent se rencontrer (214) :

- Anticorps dirigés contre un antigène neuronal intracellulaire, principalement liées à une cause néoplasique.
- Anticorps dirigés contre un antigène de surface membranaire, le plus souvent retrouvés dans les formes idiopathiques, et répondant souvent de manière spectaculaire aux traitements immunologiques.

Chez le sujet âgé, Les EL seront principalement d'origine paranéoplasique, et le traitement sera donc d'abord celui du cancer. Cependant, des causes idiopathiques restent possibles.

- **Autres causes de démences**

D'autres causes de maladies neurodégénératives rares peuvent être décrites : la Maladie de Huntington (MH), la Sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie des grains argyrophiles (MGA)… On peut également citer d'autres étiologies: auto-immunes, inflammatoires ou infectieuses (principalement HIV, neurosyphilis, Lyme, Creutzfeldt-Jacob), mécaniques (traumatisme crânien, hydrocéphalie à pression normale ou processus expansif), métaboliques, carentielles ou toxiques (cf annexe n°22).

3.5. Discussion sur les classifications

Il existe de multiples manières de classifier les démences. Nous distinguerons à notre niveau une classification étiologique, et une classification topographique et syndromique.

a. Classification étiologique

On peut distinguer les démences dégénératives (MA, DFLT, MP, DCL…) et non dégénératives (DV, infectieuse, inflammatoire, toxiques, liées à un processus expansif intracrânien…). Nous avons cependant mis en évidence que des causes mixtes pouvaient survenir : par exemple MA

et composante vasculaire, ou démences à la fois neurodégénératives et inflammatoires. Dans cette classification en fonction de l'étiologie, il serait possible de préciser plusieurs points :

- Sous types histologiques et immuno histochimiques

- Synucléinopathies : MP, AMS, DCL
- Tauopathies : PSP, DCB, MA
- DLFT : tauopathies, ou accumulation d'ubiquitine (DLFT-U) ou protéine TDP-43.

- Caractère irréversible ou non : les démences dégénératives sont de faits irréversibles. Les DV sont accessibles à une prévention des facteurs de risque cardio-vasculaires, mais les lésions sont également peu réversibles même si une amélioration peut parfois s'observer. Les démences réversibles sont celles dont le traitement précoce de l'étiologie améliore le pronostic cognitif : certaines causes toxiques, infectieuses, métaboliques ou carentielles.

- Fréquence : nous avons vu que certaines démences étaient fréquentes (MA, DV, MP, DCL, DFT), d'autres plus rares (AMS, PSP, DCB, MH, SLA, EL …).

b. Approche topographique et syndromique

Nous avons vu qu'il était possible de classer les démences en fonction de la localisation des lésions, selon une approche topographique/anatomique. Certaines démences sont à prédominance d'atteintes corticale ou sous corticale (mais parfois elle est plus difficile à caractériser avec localisation diffuse, cortico-sous-corticale …).

	Démences corticales	**Démences sous-corticales**
Fonctions instrumentales (langage, perception, gestes)	Atteintes	Préservées
Mémoire - Rappel libre - Rappel indiçé - Amorçage - Reconnaissance - Procédurale	 - Atteint - Atteint - Atteint - Atteinte - Préservée	 - Atteint - Préservé - Préservé - Préservé - Atteinte
Calcul	Atteint	Parfois atteint
Fonctions exécutives	Atteinte proportionnelle aux autres déficits	Atteinte majeure par rapport aux autres déficits
Vitesse de raisonnement	Préservée	Altérée

Table 26 : Démences corticales et démences sous-corticales

- Maladies à prédominance corticales : MA (régions hippocampiques et aires associatives corticales), DV, DLFT (atteinte localisée d'une région corticale).

- Maladies dégénératives à prédominance sous-corticale : MP, AMS, PSP, MH.

- Démences cortico-sous-corticales : DCB, DCL, DV.

On peut enfin distinguer une approche clinique et une approche paraclinique :

Approche clinique	Approche paraclinique
Approche syndromique et topographique	-IRM cérébrale : approche topographique morphologique lésionnelle -SPECT perfusion, TEP-métabolisme : approche topographique fonctionnelle -SPECT DAT-SCAN : approche fonctionnelle « dopaminergique » -Marqueurs LCR, TEP-marqueurs amyloïdes : approche physiopathologique

Table 27 : approche clinique et paraclinique dans les démences

Pour conclure, il est difficile de classer les démences, que l'on suive une approche étiologique, syndromique ou topographique. Dans un certain nombre de cas non négligeables, les syndromes démentiels résultent probablement d'une intrication entre plusieurs pathologies neurologiques et parfois psychiatriques, dont les effets sont probablement additifs. Les patients atteints de démence sont plus vulnérables aux agressions cérébrales : risque de chute et de traumatismes crâniens, iatrogénie accrue avec effets secondaires cognitifs, comorbidités organiques avec retentissement cérébral, manifestations psychiatriques (dépression, anxiété, symptômes délirants parfois au premier plan). Nous proposons en conclusion un schéma simple récapitulant la conduite à tenir en cas de suspicion de démence, et un tableau des principales démences à connaître.

SUSPICION DE TROUBLES COGNITIFS SEVERES OU DE "DEMENCE"

Clinique :
- Entretien détaillé (patient + si possible proches) : Antécédents personnels et familiaux, chronologie des troubles, plaintes (mnésiques ? comportement ?), autonomie (si possible iADL)...
- Examen clinique complet avec examen neurologique.
- Evaluation cognitive globale : MMSE (ou MoCA)
- Test des 5 mots, Horloge, BREF Test, Horloge, praxies/gnosies...

Paraclinique :
-**Bilan biologique selon recommandations HAS** : NFP,VS, ionogramme plasmatique, urée, créatinine et DFG, calcémie, TSHus , CRP, et glycémie à jeun, albuminémie. Selon le contexte, ajouter : BH dosage des vitamines B12-folates, sérologie syphilitique et VIH, recherche d'une maladie de Lyme.
-**Imagerie cérébrale morphologique** : IRM cérébrale séquences T1, T2, T2* et FLAIR et coupes coronales visualisant l'hippocampe. A défaut si contre-indication : TDM c

En jaune : évaluation systématique, de 1ère intention

En vert : explorations plus spécialisées, de seconde intention et/ou selon des indications spécifiques.

BNP :
- Qualifier et quantifier les troubles cognitifs
- Formuler des hypothèses topiques d'atteintes cérébrales

Plusieurs étapes :
1°) Entretien détaillé
2°) Evaluation du fonctionnement cognitif à l'aide d'épreuves standardisées : orientation temporo-spatiale (MMSE), attention, fonctions exécutives, fonctions mnésiques)
+ aspects psychiatriques (une échelle ne remplace pas une évaluation clinique)

Explorations cliniques selon indications :
- **EEG** : si suspicion de comitialité, dégradation de l'état clinique, confusion, ...)
- **PL avec analyse du LCR** : si présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive, doute diagnostic...
- **Imagerie moléculaire cérébrale fonctionenlel :** SPECT ou TEP (doute, atypicité...), DAT-SCAN (si syndrome parkinsonien atypique ou doute diagnostic)

Autres explorations plus rares :
- **Analyse génétique:** peut être proposée si antécédents familiaux évocateurs d'une transmission autosomique dominante.
- **Biopsie cérébrale : exceptionnelle** car très invasive : si suspicion de démence très rare.

Figure 11 : résumé des recommandations concernant le dépistage des démences

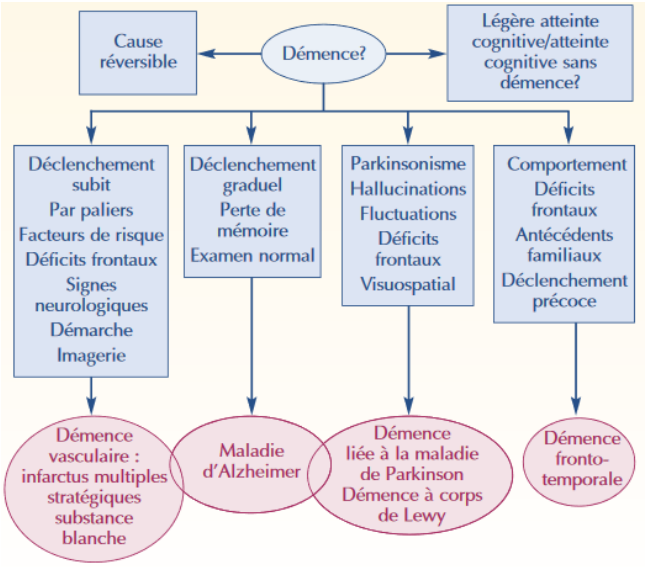


Figure 12 (d'après Camicioli) (194)

Table 28 : L'ESSENTIEL SUR LES PRINCIPALES DEMENCES

	MA	DLFT	MP ET DP	DCL	DV
Processus Cause Facteurs de risque (FDR) **Epidémio-logie**	*Neurodégénérative* Formes sporadiques : 95% (>65 ans) / Formes héréditaires < 5% (vers 50 ans), transmission autosomique dominante. FDR : pour les formes sporadiques tardives : gène Apolipoproteine E (x4-8). Non spécifique. Autres FDR : atcd familiaux, sexe féminin, faible niveau d'éducation, FDRCV, facteurs environnementaux (OH, médicaments ..) +/- dépression, tbles de l'humeur… **Démence la plus fréquente toute causes confondues** (70%)	*Neurodégénérative* Cas sporadiques et cas génétiques (surtout DFT-vf) **3ème démence dégénérative** la plus fréquente après MA et DCL. Prévalence de 3,6 pour 100 000 entre 50-59 ans 9,4 pour 100 000 entre 60-69 ans Age moyen début : 45-65 ans	*Neurodégénérative* Etiologie et FDR mal connus : -Prédisposition génétique -Environnement (pesticides) -Dysfonctionnement mitochondrial MP : 2 à 3% de la population > 65 ans. Début : 45 et 70 ans. DP : plus tardive	*Neurodégénérative* Sporadique souvent, parfois génétique **2ème cause de démence dégénérative.** de 0,1 % à 5 % de la population âgée générale de 1,7 % à 30,5 % des démences.	*Lésion vasculaire* (qu'elle soit de nature hémoragique, ischémique ou anoxique). Facteurs de risque : sexe masculin, FDRCV, âge **2ème cause de démence (toutes démences confondues)** chez le sujet âgé. Souvent mixtes (DV + MA notamment)
Topo-graphie	Prédominance corticale Perte neuronale diffuse au niveau cortical et de certaines régions sous-corticales. Atrophie localisée au niveau du lobe temporal (hippocampe), + pariétal, frontal	Atteinte focale d'une région corticale ; Neuro-dégénérescence progressive et sélective des zones frontales et temporales	Prédominance sous-corticale Atteinte des noyaux gris centraux au niveau des neurones dopaminergiques de la substance noire du locus niger (déficit en dopamine).	Cortico-sous-corticale	Prédominance corticale, ou cortico-sous corticale
Histologie	Tauopathie. Accumulation progressive de plaques neuritiques riches en protéïne bêta-amyloïde et d'enchevêtrement neurofibrillaire composés par la protéine Tau	Dégénérescence neuronale, spongiose diffuse corticale superficielle et une gliose. Principalement protéines tau (tauopathies) ou d'ubiquitine (DLFT-U) et de protéine TDP-43. autres formes : exceptionnelles	Alpha synucléinopathie (accumulation anormale d'agrégats de protéine synucléine)	Alpha-synucléinopathie (accumulation anormale d'agrégats de protéine synucléine) Présence de corps de Lewy	Lésions vasculaires Autopsies : possible de retrouver des lésions histologiques de MA ou autres trouble neurocognitif majeur (démences mixtes)

	MA	DLFT	MP ET DP	DCL	DV
Clinique	Suspecter devant : Déclenchement graduel, Perte graduelle de mémoire (« oublis à mesure ») – épisodique -Phase prodromale avec MCI -Phase démentielle : atteinte des fonctions instrumentales (syndrome « aphaso-apraxo-agnosique ») -Phase de démence sévère : + manifestations psycho-comportementales (apathie, anxiété, dysphorie, déambulations, hallucinations…)	-DFT-vf : troubles du comportement, TCA, modifications profondes de la personnalité, déshinibition, Apathie. Comportements d'utilisation et d'imitation. Autres fonctions cognitives préservées en début d'évolution -DS : aphasie progressive et fluente, avec déficits des connaissances sémantiques et troubles de la compréhension. -APP : aphasie progressive primaire : perturbation d'abord isolée du langage, apauvrissement du vocabulaire sans trouble de compréhension	Triade : rigidité extrapyramidale + akinésie + tremblements de repos *Stade prodromique (anosmie, douleurs, dépression/ apathie..) *Lune de miel : symptômes + efficacité du traitement DOPA *Complications motrices * DP : troubles cognitifs plus tardifs dans la MP « pure ». →Manifestations psychiatriques : dépression apathie, délire, anxiété, troubles du sommeil, SPCD, comportement hyper dopaminergique et dysrégulation dopaminergique, symptômes liés à la SCP…	-Atteinte cognitive précoce, démence précoce -Syndrome parkinsonien atypique asymétrique, réponse +/- à la L DOPA Parkinsonisme, mauvaise tolérance aux neuroleptiques -Hallucinations visuelles récurrentes -Troubles du sommeil en sommeil paradoxal - Chutes -Dysautonomie, troubles neurovégétatifs -Troubles psychiatriques : dépression, apathie, troubles anxieux ; agitation anxieuse…	-Facteur de risque cardio-vasculaire -Apparition Brutale, évolution par paliers, signes frontaux + signes neurologiques focaux. -Pas d'autre affection neurologique (sauf si mixte) ->Besoin de l'imagerie ++ NB : possible infarctus zone stratégiques. Manifestations psy : manie ou dépression possibles
Para-clinique, Evalua-tions	IRM c (atrophie corticale avec atteinte temporale hippocampique + BS (bilan sanguin) négatif) +/- autres (PET, dosage biomarqueurs…) . BNP (atteinte mémoire épisodique, désorientation, fonctions exécutives, langage, praxies, affectifs…). hétérogénéité +++.	IRMc ou TDM c : atrophie localisée en zone frontale ou fronto-temporale. + BS + autres (PET/SPECT) : hypométabolisme ou hypoperfusion localisé(e) BNP : efficience cognitive globale longtemps préservée, tbles du comportement, anosognosie, troubles du langage surtout si APP ou DS Outils intéressants : EDF, BREF, NPI	Aucun examen en pratique courante, diagnostic clinique. BS, IRM ou TDM c pour dg différentiel . DAT TDM pour formes douteuses : dénervation dopaminergique +/ scintigraphie cardiaque MIBG si doute ++ (hypocaptation cardiaque)	-TDM ou IRMc : atrophie cortico-sous-corticale diffuse, pas d'anomalie spécifique, pas d'atrophie hippocampique. – hypoperfusion occipital (sans atrophie) , DatTDM : dénervation dopaminergique +/- scinti-graphie cardiaque MIBG : hypo captation). BNP : troubles : attention, mémoire (épisodique), fonctions exécutives, viso-spatiaux et visuoconstructifs	-Lésion vasculaire à (infarctus multiple substance blanche) IRMc Hypoperfusion corrélée. BNP : syndrome dysexécutif, perte de mémoire légère ou absente. En fonction atteinte/mécanisme
Généralités de prise en charge	Mesures symptomatiques Rééducation, soutien … (NB : NB : Déremboursement mémantine et inhibiteurs cholinestérase), mesures non médicamenteuses.	Mesures symptomatiques, privilégier les mesures non médicamenteuses Soutien, aide de l'entourage..	-L-DOPA et agonistes dopaminergiques -Mesures symptomatiques, non médicamenteuses. Eviter NL Si indication : clozapine	-Peu d'efficacité/efficacité partielle de la L-DOPA - Symptomatique, mesures non médicamenteuses Eviter NL (si indication : clozapine)	-PEC Globale uniquement symptomatique. -Préventif : facteurs de risque cardiovasculaires.

IV. BIPOLARITE, PROCESSUS COGNITIFS ET EMOTIONNELS, INVOLUTION COGNITIVE

Nous allons maintenant aborder les aspects neurocognitifs associés à la maladie bipolaire, et notamment l'évolution démentielle souvent observée chez les patients bipolaire âgés, que nous avions laissés de côté dans la partie II, et qui soulèvent de nombreuses interrogations.

4.1. Maladie bipolaire de l'adulte : troubles émotionnels, perturbations cognitives, signes neurologiques mineurs et apports de la neuro-imagerie.

La maladie bipolaire ne se limite pas à une variation de l'humeur entre deux pôles distincts. Elle peut également intégrer des perturbations cognitives, des signes neurologiques discrets sans valeur localisatrice (signes neurologiques mineurs), et des anomalies aux examens de neuro-imagerie anatomiques et fonctionnels.

a. Bipolarité : maladie des émotions et de la cognition

Dans la maladie bipolaire, les perturbations émotionnelles et cognitives sont généralement interprétées comme associées à des anomalies fonctionnelles de réseaux neuronaux cortico-sous-corticaux (195).

- **Troubles émotionnels dans la maladie bipolaire et supports anatomiques**

La « réactivité émotionnelle » est définie par l'intensité émotionnelle avec laquelle un individu réagit aux stimuli de l'environnement. Les troubles émotionnels de la maladie bipolaire ont été définis dans la partie II de notre travail. Dans la manie, on observe une exaltation de l'humeur, avec un ludisme, une familiarité, une hyperhédonie, des idées de grandeur… Dans l'épisode dépressif caractérisé, l'humeur est triste, avec une tonalité désagréable de l'affect : le patient est pessimiste, se dévalorise, peut avoir des idées noires, voire des idées suicidaires. Cependant, la description des formes mixtes (manie mixte, manie dysphorique, dépression mixte) suggère que la régulation des émotions peut être plus complexe qu'un simple raisonnement binaire. Rappelons que le « cerveau émotionnel » se situe principalement au niveau du système limbique, composé de l'hippocampe et de l'amygdale (à la face interne du lobe temporal), des corps mamillaires, de l'hypothalamus et du thalamus, du gyrus cingulaire et de certaines zones du cortex préfrontal (pour rappel, l'annexe n°12 se réfère aux structures limbiques et paralimbiques).

La dysrégulation émotionnelle a pu être interprétée comme une diminution des mécanismes de rétroaction inhibitrice, ce qui entrainerait une hyperactivité du réseau ventral-limbique et une hypo-activité du réseau "dorsal-cognitif" (incluant le cortex dorsolatéral antérieur et le dorsal antérieur) (126). Le tableau ci-dessous résume la structuration de ces deux principaux réseaux.

Réseau ventral limbique :	**Réseau dorsal cognitif :**
Régulation automatique des émotions et comportements socio-émotionnels (s'active précocement quasi simultanément après le stiumulus de nature émotionnelle, quelques dizaines de millisecondes). Processus principalement « bottom up ».	- Circuit impliqué dans la régulation volontaire des émotions (s'active plus tard, quelques centaines de millisecondes à quelques secondes après le stimulus émotionnel). - Peut moduler l'activité du 1er réseau (permet de remettre en perspective les informations émotionnelles dans un contexte plus cognitif). Processus principalement « top down ».
Régions limbiques principalement sous-corticales (complexe amygdale-hippocampe-striatum) Englobe le cortex orbitofrontal du cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur ventral)	Cortex préfontal dorso latéral antérieur et dorsal antérieur.
Bipolarité : hyperactif Manque de rétroaction inhibitrice	Bipolarité : hypo-actif

Table 29 : réseau ventral limbique et réseau dorsal cognitif

La plupart des études montrent une persistance de symptômes résiduels durant les phases euthymiques, avec une hyperréactivité émotionnelle basale supérieure par rapport aux sujets sains. Henry et al., dans une étude publiée en 2008, ont évalué la réactivité émotionnelle à partir de deux auto-questionnaires, et comparé des sujets diagnostiqués bipolaires en phase euthymique (N= 179) à des sujets contrôles indemnes de trouble de l'humeur (N= 179). Leurs résultats montrent des scores nettement plus élevés aux deux échelles chez les patients bipolaires, avec une réponse émotionnelle plus forte aux stimulations environnementales (échelle AIM pour *affective intensity measure*) et une plus grande labilité émotionnelle au cours de la journée (échelle ALS pour *affective lability scale*) (196). Cette instabilité émotionnelle favoriserait le risque de rechute.

- **Troubles cognitifs dans la maladie bipolaire de l'adulte**

L'existence de troubles cognitifs dans la maladie bipolaire a été moins étudiée que dans la schizophrénie, où les perturbations cognitives sont plus bruyantes et plus souvent considérées comme faisant partie intégrante de la maladie, apparaissant dès les premiers épisodes, voire avant les autres signes de la maladie (troubles attentionnel, de la mémoire, déficit de la cognition sociale, troubles du langage…). Chez les sujets atteints de schizophrénie qui vieillissent, certains troubles cognitifs se stabilisent, mais d'autres s'aggravent comme une

atteinte plus spécifique de certaines fonctions telles que l'attention, les fonctions exécutives, ou la mémoire de travail. L'involution cognitive est différente de celle observée dans la MA par exemple. Elle est plus sévère si le nombre d'hospitalisations est élevé. La corrélation des troubles cognitifs avec le nombre d'épisodes délirants ou avec les traitements antipsychotiques n'est pas claire, et des études supplémentaires seront nécessaires dans le champ de la schizophrénie du sujet âgé. Chez les patients diagnostiqués tardivement (LOS et VLOSLP), nous avons vu que le fonctionnement prémorbide est classiquement meilleur, avec des troubles cognitifs généralement moins marqués (63).

La maladie bipolaire a longtemps été associée à un meilleur pronostic notamment par l'absence d'évolution déficitaire cognitive. Cette idée est aujourd'hui largement remise en question. L'existence de troubles cognitifs lors d'une phase d'état d'un trouble bipolaire (mélancolique, dépressif, maniaque, hypomaniaque ou mixte) est démontrée depuis longtemps et a fait l'objet de nombreuses études. Les patients rapportent également à distance des phases aiguës des troubles de la mémoire, des difficultés attentionnelles et de concentration ou d'organisation, avec retentissement fonctionnel ; les études en phase d'euthymie ont été plus tardives, mais l'existence d'anomalies cognitives en dehors des phases aiguës est de mieux en mieux documentée. De plus en plus d'auteurs se penchent par ailleurs sur la question de la cognition prémorbide des patients atteints de bipolarité. Dans cette partie nous allons présenter les méthodes d'évaluation des anomalies cognitives disponibles dans la maladie bipolaire.

- Méthodes d'hétéro-évaluation des troubles cognitifs :

Il existe de nombreux tests psychométriques (méthodes d'hétéro-évaluation) permettant une évaluation des fonctions cognitives, chaque test évaluant une ou plusieurs fonctions (échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (WAIS) pour l'évaluation du QI prémorbide ou actuel, la vitesse de traitement ou encore la mémoire de travail dans une section spécifique, California verbal learning test (CVLT) pour tester la mémoire épisodique verbale, Test of variables of attention (TOVA) pour évaluer l'attention soutenue, Wisconsin card scorting test (WCST), la partie B du Trail making test (TMT) ou encore le test de stroop pour évaluer les fonctions exécutives, la figure de Rey pour les fonctions visuo-constructives…) Nous les proposons dans l'**annexe n°23**. Notons que les évaluations cognitives « classiques » (MMSE ou MoCA, Test de l'horloge, Test des 5 mots, Bref Test) sont aussi couramment utilisées, notamment en cas de suspicion de démence. Aucun de ces tests n'est cependant spécifique du trouble bipolaire.

- La Brief Assessment of Cognition in Schizophrénia (BACS) est une batterie assez complète imaginée pour les patients atteints de schizophrénie. Elle évalue différents domaines cognitifs. Plusieurs auteurs l'utilisent avec le même objectif dans la bipolarité ou pour comparer les troubles cognitifs dans les deux maladies. Cet outil d'hétéro-évaluation a été utilisé dans des centaines d'études de recherche et d'essais cliniques. Il contient des données normatives permettant de générer des scores normalisés corrigés en fonction de l'âge et du sexe (197).

- **Batterie cognitive consensuelle MATRICS :** Une série de conférences internationales a permis l'élaboration de la *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB), composée de plusieurs échelles, dont la BACS. L**'annexe n°24**, se réfère aux items étudiés par la MCCB. Dans une publication de 2010, *la Société internationale des troubles bipolaires pour l'évaluation de la neurocognition* a voulu identifier dans la littérature les études portant sur les anomalies cognitives dans le trouble bipolaire, afin de déterminer si la MATRICS-MCCB pourrait convenir à la recherche dans cette maladie. Les études montrent chez les adultes bipolaires des anomalies cognitives similaires, mais de sévérité moins grave à celles observés dans la schizophrénie. Les auteurs estiment que la plupart des sous-tests comprenant le MCCB semblent appropriés pour le trouble bipolaire, et concluent que le MCCB constitue un bon point de départ pour évaluer les anomalies cognitives dans cette maladie, à condition d'y associer des mesures d'apprentissage verbal et des tests de la fonction exécutive plus complexes (198).

Malgré l'abondante littérature portant sur les anomalies cognitives retrouvées dans la bipolarité, nous n'avons pas retrouvé d'échelle d'évaluation cognitive spécifique à cette maladie ; même s'il existe des recommandations récentes (publiées en 2018) sur l'évaluation et la prise en charge des troubles cognitifs dans la maladie bipolaire (199), les méthodes d'évaluations employées restent multiples.

- Principales perturbations cognitives dans la maladie bipolaire de l'adulte

On retrouve chez les patients en phase maniaque comme dépressive des troubles dans les domaines cognitifs suivants : attention, apprentissage, mémoire verbale, langage (fluence verbale phonétique et phonologique), et fonctions exécutives (persévération, flexibilité) (200) . D'autres auteurs rapportent des anomalies concernant les habiletés visu-motrices et spatiales (201).

Concernant les phases d'euthymie, il existerait selon Gualtieri et Morgan des troubles cognitifs chez 30 % des sujets bipolaires en période intercritique (202), mais beaucoup d'auteurs présument que ce chiffre serait probablement à revoir à la hausse :

- **Fonctionnement intellectuel :** chez les sujets bipolaires, on distingue l'évaluation du fonctionnement intellectuel prémorbide et actuel. Au cours des périodes d'euthymie, le fonctionnement intellectuel global apparait comparable à celui des sujets non atteints (203). Une méta-analyse de 2011 reprenant 28 études montre une préservation du niveau intellectuel chez des patients en phase prémorbide comme au cours de l'évolution des troubles (269).

- **Attention :** on retrouve des troubles de l'attention sélective et soutenue chez les sujets bipolaires en phase aiguë comme en phase d'euthymie, même s'ils sont plus marqués lors des phases aiguës, et notamment lors des phases maniaques ou mixtes (distractibilité parfois intense) (5). L'attention sélective et soutenue des patients atteints de trouble bipolaires euthymiques est moins bonne que celle des sujets témoins (204). Une étude prospective menée sur 2 ans et publiée en 2011 montre une stabilité des troubles attentionnels dans le temps chez les sujets bipolaires, ce qui fait penser que le déficit attentionnel serait un marqueur trait de la maladie et ne serait pas aggravé au fil des rechutes (205).

- **Mémoire :** les troubles mnésiques ont été bien repérés en phases aiguës, plus intenses qu'en phase d'euthymie. Pour la mémoire à long terme, on observe des troubles de la mémoire sémantique plus importante dans les phases dépressives. Les troubles de la mémoire épisodique verbale chez les sujets bipolaires sont plus marqués en phase symptomatique qu'à l'euthymie (205)(200). Les capacités mnésiques en mémoire épisodique des sujets diagnostiqués bipolaires apparaissent inférieures à celles des sujets sains (204). La mémoire de travail semble affectée dans la majorité des études, en phase symptomatique et dans une moindre mesure à l'euthymie (204), comme potentiel marqueur d'état de la maladie, mais reste influencée par plusieurs biais (niveau d'éducation notamment) (200).

- **Fonctions exécutives :** les dysfonctions exécutives sont plus marquées en phase aiguë, notamment dans la manie où l'on observe très fréquemment des troubles du contrôle pulsionnel, avec désinhibition comportementale. Ces perturbations existent également à l'euthymie, notamment en ce qui concerne les capacités de planification, de catégorisation et d'inhibition (206), ainsi qu'en stade prémorbide et chez les apparentés (207). Les troubles des fonctions

exécutives constitueraient donc un marqueur trait de la maladie, même s'ils sont également majorés au fil des récurrences (208).

- **Etudes sur la fluence verbale catégorielle et lexicale :** on retrouve une diminution des capacités de fluence verbale chez les patients bipolaires, sauf pour la fluence catégorielle (tâche de fluence par lettre), en phase maniaque ou en phase d'euthymie. La fluence verbale dans son ensemble reste altérée chez les patients en phase dépressive (209).

- **Vitesse de traitement :** si les données sont contradictoires pour les phases maniaques, une diminution de la vitesse de traitement est retrouvée lors les phases dépressives, et persiste à l'euthymie, avec une intensité moindre (205) (200) (206), avec des répercussions secondaires sur les fonctions exécutives (210). Une telle perturbation a aussi pu être retrouvée chez des apparentés sains, et chez les patients bipolaires cette perturbation n'est pas expliquée par des symptômes thymiques résiduels, le QI prémorbide ou le niveau d'éducation, ce qui suggère un caractère de trait, voire d'endophénotype potentiel. Mais l'absence de spécificité bipolaire limite la portée de cette hypothèse (211).

- **Troubles de la cognition sociale :** nous avons vu que la cognition sociale est définie par l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus et permettant d'expliquer les comportements humains individuels ou en groupe. Les définitions varient selon les auteurs, et il en existe différentes conceptions que nous n'aborderons pas dans le détail. De manière générale, d'après McDonald (2013), la cognition sociale serait représentée par 3 grands processus qui communiqueraient entre eux (212) :

1. Perception et représentation des visages, du discours, des gestes, des mouvements sociaux pertinents
2. Les aspects de cognition sociale « chaude » (perception des émotions et empathie émotionnelle) et « froide » (théorie de l'esprit, empathie cognitive, inférence pragmatique)
3. Éléments ayant trait à la régulation : conscience de soi, autoréflexion, contextualisation, contrôle cognitif, régulation émotionnelle.

L'empathie et la théorie de l'esprit sont souvent confondues. La théorie de l'esprit est la compréhension des émotions des autres individus, tandis que l'empathie est le ressenti ou le partage des émotions que vivent les autres, et l'adoption d'un comportement altruiste.

Cependant, la théorie de l'esprit et l'empathie peuvent se recouper. On distingue l'empathie cognitive (proche de la théorie de l'esprit affective), et l'empathie émotionnelle qui consiste à ressentir et vivre simultanément les émotions d'un tiers. La cognition sociale implique des connaissances, la perception et le traitement de signaux sociaux, ainsi que la représentation des états mentaux. Elle est donc la résultante de multiples processus cognitifs et émotionnels, et il est compliqué d'établir une localisation du « cerveau social », même si la théorie de l'esprit impliquerait préférentiellement des régions préfontrales (247). Rappelons néanmoins que, à l'image des autres domaines cognitifs, la cognition sociale n'est pas spécifiquement altérée dans les troubles bipolaires et que ces anomalies sont largement documentés dans diverses pathologies neurodégénératives, dans l'autisme et dans la schizophrénie (213).

Les études menées concernant la cognition sociale sur des populations de patients bipolaires sont plus récentes, mais des anomalies ont également été mises en évidence. Il existe une hétérogénéité importante des méthodes d'évaluation dans les études.

Les troubles sont surtout marquées en phase aiguë (maniaques comme dépressives), avec une reconnaissance des visages préservée mais une difficulté à identifier les émotions (214). Concernant les tâches de théorie de l'esprit, les patients bipolaires en phase dépressive comme en phase maniaque présentent de moins bonnes performances (tâches de fausses croyances et d'attribution d'intention) que les patients en phase euthymique et que les participants témoins (215). Mais des travaux plus récents suggèrent une altération, discrète mais présente, en phase euthymique. Les questions d'un biais iatrogène (216) ou de l'implication d'autres composantes cognitives (217) (218) restent controversées. Enfin, les difficultés en cognition sociale sont retrouvées en début de maladie, voire en phase prémorbide, indépendamment d'autres facteurs cognitifs (219). Cet aspect précoce et la présence de subtiles anomalies en population à risque (220) contribue également à considérer les altérations en cognition sociale comme de potentiels endophénotypes.

- <u>Profils de performance cognitive</u>

Pour mieux comprendre les difficultés rapportées par les patients bipolaires à distance des épisodes aigus, Roux et les équipes des centres experts bipolaires ont voulu confirmer l'existence de différents profils de performance cognitive (ou phénonotypes cognitifs). Ils ont ainsi étudié les performances neuropsychologiques de 258 patients bipolaires en phase d'euthymie, pour six domaines cognitifs (vitesse de traitement, attention, fonctions exécutives,

mémoire verbale, mémoire de travail et intelligence générale). Cette étude récente, publiée en 2017, a permis d'identifier 4 phénotypes cognitifs homogènes : (221)

- 1er : performances hautes pour l'ensemble des fonctions cognitives testées.
- 2ème : performances dans la moyenne, sauf mémoire verbale : performances élevées.
- 3ème : performances dans la moyenne, mais mémoire verbale abaissée.
- 4ème : ensemble des performances cognitives abaissées.

Dans les 4 groupes, les différences les plus significatives ont été observées dans le quotient intellectuel estimé et le fonctionnement social.

- Retentissement fonctionnel

D'après l'OMS, les anomalies cognitives retrouvées dans les troubles bipolaires peuvent entraîner une limitation des activités, une restriction de participation, un isolement social et professionnel, et leur intensité est associée à un mauvais pronostic fonctionnel (de même que la persistance de symptômes dépressifs en intercritique) (222) (223). On note cependant une hétérogénéité des évaluations relatives au retentissement fonctionnel.

- En conclusion

De nombreuses études et méta-analyses confirment l'existence de troubles cognitifs importants lors des phases aiguës, mais persistants a minima en période euthymique. Il existe très probablement un lien étroit et complexe entre trouble bipolaire et fonctionnement cognitif. Certaines anomalies cognitives semblent être présentes dès le début de la maladie, comme témoins d'une vulnérabilité bipolaire, ou comme marqueurs traits prémorbides (approche endophénotypique). D'autres anomalies cognitives semblent quant à elles évoluer au fil des épisodes. L'existence des différents profils cognitifs constitue une piste de recherche intéressante pour l'identification de marqueurs cognitifs du trouble bipolaire.

Cependant, il existe plusieurs limites à ces résultats. Les recherches ont été plus tardives que dans la schizophrénie, et beaucoup sont encore réalisées sur des échantillons de petite taille, ce qui rend les résultats difficiles à interpréter. Les méthodes d'évaluations restent hétérogènes, avec une multitude de tests neuropsychologiques réalisés, sans batterie d'évaluation cognitive spécifique, et avec de nombreux facteurs de confusion (environnementaux, type de trouble, polarité prédominante, présence d'éléments délirants ou non, de comorbidités psychiatriques

ou somatiques, biais iatrogène et observance du traitement…). Des travaux supplémentaires, couplées à des études de neuro-imagerie, de biologie ou de génétique semblent nécessaires.

b. Signes neurologiques mineurs et bipolarité

Les signes neurologiques mineurs ou *Neuro-Soft-Signs* (NSS) sont « des anomalies neurologiques subtiles sans valeur localisatrice et qui concernent l'intégration sensorielle, la coordination et l'intégration motrice ». Ils sont considérés comme un reflet d'anomalie du neurodéveloppement précoce (5). Ne constituant pas des indicateurs d'une anomalie neurologique précise, les NSS ont d'abord été décrits dans la schizophrénie, et restent aspécifiques. L'existence des NSS et d'anomalies cognitives prémorbides semble appuyer une voie neurodéveloppementale commune pour la schizophrénie et la bipolarité. Dans la schizophrénie, les NSS sont retrouvés à un moindre degré chez des apparentés sains, et semblent plus marqués pour les formes à charge développementale plus importante (formes précoces et sévères) (5). Les études explorant plus spécifiquement les NSS dans les troubles bipolaires sont moins nombreuses que dans la schizophrénie, mais soulignent un risque de vulnérabilité commune, notamment dans le contrôle moteur manuel (224), de façon indépendante de tout traitement (225). Mais les domaines neurologiques touchés de façon subtile restent difficilement interprétables et pourraient impliquer des altérations motrices (224), ou au contraire une perturbation de l'intégration sensorielle (225). Lorsque les NSS sont comparés auprès de participants souffrant de schizophrénie, de bipolarité, ou de participants témoins, une méta-analyse récente décrit une présence intermédiaire mais significative des NSS chez les patients bipolaires (226).

c. Apport de la neuro-imagerie dans le trouble bipolaire

Le diagnostic du trouble bipolaire reste clinique, et non paraclinique (sauf pour les diagnostics différentiels). Les techniques de neuro-imagerie anatomiques et fonctionnelles permettent cependant de mieux comprendre les mécanismes cérébraux impliqués et apportent l'espoir d'identifier des biomarqueurs spécifiques pour préciser le diagnostic et apporter un éclairage pronostic.

Imagerie structurale	Imagerie fonctionnelle
Etude de l'anatomie cérébrale (morphologique-anatomique) : pour visualiser les différentes parties du système nerveux central. Permet d'identifier la localisation et l'extension d'une lésion cérébrale.	Permet l'étude de l'activité neuronale, l'analyse de l'architecture fonctionnelle des aires cérébrales et leur connectivité *in vivo*, préciser la physiopathologie cérébrale.
- TDM cérébrale *- IRM cérébrale séquences classiques (T1, T2..)* *- Morphométrie voxel par voxel (VBM)* *- IRM par tenseur de diffusion*	*- IRM f* *- Médecine nucléaire : TEP (nucléaire) / SPECT ou TEMP ; DAT-SCAN (voie dopaminergique)* *- EEG et magnétoencéphalographie (MEG)*

Table 30 : Imagerie structurale et imagerie fonctionnelle

❖ Apports en imagerie anatomique – structurelle

Les premières études de neuro-imagerie dans le trouble bipolaire portaient sur des modifications anatomiques par rapport aux sujets sains (TDM et IRM). Depuis quelques années, de nouvelles techniques plus poussées d'imagerie structurale ont vu le jour : La Morphométrie voxel par voxel ou VBM (*Voxel Based Morphometry*) et l'IRM par tenseur de diffusion (DTI pour *Diffusion Tensor Imaging*).

Tomodensitométrie cérébrale	IRM cérébrale « classique »
Examen rapide, faible coût, bon contraste entre les os, le liquide céphalorachidien et le cerveau. Peu de contre-indications (donc très utilisé en clinique), mais reste un examen irradiant. Le scanner cérébral n'est quasiment plus employé dans le cadre de la recherche de biomarqueur du trouble bipolaire, car présente une résolution et un contraste substance blanche/substance grise insuffisants en comparaison de l'IRM.	- Séquences anatomiques classiques T1 (étude morphologique millimétrique précise) et autres techniques structurales (surfaces corticales, étude des hyperintensités de substance blanche en séquence T2). - Permet d'examiner les différentes caractéristiques du tissu cérébral, meilleure résolution spatiale (de l'ordre du mm). Meilleure qualité de contraste substance grise/substance blanche que le TDM. Technique non invasive, non irradiante (peut être réalisée plusieurs fois, utile pour un suivi longitudinal.) Contre-indications : présence d'objet métallique dans le corps, claustrophobie.

Table 31 : TDM et IRM cérébrales pour l'étude des biomarqueurs du trouble bipolaire

Morphométrie voxel par voxel ou VBM (Voxel Based Morphometry)	IRM par tenseur de diffusion (ou Diffusion Tensor Imaging DTI) :
Permet la comparaison de la concentration locale des tissus cérébraux (substance grise ou blanche) au sein d'un groupe ou entre plusieurs groupes de sujets. Analyse statistique « voxel à voxel » à partir d' images en IRM obtenues pour chaque sujet et normalisées par rapport à un modèle de référence. Permet une analyse exploratoire des changements de densité de substance blanche et de substance grise dans tout le cerveau.	-Données plus fines qu'avec l'IRM structurale. -**Tractographie** : méthode utilisée pour mettre en évidence les voies neuronales, basée sur l'IRM par DTI : Cartographie de la microstructure et l'organisation des tissus *in vivo* et de détection et quantification des anomalies de la substance blanche non visibles en imagerie conventionnelle. Permet grâce à des algorithmes la reconstruction en 2 ou 3 dimensions des principales fibres de substance blanches (figure ci-dessous) L'objectif est de mesurer l'« anisotropie fractionnelle » : reflet de l'intégrité des faisceaux. Cet examen permet notamment l'**étude du faisceau unciné :** faisceau fronto-limbique reliant le lobe préfrontal et temporal antérieur (hippocampe et à l'amygdale) et ayant donc un intérêt majeur dans l'étude du trouble bipolaire.

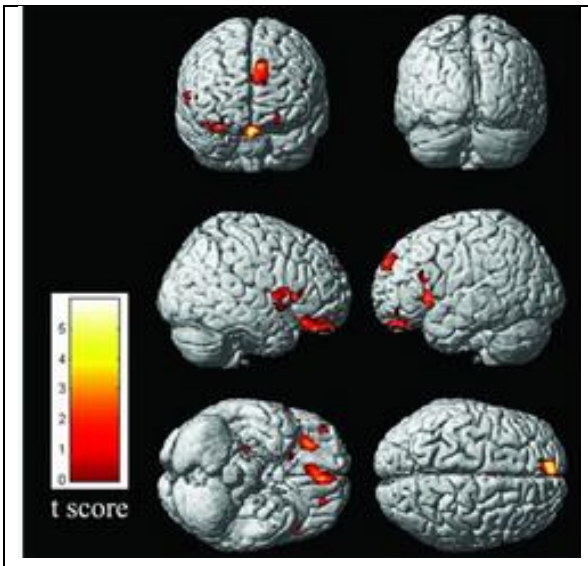


Figure 13 (d'après Carpenter) : illustration de VBM

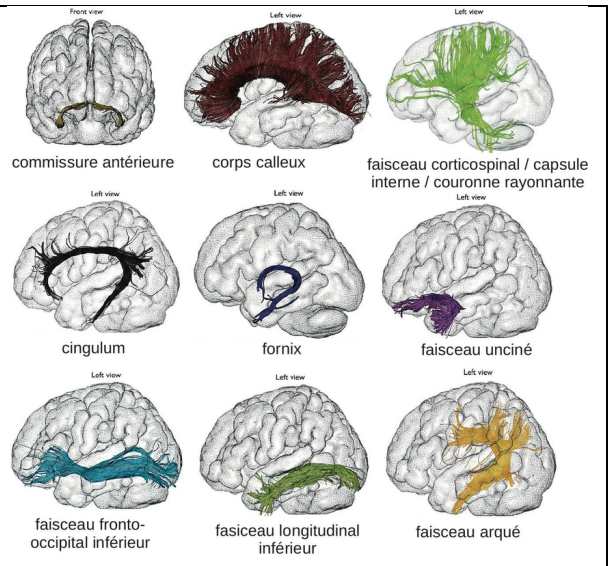


Figure 14 : Principaux faisceaux de la substance blanche obtenus en tractographie en violet : faisceau unciné reliant le lobe préfrontal et temporal interne [adaptée de Catani et De Schotten 2008]

Table 32 : Morphométrie voxel par voxel (VBM) et IRM par tenseur de diffusion

-Etudes d'imagerie structurale (IRM et TDM)

Dans les données de la littérature, on retrouve chez les patients atteints de maladie bipolaire :

- **Un élargissement des ventricules latéraux** : plusieurs méta-analyses confirment l'association entre trouble bipolaire et élargissement des ventricules latéraux, avec notamment un lien entre nombre d'épisodes thymiques et diminution du volume intracérébral total (227). Mais cet élargissement reste un marqueur très aspécifique de multiples troubles neuropsychiatriques.

- **Des hyperdensités de la substance blanche** (hypersignaux IRM en séquence T2) : ils sont localisées en profondeur et dans les régions péri-ventriculaires, mais sont aussi aspécifiques (dilatation et démyélinisation des espaces péri-vasculaires ; artériosclérose ; ischémie, œdème ou altération de la circulation du LCR…) (228). Il n'a cependant pas été démontré d'association entre ces hypersignaux et la dépression unipolaire, sauf chez le sujet âgé, où ils pourraient être liés à d'autres facteurs comme la leucoaraïose (5). Ces anomalies ont aussi été retrouvées chez les apparentés sains de patients bipolaires, ce qui un caractère potentiellement endophénotypique (229).

- Des modification de volume de la substance blanche et de la substance grise : certaines études volumétriques réalisées en IRM n'ont pas retrouvées de modification du volume total cérébral (228). Mais d'autres travaux rapportent une diminution de la substance blanche totale (et du corps calleux), dès le premier épisode (230). Les données concernant une atteinte initiale de la substance grise restent controversées, avec une préservation possible (230) ou non (126).

- Quelles modifications au niveau des structures du système limbique ? (228) (5) (126)

- Les études sont contradictoires sur une **atteinte de l'hippocampe** : certaines sont en faveur d'une préservation morphologique (231) (232), alors que d'autres concluent à une atrophie (233) (234).

- Concernant l'**amygdale**, les données sont encore hétérogènes (228) (5) : son élargissement a été observé dans les troubles bipolaires (231) (232), et pour certains, cette augmentation serait corrélée au nombre d'épisodes maniaques (231). D'autres études ont rapporté en revanche une diminution de volume (235).

- Pour le **cortex préfrontal** : on retrouve une diminution possible du volume de substance grise localisée au niveau du cortex préfrontal gauche, associée à la durée d'évolution des troubles. Une atrophie droite serait plutôt en lien avec le nombre d'épisodes maniaques (236) (237). Les données concernant le volume de la substance blanche au niveau du cortex préfrontal sont plus contradictoires (228).

- Concernant le **cortex cingulaire**, différentes études retrouvent une atrophie dans sa portion subgénuale au niveau des deux hémisphères, et plus spécifiquement chez des patients résistants ou ayant des antécédents familiaux. Cette diminution de densité de la substance grise pourrait constituer un facteur de mauvais pronostic (228).

- Concernant les **noyaux du thalamus**, les études montraient soit un volume identique, soit une augmentation bilatérale par rapport aux sujets sains (228).

- **Autres structures :** d'autres modèles font l'hypothèse d'un rôle potentiel du cervelet dans l'intégration des processus cognitifs et la régulation de l'humeur. Une atrophie du vermis a été inconstamment rapportée chez les patients bipolaires, surtout en cas de nombreuses récurrences maniaques, et plus spécifiquement chez des patients ayant des antécédents familiaux (228).

- Etudes avec Morphométrie voxel par voxel ou VBM

Une méta-analyse compare des études VBM chez des patients atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire et conclut à une réduction de substance grise dans le cingulaire antérieur et l'insula bilatérale dans le trouble bipolaire, avec une diminution de substance grise plus diffuse dans la schizophrénie (238).

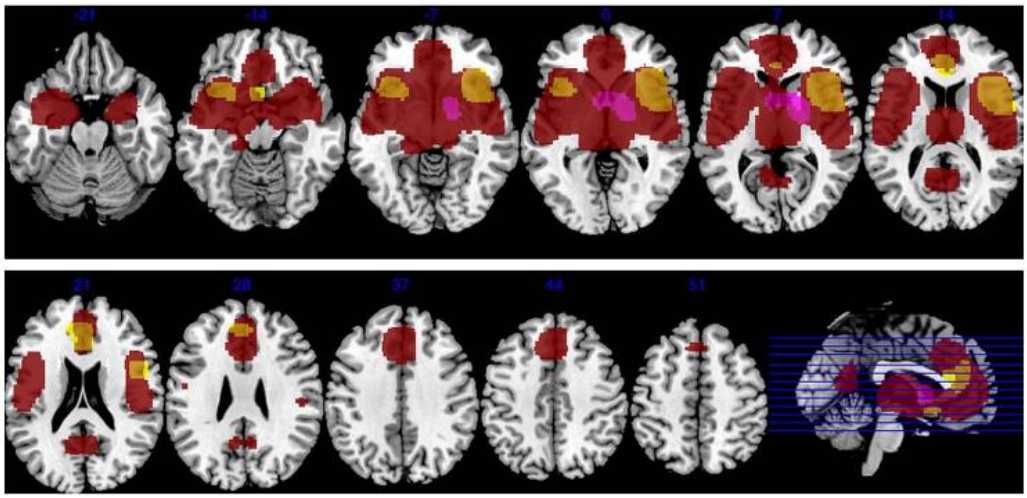


Figure 15 : Régions de modifications de substance grise chez les patients atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire. *Régions de diminution de substance grise chez les patients bipolaires comparés aux témoins (jaune) et de diminution de substance grise chez les schizophrènes comparés aux témoins (rouge) ; nous notons une majoration de substance grise dans les ganglions de la base chez les schizophrènes comparés aux témoins (rose) (d'après Ellison Wright et Bullmore 2010)*

Les réductions de substance grise dans le trouble bipolaire impliqueraient les régions limbiques antérieures, liées aux anomalies du contrôle exécutif et du traitement émotionnel (239).

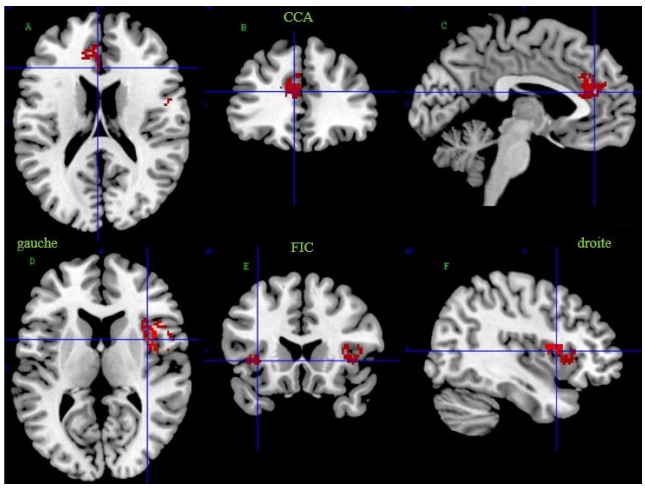


Figure 16 : Sections coronales, axiales et sagittales des diminutions de volume de substance grise dans le cortex cingulaire antérieur (CCA) (A-C) et cortex fronto-insulaire (CFI) (D-F) chez les patients atteints de trouble bipolaire(adapté de Bora et al., 2010).

- Etudes en IRM par tenseur de diffusion (DTI) :

La première étude de tractographie du cerveau chez des patients bipolaires euthymiques a notamment porté sur le faisceau unciné, impliqué dans la régulation émotionnelle fronto-limbique. En comparant un échantillon réduit de participants (16 patients bipolaires et 16 sujets contrôles), on retrouve des modifications de l'anisotropie fractionnelle (AF : reflet de l'intégrité des faisceaux de substance blanche) dans les réseaux limbiques des patients bipolaires (240).

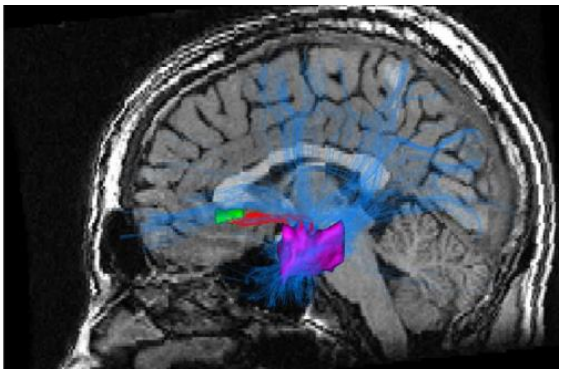


Figure 17 : exemple de tractographie : Reconstruction du faisceau unciné (en rouge) reliant la région amygdalo hippocampique (en mauve) et le gyrus cingulaire subgénual (en vert) chez un sujet présenté sur une coupe parasagitattale. (Adapté de Houenou et al., 2007)

Une étude plus vaste et plus récente conclut aussi à une diminution d'anisotropie fonctionnelle (AF) sur 3 faisceaux : corps calleux, cingulum et faisceau arqué. Les patients avec caractéristiques psychotiques présentaient une altération de la microstructure du corps calleux qui n'était pas retrouvée chez les patients sans caractéristique psychotique, après contrôle du traitement ou d'autres biais (notamment de comorbidités addictives) (241).

Les anomalies de la substance blanche (modifications microstructurales) sont mis en évidence par l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI). Une méta-analyse confirme l'identification de deux profils de diminution d'AF (gyrus para-hippocampique et cortex cingulaire antérieur droit) qui s'inscrivent dans l'hypothèse d'une altération de la connectivité limbique associée au traitement des émotions dans la maladie bipolaire. Des explorations supplémentaires basées sur la tractographie à base de DTI seront nécessaires pour identifier les voies impliquées avec plus de précision (242).

❖ Apport en imagerie fonctionnelle

Les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle qui bénéficient d'une bonne résolution spatiale sont les techniques d'imagerie de médecine nucléaire et l'IRMf. L'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) ne seront pas évoquées, car moins documentées dans la bipolarité.

Tomographie par émission monophotonique (TEMP), ou SPECT (*Single photon emission computed tomography*)	**TEP (Tomographie par émission de Positron)**	**IRM fonctionnelle (IRMf)**
-Technique d'imagerie fonctionnelle basée sur la scintigraphie et sur localisation d'une substance chimique radio-active ; donne des informations sur la perfusion cérébrale. Gamma caméra. Images en 3 dimensions - Moins de contraste et résolution spatiale que TEP. - Moins coûteuse que TEP, plus souvent utilisée en pratique courante.	-Mesure en trois dimensions de l'activité métabolique/ moléculaire du cerveau grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif injectés au préalable. - Meilleur contraste et résolution spatiale que TEP -Plus coûteuse que SPECT, moins souvent utilisée.	-Technique d'imagerie fonctionnelle n'utilisant pas de marqueur radioactif. -Permet une mesure non *invasive in vivo* de l'activité des différentes régions cérébrales. -Détection des changements locaux de flux sanguin (analyse du signal BOLD- superposition du signal et de l'IRM classique). -Bonne résolution spatiale.

Table 33 : SPECT, la TEP et l'IRM fonctionnelle cérébrales.

<u>- Etudes en SPECT (ou TEMP) cérébrales</u>

Les données de la littérature sont souvent contradictoires, et il semble qu'il n'y ait pas en SPECT d'anomalie significative ou reproductive chez les patients diagnostiqués bipolaires (243). Citons une étude comparant (à partir du 99Tc-ECD) 10 patients bipolaires en phase maniaque, 10 patients bipolaires en phase dépressive, 10 patients déprimés unipolaires et 10 contrôles sains (244). Elle retrouve dans les situations bipolaires des hypoperfusions touchant les régions temporales antérieures bilatérales et les régions pariétales gauches (phase dépressive), ou les aires frontales gauches, du cingulaire antérieur gauche et du cortex pariétal (phase maniaque). En phase maniaque, ces hypoperfusions semblent associées à la sévérité des symptômes psychotiques.

<u>- Etudes en TEP :</u>

Les données de la littérature concernant la TEP dans les troubles affectifs s'accordent sur un hypométabolisme frontal (dépressions unipolaire et bipolaire) et un hypermétabolisme diffus en phase maniaque (243). Cet hypermétabolisme concerne le cortex cingulaire dorsal, les régions striatales et le nuccleus accumbens, les régions limbiques des lobes temporaux, associé

à un hypométabolisme préfrontal dorsolatéral (interprété comme diminution de la modulation des structures limbiques).

Les radioligands utilisés dans les études de TEP ont également été utilisés pour les recherches sur les systèmes de neurotransmission de la maladie bipolaire, et apparaissent liés à la présence ou non d'une symptomatologie psychotique. Lors des phases non délirantes, les liaisons potentielles des récepteurs D1 seraient réduites dans le cortex frontal, avec une densité préservée des récepteurs D2 striataux. En présence d'éléments psychotiques, la densité de récepteurs D2 augmenterait dans le noyau caudé. On retrouve aussi une augmentation de la densité du récepteur de la sérotonine dans le thalamus, le cortex cingulaire dorsal, le cortex préfrontal médial et l'insula chez les patients bipolaires déprimés (243).

- Etudes en IRMf

La plupart des études récentes sur les biomarqueurs du trouble bipolaire en imagerie fonctionnelle sont basées sur l'IRMf, en évaluant l'activité cérébrale au cours de différents types de tâches (régulation émotionnelle et diverses fonctions cognitives) en euthymie. Deux méta-analyses reprennent les réusltats en IRMf lors de divers tâches cognitives (reconnaissance des émotions, go/no go, stroop émotionnel) (240) (245), et retrouvent les altérations suivantes :

- hyperactivité du réseau ventro-limbique, des structures temporales (amygdale, gyrus para hippocampique), du noyau caudé, du putamen et du pallidum, du thalamus.

- hypo-activité latéralisée à droite des gyri frontaux inférieur et moyen, du précunéus, du thalamus et du cervelet.

Des tâches cognitives non émotionnelles (attention soutenue, mémoire de travail) ont également été étudiées en IRMf chez des patients euthymiques. Les études retrouvent également une hyperactivité du réseau ventro-limbique avec des performances comportementales préservées, concomitante d'une hypo-activité touchant le gyrus préfrontal inférieur droit, le gyrus lingual et le putamen droit. Ces résultats soulignent la difficulté à évaluer tâches spécifiquement émotionnelles et tâches plus classiquement cognitives (245).

❖ **Neuro-imagerie dans la maladie bipolaire : conclusion**

Les études de neuro-imagerie anatomique et fonctionnelle du trouble bipolaire nous permettent d'observer des modifications par rapport aux sujets indemnes, mais les résultats restent hétérogènes et de portée limitée : faible puissance statistique à partir d'échantillons de petite taille, multiplication des approches techniques, biais de publication, et surtout hétérogénéité de la clinique (type de trouble, comorbidités…) et des influences médicamenteuses. Des études menées à plus grande échelle visent actuellement à préciser les résultats obtenus et à limiter les facteurs de confusion. Enfin, soulignons l'accès difficile à des participants dont la symptomatologie est plus intense, et l'intérêt conjoint d'une approche plus dimensionnelle intégrant par exemple les phénomènes d'anxiété, ou d'impulsivité souvent comorbides du trouble bipolaire.

4.2. Troubles cognitifs et survenue d'une démence chez les sujets âgés bipolaires

4.2.1. Etats des lieux des anomalies cognitives et des études de neuro-imagerie ‘

a. Déclin cognitif

Certains auteurs postulent que les perturbations cognitives des sujets jeunes seraient retrouvées chez les patients diagnostiqués bipolaire plus âgés, dans les mêmes domaines cognitifs, avec d'importantes variabilités interindividuelles. (246) (247). Selon d'autres études, les troubles pourraient cependant être de nature différente et de sévérité plus importante par rapport aux sujets adultes. Quatre études nous semblent ici particulièrement pertinentes :

- **Dhingra et al.** ont réalisé une étude prospective de suivi pendant 5 ans. Le groupe était initialement constitué de 42 patients d'au moins 60 ans, diagnostiqués bipolaires de type 1 et ayant été hospitalisés au décours d'une phase maniaque (âge de début des troubles non connu). Tous avaient au moment de l'inclusion un score MMSE au moins égal à 24. 90% des sujets ont pu être réévalués, avec 72% d'entre eux sans symptômes thymiques et autant sous traitement thymorégulateur. 8 patients sur 25 (soit 32%) ont présenté une baisse du score au MMSE inférieure à 24, suggérant l'émergence d'un trouble cognitif significatif sur le plan clinique. Les taux de mortalité étaient plus élevés dans ce groupe par rapport aux normes de population

générale, mais plusieurs facteurs limitent la portée de ces résultats (absence de groupe témoin ou de patients dépressifs unipolaires, comorbidités somatiques peu tracées) (80).

- **Gildengers et al,** (2004) ont étudié le fonctionnement cognitif de patients euthymiques ayant des antécédents de trouble bipolaire 1 ou 2, âgés de 60 ans et plus à l'aide du MMSE et d'une échelle d'évaluation de la démence (MATTIS), ainsi qu'un test des fonctions exécutives. En comparaison avec des participants témoins, et dans la moitié des cas environ, les patients bipolaires ont présenté des performances diminuées au MMSE et à l'échelle d'évaluation de la démence. Ces résultats sont en faveur d'un déclin plus important chez les patients âgés bipolaires euthymiques, sans atteindre un stade de démence (248). Notons cependant différentes limites à l'étude : petite taille de l'échantillon, mesure uniquement globale du fonctionnement cognitif (et absence de caractérisation plus fine) ; multiples facteurs de confusion possibles (âge d'apparition des troubles, nombre de rechutes, comorbidités médicales, traitements…).

- **Borg et al (2009) :** la comparaison de groupes de patients bipolaires non déments, bipolaires avec codiagnostic de démence (type non spécifié) et témoins montre une altération chez le groupe bipolaire, associant troubles de la mémoire antérograde, troubles exécutifs et de la cognition sociale. Les sujets bipolaires déments présentaient des anomalies cognitives et de la cognition sociale plus importants encore (272).

- **Cholet et al. (2014)** : Les auteurs ont utilisé une échelle exécutive initialement dédiée aux patients souffrant de schizophrénie (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia ou BACS) et ont comparé patients âgés souffrant de schizophrénie ou de troubles bipolaires, hors phase aiguë (197). Les résultats de cette étude retrouvent des différences concernant les profils cognitifs des patients âgés souffrant de schizophrénie et de bipolarité sur un plan plus quantitatif que qualitatif. L'étude n'incluait pas de groupe contrôle sain, mais les auteurs ont pu conclure à un profil cognitif des patients âgés atteints de bipolarité intermédiaire entre les profils sains et les patients atteints de schizophrénie, y compris après ajustement selon l'âge, confirmant de plus la possibilité d'utiliser l'échelle BACS auprès de patients non schizophrènes. Les patients ont aussi retrouvé une association entre qualité de vie, retentissement fonctionnel et détérioration cognitive (197).

b. Comorbidité neurologique chez les patients âgés bipolaires

Nous avons vu qu'il existe des perturbations cognitives, qui ne sont pas nécessairement synonyme de démence. La question à se poser est alors la suivante : la maladie bipolaire est-elle associée à plus de comorbidités neurologiques ? De manière générale, le taux de patients bipolaires âgés de 60 ans et plus présentant une démence varie énormément selon les études, de 4,5 % (96) à 19 % (110).

Plusieurs études prospectives mettent en lumière un risque accru de démence chez les sujets souffrant de troubles de l'humeur par rapport à des sujets atteints d'un autre trouble psychiatrique ou d'une autre pathologie chronique (arthrose ou diabète) (107). Ces résultats confirment ainsi l'hypothèse d'une prévalence plus importante des maladies neurologiques, dont les démences neurodégénératives et liées à des lésions cérébro-vasculaires chez des patients diagnostiqués bipolaires (75) (108). Une méta-analyse récente reprend l'hypothèse d'un antécédent de trouble bipolaire comme facteur de risque de démence chez les sujets âgés. A partir de 6 études incluant 3026 personnes ayant des antécédents de trouble bipolaire (et 191029 contrôles), les auteurs confirment l'augmentation significative du risque de démence en cas d'antécédent de bipolarité (rapport de cotes combiné = 2,36 IC95% (1,36-4,09), z = 3,07, p <0,001). La maladie bipolaire constitue donc un facteur de risque clairement identifié de survenue d'une démence chez les personnes âgées (249). Les mécanismes suspectés à l'origine de ces altérations cognitives seront abordés par la suite.

c. Neuro-imagerie chez le sujet âgé

Il existe peu d'études d'imagerie cérébrale spécifiques au sujet âgé. Les données d'imagerie fonctionnelle, les anomalies mises en évidence des troubles de la connectivité, dans les interactions inter-hémisphériques et cortico-sous-corticales chez l'adulte, sont encore à préciser chez le sujet âgé. Les principales anomalies retrouvées en imagerie morphologique chez le sujet âgé sont les suivantes : élargissement aspécifique des ventricules latéraux, hypersignaux T2 de la substance blanche, notamment en région péri-ventriculaire (également aspécifiques), atrophies localisées au niveau du cortex préfrontal, atteintes du cortex cingulaire antérieur (notamment dans les formes familiales ou résistantes).

Pour l'amygdale, nous avons vu que les résultats de la littérature sont contradictoires. Cependant, il pourrait exister une corrélation entre l'augmentation de volume de l'amygdale et l'âge (228).

Nous avons aussi vu qu'une atrophie hippocampique était inconstamment retrouvée chez les patients diagnostiqués bipolaires, associée à l'âge. Chez des patients bipolaires non spécifiquement âgés, on observe un changement de densité de la matière grise en IRM structurale touchant l'hippocampe, le gyrus fusiforme et le cervelet de manière significativement plus marquée. Le degré d'atrophie apparaît corrélé au nombre d'épisodes thymiques et à l'intensité des perturbations du bilan neuropsychologique (nous reviendrons plus loin sur la possibilité d'une préservation chez les patients traités par lithium). Cette atrophie de l'hippocampe a pu être interprétée comme liée à l'effet neurotoxique d'une sécrétion excessive du cortisol dans les structures du système limbique à chaque épisode thymique (234).

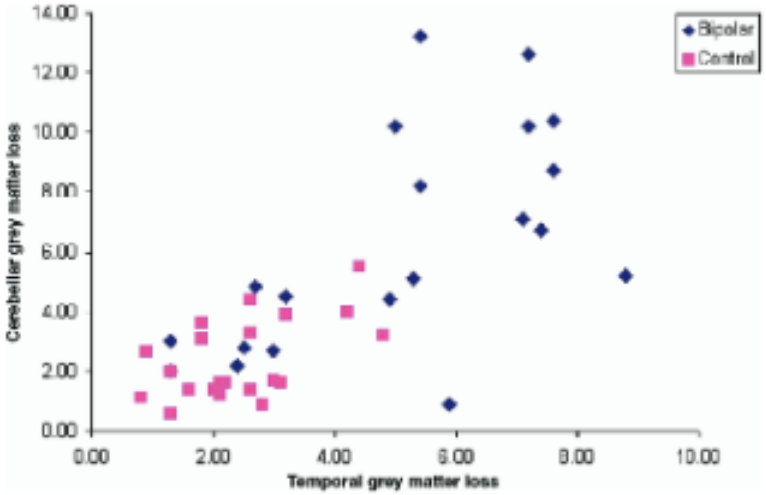


Figure 18 : La séparation obtenue entre les sujets bipolaires et les sujets témoins est tracée sur un graphique de la perte de matière grise temporale par rapport à la perte de matière grise cérébelleuse. (d'après Moorhead et al.)

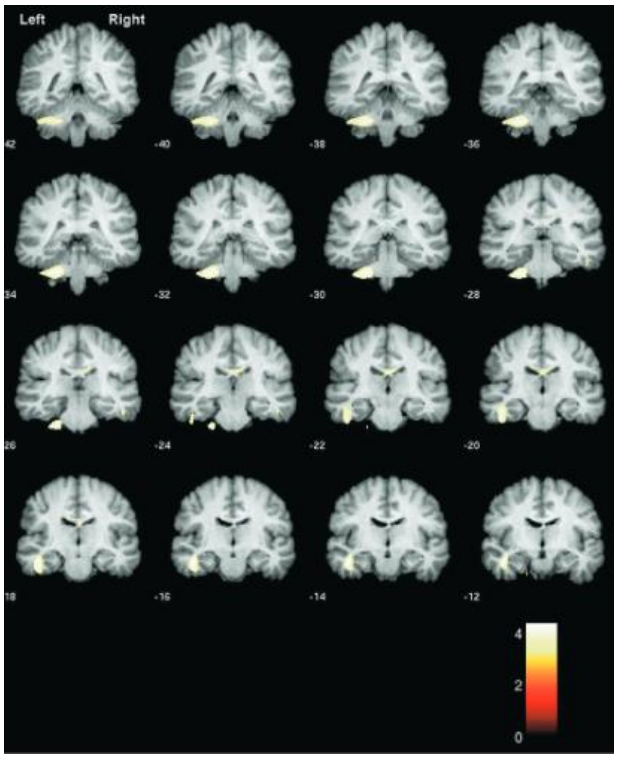


Figure 19 : les régions de perte de matière grise sont plus importantes chez les sujets bipolaires par rapport aux sujets témoins. Le dégradé de couleur représente la valeur de la statistique T. D'après Moorhead et al (2007)

4.2.2. Preuve d'un vieillissement biologique accéléré

Le vieillissement physiologique est caractérisé par divers marqueurs biologiques, qui correspondent à des fonctions particulièrement touchées avec l'avancée en âge : glycation des protéines et insulino-résistance, marqueurs d'inflammation, mécanismes hormonaux, lipides et acides gras, oxydation, modification des concentrations en vitamines et minéraux… Nous ne détaillerons pas tous ces marqueurs dans la maladie bipolaire, mais reviendrons sur quelques preuves d'un vieillissement biologique accéléré chez le sujet âgé avec trouble bipolaire. Deux études très récentes publiées en 2008 apportent d'autres preuves d'un vieillissement biologique chez les patients atteints de trouble bipolaire :

Dans une première étude, le dosage plasmatique de GDF-15 (facteur de différenciation de croissance, biomarqueur du risque cardiovasculaire et du vieillissement) auprès de patients bipolaires (euthymiques ou maniaques) et de témoins, montre des taux plasmatiques significativement plus élevés chez les patients bipolaires, corrélés à l'âge et à la durée d'évolution de la maladie, soutenant l'hypothèse d'une maladie bipolaire associée à un vieillissement accéléré (250).

Une autre série d'études récentes (251) (252) apporte un nouvel éclairage fondamental sur le vieillissement biologique accéléré chez les patients avec trouble bipolaire et leurs apparentés, basée sur l'évaluation de la longueur des télomères (extrémités des chromosomes constituant des marqueurs d'âge biologique, les télomères raccourcis représentant des cellules plus anciennes). En comparant patients atteints de trouble bipolaire, parents au premier degré et témoins, les auteurs retrouvent un raccourcissement des télomères chez les apparentés et chez les patients, confirmant ainsi un vieillissement accéléré chez les sujets malades et chez les apparentés. La longueur télomérique pourrait alors constituer un marqueur de risque familial de trouble bipolaire. Cette hypothèse est soutenue par l'exploration en imagerie structurale des structures cérébrales, en particulier de l'hippocampe. Les auteurs ont découvert que des télomères plus courts semblent associés à une plus grande atrophie hippocampique, ce qui pourrait augmenter le risque de bipolarité. Lors d'une tâche de reconnaissance des émotions faciales en IRMf, l'évaluation des mêmes patients permet de définir un risque polygénique associé à la longueur des télomères, en lien avec les performances de reconnaissance émotionnelle.

4.3. Démence et bipolarité : quels liens ?

Les liens entre maladie bipolaire et démence ne sont pas clairs. Dans cette partie, nous allons tenter de donner un éclairage sur les hypothèses de majoration du déclin cognitif dans la maladie bipolaire. Nous discuterons des liens et des situations d'errance diagnostique entre certaines maladies neurologiques et maladie bipolaire chez le sujet âgé.

4.3.1. Modèle multifactoriel de majoration des troubles cognitifs

La plupart des études sont en faveur d'un déficit cognitif plus important et d'un risque accru de survenue de démence chez les patients âgés atteints de bipolarité. Des nombreuses études basées sur des évaluations neuropsychologiques, de neuro-imagerie, et des marqueurs biologiques vont également dans ce sens. Quelles sont les hypothèses sur la survenue de cette « involution cognitive » dans la bipolarité ? Nous proposerons un modèle multifactoriel des mécanismes supposés impliqués, comprenant notamment : le rôle des modifications inhérentes à la maladie et à son évolution sur la cognition, le rôle de certains traitements, l'influence des comorbidités.

4.3.1.1. Modification inhérentes à la maladie bipolaire et à son évolution

a. Anomalies neurobiologiques inhérentes à la maladie bipolaire

Les aspects neurobiologiques de la bipolarité sont divers, et nous ne retiendrons que les résultats les plus établis, parmi lesquels les ions calciques, de nombreux neurotransmetteurs, les protéines impliquées dans la transduction cellulaire, les mécanismes immuno-inflammatoires et neuro-hormonaux.

Les ions calciques ont un rôle important dans la régulation et la synthèse de neurotransmetteurs et la neuroplasticité à long terme. Des études montent une élévation du calcium intracellulaire dans les plaquettes ou des lymphocytes dans la maladie bipolaire (253).

Des modifications de synthèse de neurotransmetteurs peuvent avoir un retentissement cognitif, et sont résumées dans le tableau suivant :

Neurotrans-metteur (NT)	Rôle du NT sur le système émotionnel et cognitif (au sein des différents circuits cortico-sous-corticaux)	Dans le TB
Sérotonine	Système sérotoninergique : impliqué dans les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété, joue également un rôle dans le contrôle moteur.	Diminution dans la dépression
Dopamine	Système dopaminergique : intervient pour renforcer les actions habituellement bénéfiques, la sensation de plaisir, active le système de récompense/renforcement. A aussi un rôle au niveau de la mémoire de travail, de la planification et de la mémoire procédurale.	Diminution dans la dépression Augmentation dans la manie.
Noradrénaline	Système noradrénergique : rôle dans l'excitation, les émotions, le sommeil ; dans l'attention sélective, la vigilance, la mémoire de travail et l'apprentissage.	Diminution dans la dépression Augmentation dans la manie
Acétylcholine	Système cholinergique : éveil, mémoire, apprentissage …	Augmentation dans dépression et la manie

Table 34: neurotransmetteurs et implication au niveau cognitifs dans le TB (trouble bipolaire)

Il y aurait au niveau plasmatique une diminution du neuromédiateur inhibiteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans la maladie bipolaire. Or, le GABA participe au contrôle de la propagation du signal nerveux en jouant un rôle d'inhibiteur (en réduisant le risque d' « excitation » cellulaire et de transmission de l'information sous forme de potentiels d'action).

Il semble également exister des modifications dans le système de transduction cellulaire. On suspecte notamment une augmentation des protéines G, activatrices d'un récepteur de surface cellulaire, et ayant un effet intra-cellulaire modulé (inhibiteur ou excitateur). De même, il y

aurait une augmentation de la protéine intracellulaire kinase C, impliquée dans la régulation de la plasticité synaptique.

Les mécanismes immuno-inflammatoires sont de plus en plus mis en avant dans la maladie bipolaire, au même titre que dans la schizophrénie ou dans la MA, comme facteurs causaux d'un vieillissement accéléré. La physiopathologie implique certainement des perturbations des rythmes circadiens, des mécanismes immuno-inflammatoires dans les phases aiguës et une neurotoxicité progressive d'origine multifactorielle. De nombreuses études mettent en évidence des taux élevés de cytokines circulantes (en particulier l'interleukine 6 et la protéine C réactive) au cours des épisodes aigus, dépressifs comme maniaques. Il existe également des arguments en faveur de la persistance de ces anomalies en intercritique (254).

Une augmentation de l'activité de l'axe hypotalamo-hypophyso-surrénalien a été observée dans les phases thymiques de la maladie bipolaire, comme dans d'autres stiuations cliniques (par exemple dans l'anxiété). Le cerveau stimule alors la sécrétion de CRH (*corticotropin-releasing hormone*) par l'hypothalamus, puis la libération de l'ACTH (*adeno-cortico-trophic hormone*) par l'hypophyse, stimulant en cascade la sécrétion surrénalienne de glucocorticoïdes (253). Le cortisol, principal glucocorticoïde, est très liposoluble et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique pour rejoindre ses récepteurs au niveau de diverses régions du cerveau, dont le cortex préfrontal et l'hippocampe. Cette neurotoxicité jouerait notamment un rôle sur la mémoire à long terme.

Chaque épisode thymique de la maladie bipolaire participerait ainsi à augmenter le « stress oxydatif » à l'origine d'une dégradation sur l'ADN et d'une diminution de transcription de facteurs neurotrophiques tel que le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), qui participe à la maturation et à la survie des cellules nerveuses. Des épisodes répétés aboutiraient à une altération neuronale, en association avec des anomalies cognitives, et l'évolution intercritique pourrait également participer au stress oxydatif. Ainsi, le déficit cognitif que l'on pourrait qualifier de « global » semble se majorer lors de l'évolution de la maladie.

b. Impact cognitif selon les caractéristiques du trouble de l'humeur

Nous avons vu que les études sur le fonctionnement cognitif dans la bipolarité de l'adulte et du sujet âgé confirment l'existence d'un déclin cognitif. Cependant, dans cette maladie, il semble exister une multitude de facteurs de confusion à prendre en compte dans les caractéristiques et

l'histoire longitudinale du trouble (âge de début, polarité du trouble, nombre d'épisodes et d'hospitalisations, existence ou non de symptômes psychotiques ou de cycles rapides, qualité de la rémission en intercritique, niveau de sévérité du handicap, comorbidités somatiques ou psychiatriques ; traitements et leur observance, qualité du fonctionnement social…).

- Rôle joué par la récurrence des épisodes thymiques

L'existence d'un lien entre épisodes dépressifs et démence a été prouvée par diverses études et les épisodes dépressifs pour la population générale sont associés au risque de développer une MA, surtout en cas de résistance au traitement antidépresseur (255). Cependant, la nature exacte de ce lien est parfois discutée, entre dépression comme facteur de risque de démence, dépression prodromale, ou simple comorbidité.

Dans une large étude de cas comprenant toutes les hospitalisations pour trouble affectif unipolaire ou bipolaire au Danemark entre 1970 et 1999, le risque d'évolution démentielle du trouble bipolaire est corrélé au nombre de décompensations thymiques justifiant une hospitalisation. Au total, 18 726 patients présentant un trouble dépressif et 4248 patients souffrant d'un trouble bipolaire ont été inclus dans l'étude. L'étude semble montrer un risque significativement plus important chez les patients présentant un trouble unipolaire dépressif que dans la population bipolaire : le taux de démence a augmenté en moyenne de 13% avec chaque épisode menant à l'admission pour les patients souffrant de trouble dépressif contre 6% avec chaque épisode menant à l'admission pour les patients bipolaires, après contrôle de l'influence de l'âge et du sexe (256).

Les autres études que nous avons retrouvées sont plutôt en faveur de l'hypothèse inverse. Une étude menée en 2012 auprès de participants de sujets de plus de 65 ans et présentant un trouble bipolaire, un trouble dépressif récurrent (hors phase aiguë) ou témoins, propose une évaluation cognitive plus poussée. Les sujets avec trouble bipolaire et trouble dépressif récurrent présentaient des altérations dans divers domaines cognitifs par rapport aux témoins, principalement dans la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives, mais avec une atteinte plus sévère chez les sujets âgés bipolaires (257). Ces résultats vont dans le sens d'un risque de comorbidité neurologique plus important chez les sujets âgés bipolaires par rapport aux sujets âgés avec un trouble de l'humeur unipolaire (36% contre 8%) (75). Une revue récente de la littérature s'est intéressée à la prévalence des troubles cognitifs auprès de patients souffrant de maladie bipolaires, quel que soit leur âge. L'hypothèse d'une détérioration

cognitive apparait liée au nombre d'épisodes maniaques plus qu'au nombre d'épisodes dépressifs. Les troubles de type 1 semblent ainsi associés à un pronostic plus péjoratif sur le plan cognitif que les troubles bipolaires de type 2, surtout en cas de nombreuses récurrences maniaques (258). Mais la portée de cette revue reste limitée devant de faibles échantillons de participants, et une importante hétérogénéité des évaluations cognitives. Toujours en faveur d'une neurotoxicité cumulée des crises, surtout en phase d'excitation de l'humeur, une corrélation a pu être mise en évidence entre maladies bipolaire ou unipolaire et une atrophie hippocampique (surtout pour les patients présentant des phases maniaques plus fréquentes) (259).

Pour résumer, la plupart des données de la littérature sont en faveur d'un déclin cognitif majoré chez les patients diagnostiqués bipolaires par rapport aux patients avec trouble unipolaire (même si les données sont parfois hétérogènes). Les phases maniaques semblent avoir un rôle plus délétère sur la cognition par rapport aux phases dépressives, avec un risque de trouble cognitif plus important en cas de trouble bipolaire de type 1 par rapport au type 2.

- Durée d'évolution du trouble :

Les données de la littérature vont dans le sens d'un pronostic cognitif plus défavorable en cas de longue durée d'évolution des troubles. L'étude précédemment citée de Cullen et al. (258) montre une prévalence des troubles cognitifs plus importante dans les populations bipolaires euthymiques dont la durée d'évolution était plus longue. Une autre étude s'est intéressée aux patients souffrant de trouble bipolaire de type 1, âgés de plus de 60 ans, pour un âge de diagnostic avant 40 ans ; en phase intercritique, les patients présentaient des altérations cognitives ; dans un modèle de régression multiple, les auteurs retrouvent des anomalies cognitives chez les patients diagnostiqués bipolaire de manière plus précoce, à l'âge adulte, avec un rôle de l'âge du premier épisode affectif, épisodes affectifs en eux-mêmes, et des comorbidités médicales (255).

- Caractéristiques psychotiques des épisodes :

Les données de la littérature vont globalement dans le sens d'une aggravation des fonctions cognitives en lien avec les symptômes psychotiques, même si les résultats sont parfois hétérogènes (258). L'étude de Simonen publiée en 2009 a comparé les performances de patients stabilisés souffrant de trouble bipolaire (N=136, avec ou sans symptômes psychotiques), de

trouble schizoaffectif (N=27) et de trouble schizophrénique (N=102), ainsi que des participants témoins (N=280). Les patients sans signe psychotique ne montraient qu'un ralentissement psychomoteur, les patients avec manifestations psychotiques présentaient des troubles cognitifs dans plusieurs domaines, les moins bonnes performances étaient retrouvées pour la schizophrénie, puis pour le trouble schizo-affectif. Mais cette étude reposait sur une population non spécifiquement âgée, avec une prise en compte insuffisante des biais médicamenteux (260). Rappelons enfin une étude neuro-anatomique précédemment citée, qui retrouvait une altération de la microstructure du corps calleux chez les patients bipolaires avec manifestations psychotiques, mais pas chez les patients non délirants (253).

- Distinction entre troubles cognitifs dans les formes débutant à l'âge adulte et LOBD ?

Sur ce sujet, les données de la littérature apparaissent encore contradictoires, du moins à première vue. Mais le faible nombre d'études portant spécifiquement sur ce point, et l'hétérogénéité des approches méthodologiques nous imposent une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

La plupart des auteurs avancent que les formes à début précoce seraient associées à plus de troubles cognitifs. Cependant, d'autres rapportent que les troubles bipolaires d'âge de début « très tardif », après 60 ans, seraient liés à plus de pathologies neurologiques (notamment cérébro-vasculaires), à des facteurs iatrogènes, des anomalies structurelles identifiées en imagerie cérébrales et des perturbations des fonctions cognitives (21) (261) (89) (262).

Ces deux hypothèses ne sont pas nécessairement contradictoires, et pourraient reposer sur une neurotoxicité de l'évolution de la maladie et sur le risque de comorbidités plus tardives, avec risques d'épisodes thymiques secondaires à une étiologie (au moins partiellement) organique.

4.3.1.2. Impact médicamenteux

Nous avons vu dans la partie II les principaux traitements utilisés chez le sujet âgé diagnostiqué bipolaire, leurs modalités de prescriptions, leurs indications, les effets indésirables et les risques associés à leur usage. Dans cette population, il est nécessaire d'argumenter le choix d'un traitement prescrit, de limiter les coprescriptions et la iatrogénie.

a. Les thymorégulateurs peuvent-ils être neurotoxiques pour la cognition ?

Nous avons vu dans la partie II les différents effets indésirables des thymorégulateurs. Ces traitements pourraient jouer un rôle non négligeable sur la cognition, dans un sens positif (neuroprotection) pour certains, comme dans un sens négatif (neurotoxique) pour d'autres. L'usage mal maitrisé d'un traitement, même neuroprotecteur, et la polymédication chez le sujet âgé peuvent aussi être associés à un risque accru de troubles cognitifs.

L'amélioration des connaissances sur les traitements constitue un axe de travail primordial pour les années à venir. A notre sens, le choix pharmacologique devra se faire en fonction des troubles, mais aussi en fonction du profil cognitif du patient, d'autant plus chez le sujet âgé. Nous parlerons ici des possibles effets délétères cognitifs des traitements, les effets de neuroprotection seront traités ultérieurement (partie « pharmacologie et neuroprotection »).

Le rôle neurocognitif des thymorégulateurs est très variable selon le type d'étude, la méthodologie, ou encore selon la population étudiée. Il faut garder à l'esprit que ce ne sont pas les seuls traitements prescrits, et qu'il est souvent difficile d'étudier leur impact isolé, surtout au sein d'une population âgée, ce qui justifie que la plupart des études sont menées chez l'adulte. Nous manquons d'études longitudinales. La revue de la littérature de Dias et al. de 2012 a examiné les études publiées entre 1980 et 2011 évaluant les conséquences de plusieurs psychotropes sur la fonction neurocognitive des patients atteints de trouble bipolaire. Malgré les faiblesses méthodologiques des anciennes études et l'insuffisance de la recherche sur les nouveaux agents, certains résultats ont pu se dégager (263). Nous utiliserons les résultats de cette revue et quelques autres études pour revenir sur les principaux effets indésirables cognitifs de certains traitements.

- **Lithium :**

Si sa fonction thymorégulatrice est bien connue et prouvée, son rôle sur la cognition a été l'objet de plus controverses. Nous avons vu que le lithium présente un certain nombre d'effets indésirables, et que des syndromes confusionnels causés par ce traitement sont possibles.

D'après la revue de Dias, le lithium semble avoir des effets négatifs modérés sur la vitesse psychomotrice et la mémoire verbale (263).

La méta-analyse de Wingo et al. publiée en 2009 a cherché à évaluer si la consommation de lithium était bien associée à des troubles cognitifs. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants: a) comparaison de la performance cognitive entre les sujets prenant du lithium et les sujets comparables ne prenant ce traitement ; b) même diagnostic de trouble bipolaire en phase d'euthymie ou remis ou des volontaires sains ; c) groupes du même âge et du même sexe ; d) intelligence, éducation ou profession similaire; e) distribution similaire d'autres psychotropes concurrents ; f) capacités cognitives évaluées à l'aide de mesures basées sur la performance. Au total, 12 études (sur 586 examinées) ont été conservées, impliquant 539 sujets, dont 276 sujets traités au lithium et 263 sujets similaires ou identiques, sans lithium. Le lithium a été pris pendant une durée moyenne de 3,9 ans chez les patients atteints de trouble affectif et de 2,5 semaines chez des volontaires sains, ce qui a donné une concentration sérique minimale moyenne quotidienne de 0,80 mEq/L. Dans l'ensemble, le traitement au lithium était associé à une altération légère mais significative de la mémoire de travail et de la créativité, mais la mémoire à long terme, l'attention, la fonction exécutive, la vitesse de traitement et la performance psychomotrice n'étaient pas été affectées de manière significative. Cette étude conclut que le traitement au lithium semble avoir peu d'effets négatifs sur la cognition, qui restent mineurs (264). Le lithium est aujourd'hui plus associé à un rôle de neuroprotection, en dehors des cas de surdosage ou de très mauvaise tolérance. Nous reviendrons sur cette notion.

- **Anticonvulsivants**

D'après la revue de Dias et al., valproate et carbamazépine sont associés à des effets neurocognitifs mineurs (troubles attentionnels et mnésiques modérés, avec des résultats généralement non significatifs), avec une moins bonne tolérance neurologique de la carbamazépine. La lamotrigine ne semble quasiment pas occasionner de troubles cognitifs, peut-être du fait de son mécanisme d'action qui reste mal connu (263).

- **Anti-psychotiques**

Les patients sous antipsychotiques présentent de moins bonnes performances cognitives que les patients sans, dans tous les domaines, et quelle que soit la génération de traitement utilisée. Mais les neuroleptiques étaient souvent prescrits en interaction avec d'autres traitements, ce qui rendait l'interprétation des résultats difficiles (263). De plus, l'existence de symptômes psychotiques est, en elle-même, fortement suspectée de majorer les anomalies cognitives.

Chez les patients atteints de bipolarité chez lequel on suspecte une comorbidité neurodégénérative, il convient d'adopter une grande prudence avant de prescrire des antipsychotiques. D'après un communiqué de 2004 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) relative à la sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence, des essais cliniques ont montré dans cette population une augmentation du risque de survenue d'AVC pour la rispéridone et pour l'olanzapine comparativement aux groupes placebo (risque d'AVC si démence associée : olanzapine : 1,3 % - placebo: 0,4 % / rispéridone : : 4% - placebo: 2 %). L'utilisation de ces traitements est déconseillée chez les patients âgés atteints de démence et souffrant de troubles psychotiques et/ou du comportement. Le rapport bénéfice/risque doit être sérieusement évalué (265).

b. Antidépresseurs

La revue de Dias ne permet pas de conclure sur cette question, surtout devant l'hétérogénéité des antidépresseurs prescrits et la polymédication (263). Nous avons vu que ces médicaments sont associés à un pronostic plus péjoratif chez le sujet âgé avec trouble bipolaire (surtout pour le type 1), et à une augmentation des hospitalisations. En effet, ils sont largement suspectés d'entraîner plus de phase maniaques ou mixtes, et donc de majorer le stress oxydatif et la neurotoxicité (113), surtout en cas de prescription en monothérapie, ou devant le choix d'une molécule pourvoyeuse d'une plus grande irritabilité tel que la fluoxétine par exemple.

c. Benzodiazépines et apparentés

Sur le plan cognitif, le rôle délétère des benzodiazépines sur la mémoire en population générale est bien documenté, surtout en cas de consommation prolongée (avec un risque d'amnésie antérograde). Ce risque est plus important lorsqu'il existe un déclin cognitif préexistant. L'utilisation de benzodiazépines (et apparentés) était suspectée depuis longtemps de majorer le risque de démence. L'étude de cohorte prospective PAQUID a exploré l'association entre consommation de benzodiazépines et survenue d'une démence chez les sujets de plus de 65 ans. La cohorte était composée de 3000 sujets français, de 78 ans en moyenne et suivis pendant 15 ans. Les résultats de l'analyse croisée sur cette population montrent que les sujets consommant des benzodiazépines, pendant ce suivi, présentent environ 50% plus de risque de développer une démence comparés à ceux qui n'en ont jamais consommé (115).

Les résultats cette étude montrent une association entre dose cumulée plus importante et durée plus longue d'utilisation des benzodiazépines et survenue d'un trouble neurocognitif sévère. Ces résultats se maintiennent après avoir contrôlé l'influence de possibles facteurs de confusion (notamment comorbidités cardiovasculaires et psychiatriques).

Cependant, les mécanismes biologiques qui relieraient benzodiazépines et vieillissement cérébral accéléré ne sont pas totalement élucidés. Le rôle de l'anxiété et des troubles du sommeil ou émotionnels, symptômes moteurs de ces prescriptions, est également suspecté d'être associés à un risque accru de démence, et on peut se questionner sur le rapport bénéfice/risque du traitement. Cependant, une des études citée apportait un argument supplémentaire pour un rôle cognitif délétère des benzodiazépines, en montrant que l'arrêt de leur utilisation pouvait réduire le risque de survenue d'un trouble neurocognitif sévère. Les données de la littérature existantes suggèrent donc que limiter l'utilisation des benzodiazépines et apparentés sur le long terme, notamment chez les personnes âgées limiterait le risque de survenue de trouble neurocognitifs (266).

c. Polymédication

Dans la revue de Dias, les patients recevant une polymédication par antipsychotique, un autre régulateur de l'humeur et une benzodiazépine avaient de moins bonnes performances en fluence sémantique, en apprentissage verbal, et en reconnaissance faciale que les patients recevant une seule médication (263). Tout traitement anticholinergique et apparenté aux benzodiazépines a des effets néfastes sur la cognition et la mémoire. La réversibilité des troubles cognitifs liés aux traitements n'est pas connue.

d. Stimulation cérébrale

Des troubles cognitifs surviennent généralement en post-sismothérapie, avec un risque accru de confusion chez le sujet âgé. Le risque sur le long terme apparaît modéré (118).

Il ne semble pas y exister de dysfonction cognitive en lien avec la rTMS.

4.3.1.3. Rôle des comorbidités

a. Comorbidités somatiques

Nous avons vu que la maladie bipolaire est associée à un risque accru de facteurs de risque cardio-vasculaire, de maladies métaboliques et de troubles endocriniens. Nous avions cité l'étude de Almeida et al. publiée en 2018, qui montrait que les patients bipolaires avaient plus de troubles somatiques que les sujets indemnes (96). Chez le sujet âgé de manière générale, les maladies cardio-vasculaires, ou encore l'insulino-résistance sont des facteurs de risque connus de troubles cognitifs et des démences, notamment une MA.

b. Comorbidités psychiatriques et addictives

L'impact isolé des comorbidités psychiatriques sur la cognition dans le trouble bipolaire n'est pas bien connu. Il est difficile à évaluer, surtout chez le sujet âgé. Les troubles anxieux sont associés à une sévérité du trouble bipolaire, et pourraient à ce titre être impliqués dans le dysfonctionnement cognitif. Sur un plan purement biologique, ils sont notamment à l'origine d'une majoration de la sécrétion de cortisol. Une étude de 2018 a en revanche mis en évidence une association significative entre les troubles anxieux (comorbidité fréquente du trouble bipolaire) et la MA et les DV (267). Une étude de 2017 prouve également que les troubles du sommeil constituent un facteur de risque de démence (268).

Il existe une forte prévalence des consommations de toxiques dans le trouble de l'humeur bipolaire, mais quelle est leur part de responsabilité dans les troubles cognitifs observés dans cette pathologie ? Chang et al., dans une étude de 2012, a voulu éclaircir la question des conséquences de l'éthylisme chronique sur la fonction cognitive des patients avec trouble bipolaire, à partir de 4 groupes de patients hommes (trouble bipolaire de type 1 ou de type 2, avec ou sans comorbidité alcoolique (abus et ou dépendance)). La dépendance alcoolique affecte les performances cognitives des patients diagnostiqués bipolaire de type 1, plus sévèrement que pour le type 2 ; nous soulignons qu'il existe plusieurs limites méthodologiques à cette étude, dont une caractérisation insuffisante de la comorbidité alcoolique (269).

Les consommations d'autres toxiques autres ont été moins étudiées chez les sujets âgés, mais peuvent jouer un rôle dans les altérations cognitives chez les patients bipolaires.

En conclusion, rappelons que d'autres variables (sociodémographiques, facteurs environnementaux, hygiène de vie) sont rarement pris en compte dans la majorité des travaux. Un schéma récapitulatif de ce modèle multifactoriel est proposé à la fin de cette partie.

4.3.2. Déclin cognitif et bipolarité : questions à se poser et situations d'errance diagnostique

4.3.2.1. Quatre grandes questions à se poser

Une démence peut être évoquée devant des manifestations cliniques atypiques chez un sujet diagnostiqué bipolaire à l'âge adulte ou dans une LOBD. Mais le terme de « démence » reste très vague, et peut s'apparenter à une multitude d'entités distinctes. Selon nous, il existe 4 questions à se poser :

a. Peut-il s'agir d'un syndrome confusionnel, ou d'un épisode thymique secondaire d'une cause organique ?

b. Peut-il s'agir d'une comorbidité du trouble de l'humeur sous la forme d'une démence « connue des neurologues » (principalement DCL, DLFT, DCL ou DV) ?

c. Peut-il s'agir d'une évolution neuro-dégénérative propre au trouble bipolaire ?

d. Peut-il s'agir d'une forme pseudo-démentielle de trouble de l'humeur ?

a. Syndrome confusionnel et épisode thymique aigu secondaire ?

- ***Syndrome confusionnel*** **:** il convient de l'exclure en priorité (particulièrement dans des cas d'agitation, ou de forme pseudo-mixte). Nous ne reviendrons pas sur le détail de la clinique et de la prise en charge du syndrome confusionnel, qui est détaillé pour rappel dans l'annexe n°9.

Syndrome confusionnel	Démence
Début Brutal	Début insidieux
Evolution fluctuante	Evolution continue
Attention, vigilance altérées	Attention, vigilance intactes (au moins au début)
Rythme veille-sommeil inversé	Rythme veille-sommeil le plus souvent conservé ou tardivement altéré
Durée : quelques jours à semaines, maximum 3 mois	Durée : chronique.

Table n° 33 : syndrome confusionnel versus démence

- ***Episode thymique secondaire d'origine organique :*** une cause organique devait systématiquement être recherchée lors de la survenue d'une manie ou d'une dépression, d'autant plus dans les formes tardives et/ou atypiques chez le sujet âgé. La distinction avec un syndrome confusionnel aigu est parfois subtile, voire difficile. La dépression vasculaire est décrite par de nombreux auteurs, une revue de Santos et al. de 2011 a retenu 32 publication rapportant en tout 49 cas de manies vasculaires (270). L'implication de tumeurs cérébrales, des traumatismes crâniens, de maladies auto-immunes ou encore des maladies infectieuses (comme l'encéphalite lié au HIV et la neurosyphilis) ont également été mis en évidence dans des épisodes thymiques dépressifs ou maniaques (5). Par ailleurs, une évolution démentielle primaire peut être associée à une humeur instable, sous la forme d'une manie ou d'une dépression (prodromale, révélatrice, ou associée à l'évolution démentielle). Nous reviendrons sur le concept de manie secondaire dans la partie sur les hypothèses étiologiques des LOBD.

b. Comorbidité neurologique ?

Nous ne nous attarderons pas sur cette partie, puisque les principales étiologies de démences ainsi que les stratégies d'évaluations des troubles cognitifs majeurs sont détaillées dans la partie III. Une comorbidité neurologique est possible qu'il s'agisse d'une forme précoce ou tardive. Nous avons vu que la maladie bipolaire partage de nombreux facteurs de risque en commun avec les troubles neurocognitifs majeurs et que le fait d'être atteint de bipolarité à l'âge adulte semble constituer en lui-même un facteur de risque de développer une démence (249).

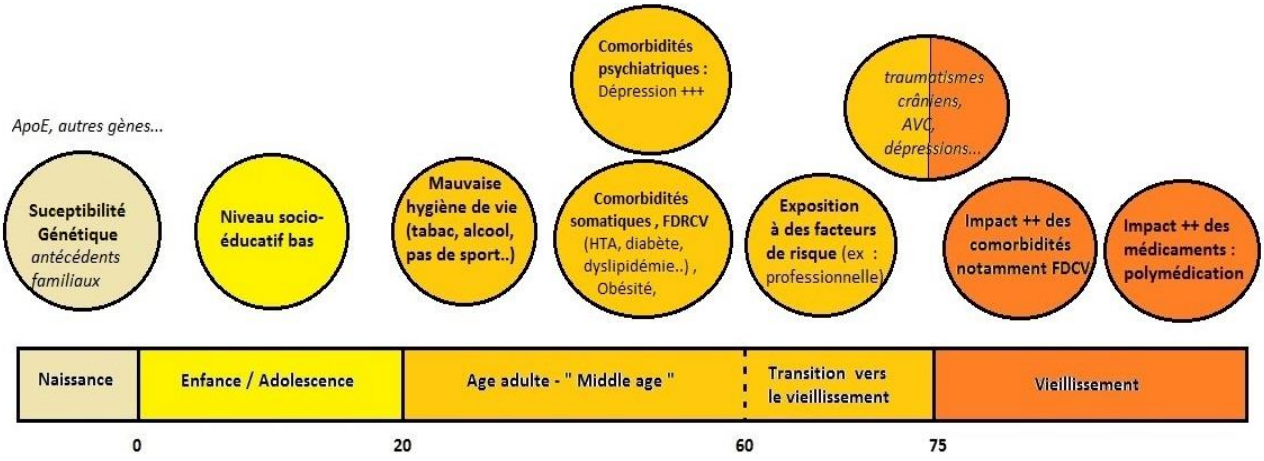


Figure 20 facteurs de risque de démence - adapté du schéma de l'Inserm sur les facteurs de risque de démence.

c. Involution cognitive spécifique de la maladie bipolaire ?

Nous l'avons vu, la démence vésanique désignait historiquement une involution cognitive d'allure démentielle spécifique des psychoses. L'hypothèse d'une évolution démentielle propre au trouble bipolaire a longtemps été réfutée, dès Kraepelin, mais est à nouveau à l'étude depuis plusieurs années. A priori, cette hypothèse concernerait plus spécifiquement les formes à début précoce, car la démence serait plutôt consécutive d'une longue durée d'évolution des troubles. Cependant, les critères de définition d'une LOBD nécessitent d'être affinés, car cette hypothèse pourrait s'envisager par exemple pour une maladie se déclarant vers 45 ans, chez un patient présentant une récurrence importante des épisodes thymiques.

Deux profils de dysfonction cognitive pourraient se dégager : l'un sans caractère démentiel au sens des définitions du DSM-5 (c'est-à-dire sans perte d'autonomie durable dans la vie quotidienne) et l'autre, associée à une évolution plus négative avec des manifestations plus marquées, mais ne correspondant pas strictement à une MA (271). De rares observations ou petites séries de cas décrivent un profil spécifique d'une démence consécutive d'un trouble bipolaire chez des patients âgés. On la qualifie de « spécifique » parce que ses caractéristiques la distinguent de la MA, et présentent des points communs avec la DFT et la DCL sans pour autant répondre à l'ensemble de leurs critères. Cadet et al. (271), et Lebert et al. (272), dans deux études observationnelles menées sur une petite population de sujets bipolaire et publiées respectivement en 2005 et 2008, proposent comme caractéristiques du déclin cognitif (ou « profil cognitif sous-cortical et frontal non spécifique » (273)) :

- U**n déclin cognitif lent**, qui s'opère sur plusieurs années, similaire à celui observé en phase d'euthymie, mais plus intense, et qui surviendrait en moyenne 29,2 ans (±10,1) après le début de la maladie bipolaire. Classiquement, une dégradation des fonctions cognitives est observée de manière plus brutale pour une étiologie démentielle, par rapport à une étiologie « pseudo-vésanique ».
- **Un syndrome dysexécutif** avec des troubles du comportement moins sévères que ceux retrouvés dans la DFT-vf.
- **Des perturbations de la mémoire épisodique verbale** (améliorés par l'indiçage).
- **Des atteintes modérées de la mémoire de travail, et des troubles attentionnels**.
- **Un déficit visuospatial**.
- **Les manifestations hallucinatoires sont rares** (contrairement à la DCL).

- On ne retrouve **pas d'atrophie focale, mais plutôt une atrophie diffuse avec absence d'atrophie temporale interne** à l'imagerie anatomique.
- En imagerie fonctionnelle, on observe généralement une **hypoperfusion fronto-temporale bilatérale sévère**, **souvent associé à un hypodébit pariétal plus modéré**.

Enfin, dans une étude réévaluant les patients après 6 ans de suivi, aucun patient ne répondait aux critères des principales démences, ce qui semble en faveur de l'hypothèse d'une « démence bipolaire » (272).

d. Formes pseudo-démentielles ?

Nous avons vu que la manie et la dépression du sujet âgé pouvaient prendre des formes trompeuses. Les observations empiriques mettent en évidence chez les sujets âgés atteints d'un trouble de l'humeur une présence accrue de troubles cognitifs et comportementaux, en plus des manifestations thymiques « classiques » observées chez les adultes. Ces formes cliniques peuvent faire suspecter dans un premier temps une démence, mais elles se trouvent être en fait la conséquence d'un trouble psychiatrique normalement réversible après la prise en charge de celui-ci (21).

La dépression chez le sujet bipolaire semble plus susceptible de mimer une authentique démence que la dépression simple chez le sujet âgé (avec plus d'état mixtes et de dépressions agitées) (274) (83). Les études de cas ont montré que les états maniaques et mixtes étaient plus fortement susceptibles d'égarer le clinicien par rapport aux états dépressifs (275).

L'évaluation des anomalies cognitives chez le sujet âgé bipolaire doit se faire en dehors des phases aiguës. Or nous avons vu que les phases d'euthymie sont souvent plus brèves, avec persistance de symptômes thymiques résiduels, et qu'un certain nombre de formes pseudo-démentielles pouvent induire le clinicien en erreur. Il ne semble pas se dégager de grande spécificité des formes pseudo-démentielles en cas de LOBD, mais une vigilance accrue s'impose concernant l'évaluation somatique et cognitive. Dans tous les cas, il semblerait que ces formes soient ici aussi associées à une majoration symptomatique sous antidépresseurs (chez un sujet bipolaire), d'une inefficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestéras, et d'une amélioration dans un certain nombre de cas sous thymo-régulateurs (98). Cependant, un déclin cognitif plus rapide avec émergence de symptômes neurologiques ou évocateurs de SPCD devront faire remettre en cause ce diagnostic.

4.3.2.2. Principales situations à risque d'errance diagnostique

Pour les maladies neurodégénératives, les difficultés diagnostiques sont nombreuses, et liées à la présentation souvent atypique des manifestations psychiatriques, mais aussi neurologiques/cognitives. DFT et DCL semblent être les situations les plus à risque d'errance diagnostique car les SPCD sont plus fréquemment au premier plan, pouvant faire « oublier » les troubles cognitifs, mais l'hétérogénéité de la MA rend parfois son identification difficile.

a. Trouble bipolaire et démence fronto-temporale

Le lien entre bipolarité et DFT expose selon nous au risque d'errance diagnostique, notamment pour le variant comportemental. Ce risque découle de l'existence de symptômes proches entre les deux entités, surtout chez les sujets d'âge moyen ou s'approchant de l'âge gériatrique. Les situations cliniques les plus sources de confusion semblent être (65) :

- Une symptomatologie apathique et dépressive, avec au premier plan une négligence, un désintérêt, sans douleur morale marquée.
- Une symptomatologie d'allure maniaque ou mixte, avec perte des convenances sociales, désinhibition, hypersexualité ou compulsions alimentaires.
- Des symptômes psychotiques parfois être présents dans les deux maladies.

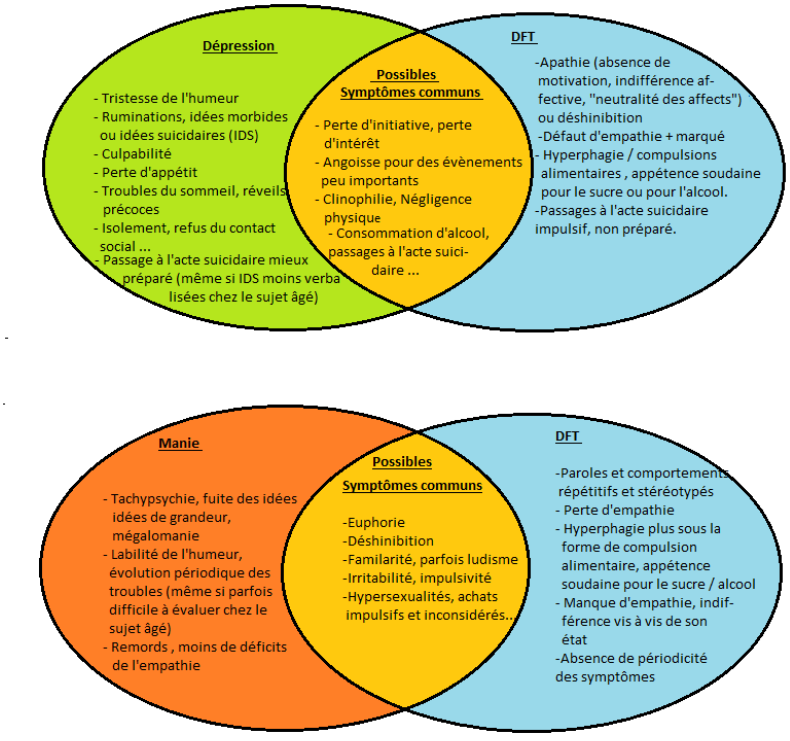


Figure 21 : DFT-vf et Dépression et DFT-vf et manie

Chez les sujets diagnostiqués bipolaires à l'âge adulte, l'évolution clinique et cognitive peut faire évoquer des tableaux de DFT. On sait également qu'il existe des anomalies frontales en imagerie morphologique chez certains bipolaires vieillissants. Cependant, la « démence bipolaire » (que nous appellerons ainsi par souci de clarté, même s'il ne s'agit que d'une hypothèse), semble préférentiellement évoluer vers une forme un peu différente de la DFT, n'en remplissant pas les critères même après plusieurs années de suivi (272). Nous proposons de façon probablement réductrice un tableau distinguant les principales caractéristiques de la démence bipolaire par rapport à une forme DFT-vf, et en rappelant que des co-diagnostics entre maladie bipolaire et DFT sont possibles.

	« DEMENCE BIPOLAIRE «	**DFT-vf**
Déclin cognitif	Diagnostic de trouble bipolaire à l'âge adulte + Déclin cognitif lent, sur plusieurs années. *Ne répond pas aux critères diagnostiques des autres démences au décours du suivi+++*	Déclin cognitif et SPCD progressifs, avec atteintes cognitives préservées au début.
Caracté-ristique cliniques	**-Phases aiguës pouvant venir interférer avec l'évaluation (formes dépressives pseudo-apathiques, formes mixtes ou maniaques avec agitation…) +/- périodes d'euthymie plus courtes, symptômes résiduels.** -Troubles mnésiques < autres démences, anomalies de l'adulte mais augmentées	-**Troubles du comportement, TCA, modifications profondes de la personnalité, déshinibition, comportements impulsifs, logorrhée ou inversement apathie**… -Réduction du langage spontané -Appétence soudaine pour le sucre ou pour l'alcool…
BNP	Profil cognitif « sous-cortical et frontal aspécifique » -**Syndrome dysexécutif avec des troubles du comportement** moins sévères que ceux retrouvés dans la DFT-vf. - Perturbations de la mémoire épisodique verbale (mais améliorés par indiçage) - Déficit visuospatial (souvent rapporté) - Hallucinations rares.	Profil « frontal » : - Déficit des fonctions exécutives et des troubles attentionnels, une distractibilité, des troubles comportementaux, manque d'empathie + anosognosie. - Efficience cognitive globale, mémoire épisodique et des fonctions visuo-spatiales longtemps préservées. - troubles de la mémoire épisodique au niveau de la récupération (rappels libres déficitaires) avec stockage préservé - Possibles troubles du langage
Neuro-Imagerie	-Imagerie anatomique : pas d'atrophie focale, mais plutôt atrophie diffuse avec absence d'atrophie temporale interne - Imagerie fonctionnelle : hypoperfusion fronto-temporale bilatérale sévère, souvent associé à un hypodébit pariétal plus modéré.	- Imagerie anatomique : atrophie localisée aux niveaux des lobes frontaux +/- temporaux. - Imagerie fonctionnelle : hypométabolisme ou hypo perfusion frontale ++ et +/- temporale.

Table 35 : Tableau des différences et points communs entre « démence bipolaire » et MA.
Nous avons fait ressortir en gras les symptômes cliniques les plus pourvoyeurs, selon nous, de situations d'errances diagnostiques entre les deux formes.

Les données actuelles d'imagerie clinique, neuropsychologique et cérébrale ne sont pas pleinement concluantes, mais des similitudes avec la DFT doivent néanmoins être soulignées. Des tests neuropsychologiques plus poussés, des études d'imagerie fonctionnelle ainsi que des

études prospectives à plus large cohorte pourraient permettre d'affiner certaines caractéristiques, communes ou spécifiques pour chacun des deux troubles (276).

Plusieurs études de cas permettent aussi de mieux explorer les liens entre bipolarité et DFT.

- Dols et al., dans une série de cas publiée en 2016, décrivent 4 patients âgés souffrant de trouble bipolaire à un stade avancé avec des profils cliniques hétérogènes, et des troubles cognitivo-comportementaux, présentant de manière progressive un syndrome clinique associant une apathie, une désinhibition, une perte d'empathie, des comportements stéréotypés et compulsifs, pouvant répondre aux critères d'une éventuelle DFT-vf. Dans tous les cas, le trouble bipolaire (de type 1) avait été diagnostiqué au moins 10 ans avant le début des signes évocateurs d'un déclin cognitif, qui n'étaient pas dus (selon les auteurs) à de récents épisodes d'humeur ni à un changement de traitement. Dans tous les cas, un suivi de 3 à 7 ans ne révélait aucune progression. La neuroimagerie répétée était « dans les limites de la normale ». Les études de biomarqueurs dans le LCR n'apportaient pas d'argument en faveur d'une maladie neurodégénérative sous-jacente. La présente d'une mutation C9ORF72 était négative dans tous les cas. Des symptômes pouvant répondre aux critères d'une éventuelle DFT-vf pourraient ainsi être présents au stade terminal du trouble bipolaire, sans qu'une atteinte neurodégénérative puisse être confirmée par la neuroimagerie normale répétée. L'absence de progression clinique n'était également pas en faveur de ce diagnostic. Les auteurs concluent que l'impact fonctionnel des réseaux frontal et sous-corticaux pourrait jouer un rôle (277).

- Masouy et al. décrivent le cas d'un sujet diagnostiqué bipolaire présentant des troubles neuro-cognitifs majeurs d'évolution rapide, qui répondait aux critères diagnostiques de le DFT, ce qui nous amène à nous interroger sur les liens possibles entre ces deux pathologies (276).

- Dans une série de cas, Velakoulis et al. décrivent 5 patients sur 17 atteints de DFT ayant présenté une maladie psychiatrique avec composante psychotique (4 patients atteints de schizophrénie ou trouble schizo-affectif, et un patient atteint de trouble bipolaire) en moyenne 5 ans avant le diagnostic de démence. Les sujets présentaient tous une réponse partielle aux traitements psychotropes. Le diagnostic de DFT avait été posé sur les critères diagnostiques consensuels, sans possibilité de conclure s'il s'agissait d'un lien entre entité psychiatrique et neurologique ou d'une erreur diagnostique (278).

- Davies et al. décrivent des cas de patients avec manifestations évocatrices de DFT classique, mais sans anomalie en imagerie morphologique ou métabolique, empêchant de conclure à ce diagnostic. Deux hypothèses sont alors possibles : une forme peu évolutive de DFT, ou une pathologie psychiatrique à présentation atypique neurologique. Le diagnostic de phénocopie est ainsi posé pour des patients dont les caractéristiques cliniques sont proches de celles de la DFT mais avec une atrophie cérébrale faible, et non évolutive (279).

- Nous avions vu que les patients porteurs de la mutation C9ORF72 présentent un risque de développer une DFT ou une SLA associées à des troubles cognitifs et des anomalies anatomiques et structurelles parfois très précoces (160). Une étude récente a cherché à déterminer si le phénotype C9ORF72 pouvait s'étendre pour inclure des maladies psychiatriques, auprès d'une grande cohorte de patients atteints de DFT et de SLA (N = 89), avec (N = 29) et sans (N = 60 l'expression de C9ORF72), et après documentation précise d'antécédents familiaux (parents au premier et second degré). L'étude confirme une probabilité plus élevée de développer une schizophrénie chez les parents des porteurs de C9ORF72 par rapport aux non-porteurs. En outre, 8 parents de porteurs de la mutation ont présenté un épisode psychotique d'apparition tardive sans rapport avec la schizophrénie. La probabilité de suicide apparaît également significativement plus élevée pour les porteurs C9ORF72. Si l'on sait que le risque suicidaire est plus élevé dans les familles avec hérédité bipolaire, ces résultats ne permettent que d'envisager un lien possible entre phénotype bipolaire et gène C9ORF72 (280).

Rappelons enfin que le déclenchement de la DFT peut être précoce, vers la cinquantaine ou parfois même avant, avec des antécédents familiaux de « troubles comportementaux » mal définis, pouvant faire suspecter une maladie bipolaire. Il est ainsi difficile, voire impossible, d'estimer la part des situations d'errance diagnostique entre ces deux entités, mais il est probable qu'un certain nombre de patients atteints de DFT reçoivent un diagnostic initial de trouble psychiatrique, notamment dans le cas de formes à début précoce et les formes familiales.

La DFT-vf illustre ici la complexité du lien entre neurologie et psychiatrie.

b. Trouble bipolaire et syndrome parkinsoniens, avec au premier plan la DCL

- **Maladie bipolaire et DCL**

La DCL nous paraît être (avec la DFT) l'autre cas de figure emblématique des difficultés diagnostiques entre entités psychiatrique et neurologique. Cette maladie peut faire évoquer en premier lieu un tableau psychiatrique, et notamment une LOBD, dans les cas de figure suivants :

- Symptômes thymiques : symptômes dépressifs (ou apathie), plus ou moins associés à des manifestations anxieuses et à des troubles du sommeil, tableaux symptomatologiques d'allure mixte avec agitation anxieuse.
- Symptômes psychotiques : la présence d'idées délirantes (notamment de persécution) expose aussi au risque d'errance diagnostique. Les hallucinations visuelles sont parfois mal évaluées, et attribuées par erreur à une étiologie psychiatrique. Parfois, l'involution cognitive rapide passe au second plan, derrière des manifestations comportementales et neuropsychiatriques plus bruyantes.

Le déclin cognitif rapide, la présence d'une dysautonomie, d'un syndrome parkinsonien et/ou d'un mauvais profil de tolérance aux neuroleptiques, de chutes, devront constituer des indicateurs amenant à la réalisation d'un DAT-SCAN (et éventuellement d'une scintigraphie cardiaque à la MIBG en cas de doute entre une DCL, une MA atypique ou d'autres syndromes parkinsoniens atypiques).

L'autre risque majeur de situation d'errance réside dans l'émergence d'une comorbidité type DCL chez un patient diagnostiqué bipolaire à l'âge adulte. En effet, les symptômes cognitifs peuvent être peu spécifiques en début d'évolution, et attribués à tort à l'évolution de la maladie bipolaire. Si le patient est traité par neuroleptique, ils peuvent être considérés comme la seule cause de l'émergence d'un syndrome extrapyramidal.

Nous proposons un tableau comparant les caractéristiques de la « démence bipolaire » à celles de la DCL.

	« DEMENCE BIPOLAIRE «	DCL
Vitesse du déclin cognitif	Diagnostic de trouble bipolaire à l'âge adulte + Déclin cognitif lent, sur plusieurs années. *Ne répond pas aux critères diagnostiques des autres démences au décours du suivi+++*	Déclin cognitif rapide et précoce
Caracté-ristique cliniques	**-Phases aiguës pouvant venir interférer avec l'évaluation (formes dépressives pseudo-apathiques, mixtes ou maniaques avec agitation…) +/- périodes d'euthymie plus courtes, symptômes résiduels.** -Troubles mnésiques moins importants que dans d'autres démences, troubles cognitifs identiques à ceux retrouvés chez les patients adultes bipolaires, augmentés.	-Atteinte cognitive précoce et rapide. Démence précoce. -Syndrome parkinsonien atypique, Mauvaise tolérance aux neuroleptiques ; Dysautonomie neurovégétative ; Chutes **-Symptômes psycho-comportementaux : fréquents : ->Troubles anxieux et thymiques aspécifiques (dépression, apathie, agitation anxieuse avec pseudo présentation mixte…) ->Troubles psychotiques : idées délirantes de persécution, hallucinations (visuelles++)**
BNP	Profil cognitif « sous-cortical et frontal aspécifique » -Syndrome dysexécutif avec des troubles du comportement - Perturbations de la mémoire épisodique verbale (mais améliorés par indiçage) - Déficit visuospatial (souvent rapporté) - Hallucinations rares.	Profil « sous-corticofrontal et cortical » : troubles attentionnels, mémoire (épisodique) répondant partiellement à l'indiçage, des fonctions exécutives, viso-spatiaux et visuoconstructifs
Neuro-Imagerie	-Imagerie anatomique : pas d'atrophie focale, mais plutôt atrophie diffuse avec absence d'atrophie temporale interne - Imagerie fonctionnelle : hypoperfusion fronto-temporale bilatérale sévère, souvent associées à un hypodébit pariétal plus modéré.	-Imagerie anatomique : pas d'anomalie spécifique, absence d'atrophie hippocampique, atteinte diffuse cortico-sous-corticale -Imagerie fonctionnelle : atteinte du cortex occipital (absente dans MA), hypoperfusion/métabolisme plutôt diffus cortico-sous-cortical). DATSCAN : dénervation dopaminergique +/- Scintigraphie cardiaque MIBG : hypo-captation cardiaque.

Table 36 : Différences et points communs entre « démence bipolaire » et DCL

Des antécédents de trouble affectif unipolaires et bipolaires sont régulièrement rapportés chez des patients souffrant de DCL, soulevant la question d'un éventuel lien pathogénique entre les deux maladies. Nous n'avons pas trouvé d'étude sur cette question.

Les autres syndromes parkinsoniens atypiques (PSP, DCB et AMS) sont des maladies rares, mais apparentées à la DCL, et dont les liens avec diverses maladies neurologiques et psychiatriques restent à éclaircir.

- **Maladie bipolaire et maladie de Parkinson / démence parkinsonienne**

Le fait d'être atteint de maladie bipolaire semble associé à un risque accru de développer une MP. En effet, une étude longitudinale récente et menée à Taïwan a étudié le risque de MP chez les patients bipolaires. Dans le contexte de l'étude, 56 340 patients atteints de trouble bipolaire

et 225 360 sujets témoins du même âge et du même sexe ont été examinés entre 2001 et 2009 et ont été suivis de manière prospective jusqu'à la fin de 2011. Au cours de la période de suivi, l'incidence de la MP était statistiquement plus élevée chez les patients diagnostiqués bipolaires que chez les témoins (0,7% vs 0,1%), confirmée après ajustements pour les données démographiques et les comorbidités médicales. De plus, l'étude montrait qu'une fréquence élevée d'admission en psychiatrie pour épisodes maniaques / mixtes et dépressifs était associée à un risque majoré de développer une MP. Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier le lien entre ces deux maladies (281). Les situations d'errances diagnostiques entre trouble de l'humeur et MP sont surtout en lien avec une dépression inaugurale ou prodromale d'une MP débutante. Les SPCD pouvant entraîner une suspicion de bipolarité tardive étant plus tardifs dans la MP, les situations d'errance diagnostique entre les MP et bipolarité restent ainsi plus limitées que pour la DFT ou la DCL.

Il faut malgré tout rester vigilant face à des manifestations comportementales chez un patient traité pour une MP. Nous avons vu que le comportement hyperdopaminergique (manifestation iatrogène des agonistes dopaminergiques) pouvait par exemple faire évoquer un état maniaque. Les oscillations de l'humeur, les symptômes en lien avec une stimulation cérébrale profonde, ou une évolution d'allure démentielle de la MP peuvent également faire poser à tort un diagnostic de LOBD, comme comorbidité d'une MP.

c. Trouble bipolaire et maladie d'Alzheimer (MA)

Il semble plus facile de distinguer la question du lien entre maladie bipolaire et MA, avec moins de situations d'errance diagnostique que pour les pathologies neurologiques précédemment citées.

- **Lien entre trouble bipolaire et MA**

La maladie bipolaire est associée à un certain nombre de facteurs de risque de MA (facteurs de risque cardio-vasculaires, usage majoré de psychotropes, antécédents thymiques…). Il est établi que la dépression constitue un facteur de risque de MA, et les troubles de l'humeur semblent constituer un facteur de risque de démence. Les troubles bipolaires sont de plus en plus considérés comme des facteurs de risque d'altération cognitive par atteinte neurodégénérative des régions corticales et sous-corticales, et notamment limbiques. Nous avons par ailleurs vu

que la maladie bipolaire semble associée dans son évolution au long cours à une atrophie hippocampique, surtout pour les patient ne bénéficiant pas de lithothérapie.

L'implication présumée du lithium dans la cascade amyloïde s'intègre dans cette hypothèse, en inhibant la tau phosphorylation et la production du peptide β amyloïde (par blocage de la glycogène synthétase kinase 3 bêta (GSK-3 β)). Ainsi, le lithium serait à l'origine d'une préservation (voire pour certains auteurs d'une augmentation) de la substance grise et du volume hippocampique chez les patients bipolaires. Nous y reviendrons dans la partie sur la prise en charge des troubles cognitifs et des démences associées à la maladie bipolaire (282).

Des études de séquençage du génome seront probablement nécessaires pour établir l'existence éventuelle d'un substratum génétique commun à ces deux maladies.

- **Situations d'errance diagnostique MA-Bipolarité**

Des situations d'errance diagnostique ou de possibles intrications cliniques peuvent schématiquement s'observer dans deux grands cas de figure.

- Diagnostic différentiel initial entre une MA et une « démence bipolaire » (diagnostiquée plus jeune, et après évolution au long cours) :

La comparaison de patients âgés, souffrant de trouble bipolaire ou de MA montre une différence d'ordre quantitatif (plus que qualitatif) dans l'altération de performances cognitives (mémoire, gnosie, fonctions exécutives), et une meilleure amélioration dans les situations d'indiçage ou après stimulation pour les patients bipolaires. Ces derniers, en revanche, présentaient plus d'erreurs dans les tâches abstraites ou dans les épreuves exécutives, en comparaison avec les patients souffrant de MA. Une sensibilité plus importante aux stimuli de l'épreuve de reconnaissance visuelle pourrait ainsi être un outil sensible pour le dépistage des détériorations cognitives des troubles bipolaires (283).

Nous proposons ci-dessous un tableau permettant de comparer les principaux éléments évocateurs d'une démence bipolaire par rapport à une MA.

	« DEMENCE BIPOLAIRE «	MA
Lenteur du déclin cognitif	Diagnostic de trouble bipolaire à l'âge adulte + Déclin cognitif lent, sur plusieurs années. *Ne répond pas aux critères diagnostiques des autres démences au décours du suivi+++*	Déclin cognitif lent
Caracté-ristique cliniques	**-Phases aiguës pouvant venir interférer avec l'évaluation : formes dépressives pseudo-apathiques, formes mixtes ou maniaques avec agitation… +/- euthymie plus courtes, symptômes résiduels, parfois désorientation, impression de pseudo-démence, pseudo-confusion…** -**Troubles mnésiques** moins importants que dans d'autres démences, troubles cognitifs identiques à ceux retrouvés chez les patients adultes bipolaires, augmentés.	-**Troubles mnésiques** avec « oublis à mesure ». souvent associés à une anosognosie, Troubles de l'orientation spatio-temporelle, Troubles du langage. -**Troubles comportementaux et affectifs, manifestations psycho-comportementales (apathie, anxiété, dysphorie, déambulations, hallucinations…).** Hétérogénéité +++ des tableaux cliniques et de l'évolution.
BNP	Profil cognitif « sous-cortical et frontal aspécifique » -Syndrome dyséxécutif avec des troubles du comportement - Perturbations de la mémoire épisodique verbale (mais améliorés par indiçage) - Déficit visuospatial (souvent rapporté) - Hallucinations rares. ->Sensibilité plus importante aux stimuli de l'épreuve de reconnaissance visuelle	Profil « cortical hippocampique » processus de consolidation de la mémoire (stockage) : Atteinte mémoire épisodique non aidé par l'indiçage (sauf en début d'évolution), avec anosognosie sur les troubles mnésiques souvent associés. Désorientation, troubles des fonctions exécutives, langage, praxies, … Hétérogénéité +++
Neuro-Imagerie	-Imagerie anatomique : pas d'atrophie focale, mais plutôt atrophie diffuse avec absence d'atrophie temporale interne - Imagerie fonctionnelle : hypoperfusion fronto-temporale bilatérale sévère, souvent associées à un hypodébit pariétal plus modéré.	-Imagerie anatomique : atrophie corticale diffuse lorsque évoluée, atrophie de certaines régions sous-corticales. Atrophie localisée au niveau du lobe temporal (hippocampe), + pariétal, frontal -Imagerie fonctionnelle : hypométabolisme ou hypoperfusion temporo-pariétale bilatérale diffuse. (PET amyloïde : dépôt de plaque dans plusieurs régions)

Table 37 : Tableau des différences et points communs entre démence bipolaire et MA.

- Troubles bipolaires d'apparition tardive / authentique LOBD (manie notamment), et difficulté diagnostique avec la MA :

Les situations d'épisode tardif dépressif peu spécifique ou avec une apathie au premier plan, ou lors d'un état d'allure mixte, atypique, pseudo-agité, ou avec manifestations psychotiques, s'intègrent dans ce cas de figure. Les troubles mnésiques peuvent parfois ne pas être évalués car se trouvent parfois au second plan. Mais sur un plan clinique, ou neuropsychologique, le profil des patients MA reste cependant différent des patients avec un trouble bipolaire isolé (273), à l'exception des « formes frontales » de MA, plus rare, avec troubles comportementaux et dysexécutifs au premier plan. Les raisons pour lesquelles certains patients développent cette variante restent inconnues et débattues (variant clinique de la MA ou co-occurrence d'une MA et d'une vf-DFT ?) (284).

d. Lésions vasculaires

En ce qui concerne les lésions vasculaires, les liens entre bipolarité, cognition, facteurs de risques cardio-vasculaires, démence bipolaire et DV demeurent complexes, et très difficilement étudiés. Les concepts de DV ou de manie vasculaire font l'objet de descriptions dans la littérature chez le sujet âgé, mais sont encore mal circonscrits. La présence de facteurs de risques cardio-vasculaires, d'une détérioration cognitive plus rapide en « marche d'escalier », devra faire évoquer une comorbidité démentielle vasculaire chez un patient diagnostiqué bipolaire à l'âge adulte. Dans le cas de symptômes thymiques tardifs, maniaques ou dépressifs, un facteur causal ou participatif vasculaire sera à rechercher systématiquement.

e. Autres

La littérature rapporte de nombreux cas où les symptômes initiaux évoquent un trouble de l'humeur qui résulte en fait d'une atteinte neurologique, y compris dans des cas de maladies rares comme la SLA, la chorée de Huntington ou encore les encéphalites limbiques, y compris chez les sujets âgés (285).

Nous proposons de résumer la complexité des liens entre bipolarité et démence dans une figure présenté à la fin de cette partie.

4.3.3. LOBD : hypothèses étiologiques

A la lumière de notre revue, nous pensons qu'il convient de revenir sur la question plus spécifique des formes à début tardif. L'hétérogénéité retrouvée au sein des études sur les LOBD concernant l'épidémiologie, la clinique, le pronostic général ou cognitif nous fait suspecter qu'il pourrait exister différents sous-types au sein même des troubles à début tardif, même si une fois encore nous devons faire preuve de prudence, car il n'existe pas de définition consensuelle.

Il semblerait que certains tableaux soient plus « typiques » d'un trouble de l'humeur, alors que d'autres soient évocateurs d'une intrication entre bipolarité et démence. Rappelons qu'Akiskal proposait l'appellation « trouble bipolaire de type VI » pour désigner les épisodes mixtes labiles-agités concomitants de la survenue d'un déclin cognitif sévère. Azorin et al, ont proposé en 2012 une revue systématique des études portant sur les formes à début tardif envisagées sous l'angle des troubles bipolaires de type VI, et en explorant les éventuels liens avec les démences (21). Cependant, la notion de trouble bipolaire type VI est désormais moins utilisée.

Nous avions évoqué qu'il était possible selon nous d'envisager trois hypothèses étiologiques aux LOBD : neurodéveloppementale, organique et neurodégénérative.

- **Hypothèse neurodéveloppementale : vulnérabilité moindre à la maladie bipolaire**

Il s'agit de la principale hypothèse étiologique du trouble bipolaire de manière générale. Une maladie liée au neurodéveloppement apparait dès les premières années et qui continue d'évoluer au cours de la vie. Les recherches sur cet aspect dans la maladie bipolaire découlent des travaux réalisés dans le champ de la schizophrénie et du constat d'un possible recouvrement étiologique et phénotypique entre ces deux entités. On soupçonne des anomalies cérébrales d'origines génétiques ou acquises de manière très précoce, en se basant sur un faisceau d'arguments génétiques, cliniques (dont les NSS, les anomalies cognitives et d'imagerie morphologique et fonctionnelle). D'après plusieurs auteurs, la LOBD ne serait pas nécessairement à relier avec un processus organique, mais pourrait être l'expression d'une vulnérabilité atténuée à la maladie bipolaire (c'est-à-dire qu'elle ne se serait pas manifestée plus tôt du fait de son caractère moins intense) (286)(287)(288). Le trouble bipolaire se déclencherait alors tardivement, du fait de facteurs hétérogènes, comme par exemple de modifications physiologiques associées à l'avancée en âge : réduction du temps de sommeil total et dérégulation de l'axe hypophyse-surrénale avec élévation du taux de cortisol ainsi que du métabolisme dopaminergique (21).

- **Hypothèse organique : manies secondaires**

Plusieurs auteurs se sont prononcés en faveur d'une origine organique aux LOBD chez le sujet âgé, même lorsque les causes ne sont pas retrouvées. En effet, on retrouve plus de manies secondaires pour ce sous-type, ce qui soulève diverses questions : rôle des lésions cérébrales associées, éventuelles spécificités évolutives, pronostiques et thérapeutiques (289) (48).

Le concept de manie secondaire a été présenté par Krauthammer et Klerman qui élaborent en 1978 les critères diagnostiques (290) pour décrire une sous-forme de maladie bipolaire associée à une grande variété de facteurs organiques, qui pourraient être responsables de la survenue des troubles. Ils mettent notamment en avant un manque de prédisposition familiale et d'antécédents psychiatriques (et notamment de trouble affectif), par opposition aux « troubles bipolaires primaires », associés à une prédisposition génétique plus marquée, comme l'indique notamment la revue de Depp et al. publiée en 2004 (66).

La revue de Sami et al. publiée en 2015 a essayé répertorier tous les cas de premier épisode de manie ou d'hypomanie de survenue tardive, après 50 ans. 82% des 35 cas identifiés avaient une cause organique ou iatrogène sous-jacente soupçonnée. Des facteurs de risque vasculaire étaient relevés dans 48% des cas, dans 28% des cas le traitement de la cause suspectée a permis la rémission complète. Cependant, il convient de noter que cette revue est soumise à un biais de publication (tous les cas de manie secondaire n'ont pas été rapportés) (291).

Par ailleurs, Nilsson et al. a montré que les patients atteints de trouble neurocognitif sévère étaient 10 fois plus susceptibles de présenter un épisode maniaque dans les 6 mois du suivi, et que la probabilité était 21,1 (à 6-12 mois) et 6,9 (après 12 mois) fois plus importante que pour les sujets témoins de recevoir un diagnostic de manie secondaire. D'après les études répertoriées par Azorin et al. (2012), dans le cas des lésions cérébrales (épilepsie focale, AVC, tumeurs cérébrales ou lésions secondaires à un traumatisme crânien), les troubles affectifs associés pourraient être en lien avec la localisation des lésions. Un tableau de dépression serait plus souvent observé en cas de lésions proches du lobe frontal de l'hémisphère gauche. Plusieurs études ont montré une association significative entre « syndrome de désinhibition » (comportement social légèrement inadapté jusqu'à manie secondaire), et dysfonctionnement orbitofrontal et basotemporal droit (hypersignaux sous-corticaux, diminution du flux sanguin cérébral et infarctus cérébraux silencieux). Une aggravation des symptômes sous antidépresseurs (et notamment des troubles du comportement), une inefficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (21) et une relative préservation sous thymorégulateurs (98) ont également été constatées.

- **Hypothèse neurodégénérative des formes à début tardif**

Nous l'avons vu, une maladie neurodégénérative se caractérise par une perte neuronale progressive de localisation variable, survenant le plus souvent après l'âge de 60 ans , associée à une altération de fonctions acquises, avec complications cognitives, mais possiblement aussi émotionnelles, motrices, perceptives… Leur évolution est variable en termes de rapidité, d'étendue du déclin.

L'origine des maladies neurodégénératives est mal déterminée, et si la génétique semble impliquée dans un certain nombre de cas, elles surviennent souvent de manière isolée. Il existe d'autres causes supposées (environnementales notamment), mais celles-ci ne sont pas toujours clairement établies.

Il est possible de formuler l'hypothèse d'une étiologie neurodégénérative, pour certains troubles bipolaire, et plus particulièrement pour les formes d'apparition tardive. En effet, nous avons vu que pour quelques auteurs, certaines LOBD (essentiellement manies d'apparition « très tardive », après 60 ans) semblent plus souvent associées à des troubles cognitifs, sans pour autant qu'une autre étiologie démentielle ne puisse être avancée, ce qui permet d'envisager cette possibilité.

Il est également possible de se demander si certaines formes de maladies bipolaires se manifestant plus tôt ne pourraient pas constituer des formes de neurodégénératives précoces, associées à un vieillissement spécifique parfois caractérisé de trouble démentiel pseudo-psychiatrique, voire de façon provocatrice de « démence bipolaire ».

4.4. Troubles cognitifs et maladie bipolaire : prévention et prise en charge

4.4.1. Pharmacologie et neuroprotection

Le choix des psychotropes dans le trouble bipolaire doit être entrepris de manière à minimiser les effets secondaires neurocognitifs. Cependant, certaines molécules (nous parlerons principalement ici des régulateurs de l'humeur) sont associées à une neuroprotection, par stabilisation thymique (limitation du stress oxydatif), voire pas d'autres mécanismes potentiels, notamment pour le lithium.

- **Lithium et neuroprotection**

Le lithium semble moduler plusieurs mécanismes homéostatiques impliqués dans la réponse neurotrophique, l'autophagie, le stress oxydatif, l'inflammation et la fonction mitochondriale. Plusieurs études ont montré que ce traitement atténue l'activation des protéines kinases C dans l'hippocampe et le cortex frontal, à l'origine de modification de la neuroplasticité (261). Dans la MA, la *proteine tubulin associated unit* (tau) est présente à un taux anormalement élevé et sous forme hyper-phosphorylée aboutissant à la formation de plaques amyloïdes. Des études sont en faveur d'une implication du lithium dans la cascade amyloïde en inhibant la tau phosphorylation et la production du peptide β amyloïde par blocage de la GSK-3 β (292).

Nunes et al., dans une étude publiée en 2007, ont comparé la prévalence de la MA chez des patients âgés diagnostiqués bipolaires, euthymiques et sous lithothérapie (N=66) et chez d'autres patients bipolaires, traités par d'autres thymorégulateurs (N=48). La prévalence de la démence dans l'ensemble de l'échantillon était de 19% contre 7% dans une population d'âge comparable. La MA a été diagnostiquée seulement chez 3 patients (5%) sous lithium, et chez 16 patients (33%) qui ne bénéficiaient pas de ce traitement. Le lithium réduirait donc bien la prévalence de la MA chez les sujets bipolaires (293). Ce résultat a pu être confirmé dans une étude observationnelle réalisée sur une large cohorte (tous les patients sous prescription de lithium et pour lesquels une démence a été diagnostiquée au Danemark entre 1995 et 2005). La poursuite du traitement au lithium est associée à une réduction du taux de démence au même niveau que celui observé dans la population générale, confirmant ainsi l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur du lithium sur le long terme (294). Le lithium est à l'étude chez les sujets non atteint de trouble bipolaire pour la prévention des troubles cognitifs de la MA dans les cas de déficience cognitive légère, où il semble associé à une amélioration clinique et un taux inférieur de protéine tau phosphorylée dans le LCR (295).

Sur un plan anatomique, divers travaux ont pu suggérer une préservation, voire une augmentation de la substance grise et de certaines structures/fonctions cérébrales sous traitement au long cours par lithium chez des patients bipolaires. Les principaux résultats reposent sur une augmentation du volume de l'hippocampe et de l'amygdale (296). Cette hypothèse pourrait concerner préférentiellement les patients pour lesquels le lithium est cliniquement efficace sur le plan de l'humeur (297).

Ces travaux viennent d'être très récemment confirmés en IRM cérébrale par tenseur de diffusion, en retrouvant chez les patients bipolaires sous lithium une densité de neurite moyenne supérieure à celle des sujets sans lithium, et comparable aux témoins. Les auteurs concluent à un effet neuroprotecteur, voire neurotrophique du lithium (298).

Citons enfin les résultats d'une étude sur le raccourcissement de longueur télomérique dans la bipolarité, sauf auprès des patients traités par lithium. Les auteurs soulèvent la piste d'un vieillissement cellulaire ralenti par la lithiothérapie (251).

Chez le sujet âgé bipolaire, qu'il s'agisse d'une LOBD ou d'une forme d'apparition plus précoce, le lithium constitue donc une piste thérapeutique très intéressante, surtout s'il est bien toléré et s'il est cliniquement efficace sur les symptômes thymiques.

- **Anti-épileptiques et neuroprotection**

Les anti-convulsivants jouent également un rôle sur la voie des protéines kinases, mais de manière probablement différente du lithium. Le valproate, la carbamazépine et la lamotrigine influent sur l'inhibition des canaux sodiques voltages-dépendants, et entraînent une diminution du sodium intracellulaire et donc de l'excitabilité intra-cellulaire au niveau du système nerveux. Les mécanismes d'action de la lamotrigine sur les canaux sodiques voltages dépendants sont encore indéterminés (299)(263) ; si certaines études montrent des atteintes cognitives mineures sous valproate, elles sont encore réduites et éparses mais suggèrent malgré tout un effet plutôt neuroprotecteur de ce traitement. La lamotrigine est le traitement anti-convulsivant qui semble être le mieux toléré sur le plan neurologique, associé à une neuroprotection pour la grande majorité des auteurs. Cependant, rappelons que ce traitement est plus régulièrement étudié chez les patients diagnostiqués bipolaires de type 2 et/ou avec valence dépressive prédominante. Ce point peut constituer un biais non négligeable, puisque les patients peu exposés à des phases maniaques présentent souvent moins de co-prescriptions (notamment d'antipsychotiques), et donc potentiellement moins de détérioration cognitive. Sur la carbamazépine, les données de la littérature sont plus contrastées et difficilement interprétables.

- **Cas des neuroleptiques**

L'effet neurotoxique des neuroleptiques sur la cognition dans le trouble bipolaire semble établi. Ils semblent par contre souvent associés à un meilleur pronostic cognitif chez les patients atteints de schizophrénie (par amélioration des symptômes de la maladie), en tous cas pour les antipsychotiques de seconde génération. Nous n'avons pas trouvé d'études permettant de mettre en évidence d'effet neuroprotecteur des neuroleptiques à court ou long terme chez les sujet âgés bipolaires, sauf à souligner différents profils de tolérance. Deux études suggèrent toutefois une amélioration des fonctions cognitives chez des patients souffrant de bipolarité. La première étude comparait olanzapine versus valproate en phase maniaque. La seconde comparait l'olanzapine à un placebo chez des sujets euthymiques, avec une différence modérée mais significative sur les troubles cognitifs en faveur du groupe traité (263). Ainsi, les résultats de la littérature restent hétérogènes. La plupart des études vont dans le sens d'une neurotoxicité, même si dans certains cas, la cognition pourrait peut-être être améliorée sous antipsychotiques, à condition que le traitement soit prescrit de manière prudente chez le sujet âgé.

- **Sismothérapie :**

La sismothérapie est associée à peu de troubles cognitifs sur le long terme chez le sujet âgé, et représente un outil de choix pour des épisodes thymiques sévères et résistants (en évitant notamment les polymédications (et donc de la majoration de troubles cognitifs), ou encore pour les formes graves avec un risque vital à court terme. L'ECT n'est pas contre-indiquée en cas de démence, et n'aggrave pas non plus un syndrome extra-pyramidal. En répertoriant les études publiées de 1947 à 2010 sur l'ECT chez le sujet âgé souffrant de pathologie démentielle avec épisode dépressif majeur et/ou trouble du comportement, une revue de la littérature montre que la sismothérapie s'avère souvent plus efficace et sûre que la pharmacothérapie. Les effets indésirables somatiques ne sont pas plus importants que chez les sujets adultes jeunes et il n'a pas été montré d'aggravation des troubles cognitifs. Ces résultats restent cependant à confirmer par des études contrôlées et randomisées (118).

- **Autres :**

- **Médicaments utilisés dans les démences** : l'efficacité des médicaments utilisés dans la MA a récemment été remise en question. Les anticholinestérasiques sont néanmoins encore souvent utilisés à des stades légers et modérés de la MA, à partir de modestes améliorations sur le plan des performances cognitives (mémoire de travail, attention et traitement de l'information) et sur les troubles du comportement associés aux démences. L'ebixa (mémantine ®) est parfois utilisée à des stades sévères de MA, des études semblant montrer une amélioration sur le fonctionnement cognitif global. Dans la maladie bipolaire du sujet âgé associée à des troubles cognitifs, le donépézil (aricept ®) est à l'étude quant à l'amélioration des troubles cognitifs, et a montré des résultats positifs chez des patients bipolaires de type 2 et de type non spécificiés, stabilisés. Cependant, ce médicament ne doit pas être employé chez les patients atteints de trouble bipolaire de type 1, en raison d'un risque de virage de l'humeur maniaque. Dans des séries de cas, la galantamine (reminyl®) et l'ebixa (mémantine ®) auraient amélioré le fonctionnement cognitif global de patients atteints de troubles bipolaires (300). Des études sont en cours concernant une éventuelle efficacité des anti-parkinsoniens sur les troubles cognitifs dans la maladie bipolaire. Le pramipexole (agoniste de la dopamine) n'a pas montré d'efficacité versus placebo, mais une analyse multivarée a montré une amélioration significative versus placebo auprès de patients bipolaires stabilisés, avec amélioration de la vitesse de traitement et de la mémoire de travail (300).

- **Autres médications à visée somatique :** une étude a montré une amélioration des fonctions cognitives de 11% chez les patients prenant de l'Erythropoïetine (EPO) quotidiennement, contre 2% chez ceux prenant le placebo (301). D'autres pistes sont en cours d'exploration, pour l'amélioration des troubles cognitifs dans la maladie bipolaire : insuline intra-nasale, médicaments agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire afin de limiter la décharge en cortisol (mifepristone, antagonistes des récepteurs de corticostéroïdes), anti-oxydants (N-acétyl cystéine) pour limiter l'inflammation ; vitamines B9 (acide folique) et B12 (cobalamine) pour réduire les niveaux d'homocystéine (302).

4.4.2. Remédiation cognitive

La remédiation cognitive est une méthode non médicamenteuse dont l'objectif est de réduire l'impact des troubles cognitifs sur la qualité de vie des patients. Elle permet de faciliter une réinsertion sociale et d'améliorer la conscience de ses troubles. Elle débute par un bilan neuropsychologique et une évaluation fonctionnelle, suivis d'une psycho-éducation et d'une réhabilitation fonctionnelle, avec un travail sur les troubles cognitifs. L'objectif est de restaurer les processus altérés par une rééducation, ou de compenser les déficits en s'appuyant sur les fonctions préservées par l'élaboration de stratégies.

Des études sont significativement en faveur d'une efficacité de la remédiation cognitive dans la schizophrénie, et dans les troubles bipolaires de l'adulte (303). Cependant, il n'existe à ce jour pas études randomisées contrôlées prouvant l'efficacité de la remédiation cognitive pour les troubles cognitifs chez les sujets atteints de troubles bipolaires (304).

4.4.3 Prévention : dépistage des troubles cognitifs, prise en charge des facteurs de risque

a. Dépistage des troubles cognitifs

Il existe des recommandations récentes publiées en 2018 par le groupe de travail de la société internationale des troubles bipolaires sur la cognition à l'intention des cliniciens (*la Société Internationale des Troubles Bipolaires*) Voici une figure récapitulative de celles-ci : (199)

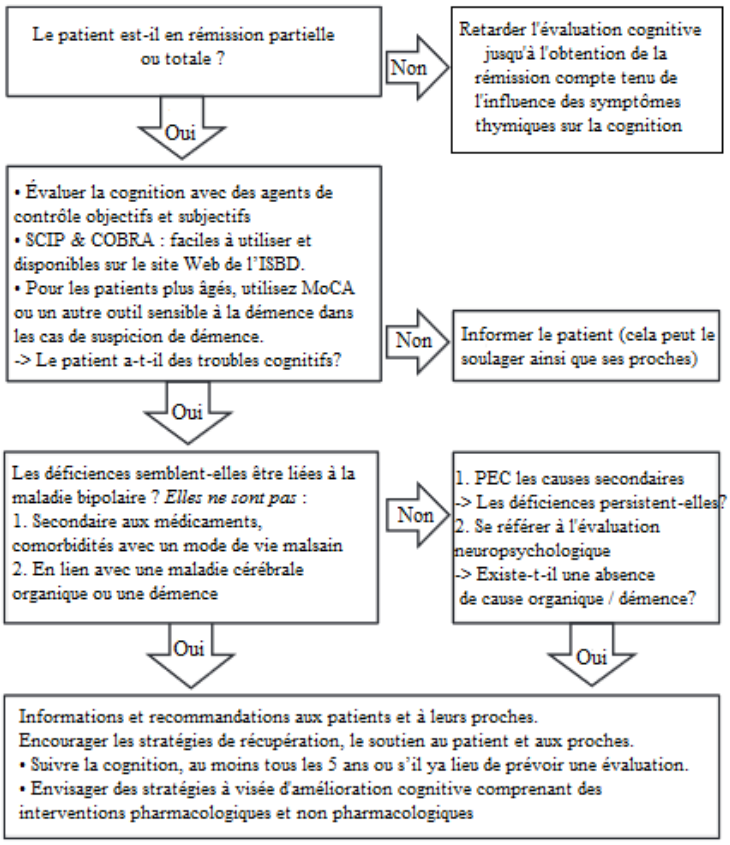


Figure 22 : Recommandations de 2018 pour l'évaluation clinique de la cognition dans le trouble bipolaire, d'après Miskowiak et al. (recommandations du groupe de travail de la société internationale des troubles bipolaires sur la cognition à l'intention des cliniciens.)

Le dépistage des troubles cognitifs dans la maladie bipolaire devra sans doute être différent selon le tableau clinique, le profil du patient et l'âge de début des troubles.

En population gériatrique, il convient d'extrapoler les recommandations que nous avons énoncées pour la population âgée générale (HAS). La première étape restera toujours l'élimination d'un syndrome confusionnel aigu. Ensuite, une évaluation cognitive par le biais d'un entretien du patient et de sa famille pour évaluer les plaintes fonctionnelles et l'autonomie, la réalisation d'un examen clinique, d'une batterie cognitive standard (MMSE ou MoCA, test des 5 mots, horloge, Bref test), d'un bilan sanguin et d'une imagerie cérébrale peuvent constituer des outils utiles et réalisables en psychiatrie. Par la suite, la sollicitation d'un neurologue pour la réalisation d'éventuels examens complémentaires, d'un neuropsychologue pour un BNP, d'un gériatre ou d'un gérontopsychiatre devront se discuter au cas par cas.

Palmer (2010) propose une conduite différente en fonction de l'âge de début des troubles, utilisant de manière personnelle l'âge de 40 ans comme âge seuil pour justifier un dépistage plus attentif (305).

Troubles cognitifs dans le cadre d'une maladie bipolaire diagnostiquée avant 40 ans	**Suspicion d'un trouble bipolaire après 40 ans : suspecter une cause médicale ou démentielle**
Soins psychiatriques ++ 1/ Repérage cognitif simple, entretien avec le patient et les aidants s'il existe des modifications cognitives en phase intercritique et bilan de dépistage des troubles cognitifs. En cas d'anomalie repérée : 2/ Adresser en consultation mémoire et demander des évaluations neuropsychologiques dans les cas ambigus et/ou quand le test cognitif de dépistage est anormal et/ou l'interprétation des résultats nécessite l'intervention d'un neuropsychologue. 3/ Examen neurologique complet et bilan diagnostique. 4/ Rechercher une cause iatrogène aux troubles cognitifs.	Evaluation par médecin somaticien ++ 1/ Examen neurologique complet 2/ Examen de laboratoire qui pourrait déterminer une cause secondaire de troubles psychiatriques ou une prise de médicaments ou de toxiques 3/ Imagerie cérébrale (IRM / TDM) 4/ Si symptômes atypiques ou d'évolution aiguë, discuter un EEG (diagnostic comitial ou détérioration démentielle rapide : éliminer une maladie de Creutzfeld Jacob) 5/ PL réservée à des cas spécifiques (infectieux) ou atypiques 6/ Eliminer une cause iatrogène aux troubles cognitifs. 7/ Si une cause neurologique est éliminée, faire appel à un psychiatre.

Table 38 : Proposition d'évaluation cognitive en fonction de l'âge selon Palmer et al., (2010)

Selon nous, il conviendra d'être effectivement vigilant face à l'existence de troubles cognitifs chez les patients adultes et avançant en âge (ne pas les banaliser, ne pas négliger leur retentissement fonctionnel, ne pas passer à côté d'une démence qu'elle soit en lien avec la maladie bipolaire ou une comorbidité neurologique) et d'être particulièrement attentif dans les cas d'épisodes thymiques d'apparition tardive (éliminer une cause organique, évaluer la cognition, faire appel à un neurologue).

Lors de l'individualisation de troubles cognitifs, la remédiation cognitive peut être un outil complémentaire très intéressant, et être plutôt orientée vers des interventions précoces en s'appuyant sur les fonctions cognitives maintenues. Il serait intéressant d'étudier le bénéfice d'autres interventions (psychothérapies, méditation en pleine conscience…) dans la prévention des troubles cognitifs dans la maladie bipolaire.

b. Prise en charge des facteurs de risque

Nous ne reviendrons pas sur les facteurs de risque de troubles cognitifs et de démence dans la population générale. Les facteurs protecteurs de démence sont, de manière globale : un mode de vie équilibré, avec une activité sportive régulière, une alimentation saine, des activités de

socialisation, le maintien de ses réserves cognitives par des activités mentales (surtout avec le vieillissement), une attention particulière aux troubles du sommeil, et la prise en charge des comorbidités somatiques et psychiatriques.

Il convient, dans tous les cas, d'adapter le traitement en fonction du profil du patient (type de trouble bipolaire, symptomatologie, contexte familial) et de son état cognitif. La prise en charge des maladies cardio et cérébro-vasculaires est essentielle, surtout chez ces patients présentant un risque accru de comorbidités. Par ailleurs, les troubles psychiatriques associés (troubles du sommeil et de l'appétit , anxiété, addictions) ne doivent pas être laissées de côté, tout en restant attentif à un risque accru de polymédication.

4.4.4. Prise en charge des troubles cognitifs avancés

Il n'existe pas de recommandation spécifique à la prise en charge des troubles cognitifs avancés dans la population âgée souffrant de trouble bipolaire. Une fois encore, il parait nécessaire d'extrapoler les données générales des recommandations de la HAS. Les éléments décrits sur la prévention des troubles cognitifs restent valables. L'adaptation thérapeutique doit être prudente, et adaptée aux troubles thymiques et cognitifs, en limitant au maximum une polymédication et l'usage des traitements délétères sur le plan cognitif.

La remédiation cognitive peut s'envisager dans la prise en charge des stades plus évolués en se focalisant sur des stratégies de réhabilitation ciblées sur les perturbations cognitives associées à un handicap fonctionnel.

La reconnaissance du diagnostic de démence peut aider le patient, mais aussi l'entourage, dans la compréhension de la maladie et de l'évolution possible des troubles. La prise en charge du handicap fonctionnel et la préparation du futur (protection juridique, directives anticipées, etc…) sont centrales. Lorsque les troubles sont trop importants, il est possible de recourir à des services spécialisés (services d'hospitalisation temps plein en cas de décompensation aiguë, équipes mobiles, Centres Médicaux Psychologiques de gérontopsychiatrie , accueil de jour, etc.). Un placement en EHPAD ou dans d'autres structures doit parfois être envisagé. Cependant, il est parfois difficile de trouver des structures d'hébergement, car les patients atteints de pathologie mentales chroniques souffrent par ailleurs souvent de discrimination et de stigmatisation. Il existe au niveau national des divergences de fonctionnement et une répartition inégale dans des services de gérontopsychiatrie.

4.5. Apports de la génétique et de l'anatomopathologie : complexité des liens et perspectives d'avenir ?

a. Apport de l'anatomopathologie

La neuro-dégénérescence associée au trouble bipolaire reste mal comprise. Il existe très peu d'études d'autopsies dans les populations atteintes de maladies psychiatriques et moins de travaux de recherche dans le champ de la bipolarité comparativement à celui de la schizophrénie.

Shioya et al., dans une étude de 2015, ont effectué 11 autopsies de patients ayant reçu un diagnostic de trouble bipolaire, afin d'effectuer des analyses anatomopathologiques et d'évaluer l'existence de modifications immuno-histo-chimiques, en tant que marqueurs de maladies neurodégénératives ou vasculaires. Tous les patients étaient des hommes, l'âge moyen du décès était de 70 ans (3 patients décédés vers 50 ans). Des témoins sans lésions anatomopathologique évocateur de démences avaient été appariés dans chaque cas selon l'âge. Parmi les 3 patients décédés dans la cinquantaine, un avait présenté une DCL, tandis que les deux autres avaient des grains argyrophiles (GA) abondants dans le thalamus et l'amygdale. Parmi les 3 patients décédés vers la soixantaine, l'un montrait des GA préférentiellement dans le thalamus et l'amygdale, tandis que les autres démontraient une prédominance limbique. Les autopsies cérébrales des patients décédés après 70 ans avaient des caractéristiques assez similaires à celles des sujets témoins, hormis un patient qui était atteint de DCB. Cette étude soutient ainsi l'hypothèse d'un lien possible entre bipolarité et maladies neurodégénératives (306).

b. Apport de la génétique

De nombreux gènes candidats sont à l'étude dans le trouble bipolaire, comme notamment le gène COMT (gène impliqué dans la dégradation de la dopamine et jouant un rôle crucial dans la maladie de Huntington), ou encore le gène codant pour une neurotrophine, le BNDF (5).

La mutation C9ORF72 dans la DFT est associée à un risque accru de développer une DFT ou SLA (160), et est de plus associée de manière significative à des antécédents familiaux de schizophrénie, d'épisodes psychotiques d'apparition tardive non schizophréniques, et d'une plus forte suicidalité (280). Des études supplémentaires seront nécessaires sur son implication dans le trouble bipolaire.

Une autre piste génétique implique le variant du gène SNAP25, qui perturberait le fonctionnement du réseau préfronto-limbique, et augmenterait le risque de pathologies psychiatriques (trouble bipolaire, schizophrénie ou TDAH). Des études explorent une variante du gène SNAP25 (rs6039769), associée plus spécifiquement à un trouble bipolaire très précoce (avant 18-21 ans) et à un niveau d'expression génique plus élevé dans le cortex préfrontal. A partir d'autopsies et de l'analyse des gènes de deux groupes de patients (pathologies psychiatriques dont 25 patients bipolaires, et sujets sains), la variation du gène SNAP25 modifierait l'expression d'une protéine impliquée au niveau cérébral dans la régulation émotionnelle et comportementale. L'étude montre par ailleurs en imagerie génétique que la mutation à risque semble associée à un plus grand volume de l'amygdale ainsi qu'à une altération de la connectivité de l'aire préfronto-limbique dans deux sous-groupes. Cette variation du gène SNAP25 constituerait ainsi un facteur de risque commun à la schizophrénie et au trouble bipolaire (plutôt d'apparition précoce à un jeune âge). Il s'agirait donc d'un gène candidat qui pourrait être impliqué dans l'apparition des troubles cognitifs dans les deux maladies (307).

S'il semble exister un substrat génétique commun entre différentes pathologies psychiatriques et notamment le trouble bipolaire et la schizophrénie, cela pourrait être également le cas entre plusieurs maladies neurodégénératives. Après comparaison génomique dans plus de 500 familles de patients atteints de MA ou de MP, une région commune sur le chromosome 10 serait très probablement impliquée dans la survenue de ces deux maladies (308). A l'inverse, une variante génétique du gène PLCG2 G serait associée à un risque réduit de MA, de DCL ou de DFT (309).

De nombreux travaux sur la protéine neuréguline 1 (NRG1) montrent d'importantes propriétés neuroprotectrices, avec un rôle essentiel dans le développement neural et la plasticité synaptique. Elle pourrait notamment limiter la survenue de troubles mnésiques et la MA, en limitant le stress oxydatif. Une mutation du gène NRG1 jouerait un rôle dans l'augmentation du risque génétique de symptômes psychotiques dans une certaine proportion des familles atteintes de MA (310). D'autres études ont montré une association entre une mutation de ce gène et la survenue d'une schizophrénie (311). Ces études sous-tendent la très probable existence de substrats génétiques et neurobiologiques aux maladies neurodégénératives et psychiatriques, qui restent à préciser.

TROUBLE BIPOLAIRE, COGNITION, DEMENCE : L'essentiel (Tables 39 et 40)

Anomalies cognitives retrouvées chez l'adulte avec trouble bipolaire (TB)	Neuro-imagerie chez l'adulte avec TB
En phases aiguës (++) Persistent à l'euthymie. - Fonctionnement intellectuel globalement préservé - Troubles de l'attention et de la vitesse de traitement (potentiels marqueurs trait) -Troubles de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique verbale, - Troubles des fonctions exécutives (potentiel marqueur trait + majororation au fil des récurrences) - Troubles de la cognition sociale (potentiel marqueur trait). => Retentissement fonctionnel. => Absence d'échelle d'évaluation cognitive spécifique, BACS ou la MCCB peuvent être des outils intéressants. Recommandations de pratiques (2018), mais non appliquées de manière systématique. => Pas de profil cognitif « spécifique » au trouble bipolaire, mais différents phénotypes cognitifs semblent exister au sein de la maladie. + Présence de signes neurologiques mineurs (NSS : neuro-soft-signs)	**Imagerie anatomique :** - Elargissement aspécifique des ventricules latéraux - Hyperdensités de la substance blanche aspécifique - Atrophie localisée du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur notamment dans les formes familiales ou mal contrôlé par le traitement. - Atrophie de l'hippocampe (donnée inconstante) - Amygdale : données contradictoires : atrophie ou hypertrophie. -IRM par DTI : anomalies de l'intégrité de faisceaux de substance blanche **En imagerie fonctionnelles** -SPECT : phase dépressive : hypoperfusion cérébrale dans les régions temporales antérieures bilatérales et pariétales gauches/ phase maniaque : hypo-perfusion cérébrale des aires frontales gauches, du cingulaire antérieur gauche et du cortex pariétal associée à la sévérité des symptômes psychotiques -TEP : phase dépressive : hypo-métabolisme cérébral frontal dans la dépression / Phase maniaque : hypermétabolisme au niveau des structures limbiques. -IRM f : anomalies lors de la réalisation de tâches émotionnelles chez les sujets malades (hyperactivité du réseau ventrolimbique et hypoactivité des régions corticales cognitives).

Anomalies cognitives : spécificités chez le sujet âgé avec TB	Neuro imagerie chez le sujet âgé avec TB
Déclin cognitif > à la population de même âge /niveau d'éducation, mais n'atteint pas toujours le stade de démence. Certaines études montrent des anomalies cognitives observées chez l'adulte, mais augmentées. -Une étude retrouve chez les sujets âgés avec TB non déments : profil de type sous-cortico-frontal en mémoire antérograde verbale, dysfonctions exécutives, plus de difficultés que les sujets sains dans la cognition sociale. TB + démence : troubles cognitifs et troubles de la cognition sociales majorés - Trouble bipolaire du sujet âgé : profil intermédiaire entre sujet sain et sujet atteint de schizophrénie : déficience cognitive dans les domaines de la mémoire, l'attention, la fonction exécutive et la vitesse de traitement. - Maladie bipolaire : risque de comorbidités neurologiques (vasculaires ou dégénératives) > population générale ou sujets âgés avec autre maladie chronique y compris trouble dépressif unipolaire. - Taux de démence associée à TB du Sujet âgé : grande variabilité (4,5% à 19%).	Peu d'études spécifiques au sujet âgé. Anomalies énoncées chez l'adulte en imagerie morphologique. Possible corrélation entre augmentation du volume de l'amygdale et âge. Atrophie hippocampique plus importante, corrélée au nombre d'épisodes et à l'intensité des perturbations cognitives au BNP.

Formes d'apparition plus précoces à l'âge adulte	LOBD
Plus associées à l'hérédité	Moins d'antécédents familiaux de trouble bipolaire
Hypothèse étiologique : - Neurodéveloppementale ++ (surtout pour les formes très précoces) - Possibles formes neurodégénératives précoces ?	3 hypothèses étiologiques : - Manies secondaires , organiques - Neurodéveloppementale (vulnérabilité moindre, déclenchement tardif) - Neurodégénérative(perte des fonctions acquises, sur le modèle des démences).
Troubles cognitifs : Données de la littérature contradictoires Hypothèse pour majoration des troubles cognitifs : toxicité cumulée des épisodes plus importante	Troubles cognitifs : Données de la littérature contradictoires Plus de causes en lien avec une démence, plus de comorbidité neurologique ? Dans ce cas, contradiction avec observations d'un meilleur pronostic … ?

Table 41 : LOBD versus formes à début plus précoce : troubles cognitifs, hypothèses étiologiques et hypothèses de survenue de démence

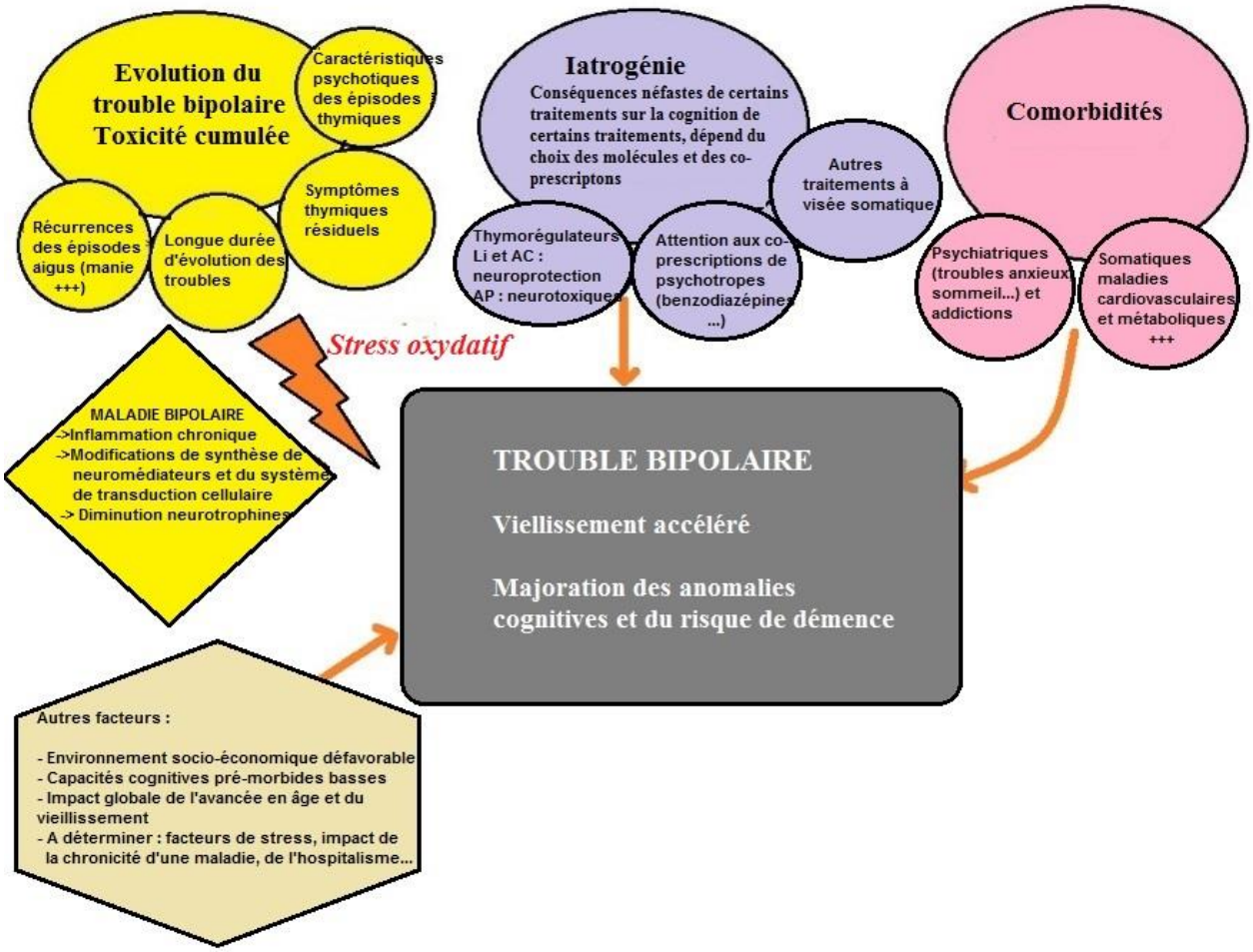
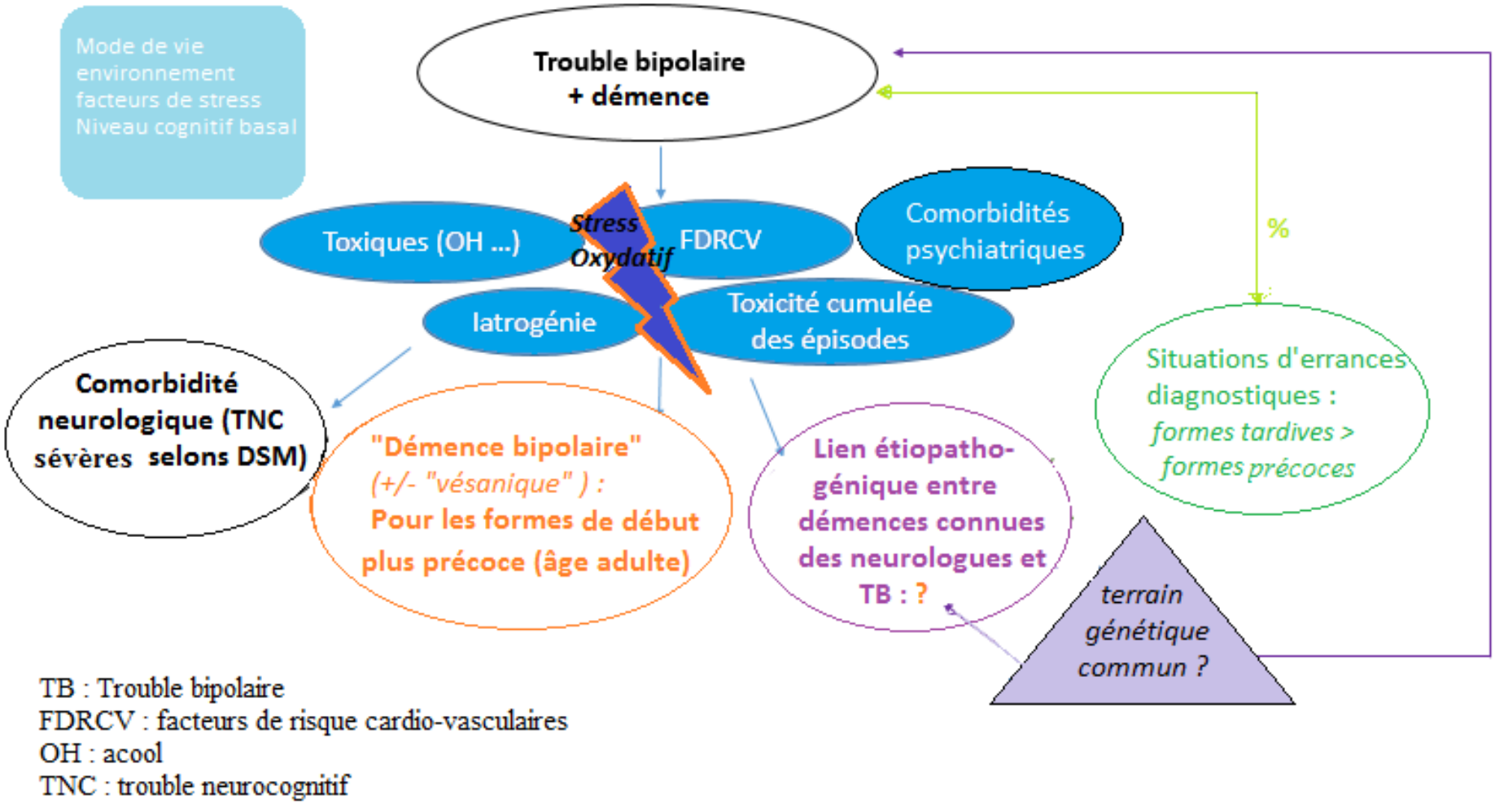


Figure 23 : Modèle multifactoriel sur la majoration des troubles cognitifs et l'émergence de démence chez le sujet âgé bipolaire



TB : Trouble bipolaire
FDRCV : facteurs de risque cardio-vasculaires
OH : acool
TNC : trouble neurocognitif

Figure 24 : illustration de la complexité de l'interface entre bipolarité du sujet âgé et démence

ILLUSTRATIONS CLINIQUES

I. Madame G.

a. Présentation de la patiente

Nous avons rencontré madame G. en 2016 au cours d'une hospitalisation pour décompensation d'un trouble bipolaire de type 1. Pour simplifier la compréhension de son histoire, nous avons choisi de débuter le cas en 2011, au moment où ce diagnostic a été posé. Elle était alors âgée de 62 ans.

Madame G. est originaire de Paris, a fait des études de langues et a obtenu un Master, puis a travaillé en tant qu'attachée de presse d'un théâtre. Elle est célibataire depuis son divorce en 1999, et n'a pas d'enfant. Elle vit à Marseille en 2008 et est isolée sur le plan social et familial.

En dehors du trouble de l'humeur, on note une hypertension artérielle (HTA) de découverte récente pour laquelle elle est traitée. Il n'y a pas d'autre antécédent personnel. On ne retrouve pas d'antécédent familial psychiatrique ni neurologique.

b. Histoire de la maladie

Nous reprenons ici l'histoire de la maladie avant 2011. Le début des troubles remonte à 1999, avec un premier épisode dépressif caractérisé, réactionnel à son divorce et traité par antidépresseur prescrit par son médecin généraliste avec résolution rapide des troubles. Par la suite, elle décrit deux autres épisodes dépressifs, avec reprise d'un antidépresseur ayant permis une amélioration clinique, avec arrêt du traitement au décours. Avant 2011, elle n'avait jamais rencontré de psychiatre et ne prenait plus de traitement psychotrope depuis des années.

c. Evolution et prise en charge

- **Début 2011** : Madame G. est adressée aux urgences par son médecin généraliste pour des « troubles du comportement à domicile ». Suite à un épisode dépressif caractérisé, associé à une altération de l'état général, il lui avait prescrit un antidépresseur (escitalopram). Quelques jours après, il avait constaté une accélération psychomotrice, une insomnie sans fatigue, associées à des idées délirantes. Après un passage aux urgences où un syndrome confusionnel

est a priori éliminé (bilan biologique et scanner cérébral normaux), la patiente est transférée en unité d'hospitalisation de psychiatrie adulte pour suspicion de « virage de l'humeur maniaque ». L'antidépresseur est arrêté et un traitement par olanzapine est initié à faible dose. Au bout de quelques jours d'hospitalisation, les troubles persistent mais sont ponctués par des phases d'inhibition, où la patiente est prostrée, et verbalise parfois des idées noires. Des éléments atypiques interpellent les psychiatres, et notamment la présence d'un syndrome de persécution et d'hallucinations visuelles. Ils concluent à un « premier état mixte délirant, dans un contexte de virage de l'humeur sous antidépresseur », et posent le diagnostic de trouble bipolaire de type 1. Ils augmentent le traitement par olanzapine (20mg/j). L'état se stabilise progressivement. Après 2 mois d'hospitalisation, la patiente sort avec ce traitement et un rendez-vous avec un psychiatre du centre-médico-psychologique (CMP) de son secteur.

- **Fin 2011 :** Madame G. est de nouveau hospitalisée, adressée par son psychiatre pour rechute dépressive (ralentissement psychomoteur, repli à domicile, anorexie et insomnie), sans rupture de traitement a priori. Pendant son hospitalisation, les psychiatres ajoutent un antidépresseur type paroxetine à l'olanzapine. Son état clinique se stabilise, madame G. rentre chez elle avec ce traitement et reprise de son suivi. Un passage infirmier quotidien est mis en place.

- **Fin 2013 :** elle est réadressée pour rechute dépressive dans un contexte de prise aléatoire de son traitement. Durant cette hospitalisation, le traitement par olanzapine est d'abord réinstauré seul, puis arrêté devant un syndrome extrapyramidal. Le lithium à libération prolongée (LP) est essayé, mais arrêté devant des troubles digestifs à type de diarrhées. Le valproate est ensuite instauré ; ce traitement s'avère efficace et bien toléré, permettant le retour à domicile.

- **Courant 2014 :** Madame G., maintenant âgée de 64 ans, est hospitalisée en psychiatrie cette fois à la demande du médecin généraliste devant des « troubles du comportement au domicile ». Son traitement à l'entrée est du valproate, associé à de la duloxetine (ajoutée depuis quelques mois devant une suspicion de rechute sur un versant dépressif). La patiente refuse l'hospitalisation, ce qui justifie la mise d'une hospitalisation sous contrainte. A l'entretien, elle est orientée dans le temps et dans l'espace ; la mémoire récente ou autobiographique n'a pas été évaluée ; elle est accélérée sur le plan psychique. Le dossier précise qu'elle semble avoir des troubles de l'élocution, qui sont attribués à la logorrhée et à la tachypsychie. L'humeur est irritable plus qu'exaltée, avec un manque d'empathie, on note une désinhibition (elle déambule parfois nue), mais pas de ludisme ; il existe des éléments délirants de persécution centrés sur la propriétaire de son logement, qu'elle harcèle nuit et jour au téléphone. Elle présente une

anorexie et est très amaigrie. Les traitements par valproate et duloxetine sont arrêtés, et le de l'olanzapine est réinstaurée, sans modification de l'état clinique après plusieurs semaines. La patiente présente de nouveau un syndrome extrapyramidal important. Une IRM cérébrale, un EEG et un DAT-SCAN ne montrent pas d'anomalie particulière (hormis une atrophie hippocampique modérée compatible avec liée à l'âge sur l'IRM). Les psychiatres sollicitent l'avis d'un neurologue, qui confirme la cause iatrogène du syndrome parkinsonien, mais conseille néanmoins une modification de traitement de l'olanzapine vers la clozapine à posologie modeste. Ce traitement permet une amélioration progressive de l'état clinique sur deux mois et un retour à domicile fin 2014 sous clozapine en monothérapie et reprise du suivi.

-**Fin 2015** : Madame G. est de nouveau hospitalisée en soins libres, pour « rechute dépressive », sans rupture de traitement. Les infirmiers à domicile se sont alarmés devant une perte d'autonomie patente se majorant progressivement depuis plusieurs mois. La patiente est ralentie, clinophile, et incurique. Elle ne verbalise pas de tristesse de l'humeur, mais reste inerte, fixant un point fixe. Elle présente une insomnie ainsi qu'une anorexie avec perte de poids. Il est décidé d'ajouter de la mirtazapine à la clozapine. L'état clinique reste inchangé. Une mélancolie est suspectée devant ce qui semble être des « idées de ruine », avec des persévérations idéiques (la patiente pense être « toute nue », ne plus avoir de vêtements ni d'argent…). Le traitement par mirtzapine est arrêté du fait de son inefficacité et des cures de sismothérapies sont initiées puis poursuivies en clinique psychiatrique, où elle reste hospitalisée pratiquement un an. Elle retourne ensuite à domicile, devant une amélioration clinique partielle de ses troubles. Le traitement par clozapine a été arrêté en clinique et remplacé par de l'olanzapine de nouveau. La raison exacte de ce changement de traitement est inconnue (non notifiée dans le dossier médical). Les sismothérapies avaient été arrêtées quelques mois auparavant.

- **Courant 2016 :** la patiente est hospitalisée une nouvelle fois pour « rechute dépressive », deux mois à peine après le retour à domicile, devant une majoration patente d'une perte d'autonomie. C'est à cette époque que nous la rencontrons. La patiente est clinophile, prostrée, le contact est frustre et le facies amimique. Madame G. est incurique, et ne semble pas préoccupée par son hygiène corporelle, il faut l'aider pour la douche et l'habillage. Le discours est pauvre, avec des réponses généralement laconiques. L'apathie est au premier plan avec une indifférence affective, un retrait social, un trouble de l'initiation de l'action. Elle ne se sent pas triste, ne verbalise pas d'idée de culpabilité ou d'incurabilité, mais nous relevons des manifestations anxieuses, avec persévérations idéiques. Il y a eu quelques épisodes

d'hallucinations visuelles complexes repérées par l'équipe. Il n'y a pas d'idée suicidaire. Elle présente des troubles du sommeil paradoxal avec agitation et une anorexie. Madame G. est anosognosique. Le syndrome extrapyramidal est plus marqué que lors de sa dernière hospitalisation, elle chute à plusieurs reprises. Un bilan organique est effectué associant une biologie (recherche de démence selon recommandations HAS), une TDM cérébrale injectée, un DAT-TDM et un EEG qui ne montrent rien de significatif. Le traitement par olanzapine est poursuivi, et un antidépresseur (duloxetine) est ajouté. L'état clinque reste globalement identique. Les sismothérapies sont repris brièvement, mais arrêtées car inefficaces et suivies d'une majoration de troubles du comportement (pseudo-confusion) dans l'unité. De l'oxazépam est associé. Un neurologue passe évaluer la patiente ; il note : « la patiente est désorientée dans le temps, mais pas dans l'espace. Il est difficile de caractériser la présence de troubles mnésiques, il existe peut-être des oublis à mesure. L'entretien est difficile du fait d'une symptomatologie anxieuse, le MMSE n'est pas contributif. Il existe des éléments de la lignée frontale (apathie, BREF Test pathologique à 11/18). On retrouve par ailleurs une dysarthrie, une parésies de l'élévation oculaire, et un syndrome parkinsonien atypique potentiellement lié au traitement neuroleptique ». Une nouvelle IRM cérébrale montre des hyper signaux punctiformes de la substance blanche péri-ventriculaire (possible leucoaraiose), une atrophie cortico-sous-corticale modérée, diffuse, avec une prédominance corticale au niveau frontal.

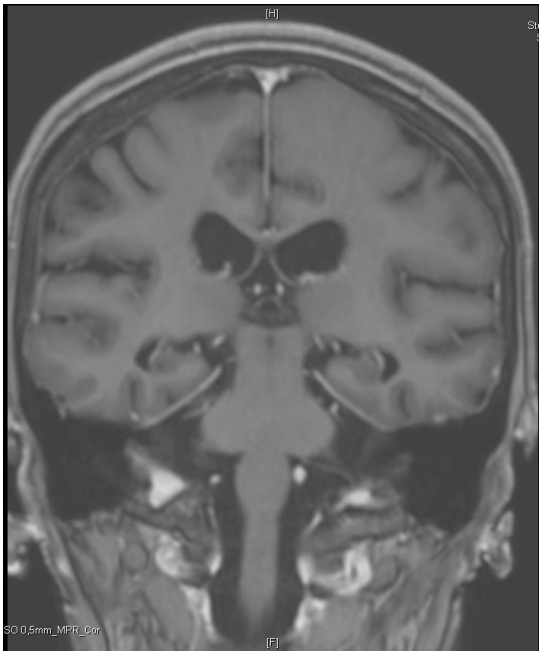


Figure 25 : IRM c Mme P séquence T1 injectée, coupe coronale passant par l'hippocampe : atrophie hippocampique, à priori compatible avec l'âge.

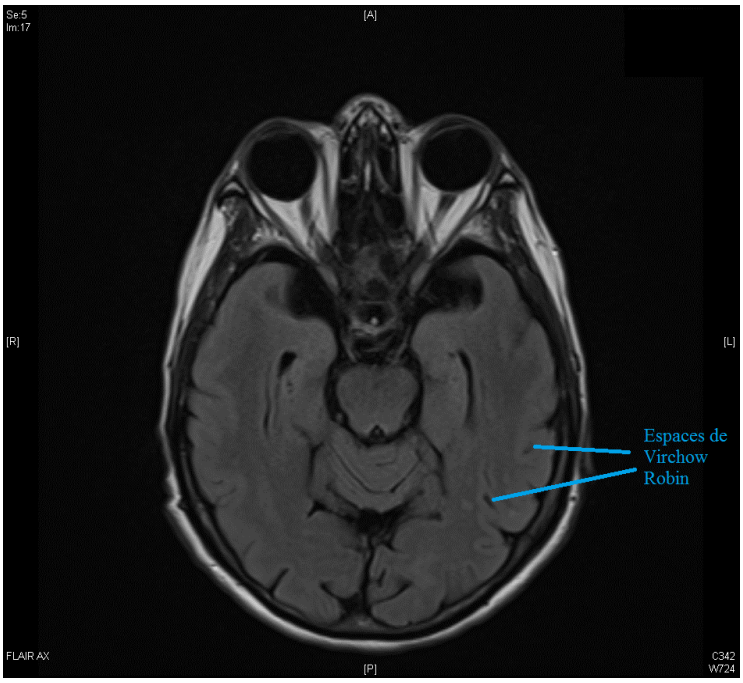


Figure 26 : IRM c Madame G , séquence flair axiale passant par les régions temporales interne : *aspect d'atteintes microvasculaires : anomalies de la substance blanche et élargissements des espaces de Virchow-Robin également évocateurs d'atteintes microvasculaires (espaces péri-vasculaires, signes de micro-angiopathie sur HTA chronique, représentés sur la photo par des flèches bleues). Absence d'hypersignal évident des régions temporales internes (qui serait évocateur d'une encéphalite limbique s'il était présent).*

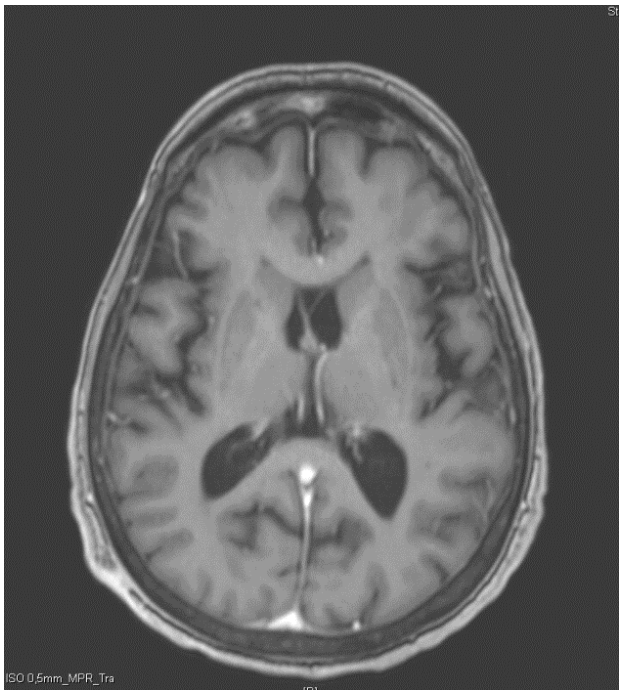
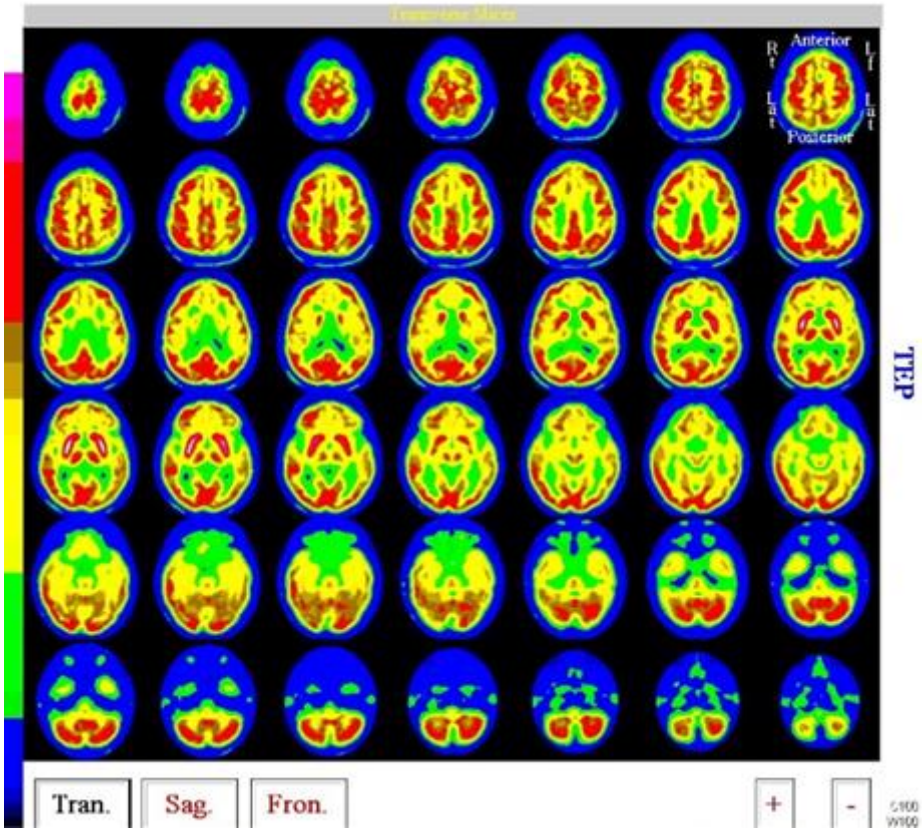


Figure 27 : coupe T1 injecté axial : *on ne retrouve pas de prise de contraste, il existe une une atrophie cortico-sous-corticale diffuse modérée.*

A l'époque, le neurologue formule plusieurs hypothèses (sur lesquelles nous reviendrons).

- DFT et phénocopie
- Evolution pseudo-démentielle d'un trouble bipolaire avec atrophie corticale associée.
- Les symptômes n'apparaissent à l'époque pas franchement évocateurs d'une MA, et la DCL (ou un autre syndrome parkinsonien atypique) n'ont pas été mis en évidence par les DAT-TDM réalisés en 2014 et 2016.

De manière assez rapide, sur quelques mois, la perte d'autonomie s'accentue fortement, constituant un argument en faveur d'un trouble-neuro dégénératif évolutif. Elle ne parvient plus du tout à effectuer les soins d'hygiène, devient incontinente, ne peut plus s'alimenter seule. Elle est incapable de gérer son budget, ou d'utiliser seule un téléphone, ou encore de s'occuper son traitement (ce qui semble-t-il était déjà le cas depuis au moins 1 an et demi). Il est décidé de la mise en place d'une mesure de protection des biens sous la forme d'une tutelle, et d'un placement en maison de retraite. Un suivi neurologique associé à un suivi psychiatrique spécialisé sont préconisés. En 2017, une TEP cérébrale au 18 FDG est réalisée, et retrouve un aspect en faveur d'une pathologie corticale dégénérative diffuse.



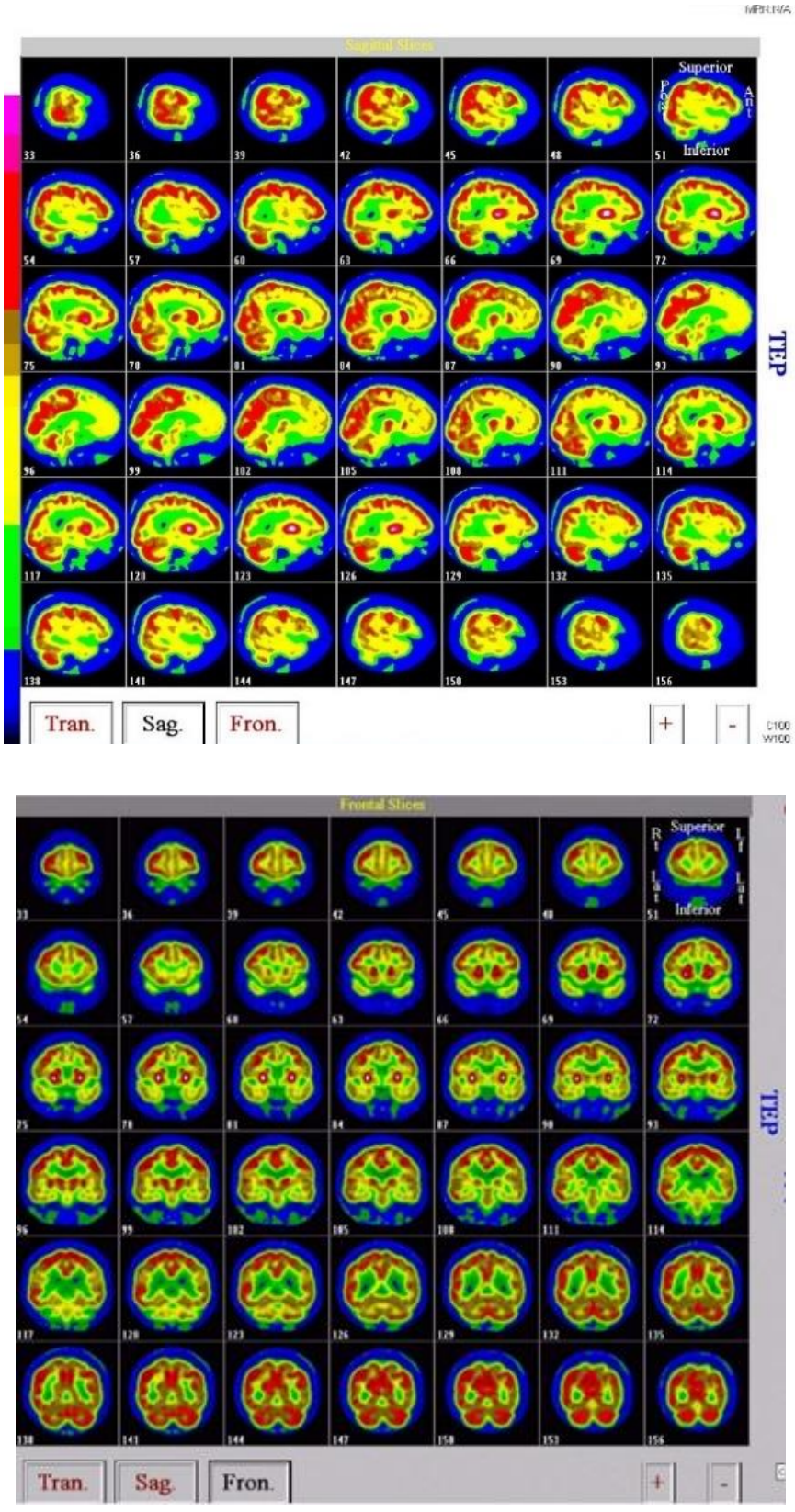


Figure 28 : TEP cérébrale de Madame G. (2017) : aspect en faveur d'une pathologie corticale diffuse. *NB : Une échelle de couleur se situe le côté gauche des images : hypo-métabolisme le plus important en bleu jusqu'à l'hyper-métabolisme le plus important en rose.*

- **Actuellement** : Madame G. vit donc désormais en maison de retraite. Son état se détériore, avec un amaigrissement et une majoration de la perte d'autonomie. Elle est assistée pour tous les gestes de la vie quotidienne. Là-bas, les troubles psycho-comportementaux (apathie, ou agitation anxieuse avec persévérations idéiques) sont principalement gérés par des mesures non médicamenteuses (musicothérapie, activités, objets personnels en chambre, …). Elle bénéficie d'une prise en charge par un kinésithérapeute, un psychologue et un diététicien. Elle continue de venir aux consultations, mais cette fois à l'hôpital, où elle rencontre une gérontopsychiatre. L'olanzapine a été arrêtée et remplacée par de la clozapine, la duloxetine a été arrêtée. La monothérapie par clozapine faible dose semble mieux convenir à la patiente avec une diminution modeste des troubles du comportement, mais surtout une amélioration considérable au niveau moteur (diminution du syndrome extrapyramidal et du nombre de chutes). Quelques hospitalisations en psychiatrie ont été nécessaires ponctuellement lorsque les troubles deviennent difficiles à gérer pour l'EPHAD. Le suivi neurologique n'a jamais été mis en place.

d. Discussion

- **Concernant le diagnostic**

Concernant son histoire psychiatrique, la première dépression est survenue à 50 ans, suivie de deux autres épisodes similaires, toujours résolutifs sous traitement antidépresseur. Le premier épisode maniaque ou mixte serait survenu à l'âge de 62 ans. Selon les données de la littérature, on pourrait donc considérer que madame G. présente un trouble bipolaire de début tardif (LOBD). Les premiers épisodes pouvaient correspondre aux critères relevés dans les observations empiriques des phases maniaques ou mixtes chez le sujet âgé, surtout étant donné le caractère brutal (qui n'est pas en faveur d'une entrée dans une démence), et de l'absence de syndrome confusionnel qui avait (a priori) été éliminé. Il est difficile de conclure formellement qu'il n'y ait pas pu avoir une part confusionnelle au tableau observé à l'époque, malgré la réalisation d'un examen somatique, d'un bilan sanguin et d'un scanner cérébral. La présence d'hallucinations visuelles reste atypique, mais celles-ci n'ont été que brièvement évoquées et ont été peu précisées. Elles auraient justifiées plus d'explorations, et de se questionner sur la pertinence dès lors de réaliser un DAT-TDM.

Il semble qu'un tournant s'opère à partir de 2015-2016, avec modification du tableau clinique. Le neurologue retrouve des éléments évocateurs d'une « symptomatologie frontale ». L'apathie apparaît désormais au premier plan, et des manifestations ne semblant pas s'intégrer uniquement à un trouble bipolaire sont plus marquées (hallucinations visuelles, parésie de

l'élévation oculaire …). Le syndrome extrapyramidal persiste, mais est toujours attribué aux neuroleptiques, d'autant que les DAT-TDM éliminaient une DCL ou autre atteinte neurodégénérative de la voie dopaminergique. La majoration de la perte d'autonomie et le caractère évolutif des troubles font évoquer une authentique maladie neurologique évolutive. A cette époque, nous avions vu que différentes hypothèses étaient évoquées :

- Démence fronto-temporale : Il existait plusieurs arguments en faveur de cette hypothèse: L'âge de début des troubles (moins de 65 ans), l'existence d'une symptomatologie frontale avec ralentissement psychomoteur, une restriction des champs d'intérêt, une perte des initiatives, un émoussement des réactions affectives, l'existence de troubles du langage et d'une détérioration intellectuelle. Les hallucinations peuvent s'inscrire dans une DFT. L'IRM réalisée à l'époque où cette possibilité avait été évoquée montrait une atrophie corticale diffuse prédominant au niveau des lobes frontaux, mais n'étant pas non plus extrêmement évoluée et ne semblant pas tout à fait en adéquation avec les symptômes retrouvés. Un autre argument allant à l'encontre d'une DFT est le début assez brutal des troubles, si l'on considère que les symptômes survenus en 2011 sont plutôt attribuables à une entrée dans la démence, qu'à un début de LOBD.

- **Phénocopie :** l'hypothèse de la phénocopie a été évoquée par les neurologues devant des caractéristiques cliniques évocatrices d'une DFT, mais avec une faible atrophie cérébrale et peu de progression. Cependant, nous contestons cette hypothèse, car selon nous la progression des troubles était déjà relativement rapide à l'époque où ce diagnostic avait été évoqué, et l'évolution des trouble nous confirme qu'il ne s'agit pas d'une phénocopie.

- Forme pseudo-démentielle d'un trouble bipolaire d'apparition tardive, avec atrophie corticale associée: dans cette hypothèse, les symptômes psychiatriques ne seraient pas à relier nécessairement à l'atrophie. Il était d'ailleurs possible d'expliquer les hallucinations visuelles par l'atteinte métabolique du cortex visuel.

Par la suite, l'état clinique de la patiente s'est encore détérioré, avec une perte d'autonomie majeure. Le TEP-TDM a mis en évidence de manière franche l'existence d'une pathologie corticale dégénérative diffuse. Cela semble réfuter le seul diagnostic de DFT pour expliquer la globalité du tableau clinique. En effet, dans l'hypothèse d'une DFT, l'atrophie serait localisée, et non pas aussi étendue. Deux hypothèses (qui semblaient pourtant partiellement exclues) deviennent alors les plus probables :

- **MA** : la MA constitue l'hypothèse privilégiée devant la présence d'une pathologie corticale diffuse. La clinique n'est certes pas franchement évocatrice d'une forme typique, mais l'atteinte corticale étant étendue, elle est donc également frontale. Or, les troubles dysexécutifs frontaux souvent les plus bruyants et ont pu occulter d'autres manifestations cliniques évocatrices de MA (notamment les troubles mnésiques qui n'ont jamais pu être évalués). Il est également possible qu'il s'agisse de la forme frontale plus rare de MA, avec un profil clinique où les troubles comportementaux et dysexécutifs sont au premier plan.

- **DCL** : l'hypothèse de la DCL est à rediscuter, pour plusieurs raisons : la mauvaise tolérance aux neuroleptiques, la présence d'un syndrome parkinsonien, la fluctuation des troubles cognitifs, la présence d'hallucinations visuelles ainsi que des troubles du sommeil paradoxal et de chutes. Cette étiologie avait pourtant été a priori éliminée par les DAT-SCAN de 2014 et de 2016. Il conviendrait de refaire cet examen, car il aura pu être normal au début des troubles (ou en phase « pré-symptomatique ») et se positiver par la suite. En cas de DAT-SCAN positif, il serait ensuite pertinent de proposer une scintigraphie myocardique au MIBG qui pourrait permettre de distinguer une DCL (diminution de la captation cardiaque) d'un autre syndrome parkinsonien atypique type AMS, PSP ou DCB (captation cardiaque préservée).

- **Qu'en est-il des lésions vasculaires observées ?** Les arguments en faveur d'une DV associée sont : la présence d'une HTA, de lésions vasculaires à l'imagerie, de troubles cognitifs avec début brutal des troubles en 2011. L'aggravation par « à-coups » est difficile ici à préciser, d'autant plus qu'il existe une neurodégénérescence associée, et un trouble bipolaire suspecté.

Il est malheureusement impossible de confirmer l'une ces hypothèses à ce stade. Cette histoire est typique d'un cas d'errance diagnostique entre trouble bipolaire et démence. Il semble que nous puissions exclure dans tous les cas une « démence bipolaire », surtout étant donné qu'il s'agirait d'une LOBD et que l'évolution de la maladie ne semble pas être une cause possible d'atrophie corticale aussi intense, sauf si des épisodes anciens ont échappé au recueil anamnestique. Dans tous les cas, le tableau ne coïncide pas (déclin cognitif trop rapide, symptômes comportements trop marqués et atrophie corticale trop importante).

- **Concernant la prise en charge**

La patiente a été hospitalisée à de multiples reprises, les mêmes molécules ont parfois été utilisées plusieurs fois, sans que les choix de prescription ou les motifs d'arrêt aient toujours

été très clairement explicités. Nous pouvons nous demander si les choix thérapeutiques entrepris ont toujours été les plus adaptés au profil de la patiente, comme le choix d'un antipsychotique en première intention par exemple. L'olanzapine revient comme traitement référence, ce qui nous pose question devant la mauvaise tolérance et l'efficacité parfois limitée sur les troubles. On peut se questionner sur le risque associé à ce traitement (majoration des troubles cognitifs, risque d'AVC…). Nous n'avons pas d'information sur la modalité d'instauration du lithium (a-t-elle été adaptée au profil gériatrique ?). Une forme à libération immédiate aurait pu être proposée afin de limiter les effets indésirables digestifs. Nous ne connaissons pas le motif d'arrêt des traitements par valproate ou clozapine, qui avaient pourtant semblés efficaces, et bien tolérés (le second ayant été à nouveau prescrit au final).

Concernant l'hospitalisation de 2016, nous discutons le motif d'hospitalisation (« rechute dépressive ») et le choix d'instaurer un traitement antidépresseur (duloxetine). Pour nous le tableau est plutôt celui d'une apathie, sans tristesse. Dans ce cas de figure, le traitement antidépresseur n'est ni indiqué, ni efficace et risque dans tous les cas de majorer les symptômes mixtes dans l'hypothèse d'une LOBD. Nous pouvons également discuter l'ajout des benzodiazépines, même si des molécules à demi-vies courtes ont été privilégiées, car cette patiente présente un déclin cognitif et surtout des antécédents de chutes multiples.

Nous n'avons pas retrouvé de trace d'avis spécialisé gérontopsychiatrique avant la fin de la prise en charge. Les évaluations cognitives et d'imagerie ont été réalisées de manière assez tardive. Hormis la passation d'un BREF test et d'un MMSE non contributif en 2016, nous n'avons pas retrouvé dans le dossier de trace d'échelle d'évaluation cognitive. Cela se justifiait souvent par l'état clinique de la patiente lors des phases aiguës. Pour préciser le diagnostic, il aurait été intéressant de proposer à madame G. une hospitalisation en hôpital de jour de neurologie afin de réaliser un BNP, une PL avec analyse du LCR à la recherche de marqueurs de démence, ou encore un nouveau DAT-SCAN ... Cependant, celle-ci a toujours refusé d'être hospitalisée en neurologie. Devant une LOBD, nous pensons faut réaliser une évaluation neurologique afin d'éliminer une maladie neurodégénérative et d'adapter la thérapeutique.

Le placement en maison de retraite et la mise en place d'une mesure de protection des biens paraissaient inévitables, étant donné l'état clinique et la situation d'isolement de madame G. . Cependant, on aurait pu ajouter aux soins adjuvants déjà proposés (infirmiers à domicile, kinésithérapie), d'autres soins en amont de son placement en EPHAD: orthophonie, remédiation cognitive, ergothérapie, activités thérapeutiques, accueil en structure de jour …)

II. Madame P.

a. Présentation de la patiente

Nous avons rencontré madame P. en 2017 lors d'une hospitalisation pour décompensation d'un trouble bipolaire connu sur un versant dépressif. Elle était alors âgée de 66 ans. La patiente est une ancienne secrétaire médicale à la retraite. Elle est mariée, n'a pas d'enfant. Elle est suivie pour un trouble bipolaire de type 1 à polarité maniaque depuis de nombreuses années. On note par ailleurs un tabagisme actif ancien à 30 paquets-années, une HTA traité par amlodipine et un syndrome d'apnée du sommeil avec refus d'appareillage. Concernant les antécédents familiaux, on note des troubles de l'humeur du côté maternel (dépressions récurrentes chez la mère, bipolarité chez la grand-mère), mais pas d'antécédent familial de trouble neurologique.

b. Histoire de la maladie

Les troubles ont débuté à l'âge de 22 ans par un premier épisode dépressif pour lequel elle avait été traitée par paroxetine quelques mois. Le niveau d'efficacité et la présence ou non d'un virage de l'humeur au moins hypomane ne sont pas connus. La première hospitalisation en psychiatrique coïncide avec la phase maniaque en 1977 (elle avait alors 26 ans), avec une symptomatologie typique : accélération psychomotrice, exaltation franche de l'humeur, discours teinté de mégalomanie, achats pathologiques, insomnie sans fatigue… La diagnostic de trouble bipolaire avait alors été posé, avec instauration d'un traitement par sels de lithium. On relève ensuite plusieurs hospitalisations pour des épisodes maniaques, toujours dans des contextes de mauvaise observance du traitement. Elle a toujours été suivie par le même psychiatre libéral et traitée par lithium, jusqu'à l'âge de 50 ans. Ensuite, ce traitement a été remplacé par de la quétiapine, devant une insuffisance rénale modérée. Ce traitement a permis une stabilisation thymique de quelques mois. Le psychiatre avait ensuite ajouté du rispéridone à faible dose au traitement par quétiapine devant une reprise de symptômes hypomanes. Début 2017, elle avait présenté des symptômes dépressifs et une mauvaise tolérance des neuroleptiques (vertiges, bouche sèche, syndrome extra pyramidal) ; le traitement par quétiapine avait alors été arrêté. Son psychiatre avait ajouté à la rispéridone un antidépresseur (fluoxetine-prozac), n'ayant pas permis une amélioration clinique. Le risperdal avait ensuite été diminué devant la persistance du syndrome extrapyramidal et il avait ensuite préconisé une hospitalisation en psychiatre avec adressage de la patiente aux urgences.

c. Evolution et prise en charge

- **Concernant son hospitalisation en psychiatrie (2017) :**

Après un bref passage aux urgences, madame P. est hospitalisée en service de psychiatrie adulte où nous la rencontrons. Elle présente un état d'inertie psychomotrice majeur, elle est incurique et clinophile, le facies est amimique, elle reste impassible. Elle présente une anhédonie, une aboulie, elle est presque mutique, mais répond par l'affirmative lorsqu'on lui demande si elle se sent triste ou anxieuse. On relève une anorexie et des troubles du sommeil à type d'insomnie quasi-totale depuis plusieurs semaines. Il n'y a pas d'idée morbide, pas d'élément délirant. Un diagnostic de mélancolie stuporeuse est évoqué. Nous notons la présence d'un syndrome parkinsonien, des troubles attentionnels avec des difficultés dans la compréhension des questions. Il n'y a pas d'oubli à mesure retrouvé, ni de trouble de la mémoire autobiographique. Le mari décrit une perte d'autonomie très progressive depuis au moins 1 an, voire plus, mais majorée depuis quelques semaines. Un bilan biologique standard (avec TSH) est réalisé et ne montre aucune anomalie notable, la fonction rénale est stable. La fluoxetine est changé au profit de la mirtazapine, la rispéridone est remplacée par de l'olanzapine. Un traitement hypnotique est instauré. La patiente débute un suivi psychologique et des séances de kinésithérapie. Après plus d'un mois d'hospitalisation, l'état clinique s'améliore très légèrement : madame P. est un peu moins ralentie et peut répondre à quelques questions. Cependant la perplexité, l'apathie (plus ou moins associée à une humeur triste), l'incurie, l'anxiété et les troubles du sommeil persistent. Il n'y a pas de trouble du comportement, pas d'agitation nocturne. Une TDM cérébrale non injectée montre une atrophie cortico-sous-corticale prédominant sur les lobes frontaux temporaux, sans autre anomalie.

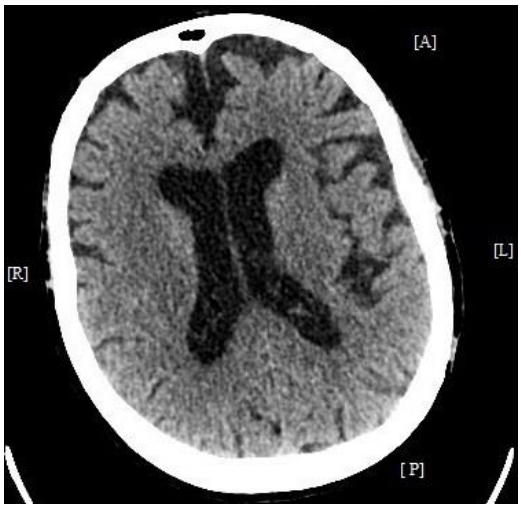


Figure 29 : TDM cérébrale Madame P. (2017)

Nous sollicitons un avis spécialisé neurologique, qui nous conseille de réaliser une batterie d'évaluation cognitive, une IRM cérébrale et un EEG : Le MMS montre un résultat de 21. Le BREF Test est parfaitement normal. L'EEG montre un tracé dépourvu d'anomalie focale ou paroxystique. L'IRM cérébrale avec coupe hippocampique met en évidence une atrophie corticale prédominait en pré-frontal associée à une atrophie insulo-operculaire, périsylvienne, temporale interne bilatérales. Il n'y a pas de stigmate vasculaire significatif.

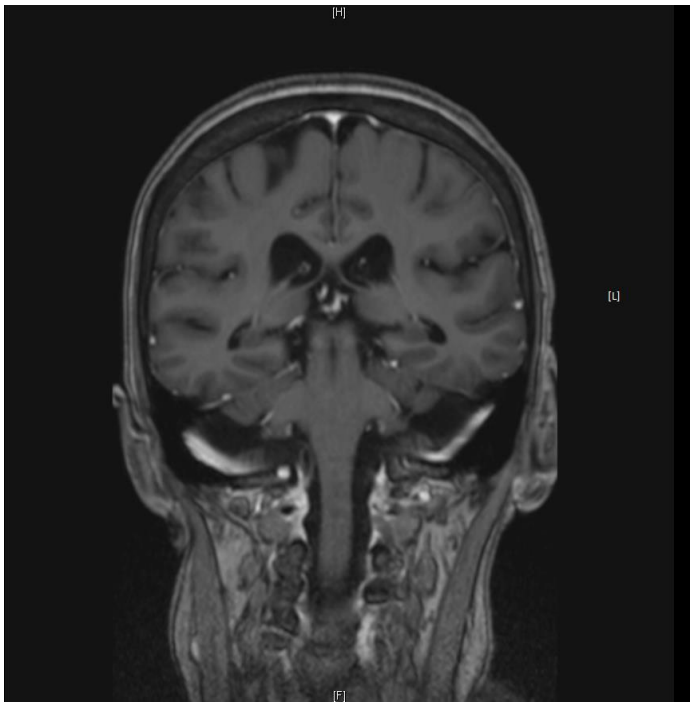
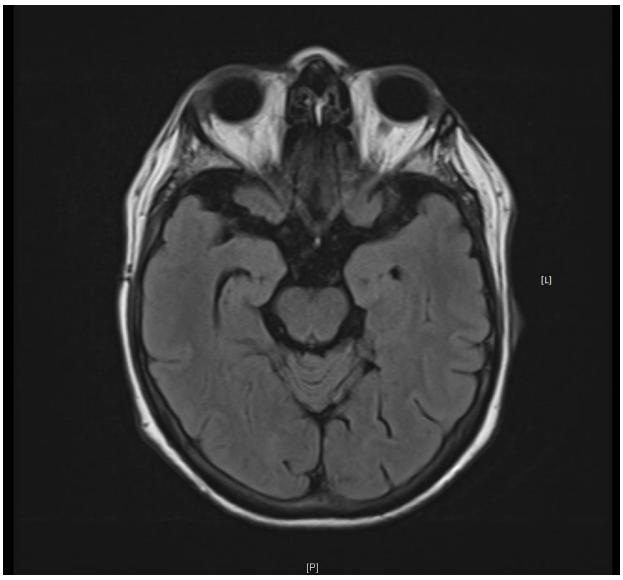
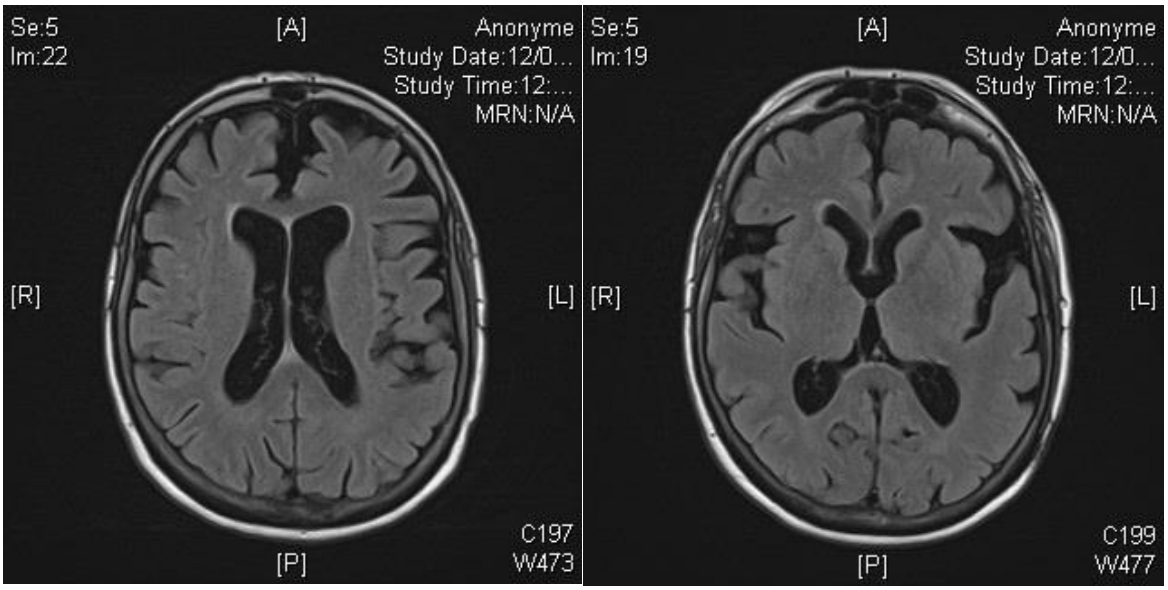


Figure 30 : IRM c Madame P. (2017) coupe coronale hippocampique, séquence T1 injectée



(a)



(b)

Figure 31 : IRM c Mme P : coupes séquence flair axiale : *on ne constate pas d'atteinte micro vasculaire évidente (a), mais où l'on voit l'atrophie corticale prédominant en pré frontal (b).*

Le neurologue revient évaluer la patiente et note : « La patiente est droitière. Le discours est logique, critique. Le MMSE est pathologique à 21, avec perte de 2 points en orientation, 1 point aux items de langage, la patiente ne réussit aucun des calculs et une montre une apraxie constructive car ne parvient pas à faire le dessin. Il existe une apathie avec une connotation thymique (tristesse), mais pas de franc signe de la lignée frontale (tranche point paume normal, absence de grasping, BREF normal). Le syndrome extrapyramidal persiste, mais la patiente est toujours traitée par neuroleptiques. Il n'y a pas d'autre anomalie à l'examen. L'imagerie morphologique montre une atrophie corticale diffuse avec prédominance préfrontale ». Il préconise la réalisation d'examens supplémentaires.

Un traitement par duloxetine est instauré à demi-dose avec augmentation progressive. Le traitement psychotrope est alors : olanzapine (20 mg/j), mirtazapine (30 mg/j), duloxetine (60 mg/j), oxazépam, zolpidem. Plusieurs semaines après ce nouvel ajustement thérapeutique, nous ne constatons pas de modification notable du tableau clinique. Madame P. est toujours clinophile, ralentie, apathique et triste. En l'absence d'aide médicale, elle semble avoir encore perdu en autonomie. Concernant les nouvelles explorations demandées: les dosages vitaminiques sont normaux, l'albuminémie est basse, à la limite de la dénutrition, et justifiant une surveillance de l'état nutritionnel, les sérologies syphilis et VIH reviennent normales et le DATSCAN n'apporte pas d'argument en faveur d'une dénervation dopaminergique pré-striatale.

Un gérontopsychiatrique est sollicité et préconise une modification du traitement de fond : arrêt de l'olanzapine, initiation de lithium ou de valproate. Il propose également de faire une demande d'ECT. Cependant, après quelques permissions à domicile s'étant à peu près bien déroulées selon le mari, la patiente demande sa sortie, avant les modifications thérapeutiques. Fin 2017, madame P. rentre à domicile, avec son ordonnance, un rendez-vous avec son psychiatre traitant, la mise en place d'une aide-ménagère et une ordonnance pour des séances de kinésithérapie. Le mari refuse le passage d'infirmiers, qu'il trouve trop contraignant, et la mesure de protection des biens ne s'envisage pas pour lui. Devant ce tableau de résistance et la suspicion de troubles cognitifs, une prise en charge en HDJ de neurologie est programmée.

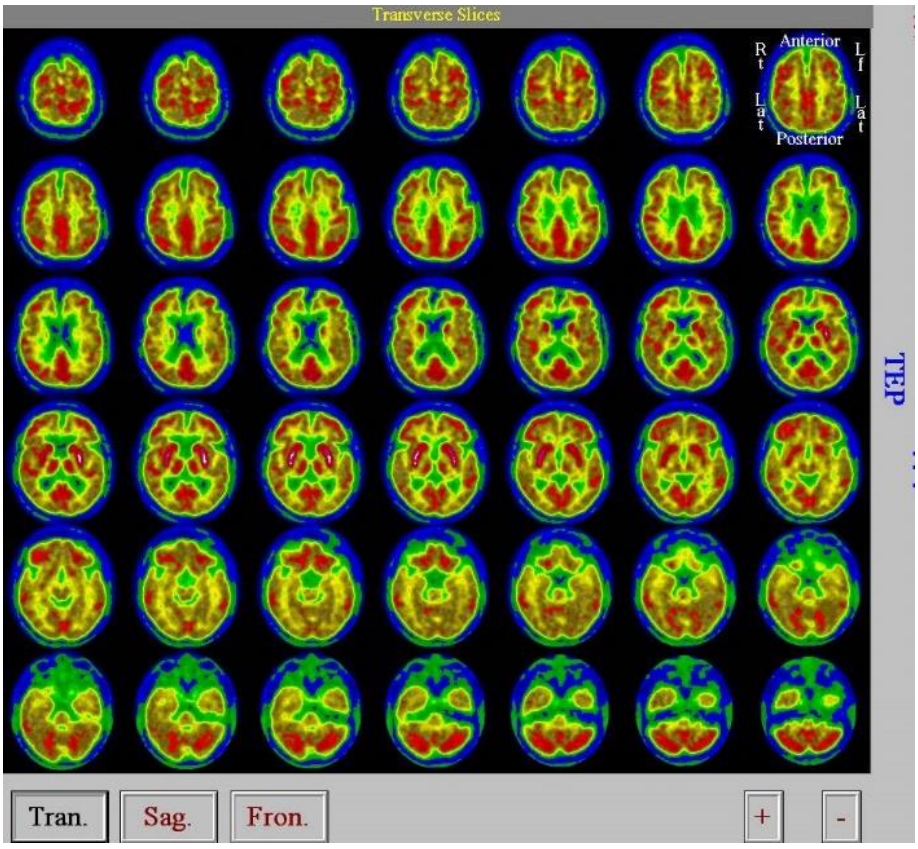
- **9 mois plus tard, à l'hôpital de jour de neurologie :**

Un entretien est réalisé à l'HDJ avec la patiente et son mari. Depuis sa sortie de l'hôpital, madame P. ne serait quasiment pas sortie de chez elle. Depuis deux mois, le psychiatre traitant a modifié son traitement de fond : il a arrêté l'olanzapine, diminué la mirtazapine et poursuivi la duloxetine. Cet ajustement n'a pas permis de réelle amélioration, à part peut-être sur le plan moteur, même si la patiente se plaint toujours de raideurs, avec des difficultés à la marche. Elle décrit par contre une majoration de l'anxiété. Celui-ci retrouve un contact abrasé, avec un faciès amimique. La présentation est correcte mais elle est aidée par son mari pour la toilette. Le discours est pauvre, peu fluent, avec un manque du mot semblant sous tendu par une participation anxieuse intense. L'humeur est triste. Le mari rapporte que son épouse a tendance à anticiper les situations et à « répéter les mêmes phrases ». Des persévérations idéiques sont effectivement retrouvées. Les crises d'angoisses à recrudescence vespérale constituent la principale plainte. Il y a des idées de culpabilité vis-à-vis de son mari. Il n'y a pas de désorganisation idéique, comportementale ni affective, pas d'élément délirant. Il n'y a pas d'anorexie, ni de boulimie ou compulsion alimentaire. Le sommeil est toujours perturbé, avec des difficultés majeures d'endormissement. Au domicile, il n'y a pas trouble du comportement majeur, pas de chute. Il n'y a pas de plainte mnésique, l'examen ne relève pas d'anomalie de la mémoire épisodique et sémantique. L'examen neuro-somatique est sans particularité, hormis la persistance d'un syndrome extrapyramidal persistant.

La perte d'autonomie est patente, et se serait encore majorée depuis la sortie de l'hospitalisation. La patiente ne gère plus du tout son budget (mais c'était le cas semble-t-il depuis longtemps). Elle n'utilise plus seule le téléphone, n'est pas capable de sortir sans son mari ou l'aide-ménagère. D'après le mari, il lui serait devenu impossible de prendre les transports, du fait

d'une « phobie sociale » apparue récemment. Il note cependant une amélioration de l'autonomie pour les soins corporels et l'habillage. Son IADL est proposé dans l'**annexe n°25.** De nouvelles évaluations cognitives sont réalisées : MMS à 25/30, BREF à 14/18 (diminution de 4 points en quelques mois), test de 5 mots normal, évaluation des praxies idéomotrices à 18/23 et motrices à 8/8. Un BNP est partiellement réalisé (du fait d'une anxiété majeure rendant la patiente peu disponible) et met en évidence cette fois un syndrome dysexécutif avec trouble de la récupération et de la sélection ainsi qu'une atteinte de la mémoire de travail auditivo-verbale, un trouble de la récupération en mémoire antérograde avec stockage préservé. Le langage et les capacités visuo-perceptives et spatiales apparaissent conservés (nous proposons le détail de ces évaluations dans l'**annexe n°26**.). L'hospitalisation retrouve des troubles cognitifs modérés non spécifiques. Cependant, la conclusion précise ceci : « la présence d'un syndrome dysexécutif et d'anomalies à l'imagerie doivent faire discuter une maladie neurodégénérative du spectre des DLFT. La persistance d'un syndrome extrapyramidal nécessite d'éliminer un syndrome parkinonsonien dégénératif ». La patiente sort, avec un rendez-vous de suivi à l'HDJ, et la programmation d'examens complémentaires.

Un PET-TDM cérébrale au glucose est réalisé et retrouve un hypométabolisme cérébral diffus marqué prédominant sur les régions associatives, se prolongeant sur le cortex visuel primaire.



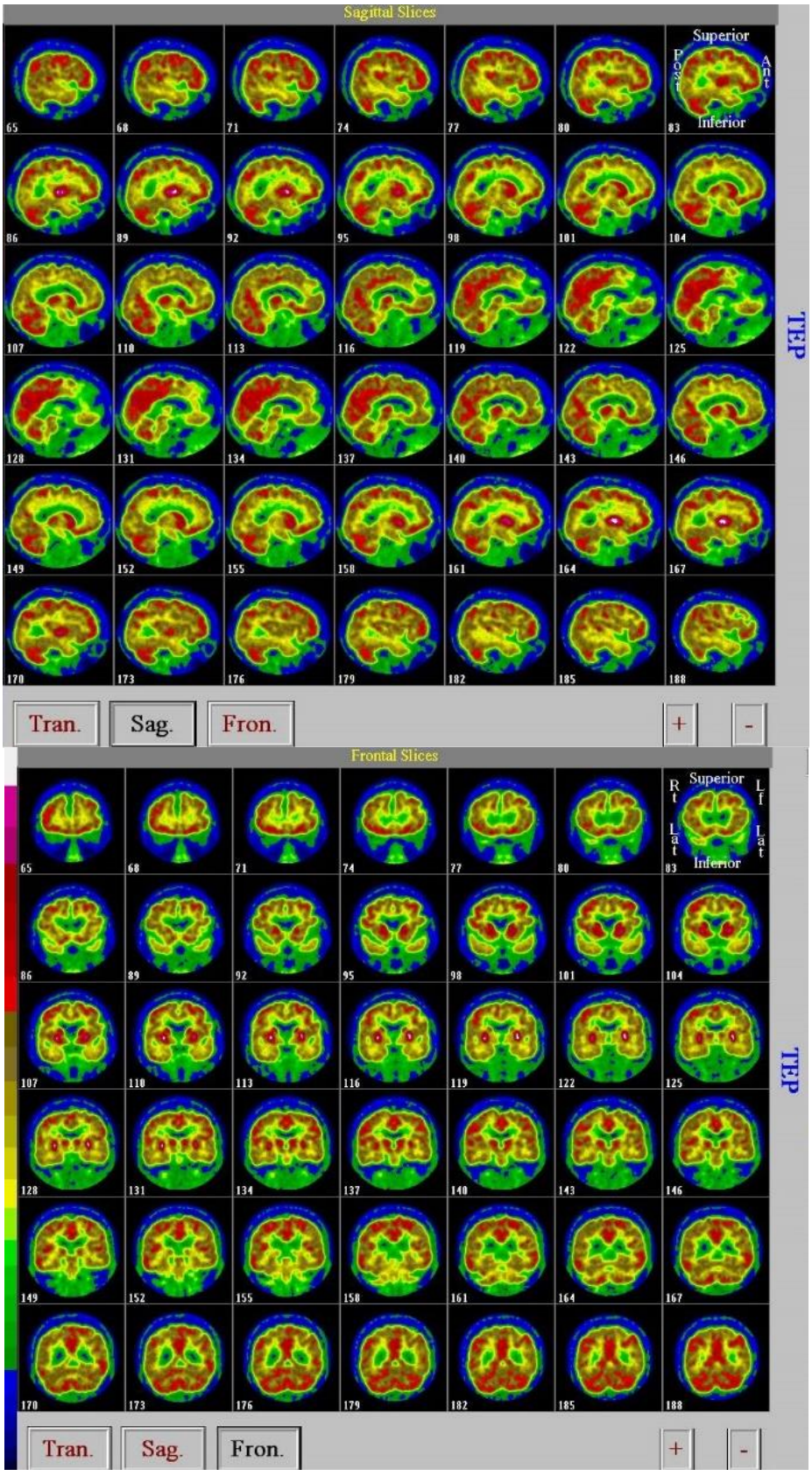


Figure 32 : TEP Madame P. (2017) : hypo-métabolisme cérébral diffus
Pour rappel : échelle de métabolisation : à gauche (du moins en bleu au plus en rose)

Une analyse génétique a été ensuite été effectuée (bilan panel DFT et C9ORF72) ; celle-ci est toujours en cours.

Fin 2018, un nouveau DAT-SCAN est réalisé et montre cette fois un aspect scintigraphique en faveur d'une dénervation dopaminergique asymétrique débutante.

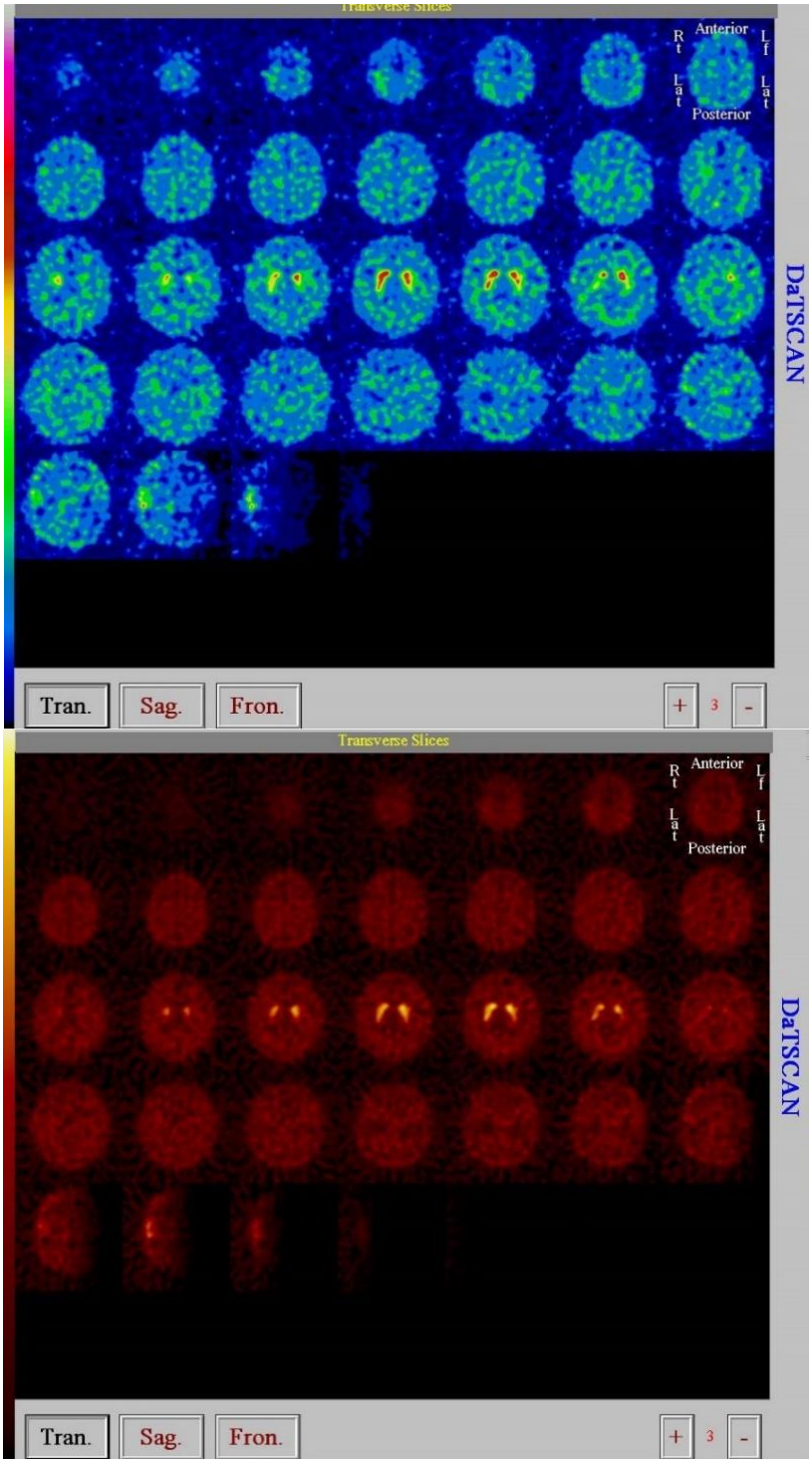


Figure 33 : DAT-SCAN madame P. : apparition d'une hypofixation striatale très modérée touchant la partie postérieure du putamen gauche.

Courant 2019, une nouvelle IRM cérébrale est demandée et montre une atrophie cortico-sous-corticale diffuse, prédominant dans les régions fronto-temporales de manière bilatérale, associée à une atrophie hippocampique bilatérale aspécifique. Il n'y a pas de stigmate de lésion vasculaire.



Figure 34 : IRM c madame P. (2019) : séquence T1 non injectée, coupe coronale : atrophie corticale diffuse, associée à une atrophie hippocampique asymétrique et aspécifique.

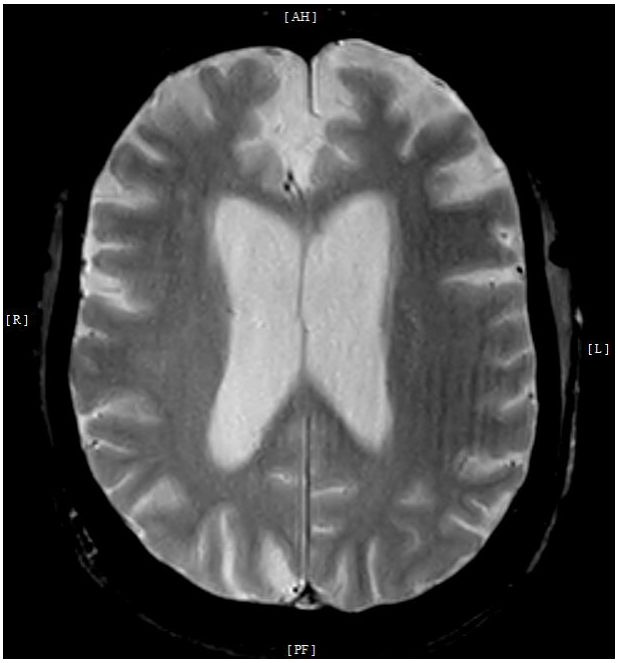


Figure 35 : IRM cérébrale de madame P. (2019) : coupe axiale T2* : *cet examen permet de bien visualiser l'atrophie diffuse prédominant au niveau fronto-temporal (notons un élargissement des ventricules latéraux, mais en lien avec une perte diffuse du volume cérébral).*

d. Discussion

- **Concernant le diagnostic :**

Sur le plan psychiatrique, il s'agit d'une histoire assez classique de trouble bipolaire de type 1 à polarité maniaque. Il n'y a à priori aucune raison de remettre en question ce diagnostic à la lecture du dossier. Si nous l'envisageons sous le prisme de notre travail, il s'agit ainsi donc d'une forme à début précoce, chez une patiente atteignant l'âge gériatrique.

- **Hypothèses premières : la « démence bipolaire » ou une forme pseudo-démentielle :** concernant l'épisode de 2017, le syndrome dépressif n'est pas tout à fait typique, avec une apathie associée à de la tristesse et de l'anxiété, mais n'est pas non plus fortement atypique. Les troubles neurologiques observés pouvaient à l'époque trouver une justification psychiatrique (présentation apathique et troubles attentionnels possibles dans la dépression du sujet âgé, syndrome parkinsonien potentiellement iatrogène…). Les évaluations cognitives ont été principalement motivées par deux facteurs : l'âge, et la résistance de l'épisode dépressif aux traitements. Lors du bilan initial, nous avions le sentiment qu'il pouvait s'agir d'une involution cognitive s'intégrant à la maladie bipolaire, soit sous une forme pseudo-démentielle (mais la perte d'autonomie y compris en intercritique semblait trop importante), soit sous la forme d'une involution cognitive majeure (que nous appelons par abus de langage « démence bipolaire »). En effet, il s'agit d'une patiente présentant un trouble de type 1 ancien, avec polarité maniaque, et mauvaise observance du traitement thymorégulateur. Il existe donc un risque de neurotoxicité cumulée des épisodes maniaques. L'existence d'un profil frontal/dysexécutif moins intense que dans une DFT, l'absence d'élément évocateur d'une MA ou d'hallucinations visuelles et d'une dysautonomie qui auraient fait évoquer une DCL, ainsi que les éléments observés à l'époque à l'imagerie cérébrale nous paraissent alors compatibles (atrophie corticale diffuse et non focale malgré une légère prédominance pré-frontale et de l'atrophie temporale interne).

- **Hypothèse d'une comorbidité neurologique** : cependant, la question d'une comorbidité neurologique restait en suspens, ce qui a motivé la poursuite des investigations à l'HDJ de neurologie. La suite du tableau et des explorations font penser qu'il existe sans doute une comorbidité neurologique spécifique : chronicité des troubles et majoration de la perte d'autonomie, émergence d'un syndrome dysexécutif, perte de 4 points au BREF-test, anomalies du BNP. A ce moment-là, plusieurs hypothèses étaient évoquées par les neurologues et

notamment celle d'une DFT-vf. La persistance d'un syndrome parkinsonien après arrêt des neuroleptiques devait faire suspecter un syndrome parkinsonien dégénératif, surtout une DCL.

- ***Comorbidité neurologique sous la forme d'une DFT-vf :*** l'âge de la patiente au moment de la suspicion de troubles cognitifs et le début plutôt progressif des troubles pourraient être compatibles avec ce diagnostic. Le syndrome dysexécutif sur un versant apathique, la perte des initiatives dans les actions pourraient également être en faveur de cette hypothèse. Il sera intéressant de récupérer le résultat du bilan génétique réalisé, même si la patiente n'a à priori pas d'antécédents familiaux de démence. Si initialement l'atrophie corticale semblait prédominer au niveau frontal, par la suite la nouvelle IRM cérébrale et le TEP ont mis en évidence une atrophie corticale plutôt diffuse, ce qui n'est pas en faveur d'une DFT isolée. Le dernier examen (DAT-SCAN) ouvre plutôt la voie à une autre hypothèse, qui devient alors la plus probable : celle d'une DCL.

- ***Comorbidité neurologique sous la forme d'une DCL* :** les principaux éléments en faveur d'une DCL avant les derniers examens (TEP, IRM et DAT-SCAN) étaient : l'âge de suspicion des troubles cognitifs, l'argument de fréquence, la mauvaise tolérance aux neuroleptiques, la présence d'un syndrome extrapyramidal et d'une atrophie plutôt diffuse. Par la suite, la majoration de l'atrophie corticale diffuse (IRM et TEP) et la dénervation dopaminergique asymétrique au dernier DAT-SCAN ont confirmé l'existence d'un syndrome parkinsonien « plus » dégénératif, le plus probable étant une DCL. Ce qui a entraîné selon nous de difficultés à poser ce diagnostic était l'absence (ou la non identification) d'hallucinations visuelles, de chute, de dysautonomie, de trouble du sommeil paradoxal et de fluctuation des troubles, mais surtout le premier DAT-SCAN négatif. Le déclin cognitif ne nous a pas paru rapide, peut-être était-il difficile de le caractériser étant donné la maladie bipolaire comorbide. Le résultat de l'examen des mouvements oculaires montre des éléments pouvant correspondre à une dysfonction cérébelleuse, qui est possible en cas de DCL, mais pourrait aussi faire évoquer une AMS. Cependant, il n'y avait pas de syndrome cérébelleux objectivé cliniquement. La présence d'un syndrome dysexécutif avec une apathie associée à un syndrome parkinsonien peut faire évoquer une PSP, mais il n'existe pas de trouble oculomoteur à l'examen. La DCB ou une forme frontière avec la PSP peuvent être évoqués, mais nous manquons d'argument clinique pour l'évoquer.

Le BNP n'est pas en faveur d'une MA, car on ne retrouve pas d'anomalie du stockage des informations. Cependant, il existe une atrophie hippocampique sur la dernière IRM, qu'il convient de surveiller avec attention. Si des formes associées MA-DCL existent, l'atrophie temporale interne n'est pas du tout un marqueur spécifique de MA. Il n'y a pas d'argument pour une participation vasculaire au tableau, ce qui a simplifié la recherche étiologique.

Dans le cas de madame P., peut-être sera-t-il plus facile de conclure que pour madame G.. L'hypothèse la plus probable semble être celle d'une DCL venant se greffer sur un trouble bipolaire de type 1 ancien et mal équilibré. Le suivi évolutif sera intéressant, une scintigraphie myocardique à la MIBG serait indiquée pour argumenter les autres hypothèses (AMS, PSP, DCB), et il faudra surveiller le résultat du bilan génétique de DFT.

- **Concernant la prise en charge**

Les évaluations cognitives réalisées ont été poussées. L'équipe psychiatrique a pu réaliser les premiers tests de débrouillages et demander des examens paracliniques. Le séjour à l'HDJ de neurologie a permis de poursuivre les investigations. Ce cas est à notre sens un exemple de bonne coordination entre psychiatres et neurologues. Un avis gérontopsychiatrique a bien été demandé lors de la dernière hospitalisation en psychiatrie, mais a été à notre sens assez tardif. Un avis spécialisé plus précoce aurait peut-être facilité les adaptations thérapeutiques.

Les choix des traitements régulateurs de l'humeur peuvent être discutés. Nous ne comprenons pas forcément l'arrêt initial du lithium par le psychiatre traitant. Il aurait pu par exemple s'interroger sur la cause de l'insuffisance rénale, ou contacter le médecin généraliste. Une poursuite aurait peut-être été possible avec une surveillance biologique rapprochée. Nous nous questionnons sur l'usage des neuroleptiques chez cette patiente (quétiapine, rispéridone puis olanzapine), alors qu'ils sont déconseillés chez le sujet âgé, ne paraissaient pas ou très peu efficaces sur les troubles et mal tolérés sur le plan neurologique. Les propositions faites au final par le gérontopsychiatre (valproate ou lithium) auraient pu être envisagées plus tôt. L'usage de la clozapine aurait également pu s'entendre, en raison du syndrome extrapyramidal et il faudra certainement l'envisager étant donné le résultat du dernier DAT-SCAN.

Pour les antidépresseurs : le choix du psychiatre traitant d'associer du la fluoxétine à la rispéridone nous semble étonnant, car ce traitement majore l'irritabilité et est anorexigène, surtout chez le sujet âgé. Pendant l'hospitalisation, des antidépresseurs ont été instaurés,

associés à une couverture thymorégulatrice et de manière plutôt adaptée (demi-dose, augmentation progressive jusqu'à dose efficace, et attente relativement longue pour évaluer l'efficacité); le choix des traitements apparaissait moins risqué, même s'il persiste selon nous un risque de déstabiliser l'humeur chez une patiente âgée présentant un trouble bipolaire de type 1 (notamment au moment de l'association de la bithérapie antidépressive norset-cymbalta à l'olanzapine). Après l'hospitalisation, le psychiatre traitant a décidé de laisser en place une bithérapie antidépressive sans thymorégulateur, ce qui nous semble risqué (en potentialisant le risque de virage de l'humeur sur un versant mixte ou maniaque). Selon nous, la reprise d'un traitement régulateur de l'humeur est indispensable.

Nous pouvons encore nous demander, au vue de l'état clinique de la patiente (dépression sévère et résistante, altération de l'état général…) pourquoi l'ECT n'a pas été demandée plus précocement pendant l'hospitalisation de 2017. Nous remarquons qu'à un moment de sa prise en charge hospitalière, l'ordonnance dénombrait 5 psychotropes (un neuroleptique, deux antidépresseurs, une benzodiazépine, un hypnotique), sans amélioration clinique. Peut-être que l'ECT aurait permis une amélioration des troubles, en limitant le risque iatrogène.

Il est positif que des soins complémentaires aient été proposés, comme la prise en charge par une psychologue dans l'unité et des soins de kinésithérapie. Nous aurions pu envisager cependant d'autres prises en charge adjuvantes (remédiation cognitives, thérapies non médicamenteuses…). Au décours de son hospitalisation, une prise en charge en structure de jour de psychiatrie aurait également pu être proposée à cette patiente.

Enfin, reste en suspens la question de la fin de l'hospitalisation en psychiatrie. Madame P. a souhaité mettre fin à la prise en charge et son mari l'a soutenue dans cette décision, alors que l'état clinique de la patiente ne s'était pas réellement amélioré. L'époux de madame P. a globalement échappé à la prise en charge. Nous avons répondu à ses interrogations lorsqu'il en avait, mais de notre côté ne l'avons que très peu sollicité. Peut-être aurait-il fallu prévoir des rendez-vous dédiés avec lui et son épouse, pour mieux les informer de l'évolution clinique et des choix thérapeutiques entrepris, surtout étant donné la durée prolongée de son séjour. Néanmoins, soulignons qu'une évaluation sociale pu être réalisée avec le couple, et que plusieurs propositions ont été faites pour soulager le quotidien de la patiente et de son mari, ce qui a au moins permis la mise en place d'une aide-ménagère. Madame P. a poursuivi le suivi en libéral et accepté de poursuivre les investigations en HDJ de neurologie.

III. Madame B.

a. Présentation de la patiente

Madame B. est hospitalisée en psychiatrie en 2019, alors qu'elle est âgée de 74 ans, pour « altération de l'état général, troubles du comportement à domicile et épuisement de son époux ». Nous la rencontrons lors d'une garde, où nous faisons son entrée.

La patiente est suivie par deux spécialistes en libéral : un psychiatre pour une maladie bipolaire, et un neurologue pour une maladie de Parkinson (MP). Elle présente par ailleurs une hypercholestérolémie, et une hypothyroïdie (thyroïdite d'Hashimoto) supplémentée. La mère de la patiente a été suivie pour une dépression. Il n'y a pas d'antériorité familiale de trouble bipolaire. Le grand-père paternel était atteint d'une démence non spécifiée.

Madame B. était secrétaire technique d'un cabinet d'architecte, elle est désormais à la retraite. Elle vit avec son mari et a eu deux enfants (aujourd'hui décédés). Elle bénéficie d'un passage infirmier quotidien, de séances de kinésithérapie, et perçoit l'allocation personnalisée d'autonomie.

b. Histoire de la maladie

- La MP a été diagnostiquée en 2005 alors que madame B. était âgée de 60 ans. Elle avait consulté son généraliste puis un neurologue devant l'apparition de tremblements et de difficultés à la marche. Le diagnostic avait été posé sans difficulté devant une symptomatologie typique et l'efficacité du traitement introduit (agoniste dopaminergique : pramipexole- Sifrol). Plus tard, un antiparkinsonien dopaminergique (modopar) avait été ajouté.

-Son premier contact avec la psychiatrie remonte à l'année en 2007, où elle avait débuté un suivi devant un premier épisode dépressif caractérisé, qui a ensuite évolué vers un trouble dépressif unipolaire, avec au moins un épisode annuel entre 2007 et 2015, mais sans saisonnalité des troubles, et traités par escitalopram, puis par mirtazapine. Le diagnostic de trouble bipolaire a été posé en 2015, alors qu'elle était âgée de 70 ans, lors d'une première hospitalisation en psychiatrie devant des symptômes maniaques. Le dossier décrivait une accélération psychomotrice, une familiarité mais surtout une irritabilité, une insomnie, associées à des troubles du comportement nocturnes. Le tableau avait une tonalité pseudo-confusionnelle, mais l'examen somatique, le bilan, et la TDM cérébrale injectée réalisés étaient normaux. La patiente

était sortie stabilisée, sous monothérapie par valproate, et avait repris de son suivi en libéral. De nombreuses récurrences dépressives rapprochées ont ensuite justifié des hospitalisations et des adaptations thérapeutiques, suivies de rémissions de courte durée : (2015 : association clompiramine valproate ; 2016 : switch vers carbamazépine en monothérapie ; 2017 : switch vers quétiapine ; fin 2017 : arrêt quétiapine, bithérapie par lamotrigine et paroxetine ; 2018 : arrêt paroxetine et switch vers brintellix, maintien de la lamotrigine). Fin 2018, madame B. a été hospitalisée pour mélancolie délirante avec syndrome de Cotard (négation d'organe avec impression que ses intestins ne fonctionnaient et de « pourrir » de l'intérieur), dans un contexte d'arrêt de l'intégralité de ses traitements. L'examen clinique était normal, une TDM cérébrale et abdominale avaient été réalisées, et ne montraient pas d'anomalie pouvant expliquer les troubles (pas d'occlusion ni de néoplasie). La reprise du traitement habituel avait permis une amélioration clinique progressive mais assez longue, et quelques éléments délirants autour de la constipation persistaient. Sur avis du neurologue traitant, le sifrol avait été augmenté. Une semaine après, le syndrome délirant s'était amendé progressivement. La patiente était alors rentrée à domicile et avait repris ses deux suivis ambulatoires.

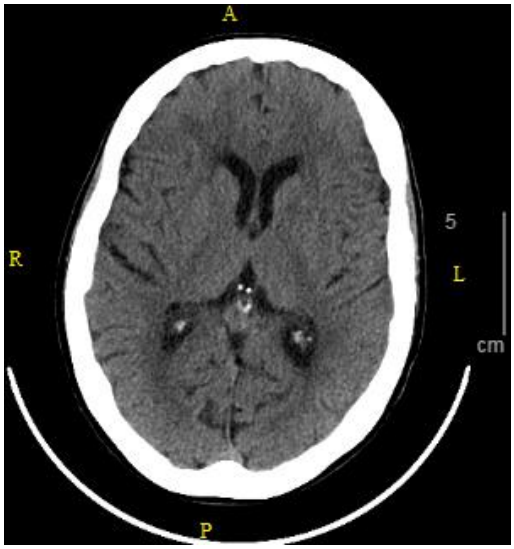


Figure 36 : TDM c Mme B réalisé fin 2018 (syndrome de Cotard) : *absence d'anomalie spécifique, discret élargissement des espaces liquidiens intra-ventriculaires péri-cérébraux en rapport avec une atrophie cortico-sous corticale diffuse mais modérée liée à l'âge.*

c. Evolution et prise en charge

Madame B. est donc adressée en 2019 en unité d'hospitalisation adulte, en soin libre, pour « altération de l'état général », « troubles du comportement à domicile » « hallucinations » et épuisement de son époux, qui est l'aidant principal. Le traitement prescrit par le psychiatre est

le suivant : lamotrigine (lamictal® à 300 mg/j) ; vortioxétine (brintellix®) ; bromazépam (lexomil®) ; zopiclone (imovane®). Son neurologue lui prescrit un agoniste de la dopamine : pramipexole (sifrol®) (0,52 mg/j) et du modopar® (4 fois 125 mg/j). Le médecin généraliste prescrit le levothyrox (pour l'hypothyroïdie) et la pravastatine (pour l'hypercholestérolémie).

Cliniquement, à l'entrée, nous notons une rigidité extrapyramidale, des tremblements importants et des troubles de la marche en lien avec la MP. Il existe un syndrome délirant de mécanisme pseudo-hallucinatoire, avec des distorsions visuelles : Madame B. a l'impression de voir son corps « gonfler », ou encore le plafond et les murs se rapprochent d'elle. Le discours est centré sur les distorsions visuelles, très angoissantes. Elle est anosognosique, non accessible à la réassurance. La thymie est difficilement évaluable, même s'il n'y a pas de tristesse de l'humeur, d'idées noires ou suicidaires verbalisées. Les éléments anxieux prédominent, et sont associés à une instabilité psychique et motrice. Nous reprenons le traitement habituel, en remplaçant le lexomil® par une benzodiazépine de demi-vie courte.

Madame B. est revue le lendemain par les psychiatres de l'unité en présence de son époux. Celui-ci rapporte une altération de l'état de sa femme depuis plus de deux mois, avec une diminution progressive de l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne, une attitude prostrée, une anxiété, des difficultés à se mobiliser, et des troubles du sommeil avec réveils multiples et souvent agités. Depuis quelques jours, il a observé chez son épouse une recrudescence d'idées délirantes avec perturbation de la perception de son corps et de l'espace, ainsi que de troubles du comportement et une agitation motrice associés à de l'anxiété. Pendant l'entretien, le discours de la patiente reste très pauvre, elle observe l'espace et semble toujours très anxieuse. Le traitement n'est pas encore modifié.

Deux jours après, le tableau se modifie. L'humeur est exaltée et irritable, avec logorrhée, graphorrhé ; madame B. présente une insomnie mais associée à une hyperactivité nocturne. Les distorsions visuelles persistent, mais elle s'en plaint moins. Devant l'hypothèse d'un virage de l'humeur sur un versant hypomane voire maniaque, le brintellix® est arrêté et le traitement par benzodiazépine est augmenté. La lamotrigine n'est pas modifiée (la lamotriginémie étant correcte). Le neurologue traitant, contacté par téléphone, préconise une diminution du sifrol (qui avait été, pour rappel, augmenté lors de la dernière hospitalisation). Le bilan biologique met par ailleurs en évidence une TSH abaissée avec augmentation des hormones thyroïdiennes. Une diminution du traitement par levothyrox est effectuée, après avis endocrinologique.

Moins d'une semaine après les ajustements de traitements, l'humeur bascule sur un versant dépressif, avec ralentissement psychomoteur, tristesse, et insomnie associée à des ruminations anxieuses. Pendant une nuit, madame B. chute en se levant de son lit. Le traitement par benzodiazépine est alors diminué. La lamotrigine est majorée (de 300 à 350 mg/j), afin d'améliorer les symptômes dépressifs. Après deux semaines d'hospitalisation, la thymie se stabilise. Après deux permissions s'étant bien déroulées, un retour à domicile est décidé.

d. Discussion

- **Concernant le diagnostic**

Dans le cas de madame B., le diagnostic de maladie neurologique précède celui de maladie bipolaire, et est étiqueté avec certitude (MP typique). La question du diagnostic psychiatrique nous paraît plus floue. A la lecture du dossier médical, on a le sentiment que les épisodes dépressifs (premier à 62 ans) suivis d'une première phase maniaque à l'âge de 70 ans signent un trouble bipolaire d'apparition tardive (LOBD). Cependant, si la MP est listée dans les antécédents, il n'est jamais écrit d'hypothèse d'un lien entre les deux maladies. Si nous avons vu qu'une histoire de bipolarité à l'âge adulte est associée a priori à un risque accru de MP, ce n'est pas le cas ici, étant donné qu'il s'agirait d'une LOBD. La démence bipolaire associée est également à exclure. Voici par contre nos réflexions sur les phases dépressives et maniaques :

- **Pour les phases dépressives** *:* L'hypothèse de dépressions s'intégrant à une LOBD est possible. Cependant, notons que le premier épisode fait suite à la MP ; les troubles dépressifs peuvent être inauguraux ou s'intégrer à l'évolution de la MP. Une participation iatrogène à certaines récurrences est également possible.

- **Pour les phases maniaques** *:* il est bien entendu possible que les phases maniaques surviennent dans l'évolution d'un LOBD comorbide de la MP, d'autant que, nous l'avons vu, les liens entre MP et maladie bipolaire restent à éclaircir. Cependant, étant donné le contexte de manie tardive, il convient de se poser la question de l'étiologie des deux phases maniaques observées en 2015 et en 2010 :

- **Ne peut-il pas s'agir de manifestations psycho-comportementales d'une démence parkinsonienne ?** En effet, la patiente est atteinte de la MP depuis des années, il est donc possible que celle-ci évolue sur un versant démentiel. Les hallucinations (ou distorsions) visuelles du second épisode ne sont d'ailleurs pas typiques d'un trouble psychiatrique.

- **Quelle est la part iatrogène** ? Madame B. était traitée par sifrol en 2015 comme en 2019. On sait que les patients sous agonistes dopaminergiques doivent être régulièrement surveillés en raison d'un risque d'apparition de manie et de symptômes psychotiques (et notamment d'hallucinations) d'origine iatrogène. Si l'avis du neurologue a été sollicité sur les deux dernières hospitalisations, cela n'a pas été le cas en 2015, où le valproate® a été initié, mais où l'imputabilité de l'agoniste dopaminergique n'a jamais été discutée.

- **Quelle est la part environnementale ou des comorbidités ?** Lors du dernier séjour, on note l'arrêt du brintellix® dès la suspicion de phase maniaque. Ce traitement a d'ailleurs été incriminé dans le compte rendu de sortie comme facteur déclencheur du virage de l'humeur. Pourtant, il ne s'agissait pas du motif d'hospitalisation initial, et la phase maniaque est survenue deux jours à peine après l'admission, ce qui pose la question de l'hospitalisation comme facteur déclenchant, plus ou moins potentialisé par l'antidépresseur mais aussi peut-être par le traitement agoniste dopaminergique. Enfin, la dysthyroïdie n'étant pas majeure, nous considérons son rôle comme minime ; mais ne peut-elle pas avoir participé à aggraver les dysrégulations thymiques ?

- **Concernant la prise en charge**

A la lecture du dossier, il semble que la communication entre le neurologue libéral et les psychiatres hospitaliers ait été faite uniquement par voie téléphonique. Nous n'avons pas d'information sur le degré d'évolution de la MP et de l'état des fonctions cognitives. Il aurait pu être opportun de récupérer le dernier MMSE par exemple. Nous n'avons à notre disposition qu'une TDM cérébrale, alors qu'une IRM aurait été plus précise. Il aurait été intéressant d'avoir l'avis d'un neurologue et/ou d'un gérontopsychiatre pendant les hospitalisations, afin de reprendre l'ensemble du dossier, de discuter du lien entre les troubles psychiatriques et la MP, de faire le point avec les médecins libéraux et de réévaluer notamment l'indication de l'agoniste dopaminergique (et ce dès la première phase maniaque en 2015). En effet, il est écrit dans le Vidal que « les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue d'un épisode maniaque chez les patients traités par pramipexole. Une réduction de dosage / un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes ». Le neurologue a par deux fois proposé d'ajuster le sifrol. Cependant chez une patiente de plus de 70 ans, l'arrêt de ce traitement n'aurait-il pas pu être discuté ? En effet, même en cas d'authentique maladie psychiatrique, on sait que les agonistes dopaminergiques ont tendance à aggraver les SPCD.

Pour les choix des psychotropes, on remarque des changements de traitements fréquents entre 2015 et 2017. Est-ce que ces modifications étaient toujours nécessaires ? L'attente était-elle suffisante entre deux modifications pour juger de l'efficacité ? Lors de la première phase maniaque, les psychiatres ont choisi de s'orienter vers de l'acide valproïque, à faible posologie, ce qui est en effet possible chez le sujet âgé. Le choix de la carbamazépine lors de l'hospitalisation suivante n'est pas forcément le plus indiqué, selon nous, étant donné qu'il s'agit d'un inducteur enzymatique et qu'il est souvent mal toléré dans cette population. La quétiapine a ensuite été prescrite ; si ce n'est pas le neuroleptique le plus pourvoyeur de syndrome extrapyramidal, cette classe médicamenteuse (en dehors de la clozapine) reste déconseillée chez les patients atteints d'une MP, même s'il est indiqué dans la dépression bipolaire. Le choix de la lamotrigine chez cette patiente nous parait intéressant étant donné la récurrence des épisodes dépressifs et son aspect neuroprotecteur, associé à une bonne tolérance chez le sujet âgé. Le lithium n'a jamais été essayé chez cette patiente, peut-être du fait de l'hypothyroïdie supplémentée, bien que ce ne soit pas une contre-indication. On peut se demander si les réticences auraient été les même chez un sujet plus jeune. La clozapine n'a pas été proposé, mais nous semble pourtant être désormais le traitement le plus indiqué.

La question se pose de l'intérêt des antidépresseurs initiés à plusieurs reprises, même s'ils n'ont jamais été prescrits sans couverture thymorégulatrice. Ils sont, en cas de trouble bipolaire avéré, associés à un risque majoré de virage mixte ou maniaque et donc à un moins bon pronostic cognitif (même s'ils peuvent également jouer un rôle positif, en améliorant les troubles). Par ailleurs, le choix de la prescription du lexomil® comme traitement quotidien de l'anxiété nous parait inadapté ; ces molécules présentent des effets négatifs sur la cognition, entraînent un risque de dépendance et majorent le risque de chute, notamment pour les molécules à demi-vie longue et des prises sur le long cours. L'ECT n'a jamais été évoquée, ce qui nous interroge, notamment lors de l'épisode de mélancolie délirante de 2018.

Des entretiens avec le mari ont été réalisés, permettant de préciser la chronologie des troubles. L'hospitalisation semblait aussi nécessaire afin de permettre à l'aidant principal de se reposer, dans un contexte d'épuisement manifeste. La remise en place des passages infirmiers, des séances de kinésithérapie et des suivis a bien été effectuée, mais peut-être qu'une majoration des aides à domicile aurait pu être proposée (aide-ménagère par exemple). Il serait intéressant de commencer à discuter de l'avenir (éventuelles structures de répit…). Des prises en charge adjuvantes et un HDJ de psychiatrie pourraient également s'envisager pour cette patiente.

RESUME DES CAS CLINIQUES :

Cas	Madame G.	Madame P.	Madame B.
Description	- Ancienne attachée de presse d'un théâtre, études : master en langues. - Isolée, pas d'aidant. Initialement isolée, et absence d'aide au domicile (vivait seule). - Antécédents psychiatriques : « Trouble bipolaire de type 1 » (TB type 1). - Antécédents somatiques : HTA. - Antécédents familiaux : aucun.	- Ancienne secrétaire médicale - Aidant principal : mari. Pas d'aide financière. - Antécédents psychiatriques: « TB type 1 » - Antécédents somatiques : tabagisme actif, HTA , apnée du sommeil sans appareillage - Antécédents familiaux : dépressions récurrentes chez la mère, TB côté maternel mère et de la grand-mère maternelle	- Ancienne secrétaire technique d'un architecte - Aidant principal : mari. APA. - Antécédents psychiatriques: « TB type 1 ». - Antécédents somatiques : maladie de Parkinson (MP), hypercholestérolémie, hypothyroïdie. - Antécédents familiaux : dépression chez la mère, « démence » chez le grand-père paternel.
Pourquoi avons-nous choisi ce cas	Antécédent de dépressions Puis : (62 ans) : 1er épisode mixte atypique : - Entrée dans LOBD ? (hypothèse) - Entrée dans une démence ? (désormais certaine) Si LOBD : polarité dépressive. atypique. Démence : plutôt en faveur d'une MA avec symptomatologie « frontale » au premier plan. Ou DCL. Possible lien avec DFT ?	TB 1 typique à l'âge adulte, polarité maniaque Hospitalisée pour dépression résistante (66 ans). Suspicion de démence bipolaire. Puis, majoration perte d'autonomie et troubles évocateurs d'une possible DFT, Puis : Atrophie corticale diffuse, Syndrome Parkinsonien et dénervation dopaminergique au DAT-SCAN : probable DCL.	- MP diagnostiquée avant le trouble psychiatrique. -TB 1 (LOBD) diagnostiqué (70 ans), après épisode dépressif. Si TB vrai : Dépressions ++, et 2 manies. ->Manifestation TB et MP : quel lien ? peut-on vraiment conclure à un TB ? ->Hypothèses : SPCD ? Iatrogénie (sifrol++) ? Autre (environnement, pathologies intercurrentes, (thyroïde…)
Rencontre	Hospitalisation en psychiatrie adulte	Hospitalisation en service de psychiatrie adulte.	Hospitalisation en service de psychiatrie adulte.
Evaluation(s) neuro-logique(s) ? (« neuro »)	Peu de bilans cognitifs standards hormis BREF. (MMSE non contributif) IRMc / EEG/ DAT-SCAN / PET. Evaluation neurologique simple seulement à l'hôpital.	Batterie d'évaluation cognitive. EEG/TDMc/IRMc/DAT-SCAN. Evaluation neurologique en hospitalisation. Hospitalisation en HDJ neuro et suivi poursuivi PET-SCAN, nouveaux DATSCAN et IRMc.	Pas de bilan ; TDM cérébral en 2017. Patiente suivie par un neurologue en ambulatoire pour la MP (contacté par téléphone pendant l'hospitalisation).
Avis gérontopsy-chiatrique ?	Oui, en toute fin de prise en charge. Il n'y a jamais eu d'hospitalisation en gérontopsychiatrie.	Oui, en toute fin de la prise en charge hospitalière. Il n'y a jamais eu d'hospitalisation en gérontopsychiatrie.	Pas d'avis gérontopsychiatrique. Il n'y a jamais eu d'hospitalisation en gérontopsychiatrie.
Autres prises en charges (non médicamen-teuses)	- IDE à domicile (2011) , Kinésithérapie (2014), Aide psychologique (hospitalisation uniquement) -Tutelle et placement en maison de retraite (2017) - Aide financière associée au handicap. - Pas d'HDJ de psychiatrie, absence d'orthophonie, pas de psychothérapie au long cours ou de remédiation cognitive.	- Aide-ménagère, Kinésithérapie. - Refus IDE et mesure de protection. - Manque de mesures non médicamenteuses, pas de psychothérapie au long cours ou de remédiation cognitive, pas d'HDJ de psychiatrie.	- IDE à domicile ; Kinésithérapie - Aide financière associée au handicap. - Manque de mesures non médicamenteuses, pas de psychothérapie au long cours ou de remédiation cognitive, pas d'HDJ de psychiatrie.

Table 42 (A) : Résumé des cas clinques de Madame G, Madame P et Madame B

Madame G.	Madame P.	Madame B.
Age adulte : Episodes dépressifs : antidépresseurs, puis arrêt à chaque fois au décours.	**Age adulte** -1er épisode : Dépression : paroxetine **-1977 : Diagnostic de TB1 (26 ans)** 1ere phase maniaque : téralithe. -Plusieurs phases maniaques arrêt lithium, reprise téralithe.	**Age adulte** Pas de trouble psychiatrique.
Après 50-60 ans : -2011 : Diagnostic de TB 1 (66 ans) : dépression : escitalopram, puis « virage mixte » , hallucinations visuelles : introduction olanzapine. Puis : rechute dépressive : olanzapine + paroxetine -2013 : rechute dépressive : olanzapine monothérapie (Syndrome extra-pyramidal) puis switch téralithe LP (diarrhées) puis switch valproate (efficace, toléré) -2014 : dépression : valproate + duloxetine. Puis : « troubles du comportement » « manie » : arrêt valproate et duloxetine, reprise olanzapine monothérapie (mauvaise tolérance : syndrome EP). Puis : switch vers clozapine monothérapie -2015-2016 : « dépression « : apathie, perte d'autonomie mirtazapine + clozapine, puis sismothérapies, clozapine arrêté (motif peu clair, manque d'efficacité ?), reprise olanzapine. Arrêt ECT. -**Hospitalisation 2016-2018** : apathie : olanzapine monothérapie, duloxetine. -2018-2019 : suivi gérontopsychiatrique, apathie et troubles du comportement : arrêt duloxetine et switch olanzapine -> clozapine. Clozapine monothérapie (meilleure tolérance neurologique). Tout le long : Syndrome extra-pyramidal.	**Après 50-60 ans :** -A l'âge de 50 ans (vers années 2000) : arrêt téralithe devant insuffisance rénale modérée : quétiapine -2016 : symptomatologie hypomane : quétiapine + rispéridone. -2017 : arrêt quétiapine, monothérapie rispéridone (mauvaise tolérance aux neuroleptiques: vertiges, bouche sèche, syndrome e.p). Puis : dépression : rispéridone + Fluoxetine. **2017 : Hospitalisation** pour dépression (mélancolie ? part d'apathie ?). Syndrome extra-pyramidal - Perte d'autonomie constatée par le mari depuis plusieurs mois. -Arrêt rispéridone, switch olanzapine. Arrêt fluoxetine, switch mirtazapine. : olanzapine, mirtazapine. -résistance : olanzapine + mirtazapine + duloxetine. => Puis : Sortie (sans vraie amélioration) : arrêt olanzapine, diminution mirtazapine, poursuite duloxetine. Majoration perte d'autonomie, anxiété, apathie avec connotation thymique (tristesse) Emergence d'un syndrome dysexécutif Syndrome extrapyramidal persistant sans NL	**Après 50-60 ans :** 2005 : **diagnostic de MP :** *Sifrol, puis sifrol + modopar.* 2007 : 1er Episode dépressif caractérisé : escitalopram Puis 1 Episode dépressif annuel 2007-2015 : escitalopram, puis mirtazapine. **-2015 : Diagnostic de TB1** : phase maniaque avec tonalité confusionnelle : valproate. -2015-2018 : dépressions : switch valproate + Clomipramine / arrêt valproate et clomipramine, swicth vers carbamazépine monothérapie. / switch carbamazépine vers quétiapine / arrêt quétiapin = lamotrigine + paroxetine. / lamotrigine + brintelix. -2018 : mélancolie, cotard (arrêt de ses traitements): Reprise lamotrigine brintellix : remission partielle. ->*Ajustement sifrol : rémission totale.* -**2019 : Hospitalisation** pour troubles du comportement, distorsions visuelles, perte d'autonomie. Est alors sous lamotrigine/brintellix. *(+ neurologue : sifrol, modopar).* « viirage maniaque » quelques jours après : arrêt brintellix, poursuite lamictal, ajustement sifrol. Puis : état dépressif, augmentation lamictal.
- L'âge du diagnostic de trouble bipolaire (TB) est noté en gras et en bleu. **- Les phases maniaques apparaissent en rouge, les phases dépressives en vert. Des signes atypiques d'aspect potentiellement neurologiques sont notés en violet.** **- L'hospitalisation au décours de laquelle nous avons rencontré la patiente est surlignée en jaune.**		

Table 42 (B) : Résumé des cas clinques de Madame G, Madame P et Madame B : récurrences et traitement

QUESTIONNAIRE

I. Objectifs

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude nationale française concernant l'évaluation des connaissances et des pratiques autour de la bipolarité du sujet âgé. Or, nous avons mis en lumière dans notre revue de la littérature et nos cas cliniques qu'il semble exister des difficultés dans ce domaine. Nous avons réalisé une étude quantitative par le biais d'un questionnaire afin d'identifier une éventuelle différence ou complémentarité entre différentes spécialités intervenant dans la prise en charge globale de ces patients. Nous présenterons nos résultats après la partie matériel et méthode ; la discussion de cette étude s'intègrera à la discussion finale.

II. Matériel et méthode

a. Schéma d'étude et durée du recueil des données

L'enquête présentée est une étude épidémiologique, descriptive, multicentrique, transversale. Le recueil des données a été effectué entre le 20 juin et le 30 juillet 2019 (soit 40 jours).

b. Population étudiée (critères d'inclusion) et critères d'exclusion

- Les critères d'inclusion étaient les suivants :

  - Être un médecin exerçant en France, à partir du stade de l'internat, travaillant à l'hôpital, en libéral, ayant une activité mixte (libéral et hospitalier) ou exerçant dans un autre milieu (privé, médico-associatif, EPHAD…).
  - Exercer l'une des spécialités suivantes :
    - Psychiatrie (docteurs et internes en psychiatrie) ayant ou non une spécialisation dans la prise en charge du sujet âgé (SA).
    - Gériatrie (internes en gériatrie ou en médecine générale avec DESC de gériatrie, docteurs en gériatrie)
    - Médecine générale (internes ou docteurs en médecine générale)
    - Neurologie (internes ou docteurs en neurologie)

- Critères d'exclusion :

Le questionnaire n'a été fermé à aucun médecin, mais il était spécifié que les répondeurs attendus étaient ceux appartenant aux populations médicales précédemment citées. Les répondeurs n'en faisant pas partie ont donc été exclus de l'étude.

b. Site de l'étude et modalités de la diffusion :

Il s'agit d'une étude multicentrique, dont la diffusion a été faite au niveau national. Le recrutement a été effectué par voie électronique (envoi d'email et de messages) à différentes listes de diffusion :

- aux psychiatres par le biais de l'AFFEP (Association Française Fédérative des Etudiants en Psychiatrie).
- aux gériatres par l'intermédiaire de la SFGG (Société Française de Gériatrie et de Gérontologie) ainsi que de la société française des jeunes gériatres (SFJG).
- à diverses populations de médecins grâce à la SF3PA (Société Francophone de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Personne Âgée).
- aux médecins des populations ciblées grâce à divers réseaux sociaux (messages personnels envoyés aux médecins).

c. Format, consentement et contenu des questions :

Le questionnaire été réalisé grâce au logiciel Google Forms. Son accès était proposé via un lien hypertexte inséré dans le message. Chaque répondant n'avait la possibilité de répondre qu'une seule fois. Le début du questionnaire spécifiait que le fait de répondre était équivalent à un consentement pour participer à l'étude. L'anonymat des répondeurs a été préservé ; s'ils le souhaitaient il leur était possible de s'identifier dans la dernière question libre (email par exemple).

Le formulaire de réponse a été imaginé en 6 sections, avec 31 questions (28 questions fermées, 3 questions à réponses ouvertes). Toutes les réponses étaient obligatoires, hormis celles des questions ouvertes qui étaient facultatives.

- La 1ère section est intitulée « identification du répondeur » (questions 1 à 3)
- La 2ème section : « généralités et état des connaissances sur le trouble bipolaire en population gériatrique » (questions 4 à 9)
- La 3ème section : « évaluation clinique » (questions 10 à 13).
- La 4ème section : « prise en charge thérapeutique » (questions 14 à 18)
- La 5ème section : « évaluation cognitive des patients âgés bipolaires » (questions 19 à 28)
- La 6ème section : « dernières questions …» (questions 29 à 31)

Le questionnaire est disponible dans l'**annexe n°27**.

d. Méthode d'analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS 26.

Pour l'analyse par groupe, les variables étudiées étant qualitatives, nous avons utilisé un test du Chi-2. Les résultats sont indiqués sous la forme effectif (pourcentage). Lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5, nous avons utilisé un test exact de Fisher (indiqué par le symbole * à côté de la *p value*). Lorsque la signification exacte du test de Fisher ne pouvait être calculée, nous avons utilisé la méthode de Monte Carlo qui permet d'estimer le niveau exact de signification, même si les données ne vérifient pas l'hypothèse de la méthode asymptotique (indiqué par le symbole ** à côté de la *p value*).

Le risque de première espèce alpha était arbitrairement fixé à 5 % ; une différence était considérée comme significative pour une valeur de p inférieure à 0,05.

III. Résultats

a. Taux de participation, réponses analysées et description de la population

519 personnes ont répondu au questionnaire entre le 20 juin et le 31 juillet 2019. 43 répondeurs ont été exclus selon nos critères. Nous avons donc analysé 476 réponses.

Question 1 (Q.1) : Les **psychiatres généraux (psychiatres G**) représentent 275 répondeurs (57,8%) dont 142 internes et 133 docteurs. On dénombre 30 **psychiatres du sujet âgé (SA)** (6,3%), tous docteurs. On retrouve 108 **gériatres** (22,7%) dont 20 internes et 88 docteurs ainsi que 54 **médecins généralistes (MG)** (11,3%), dont 13 internes et 41 docteurs et 9 **neurologues** (1,9%), dont 4 internes et 5 docteurs.

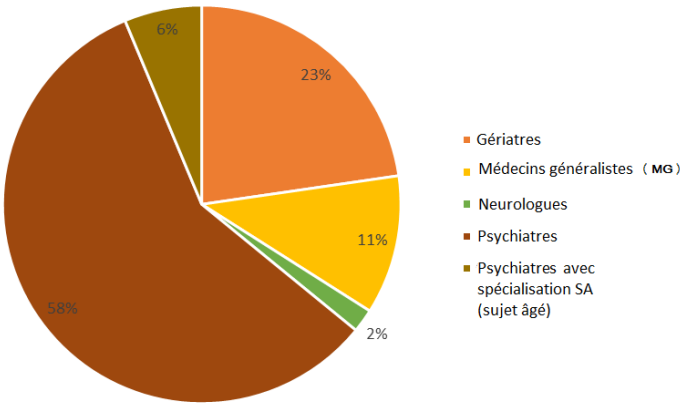


Figure 37 : Spécialité des répondeurs – Analyse descriptive

Q.2. : Concernant le lieu d'exercice : 372 répondeurs travaillent en milieu hospitalier (78,1%), 55 en milieu libéral (11,6 %)**,** 40 en libéral et en hospitalier (« mixte ») (8,4%), 6 répondeurs travaillent en EHPAD (1,3%) et 3 sont salariés du secteur médico-social (0,6 %)

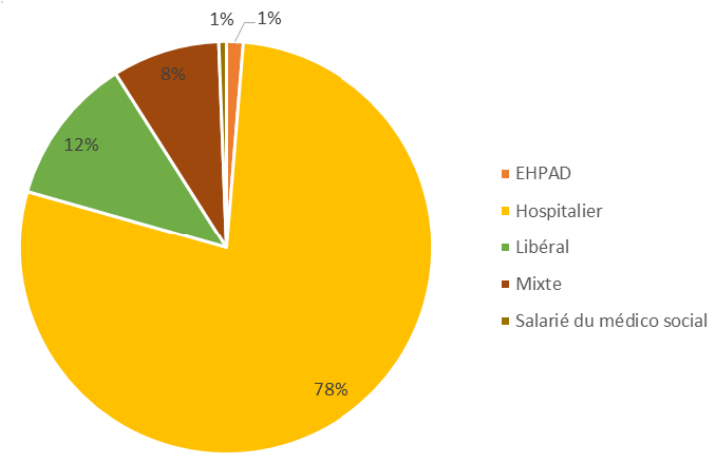


Figure 38 : Lieu d'exercice des répondeurs – Analyse descriptive

b. Résultats aux questions de formation, sur les connaissances et l'intérêt pour le sujet

La **Q.3** permet de savoir si les répondeurs ont déjà travaillé dans une unité de neurologie ou de gérontopsychiatrie. 73,9% d'entre eux (N= 352) n'ont pas travaillé dans une unité de gérontopsychiatrie ; dans l'analyse en sous-groupes, les psychiatres du SA sont les seuls à avoir répondu oui (N= 24 soit 80 %). La majorité des répondeurs n'a pas exercé dans une unité de neurologie (N = 371 soit 78 %), les neurologues sont les seuls à avoir répondu majoritairement oui (N=9 : 100% des neurologues ont travaillé dans une unité spécialisée de neurologie).

	Effectifs		*Pourcentages*	
	Non	***Oui***	***Non***	***Oui***
Unité de géronto-psychiatrie	**352**	124	**73,9%**	26,1%
Unité de neurologie	**371**	105	**78 %**	22%

Table 43 : Nombre de médecins répondeurs ayant travaillé dans une unité de neurologie et de gérontopsychiatrie - Analyse descriptive

	Spécialité					*p*
	Gériatre	***MG***	***Neurologue***	***Psychiatre G***	***Psychiatre SA***	
Avez-vous déjà travaillé dans une unité de gérontopsychiatrie						
Non	80 (74,1)	47 (87,0)	9 (100,0)	210 (76,4)	6 (20,0)	**<0,001***
Oui	28 (25,9)	7 (13,0)	0 (0,0)	65 (23,6)	24 (80,0)	
Avez-vous déjà travaillé dans une unité de neurologie						
Non	74 (68,5)	36 (66,7)	0 (00,0)	238 (86,5)	23 (76,7)	**<0,001***
Oui	34 (31,5)	18 (33,3)	9 (100)	37 (13,5)	7 (23,3)	

Table 44 : Nombre de médecins répondeurs ayant travaillé dans une unité de neurologie et de gérontopsychiatrie- Analyse croisée

Pour les **Q. 4 à 6** (intérêt et connaissances) : Les répondeurs sont majoritairement intéressés par la question des troubles bipolaires du SA (N= 234, 49,2% le sont plutôt, N= 85 soit 17,9% le sont beaucoup). Près de 30% le sont moyennement et 3,2% ne le sont pas du tout. Seuls les psychiatres du SA ont répondu majoritairement être « beaucoup intéressés » (N= 20, 66,7%)

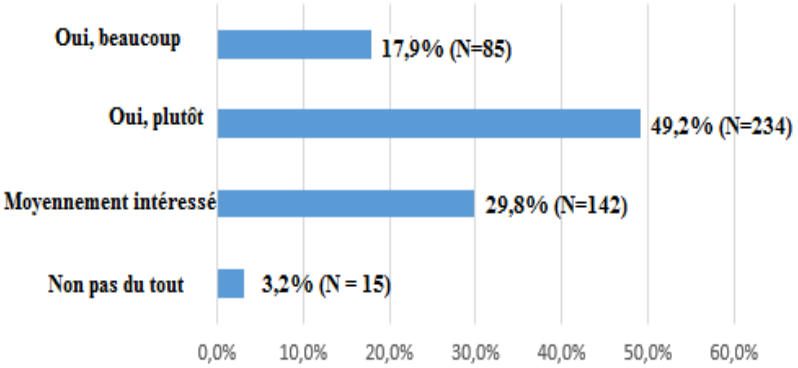


Figure 39 : Intérêt pour le sujet – Analyses descriptive

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neurologue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Etes-vous intéressés par la question du trouble bipolaire chez le sujet âgé ?						
Non pas du tout	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	14 (5,1)	0 (0,0)	**<0,001****
Moyennement	20 (18,5)	18 (33,3	3 (33,3)	100 (36,5)	1 (3,3)	
Oui plutôt	72 (66,7)	29 (53,7)	6 (66,7)	118 (42,9)	9 (30,0)	
Oui beaucoup	16 (14,8)	6 (11,1)	0 (0,0)	43 (15,6)	**20 (66,7)**	

Table 45 : intérêt pour le sujet – Analyse croisée.

Plus de la moitié des répondeurs pensent avoir des connaissances, mais insuffisantes sur ces questions (N= 264 soit 55%), et 16,6 % (N=79) estiment ne pas en avoir du tout. Seuls les psychiatres du SA considèrent majoritairement avoir des connaissances suffisantes (N=24, 80%)

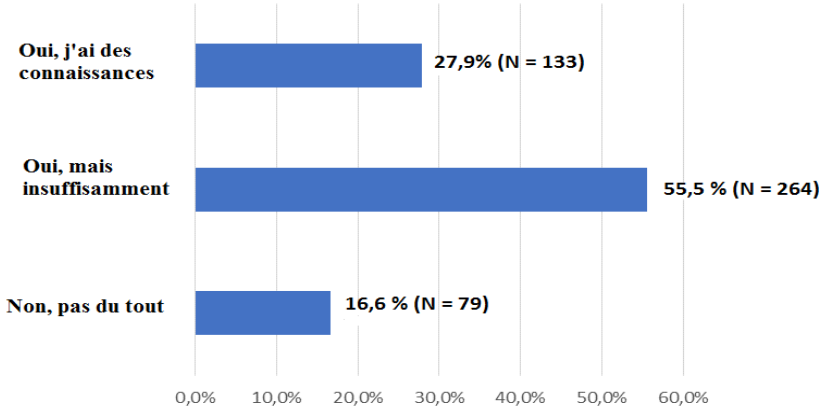


Figure 40 : connaissances sur le sujet - Analyse descriptive

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Avez-vous des connaissances sur la question du trouble bipolaire ?						
Non pas du tout	12 (11,1)	20 (37,0)	3 (33,3)	44 (16,0)	0 (0,0)	<0,001**
Oui mais insuffisamment	68 (63,0)	27 (50,0)	5 (55,6)	158 (57,5)	6 (20,0)	
Oui, j'ai des connaissances	28 (25,9)	7 (13,0)	1 (11,1)	73 (26,5)	**24 (80,0)**	

Table 46 : Connaissances sur le sujet - Analyse croisée

Pour les modalités d'acquisition des connaissances (où plusieurs choix de réponses étaient possibles), 72,8 % (N= 289) des répondeurs ont appris par le biais de cours, 69% (N=274) par des lectures personnelles, 28 % (N=111) dans un stage en unité de gérontopsychiatrie et 16,6 % (N=66) par un diplôme universitaire (DU).

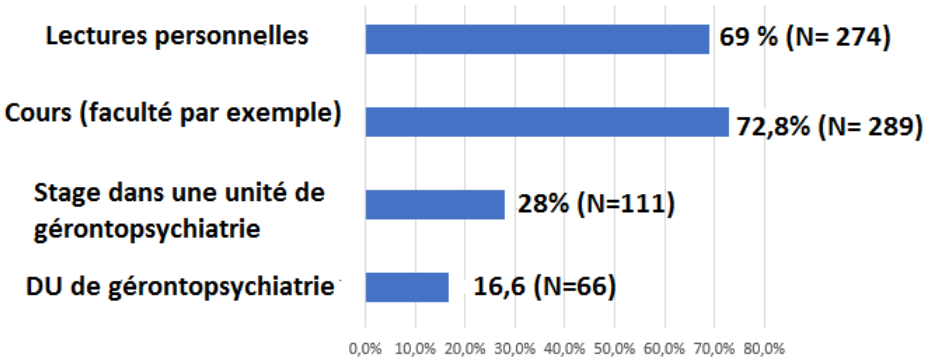


Figure 41 : Modes d'acquisition des connaissances sur le sujet – Analyse descriptive

Il existe des différences significatives entre les différentes populations de médecins pour ces modalités d'acquisitions de connaissances, qui sont présentées dans le tableau de la page suivante. Nous relèverons que 100 % des psychiatres du SA apprennent par des lectures personnelles, près de 80 % par des DU et des stages de gérontopsychiatrie, et 57% par les cours, ce qui est une tendance différente des autres groupes.

	Spécialité					
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	p
De quelle manière avez-vous acquis des compétences ?						
DU de psychogériatrie	18 (22,8)	6 (23,1)	0 (0,0)	20 (10,4)	22 (78,6)	**<0,001***
Stage en géronto-psychiatrie	26 (33,8)	6 (23,1)	0 (0,0)	56 (28,7)	23 (79,3)	**<0,001***
Cours	74 (85,1)	21 (67,7)	5 (83,3)	173 (79,0)	16 (57,1)	**0,021***
Lectures personnelles	71 (79,8)	15 (53,6)	5 (83,3)	153 (68,9)	30 (100,0)	**<0,001***

Table 47 : modalités d'acquisition des connaissances – Analyse croisée.

La **Q.7** qualifie la fréquence à laquelle les répondeurs prennent en charge des patients âgés souffrant de trouble bipolaire. La réponse la plus retrouvée est « oui parfois » (N=224 soit 47,1%), suivi de « oui souvent » (N= 104 soit 21,8 %), 112 répondeurs (23,5%) ont répondu « oui rarement » et la réponse la moins fréquente est « oui très souvent » (N=36 soit 7,6%)

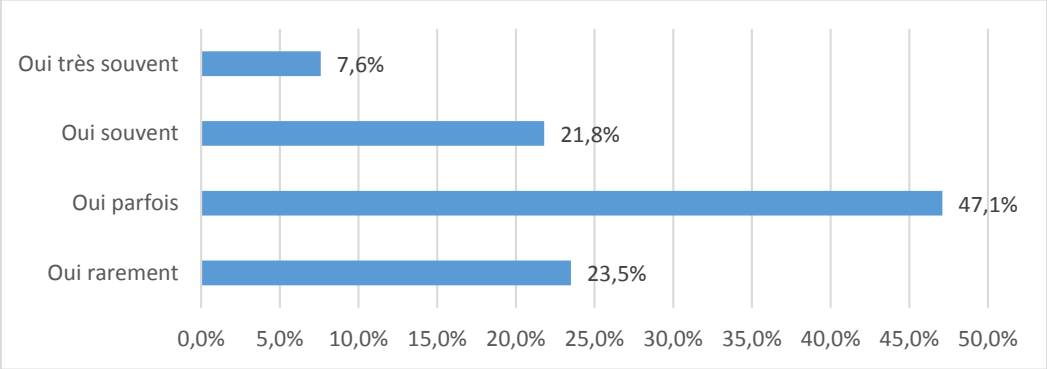


Figure 42 : Fréquence à laquelle les répondeurs prennent en charge ces patients – Analyse descriptive.

L'analyse en sous-groupes permet de repérer une différence significative entre les différentes populations de répondeur et sont présentés dans le tableau de la page suivante. Notons que si la majorité des gériatres, MG, neurologues et psychiatres G. ont répondu « oui rarement » et « oui parfois », 90 % des psychiatres du SA les prennent en charge souvent ou très souvent.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neurologue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Avez-vous été amenés à prendre en charge un SA souffrant de trouble bipolaire ?						
Oui rarement	**27 (25,0)**	**23 (42,6)**	**2 (22,2)**	**60 (21,8)**	0 (0,0)	**<0,001****
Oui parfois	**54 (50,0)**	**22 (40,7)**	**6 (66,7)**	**139 (50,5)**	3 (10,0)	
Oui souvent	21 (19,4)	9 (16,7)	1 (11,1)	61 (22,2)	**12 (40,0)**	
Oui très souvent	6 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,5)	**15 (50,0)**	

Table 48 : Fréquence à laquelle les répondeurs prennent en charge ces patients

c. Définitions et question de l'âge seuil

Sur la question de l'âge pour dire qu'un sujet diagnostiqué bipolaire à l'âge adulte entre en population gériatrique (**Q.8**), un peu plus de la moitié opte pour 60-65 ans (N=262, 55%) ; suivi de 70 ans (N=118 ; 24,8 %), l'âge de 50-55 ans n'est choisi que par 15 % d'entre eux (N=72) et 5% des répondeurs ne savent pas (N=24). Les résultats de l'analyse croisée soutiennent globalement les tendances retrouvées dans l'analyse descriptive.

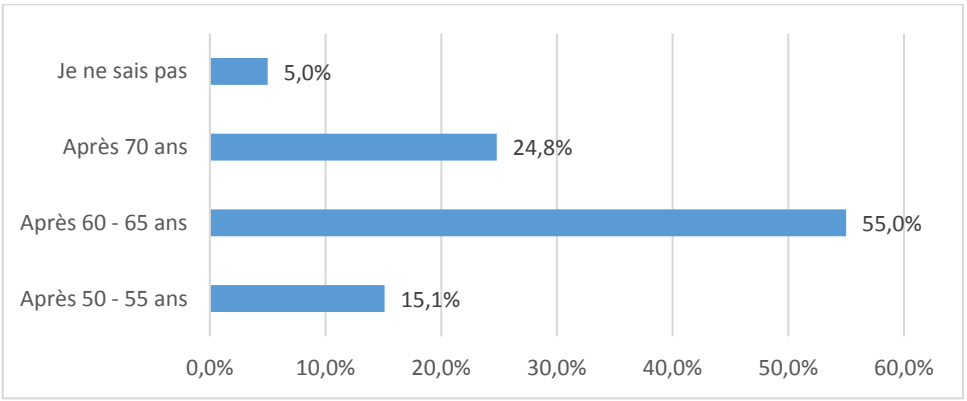


Figure 43 : Age pour dire qu'un patient bipolaire à l'âge adulte devient « âgé »

La **Q.9.** concerne les formes à début tardif (LOBD) : 176 répondeurs (37%) considèrent l'âge de 60-65 ans comme adapté pour parler de bipolarité d'apparition tardive. L'âge de 50-55 ans convient mieux pour 153 répondeurs (32,1 %)**,** 70 ans pour 61 répondeurs (12,8%), et 40-45 ans pour 68 répondeurs (14.3%).18 (3,8 %) des répondeurs ne savent pas.

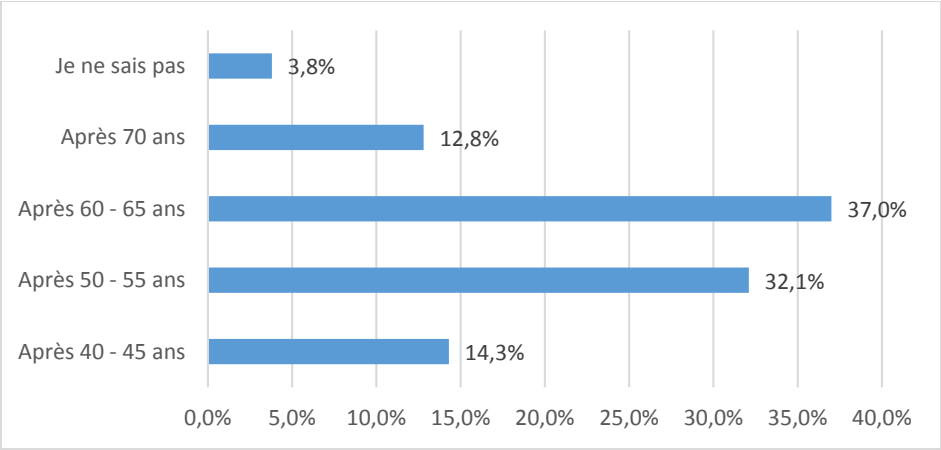


Figure 44 : A quel âge peut-on parler de LOBD ? - Analyse descriptive

L'analyse en sous-groupe montre que l'âge de 60-65 ans est choisi le plus souvent pour les gériatres (44,4%), les MG (42,6%), les psychiatres du SA (53,3%). Nous notons que 40% des psychiatres G placent le seuil à 50-55 ans contre 31% à 60-65 ans, et que 30,6% des gériatres pense qu'un âge seuil de 70 ans est adapté.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Sachant qu'il n'existe pas de consensus, à partir de quel âge diriez-vous qu'il s'agit d'un trouble bipolaire d'apparition tardive ?						
Après 40 - 45 ans	1 (0,9)	8 (14,8)	1 (11,1)	56 (20,4)	2 (6,7)	
Après 50 - 55 ans	20 (18,5)	11 (20,4)	3 (33,3)	**109(39,6)**	10 (33,3)	
Après 60 - 65 ans	48 (44,4)	23 (42,6)	3 (33,3)	86 (31,3)	16 (53,3)	**<0,001****
Après 70 ans	**33 (30,6)**	10 (18,5)	2 (22,2)	14 (5,1)	2 (6,7)	
Je ne sais pas	6 (5,6)	2 (3,7)	0 (0,0)	10 (3,6)	0 (0,0)	

Table 49 : Age pour parler de LOBD selon les répondeurs – Analyse croisée

d. Résultats de la section clinique

Pour la **Q.10** : la majorité des répondeurs trouve la présentation clinique des patients âgés bipolaires plutôt atypique (N= 365 soit 76,7 %), 61 répondeurs (12,8%) la jugent plutôt typique, et 50 n'ont pas d'opinion (10,5%).

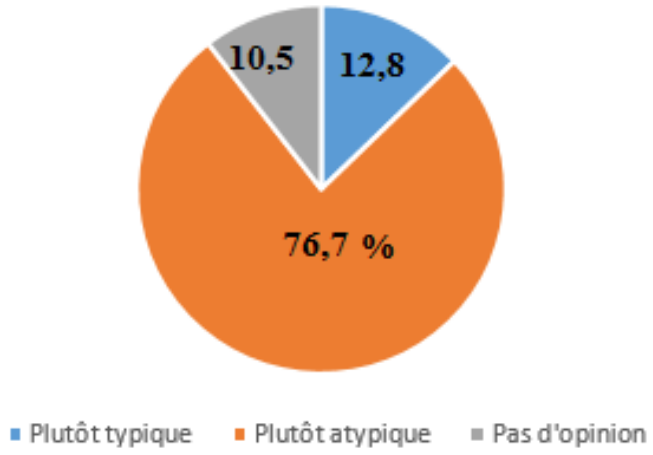


Figure 45 : sémiologie clinique des épisodes thymiques chez le sujet âgé : opinion générale des répondeurs- Analyse descriptive.

Les résultats de l'analyse en sous-groupe renforcent globalement ceux de l'analyse descriptive, même si l'on observe une différence significative entre les groupes de répondeurs. On observe que près de 19% (N= 52) des psychiatres G. jugent la présentation clinique des patients âgés bipolaires plutôt typique, ainsi que 16,7% (N= 16,7) des psychiatres du SA.

	Spécialité					
	Gériatre	***MG***	***Neuro-logue***	***Psychiatre G***	***Psychiatre SA***	***p***
La sémiologie clinique des épisodes vous paraît … ?						
Plutôt typique	2 (1,9)	2 (3,7)	0 (0,0)	**52 (18,9)**	**5 (16,7)**	**<0,001****
Plutôt atypique	102 (94,4)	43 (79,6)	8 (88,9)	187 (68,0)	25 (83,3)	
Pas d'opinion	4 (3,7)	9 (16,7)	1 (11,1)	36 (13,1)	0 (0,0)	

Table 50 : sémiologie clinique des épisodes thymiques chez le SA - Analyse croisée.

Pour la **Q.11** (outils utilisés pour l'évaluation clinique), l'analyse descriptive montre un usage plus fréquent des critères appris de manière empirique (N= 376 soit 79%), suivi de l'usage des critères de l'adulte du DSM V (N=354 soit 74,4%), de ceux appris dans des cours (N=236 soit 49,6 %) puis des critères CIM X (N=187 soit 39,3%) et de ceux retenus des lectures de case reports (N=115 soit 24,2%)

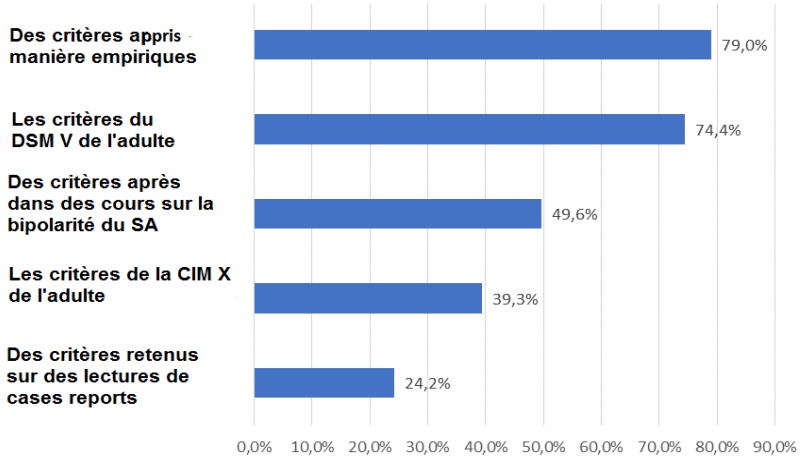


Figure 46 : outils pour l'évaluation clinique, analyse descriptive

On remarque des différences dans l'usage des différents outils pour l'évaluation clinique selon la spécialité, qui sont présentés dans le tableau suivant :

	Spécialité					***p***
	Gériatre	***MG***	***Neurologue***	***Psychiatre G***	***Psychiatre SA***	
Quels outils utilisez-vous pour évaluer un trouble de l'humeur chez le SA ?						
Critères de case-reports	28 (25,9)	5 (9,3)	1 (11,1)	69 (24,7)	13 (43,3)	**0,007***
Critères de la CIM X de l'adulte	14 (13,0)	9 (16,7)	1 (11,1)	151 (54,9)	12 (40,0)	**<0,001***
Critères appris dans des cours	57 (52,8)	18 (33,3)	2 (22,2)	133 (48,4)	26 (86,7)	**<0,001***
Critères DSM V de l'adulte	79 (73,1)	29 (53,7)	6 (66,7)	220 (80,0)	20 (66,7)	**0,001***
Critères appris de façon empirique	76 (70,4)	43 (79,6)	7 (77,8)	223 (81,1)	27 (90,0)	0,100*

Table 51 : outils pour évaluer les troubles de l'humeur chez les SA – Analyse croisée

Pour les signes recherchés à l'évaluation clinique (**Q.12**) : Les **symptômes dépressifs** sont recherchés par tous les répondeurs souvent ou toujours. Les **idées suicidaires,** les **comorbidités anxieuses** et les **éléments délirants** également. **Les symptômes maniaques** sont recherchés

par 75 % des répondeurs souvent ou toujours, 20,8 % le font rarement et 4,2% jamais. Les **symptômes mixtes** sont moins recherchés que les symptômes dépressifs et que les symptômes maniaques (cf tableau ci-dessous).

	Non jamais	*Oui rarement*	*Oui parfois*	*Oui souvent*	*Oui toujours*
Symptômes de mixité	7,8%	23,1%	0,0%	23,1%	46,0%
Symptômes maniaques	4,2%	20,8%	0,0%	24,6%	50,4%
Eléments délirants	1,3%	7,4%	0,0%	29,0%	62,4%
Comorbidités anxieuses	0,4%	4,0%	0,0%	28,6%	67,0%
Idées suicidaires	0,0%	2,9%	0,0%	21,6%	75,4%
Symptômes dépressifs	0,0%	0,0%	0,0%	13,0%	87,0%

Table 52 : évaluation clinique globale des SA atteints de trouble bipolaire –Analyse descriptive

Pour l'analyse en sous-groupe, nous ne présentons que les résultats pour lesquels nous avons retrouvé des différences significatives. Les tableaux sont présentés à la page suivante.

Les **symptômes dépressifs** sont recherchés toujours pour plus de 85 % des répondeurs de tous les groupes, sauf celui des MG (65% les évaluent systématiquement). 70 % des psychiatres du SA. et 66,5 % des psychiatres G. évaluent toujours les **symptômes maniaques,** la moitié des gériatres le font toujours ou souvent, les réponses des autres groupes (MG et neurologues) sont partagées surtout entre « souvent » ou « rarement ».

Pour les **symptômes mixtes,** notons que 55% des gériatres, 74% des MG, 66,6% des neurologues et 55 % des gériatres ne les recherchent jamais ou rarement. Les **éléments délirants associés** sont recherchés rarement par 22% des neurologues, et jamais ou rarement par 13% des gériatres et 20 % des MG. Les **comorbidités anxieuses** sont globalement évaluées fréquemment, nous relevons que 9,3% des MG les évaluent rarement. Pour les **idées suicidaires**, notons que 7,4% des MG et des gériatres les recherchent rarement.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neurologue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Recherchez-vous des symptômes mixtes ?						
Non jamais	**17 (15,7)**	**15 (27,8)**	**2 (22,2)**	3 (1,1)	0 (0,0)	**<0,001 ****
Oui rarement	**42 (38,9)**	**25 (46,3)**	**4 (44,4)**	37 (13,5)	2 (6,7)	
Oui souvent	31 (28,7)	10 (18,5)	3 (33,3)	59 (21,5)	7 (23,3)	
Oui toujours	18 (16,7)	4 (7,4)	0 (0,0)	176 (64,0)	21 (70,0)	
Recherchez-vous des symptômes maniaques						
Non jamais	10 (9,3)	10 (18,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**<0,001 ****
Oui rarement	**41 (38,0)**	**22 (40,7)**	**5 (55,6)**	29 (10,5)	2 (6,7)	
Oui souvent	**29 (26,9)**	**14 (25,9)**	**4 (44,4)**	**63 (22,9)**	**7 (23,3)**	
Oui toujours	28 (25,9)	8 (14,8)	0 (0,0)	**183 (66,5)**	**21 (70,0)**	
Recherchez-vous des symptômes dépressifs ?						
Oui souvent	16 (14,8)	19 (35,2)	1 (11,1)	24 (8,7)	2 (6,7)	**<0,001 ****
Oui toujours	92 (85,2)	35 **(64,8)**	8 (88,9)	251 (91,3)	28 (93,3)	

Table 53 : recherche des symptômes mixtes, maniaques et dépressifs – Analyse croisée.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neurologue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Recherchez-vous des éléments délirants associés ?						
Non jamais	**2 (1,9)**	**4 (7,4)**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui rarement	**12 (11,1)**	**7 (13,0)**	**2 (22,2)**	14 (5,1)	0 (0,0)	
Oui souvent	41 (38,0)	22 (40,7)	4 (44,4)	66 (24,0)	5 (16,7)	
Oui toujours	53 (49,1)	21 (38,9)	3 (33,3)	195 (70,9)	25 (83,3)	
Recherchez-vous des comorbidités anxieuses ?						
Non jamais	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	**0,004****
Oui rarement	3 (2,8)	5 (9,3)	0 (0,0)	10 (3,6)	1 (3,3)	
Oui souvent	44 (40,7)	21 (38,9)	3 (33,3)	64 (23,3)	4 (13,3)	
Oui toujours	60 (55,6)	28 (51,9)	6 (66,7)	200 (72,7)	25 (83,3)	
Recherchez-vous des idées suicidaires ?						
Oui rarement	8 (7,4)	4 (7,4)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui souvent	42 (38,9)	25 (46,3)	4 (44,4)	28 (10,2)	4 (13,3)	
Oui toujours	58 (53,7)	25 (46,3)	5 (55,6)	245 (89,1)	26 (86,7)	

Table 54 : recherche d'éléments délirants, de comorbidités anxieuses et d'idées suicidaires associées - Analyse croisés.

La **Q.13** porte sur les aspects mettant en difficultés les médecins dans l'évaluation clinique de ces patients. **Les troubles cognitifs** mettent en difficulté toujours ou souvent plus de 90 % des répondeurs. Les **tableaux pseudo-confusionnels** les perturbent également toujours ou souvent pour plus de 70 % d'entre eux ; les **troubles somatiques au 1er plan** perturbent la majorité des répondeurs souvent ou toujours (près de 80% des répondeurs). Les **comorbidités anxieuses** mettent un peu moins de la moitié des médecins souvent ou toujours en difficulté.

	Non jamais	***Oui rarement***	***Oui parfois***	***Oui souvent***	***Oui toujours***
Comorbidités anxieuses	6,7%	15,1%	31,1%	36,8%	10,3%
Troubles somatiques au 1er plan	2,9%	2,7%	18,5%	58,0%	17,9%
Tableaux pseudo confusionnels	1,1%	3,2%	20,2%	49,8%	25,8%
Troubles cognitifs associés	1,5%	0,2%	7,6%	60,9%	29,8%

Table 55 : éléments cliniques pourvoyeurs de difficultés diagnostiques - Analyse descriptive.

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives sur l'analyse croisée concernant les comorbidités anxieuses, les tableaux pseudo-confusionnels et les troubles somatiques. Les **troubles cognitifs associés** mettent en difficulté la majorité des répondeurs de tous les groupes souvent ou toujours ; notons que seuls 3,3% des psychiatres du SA sont toujours mis en difficulté par leur présence.

Spécialité						***p***
	Gériatre	***MG***	***Neurologue***	***Psychiatre***	***Psychiatre SA***	
Les troubles cognitifs associés vous mettent-ils en difficulté dans l'évaluation clinique ?						
Non jamais	4 (3,7)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (3,3)	**0,001****
Oui rarement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	
Oui parfois	7 (6,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	24 (8,7)	4 (13,3)	
Oui souvent	63 (58,3)	34 (63,0)	4 (44,4)	165 (60,4)	23 (76,7)	
Oui toujours	34 (31,5)	18 (33,3)	5 (55,6)	84 (30,5)	**1 (3,3)**	

Table 56 : Difficulté dans l'évaluation clinique en lien avec la présence de troubles cognitifs associés – Analyses croisée.

e. Résultats concernant la section prise en charge thérapeutique

Psychotropes :

Les **Q.14 et 15** cherchent à déterminer, pour chaque psychotrope proposé, si les répondeurs peuvent le prescrire ou non en 1ère intention.

- Dans une phase maniaque ou mixte, 71,6% (N=341) peuvent prescrire un antipsychotique atypique, 54% (N=257) peuvent prescrire du lithium et 53,6 % (N=255) un anticonvulsivant en 1ère intention.

	Oui		***Non***	
	Effectifs	*Pourcentages*	*Effectifs*	*Pourcentages*
AP2G	**341**	**71,6%**	135	28,4%
Lithium	**257**	**54,0%**	219	46%
AC	**255**	**53,6%**	221	46,4%

Table 57 : prescriptions possibles en 1ere intention en cas de phase maniaque chez un sujet âgé avec trouble bipolaire – Analyse descriptive.
AP2G : antipsychotiques de 2nde génération / AC : anticonvulsivants

- Devant une phase dépressive, 61,8 % (N= 294) des répondeurs peuvent prescrire un antidépresseur, 42,9% (N=204) peuvent prescrire un anticonvulsivant, 42,4% (N=202) un antipsychotique atypique et 40,8% (N=194) du lithium en 1ère intention

	Oui		***Non***	
	Effectifs	*Pourcentages*	*Effectifs*	*Pourcentages*
AP2G	**202**	**42,4 %**	274	57,6 %
Lithium	**194**	**40,8 %**	282	59,2 %
AC	**204**	**42,9 %**	272	57,1 %
AD	**294**	**61,8 %**	182	38,2 %

Table 58 : prescriptions possibles en 1ere intention en cas de phase dépressive chez un sujet âgé avec trouble bipolaire- Analyse descriptive.
AP2G : antipsychotiques de 2nde génération / AC : anticonvulsivants / AD : antidépresseurs.

En analyse croisée :

- *Dans les phases maniaques ou mixtes* : le **lithium** peut être prescrit en 1ère intention pour plus de 60 % des psychiatres ; il est moins prescrit par les gériatres, les MG et les neurologues. Concernant les **anticonvulsivants** (AC), 90 % des neurologues peuvent en prescrire en 1ère intention, ainsi qu'une majorité des psychiatres du SA (63,3%) et un peu plus de la moitié des gériatres et des psychiatres; moins d'un tiers des MG peuvent proposer un AC. Il n'y a pas de différence significative pour les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération (AP2G).

- *Dans les phases dépressives* : le **lithium** peut être prescrit en 1ère intention pour plus de 55% des psychiatres, moins par les neurologues, MG et gériatres. Les **AP2G** peuvent être prescrits par la moitié des psychiatres et par 44,4% des neurologues, moins par les gériatres et des MG (30% environ). Les **antidépresseur**s peuvent être proposés par une très grande majorité de gériatres, généralistes et neurologues et par près de la moitié des psychiatres.

	Spécialité					***p***
	Gériatre	***MG***	***Neurologue***	***Psychiatre***	**Psychiatre SA**	
Quel(s) traitement(s) pouvez-vous prescrire en 1ère intention dans une phase maniaque ou mixte chez un sujet âgé atteint de trouble bipolaire ?						
AP2G	81 (75,0)	32 (72,2)	7 (77,8)	190 (69,1)	6 (20,0)	0,652*
Lithium	34 (31,5)	17 (31,5)	2 (22,2)	185 (67,3)	19 (63,3)	**<0,001***
AC	56 (51,9)	18 (33,3)	8 (88,9)	154 (56,0)	19 (63,3)	**0,004***
Même question devant un épisode dépressif chez un sujet âgé atteint de trouble bipolaire ?						
Lithium	13 (12,0)	9 (16,7)	2 (22,2)	153 (55,6)	17 (56,7)	**<0,001***
AP2G	34 (31,5)	16 (29,6)	4 (44,4)	133 (48,4)	15 (50,0)	**0,007***
AC	28 (25,9)	13 (24,1)	6 (66,7)	136 (49,5)	21 (70,0)	**<0,001***
AD	98 (90,7)	44 (81,5)	7 (77,8)	130 (47,3)	15 (50,0)	**<0,001***

Table 59 : psychotropes prescrits en 1ère intention chez le SA diagnostiqué bipolaire – Analyse croisée

Sismothérapie :

La **Q.17** cherche à savoir si l'ECT peut être proposé en cas de résistance à plusieurs lignes de traitements bien conduits chez un sujet âgé souffrant de trouble bipolaire.

L'analyse descriptive montre qu'une majorité des répondeurs envisagent cette option thérapeutique en cas de résistance, 259 d'entre eux (54,4%) sans problème, 105 (22,1%) l'envisagent mais plus difficilement que chez l'adulte, 39 (8,2%) ne l'envisagent pas chez le sujet âgé du fait du terrain et 73 répondeurs (15,3%) ne savaient pas/n'avaient pas d'avis.

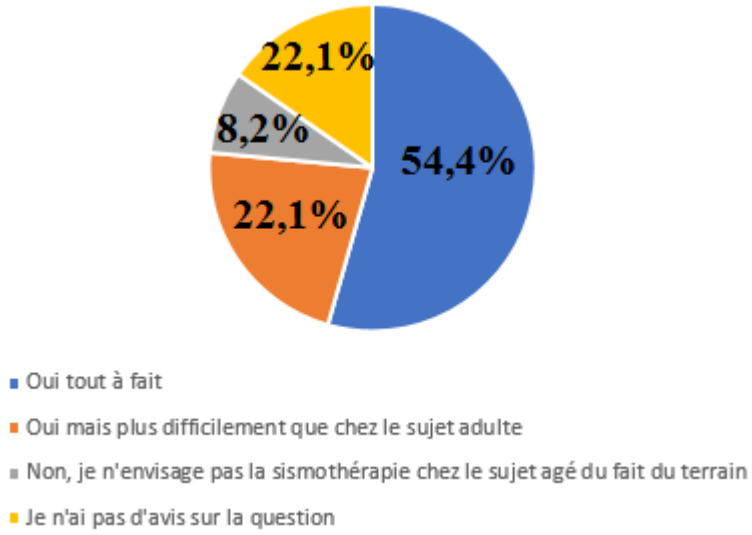


Figure 47 : usage de l'ECT en cas de résistance chez le SA bipolaire – Analyse descriptive.

Nous avons trouvé pour cette question une différence significative entre les sous-groupes (cf tableau ci-dessous). 80 % des psychiatres du SA sont favorables à cette proposition. Notons que la moitié des neurologues, 37% des MG et 30 % des gériatres n'ont pas d'avis sur cette question ; les réponses des MG sont assez hétérogènes.

	Spécialité					***p***
	Gériatre	***MG***	***Neuro-logue***	***Psychiatre G***	***Psychiatre SA***	
En cas de résistance à plusieurs lignes de traitement envisagez-vous l'ECT pour les patients âgés avec un trouble bipolaire ?						
Oui tout à fait	32 (29,6)	12 (22,2)	2 (22,2)	189 (68,7)	**24 (80,0)**	**<0,001****
Oui mais plus difficilement que chez l'adulte	29 (26,9)	6 (11,1)	2 (22,2)	65 (23,6)	3 (10,0)	
Non, je n'envisage pas l'ECT chez le SA (terrain)	15 (13,9)	16 (29,6)	0 (0,0)	5 (1,8)	3 (10,0)	
Je n'ai pas d'avis sur la question	**32 (29,6)**	**20 (37,0)**	**5 (55,6)**	16 (5,8)	0 (0,0)	

Table 60 : usage de l'ECT chez le SA souffrant de trouble bipolaire – Analyse croisée.

Prises en charges associées (non médicamenteuses) – Q18 :

Les analyses descriptives montrent que les répondeurs prennent toujours ou souvent en charge les **comorbidités somatiques**. Une **évaluation sociale** est globalement proposée. Nous notons qu'un peu plus de 5% des répondeurs ne proposent pas ou proposent rarement une **psychothérapie** et 20 % d'entre eux n'utilisent pas ou utilisent peu d'autres thérapies non médicamenteuses. L**'aide aux aidants** est proposée pour la majorité des répondeurs ; nous notons que 8% environ ne la proposent pas ou la proposent rarement.

Que proposez-vous comme autre(s) PEC associée(s) (non médicamenteuses) ?					
	Non jamais	*Oui rarement*	*Oui parfois*	*Oui souvent*	*Oui toujours*
Comorbidités somatiques	0,0%	0,4%	1,5%	15,5%	82,6%
Evaluation sociale	0,6%	0,6%	7,4%	29,5%	61,8%
Psychothérapie (soutien par exemple)	1,7%	4,2%	18,1%	31,9%	44,1%
Autres thérapies non médicamenteuses	6,7%	13,7%	26,3%	29,4%	23,9%
Aide aux aidants	2,3%	5,7%	15,5%	38,4%	38,0%

Table 61 : prise en charge non médicamenteuses - Analyse descriptive.

Le tableau suivant illustre les critères pour lesquelles l'analyse croisée a montré une différence significative entre les différents groupes de répondeurs :

	Spécialité					
	Gériatre	*MG*	*Neurologue*	*Psychiatre*	*Psychiatre spé SA*	
Evaluation sociale						
Non jamais	0 (0,0)	2 (3,7)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Oui rarement	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (3,3)	
Oui parfois	2 (1,9)	6 (11,1)	1 (11,1)	23 (8,4)	3 (10,0)	**<0,001****
Oui souvent	16 (14,8)	20 (37,0)	1 (11,1)	95 (34,5)	9 (30,0)	
Oui toujours	89 (82,4)	26 (48,1)	6 (66,7)	156 (56,7)	17 (56,7)	
Psychothérapie						
Non jamais	5 (4,6)	1 (1,9)	1 (11,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Oui rarement	12 (11,1)	1 (1,9)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	
Oui parfois	21 (19,4)	10 (18,5)	2 (22,2)	46 (16,7)	7 (23,3)	**0,005****
Oui souvent	31 (28,7)	18 (33,3)	1 (11,1)	89 (32,4)	13 (43,3)	
Oui toujours	39 (36,1)	24 (44,4)	5 (55,6)	132 (48,0)	10 (33,3)	

Table 62 : Prise en charge non médicamenteuses : résultats significatifs en Analyse croisée.

f. Résultats des questions portant sur l'évaluation cognitive

La **Q.19** porte sur la fréquence de l'évaluation de certains éléments à l'interrogatoire :

Plus de 90 % des répondeurs recherchent toujours les **antécédents psychiatriques et somatiques**. Les **antécédents neurologiques** sont recherchés toujours ou souvent par 88% des d'entre eux, et peu ne les recherchent jamais ou rarement. Les **comorbidités addictives** sont évaluées souvent ou toujours par près de 90 % d'entre eux. L'**âge du 1er épisode thymique** est évalué toujours ou souvent pour 80 % des répondeurs. Les **antécédents psychiatriques familiaux** sont recherchés toujours ou souvent pour 82% d'entre eux ; on note que 8 % ne le font jamais ou le font rarement. Les **antécédents neurologiques familiaux** sont recherchés toujours ou souvent pour un peu moins de la moitié des répondeurs et 10,5% ne les évaluent jamais. Le **caractère brutal ou progressif** de l'épisode est déterminé souvent ou toujours par une grande majorité d'entre eux (88%), très peu de répondeurs ne l'évaluent pas. **Une perte d'autonomie** et les **plaintes familiales** sont recherchées toujours ou souvent par environ 90 % des répondeurs.

	Non jamais	***Oui rarement***	***Oui parfois***	***Oui souvent***	***Oui toujours***
ATCD psychiatriques personnels	0,4%	0,8%	2,1%	6,3%	90,3%
ATCD somatiques	0,0%	0,4%	1,9%	6,5%	91,2%
Comorbidités addictives	0,4%	2,7%	7,8%	24,2%	64,9%
Age du 1er épisode thymique	2,3%	5,9%	11,6%	20,4%	59,9%
ATCD psychiatriques familiaux	4,0%	3,8%	10,3%	19,5 %	62,4%
ATCD neurologiques personnels	1,5%	1,7%	8,6%	19,5%	68,7%
ATCD neurologiques familiaux	10,5%	14,9%	26,3%	23,5%	24,8%
Caractère brutal ou progressif de l'épisode actuel	0,4%	2,7%	9,0%	21,0%	66,8%
Perte d'autonomie	0,0%	1,7%	5,0%	22,3%	71,0%
Plaintes de la famille	0,2%	3,2%	8,2%	32,8%	55,7%

Table 63 : éléments évalués à l'interrogatoire – Analyse escriptive (*ATCD : antécédents)*

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives dans l'analyse en sous-groupe pour la recherche d'antécédents somatiques, de comorbidités additives, d'antécédents neurologiques personnels et du caractère brutal ou progressif de la survenue de l'épisode actuel.

Les **antécédents psychiatriques** sont évalués fréquemment par tous les groupes ; notons que 11% des neurologues les recherchent rarement. L'**âge du 1er épisode** est évalué toujours ou souvent par tous les psychiatres du SA, notons que 26% des MG et 12% des gériatres les recherchent rarement ou ne le font jamais. Les **comorbidités addictives** sont majoritairement recherchées fréquemment dans tous les groupes ; plus de 70 % des psychiatres les évaluent toujours, contre 66,7 % des neurologues, 46,3% des MG et 55,6 % des gériatres.

Les antécédents psychiatriques familiaux sont évalués toujours ou souvent par la majorité de tous les groupes ; nous relevons qu'environ 20 % des gériatres et des MG les recherchent rarement ou ne les évaluent jamais. Les **antécédents neurologiques familiaux** sont recherchés toujours ou souvent par 100 % des neurologues et par 66% des psychiatres du SA, les réponses des autres groupes sont plus hétérogènes. Les neurologues, gériatres et psychiatres du SA ont plus souvent répondu rechercher de manière systématique **une perte d'autonomie** et **des plaintes familiales** par rapport aux MG et aux psychiatres G.

Les résultats sont proposés dans les tableaux suivants :

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Antécédents psychiatriques personnels						
Non jamais	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui rarement	3 (2,8)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Oui parfois	4 (3,7)	5 (9,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Oui souvent	10 (9,3)	12 (22,2)	1 (11,1)	7 (2,5)	0 (0,0)	
Oui toujours	90 (83,3)	37 (68,5)	7 (77,8)	266 (96,7)	30 (100,0)	
Si antécédent thymique l'âge du premier épisode						
Non jamais	6 (5,6)	4 (7,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Oui rarement	7 (6,5)	10 (18,5)	0 (0,0)	11 (4,0)	0 (0,0)	
Oui parfois	18 (16,7)	12 (22,2)	3 (33,3)	22 (8,0)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui souvent	29 (26,9)	8 (14,8)	0 (0,0)	57 (20,7)	3 (10,0)	
Oui toujours	48 (44,4)	20 (37,0)	6 (66,7)	184 (66,9)	27 (90,0)	
Comorbidités addictives						
Non jamais	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Oui rarement	4 (3,7)	3 (5,6)	0 (0,0)	6 (2,2)	0 (0,0)	
Oui parfois	10 (9,3)	5 (11,1)	1 (11,1)	19 (6,9)	1 (3,3)	**0,037****
Oui souvent	33 (30,6)	19 (35,2)	2 (22,2)	55 (20,0)	6 (20,0)	
Oui toujours	60 (55,6)	25 (46,3)	6 (66,7)	195 (70,9)	23 (76,7)	

Table 64 : recherche des antécédents psychiatriques personnels et familiaux - Analyse croisée.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Antécédents neurologiques familiaux						
Non jamais	12 (11,1)	7 (13,0)	0 (0,0)	30 (10,9)	1 (3,3)	
Oui rarement	11 (10,2)	11 (20,4)	0 (0,0)	46 (16,7)	3 (10,0)	
Oui parfois	36 (33,3)	13 (24,1)	0 (0,0)	70 (25,5)	6 (20,0)	**0,005****
Oui souvent	28 (25,9)	15 (27,8)	1 (11,1)	63 (22,9)	5 (16,7)	
Oui toujours	21 (19,4)	8 (14,8)	8 (88,9)	66 (24,0)	15 (50,0)	
Antécédents psychiatriques familiaux						
Non jamais	11 (10,2)	7 (13,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Oui rarement	9 (8,3)	4 (7,4)	1 (11,1)	4 (1,5)	0 (0,0)	
Oui parfois	27 (25,0)	12 (22,2)	1 (11,1)	9 (3,3)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui souvent	20 (18,5)	12 (22,2)	1 (11,1)	55 (20,0)	5 (16,7)	
Oui toujours	41 (38,0)	19 (35,2)	6 (66,7)	206 (74,9)	25 (83,3)	

Table 65 : recherche d'antécédents neurologiques et psychiatriques familiaux – Analyse croisée.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Une perte d'autonomie						
Oui rarement	0 (0,0)	3 (5,6)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	
Oui parfois	2 (1,9)	6 (11,1)	0 (0,0)	15 (5,5)	1 (3,3)	**<0,001 ****
Oui souvent	9 (8,3)	14 (25,9)	1 (11,1)	80 (29,1)	2 (6,7)	
Oui toujours	97 (89,8)	31 (57,4)	8 (88,9)	175 (63,6)	27 (90,0)	
Des plaintes de la famille						
Non jamais	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Oui rarement	0 (0,0)	2 (3,7)	0 (0,0)	13 (4,7)	0 (0,0)	
Oui parfois	3 (2,8)	6 (11,1)	0 (0,0)	28 (10,2)	2 (6,7)	**0,005 ****
Oui souvent	28 (25,9)	19 (35,2)	2 (22,2)	99 (36,0)	8 (26,7)	
Oui toujours	77 (71,3)	26 (48,1)	7 (77,8)	135 (49,1)	20 (66,7)	

Table 66 : Evaluation de la perte d'autonomie et des plaintes familiales – Analyse croisée.

La **Q.20** cherche à déterminer la fréquence à laquelle les répondeurs recherchent des signes neurologiques parmi une liste prédéterminée.

Le **syndrome confusionnel** ainsi que la **désorientation temporo-spatiale** sont toujours ou souvent recherchés pour près de 98 % des répondeurs. Un **syndrome parkinsonien** est également recherché, toujours ou souvent pour plus de 80 % des répondeurs. On retrouve des chiffres superposables pour les **troubles de la mémoire autobiographique** et les **oublis à mesure** qui sont recherchés toujours ou souvent pour près de 80% des répondeurs. Les **hallucinations visuelles** et les **troubles de la marche et de l'équilibre** sont recherchés toujours ou souvent par près de 80% d'entre eux. Les **troubles du comportement nocturne** sont cherchés toujours ou souvent pour 75 % des répondeurs, 3,4% ne les évaluent jamais.

	Non jamais	***Oui rarement***	***Oui parfois***	***Oui souvent***	***Oui toujours***
Syndrome confusionnel aigu	0,0%	0,6%	1,5%	12,8%	85,1%
Désorientation temporo-spatiale	0,0%	0,4%	1,5%	8,6%	89,5%
Syndrome parkinsonien	1,3%	4,0%	13,2%	26,9%	54,6%
Trouble de la mémoire autobiographique	4,6%	6,7%	13,9%	26,9%	47,9%
Oublis à mesure	3,4%	7,6%	13,4%	27,1%	48,5%
Syndrome Dysexécutif comportemental	1,7%	4,8%	12,4%	30,9%	50,2%
Hallucinations visuelles	1,5%	8,6%	12,4%	22,5%	55,0%
Troubles du comportement nocturne	3,4%	7,1%	15,3%	25,0%	49,2%
Troubles de la marche ou de l'équilibre	1,5%	3,6%	12,0%	25,4%	57,6%

Table 67 : fréquence de la recherche de signes neurologiques- Analyse descriptive.

Il existe des différences significatives entre les groupes médicaux pour tous ces aspects.

Pour le **syndrome confusionnel**, seuls des psychiatres G ont répondu les rechercher parfois ou rarement (3,6%), même s'ils sont minoritaires dans ce groupe. Pour la **désorientation temporo-spatiale,** les données de l'analyse croisée renforcent celles de l'analyse descriptive ; nous notons que 100 % des neurologues l'évaluent toujours. Le **syndrome parkinsonien** est recherché toujours ou souvent par la majorité des répondeurs de tous les groupes, notons que seuls les psychiatres G ont répondu le rechercher rarement ou jamais (pour un peu moins de 10

% de ce groupe). Les **troubles mnésiques** sont évalués toujours ou souvent par 100% des neurologues, plus de 90 % des psychiatres du SA et des gériatres, les psychiatres G et les MG les évaluent majoritairement toujours ou souvent, mais les réponses sont plus hétérogènes dans ces deux groupes et on observe moins de répondeurs pour « oui souvent » et « oui toujours ».

Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

	Spécialité					***p***
	Gériatre	***MG***	***Neuro-logue***	***Psychiatre G***	***Psychiatre SA***	
Syndrome confusionnel						
Oui rarement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**3 (1,1)**	0 (0,0)	**0,026****
Oui parfois	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**7 (2,5)**	0 (0,0)	
Oui souvent	4 (3,7)	8 (14,8)	1 (11,1)	41 (14,9)	7 (23,3)	
Oui toujours	**104 (96,3)**	46 (85,2)	8 (88,9)	224 (81,5)	23 (76,7)	
Désorientation temporo spatiale						
Oui rarement	1 (0,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	**0 (0,0)**	0 (0,0)	**0,067****
Oui parfois	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**7 (2,5)**	0 (0,0)	
Oui souvent	3 (2,8)	5 (9,3)	0 (0,0)	29 (10,5)	4 (13,3)	
Oui toujours	104 (96,3)	48 (88,9)	9 (100,0)	239 (86,9)	26 (86,7)	
Syndrome parkinsonien						
Non jamais	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**6 (2,2)**	0 (0,0)	**<0,001****
Oui rarement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**19 (6,9)**	0 (0,0)	
Oui parfois	3 (2,8)	9 (16,7)	0 (0,0)	47 (17,1)	4 (13,3)	
Oui souvent	17 (15,7)	15 (27,8)	1 (11,1)	85 (30,9)	10 (33,3)	
Oui toujours	88 (81,5)	30 (55,6)	8 (88,9)	118 (42,9)	16 (53,3)	
Troubles de la mémoire autobiographique						
Non jamais	1 (0,9)	7 (13,0)	0 (0,0)	14 (5,1)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui rarement	2 (1,9)	7 (13,0)	0 (0,0)	23 (8,4)	0 (0,0)	
Oui parfois	7 (6,5)	8 (14,8)	0 (0,0)	49 (17,8)	2 (6,7)	
Oui souvent	17 (15,7)	13 (24,1)	1 (11,1)	89 (32,4)	8 (26,7)	
Oui toujours	81 (75,0)	19 (35,2)	8 (88,9)	100 (36,4)	20 (66,7)	
Oublis à mesure						
Non jamais	0 (0,0)	4 (7,4)	0 (0,0)	12 (4,4)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui rarement	1 (0,9)	4 (7,4)	0 (0,0)	31 (11,3)	0 (0,0)	
Oui parfois	3 (2,8)	6 (11,1)	0 (0,0)	53 (19,3)	2 (6,7)	
Oui souvent	23 (21,3)	14 (25,9)	0 (0,0)	85 (30,9)	7 (23,3)	
Oui toujours	81 (75,0)	26 (48,1)	9 (100,0)	94 (34,2)	21 (70,0)	

Table 68 : Recherche d'une confusion, d'une désorientation temporo-spatiale, d'un syndrome parkinsonien et de troubles mnésiques - Analyses croisée.

Un **syndrome dysexécutif comportemental,** des **hallucinations visuelles,** des **troubles du comportement nocturne** et des **troubles de la marche et de l'équilibre** sont toujours ou souvent recherchés par 100 % des neurologues, et par l'immense majorité des gériatres, des psychiatres du SA et des MG souvent ou toujours. Les psychiatres G constituent le groupe avec les réponses les plus hétérogènes, avec les plus fort taux de réponses pour les propositions « non jamais » « oui rarement » ou « oui parfois ».

	Spécialité					*p*
	Gériatre	*MG*	*Neuro-logue*	*Psychiatre G*	*Psychiatre SA*	
« Syndrome frontal » – dyséxecutif comportemental						
Non jamais	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,9)	0 (0,0)	
Oui rarement	1 (0,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	21 (7,6)	0 (0,0)	
Oui parfois	6 (5,6)	7 (13,0)	0 (0,0)	46 (16,7)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui souvent	22 (20,4)	20 (37,0)	0 (0,0)	93 (33,8)	12 (40,0)	
Oui toujours	79 (73,1)	26 (48,1)	9 (100,0)	107 (38,9)	18 (60,0)	
Hallucinations visuelles						
Non jamais	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	6 (2,2)	0 (0,0)	
Oui rarement	3 (2,8)	7 (13,0)	0 (0,0)	31 (11,3)	0 (0,0)	
Oui parfois	7 (6,5)	8 (14,8)	0 (0,0)	42 (15,3)	2 (6,7)	**0,003****
Oui souvent	22 (20,4)	17 (31,5)	2 (22,2)	57 (20,7)	9 (30,0)	
Oui toujours	76 (70,4)	21 (38,9)	7 (77,8)	139 (50,5)	19 (63,3)	
Troubles du comportement nocturne						
Non jamais	0 (0,0)	2 (3,7)	0 (0,0)	14 (5,1)	0 (0,0)	
Oui rarement	2 (1,9)	5 (9,3)	0 (0,0)	27 (9,8)	0 (0,0)	
Oui parfois	5 (4,6)	7 (13,0)	0 (0,0)	61 (22,2)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui souvent	24 (22,2)	16 (29,6)	2 (22,2)	66 (24,0)	11 (36,7)	
Oui toujours	77 (71,3)	24 (44,4)	7 (77,8)	107 (38,9)	19 (63,3)	
Troubles de la marche ou de l'équilibre						
Non jamais	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	
Oui rarement	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,8)	0 (0,0)	
Oui parfois	1 (0,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	53 (19,3)	2 (6,7)	**<0,001****
Oui souvent	10 (9,3)	13 (24,1)	0 (0,0)	91 (33,1)	7 (23,3)	
Oui toujours	96 (88,9)	40 (74,1)	9 (100,0)	108 (39,3)	21 (70,0)	

Table 69 : évaluation d'un syndrome dysexecutif comportemental, d'hallucinations visuelles, de troubles du comportement nocturne et de la marche ou de l'équilibre – Analyse croisée.

La **Q.21** cherche à préciser l'utilisation des outils d'évaluation cognitive suivants :

- Le **MMSE** est utilisé de façon systématique pour la moitié des répondeurs, 33,2% l'utilisent souvent, 11,1% parfois, 4% rarement et 2,5% jamais.
- Le **MoCA** n'est jamais employé pour 44,3% des répondeurs, les autres réponses sont partagées entre rarement (11,6%), parfois (16,8%), souvent (16,4%), et toujours (11%).
- Pour le **test des 5 mots de Dubois**, un peu moins de la moitié le font toujours ou souvent, les réponses sont hétérogènes (entre 20 et 25% ont répondu jamais, parfois, souvent ou toujours).
- Pour le **test de l'horloge**, plus de la moitié des répondeurs l'utilisent toujours ou souvent (29% et 28,4), mais 16,9 % ne le font jamais.

	Non jamais	***Oui rarement***	***Oui parfois***	***Oui souvent***	***Oui toujours***
MMSE	2,5%	3,9%	11,1%	33,2%	50,2%
MoCA	44,3%	11,6%	16,8%	16,4%	10,9%
BREF Test	28,8%	10,7%	20,0%	24,2%	16,4%
Test des 5 mots de Dubois	23,1%	7,6%	20,2%	23,9%	25,2%
Test de l'horloge	16,8%	9,0%	16,8%	28,4%	29,0%

Table 70 : fréquence de l'utilisation des tests cognitifs - Analyses descriptive.

Dans l'analyse en sous-groupes, nous retrouvons des différences significatives pour l'ensemble de ces données. Les résultats sont proposés dans le tableau figurant à la page suivante.

Le **MMSE** est globalement utilisé dans tous les groupes souvent ou toujours ; notons que 5,6% des MG ne l'utilisent jamais et que 8,4% des psychiatres G l'emploient rarement (dont 3,3% en le font jamais). Les réponses concernant la **MoCA** sont globalement hétérogènes, notons que 70 % des MG ne l'utilisent jamais. Tous les neurologues réalisent le **BREF**, le **test des 5 mots** et le **test de l'horloge**, les psychiatres G. présentent les taux de réponses les plus importants à chaque fois pour la proposition de réponse « non jamais » pour ces 3 tests.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
MMSE						
Non jamais	0 (0,0)	3 (5,6)	0 (0,0)	9 (3,3)	0 (0,0)	<0,001**
Oui rarement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (5,1)	0 (0,0)	
Oui parfois	3 (2,8)	5 (9,3)	1 (11,1)	40 (14,5)	4 (13,3)	
Oui souvent	17 (15,7)	15 (27,8)	2 (22,2)	112 (40,7)	12 (40,0)	
Oui toujours	88 (81,5)	31 (57,4)	6 (66,7)	100 (36,4)	14 (46,7)	
MoCA						
Non jamais	35 (32,4)	38 (70,4)	3 (33,3)	126 (45,8)	9 (30,0)	<0,001**
Oui rarement	20 (18,5)	7 (13,0)	1 (11,1)	22 (8,0)	5 (16,7)	
Oui parfois	29 (26,9)	4 (7,4)	1 (11,1)	41 (14,9)	5 (16,7)	
Oui souvent	19 (17,6)	4 (7,4)	1 (11,1)	48 (17,5)	6 (20,0)	
Oui toujours	5 (4,6)	1 (1,9)	3 (33,3)	38 (13,8)	5 (16,7)	
BREF Test						
Non jamais	15 (13,9)	22 (40,7)	0 (0,0)	98 (35,6)	2 (6,7)	<0,001**
Oui rarement	9 (8,3)	11 (20,4)	0 (0,0)	29 (10,5)	2 (6,7)	
Oui parfois	26 (24,1)	10 (18,5)	1 (11,1)	51 (18,5)	7 (23,3)	
Oui souvent	35 (32,4)	4 (7,4)	2 (22,2)	61 (22,2)	13 (43,3)	
Oui toujours	23 (21;3)	7 (13,0)	6 (66,7)	36 (13,1)	6 (20,0)	
Test des 5 mots de Dubois						
Non jamais	9 (8,3)	14 (25,9)	0 (0,0)	86 (31,3)	1 (3,3)	<0,001**
Oui rarement	2 (1,9)	5 (9,3)	0 (0,0)	29 (10,5)	0 (0,0)	
Oui parfois	13 (12,0)	8 (14,8)	0 (0,0)	66 (24,0)	9 (30,0)	
Oui souvent	35 (32,4)	11 (20,4)	2 (22,2)	54 (19,6)	12 (40,0)	
Oui toujours	49 (45,4)	16 (29,6)	7 (77,8)	40 (14,5)	8 (26,7)	
Test de l'horloge						
Non jamais	5 (4,6)	6 (11,1)	0 (0,0)	69 (25,1)	0 (0,0)	<0,001**
Oui rarement	1 (0,9)	6 (11,1)	0 (0,0)	35 (12,7)	1 (3,3)	
Oui parfois	9 (8,3)	4 (7,4)	0 (0,0)	60 (21,8)	7 (23,3)	
Oui souvent	35 (32,4)	18 (33,3)	2 (22,2)	68 (24,7)	12 (40,0)	
Oui toujours	58 (53,7)	20 (37,0)	7 (77,8)	43 (15,6)	10 (33,3)	

Table 71 : Réalisation MMSE, MoCA, BREF-Test, Test des 5 mots et de l'horloge - Analyse croisée.

La **Q.22** permet aux répondeurs de s'exprimer s'ils se sentent en difficulté pour la réalisation des tests de débrouillages cognitifs. 88 d'entre eux ont souhaité commenter :

- La réponse la plus retrouvée est **le manque de temps**, pour 61 répondeurs : 12 gériatres (8 docteurs et 4 internes), 29 psychiatres (12 docteurs en psychiatrie générale, 4 docteurs en psychiatrie du SA et 13 internes), 20 médecins généralistes (14 docteurs et 6 internes).
- **Le manque de connaissances ou de formation** a été cité par 10 répondeurs : 9 psychiatres (6 docteurs et 3 internes), et 1 médecin généraliste.
- 8 répondeurs ont commenté qu'ils **délèguent leur réalisation** à d'autres médecins ou à des neuropsychologues : 6 psychiatres (1 docteur en psychiatrie générale, 3 docteurs en psychiatrie du SA et 2 internes), 1 docteur en médecine générale et 1 docteur en gériatrie.
- 6 répondeurs considèrent cette question comme **non adaptée à leur pratique** : 2 docteurs en médecine générale, 1 docteur en gériatrie, 3 psychiatres (2 internes et 1 docteur).
- 3 répondeurs, tous docteurs en psychiatrie ont souhaité commenter et trouvent **ces outils inadaptés** pour évaluer les patients et préfèrent une évaluation clinique.

La **Q.23** cherche à déterminer la fréquence à laquelle les répondeurs des sous-groupes sollicitent des examens complémentaires dans leur pratique courante chez les patients âgés souffrant de trouble bipolaire lorsqu'ils suspectent des troubles cognitifs.

- 90 % des répondeurs réalisent toujours un **bilan standard**, et 7,4% le font souvent. Un **bilan plus spécifique de démence** est réalisé de manière moins systématique : 63% le font toujours ou souvent ; on note que 10,3% des répondeurs ne le demandent jamais.
- Une **TDM cérébrale** est demandée souvent ou toujours pour un peu plus de la moitié des répondeurs, 15,5% ne la demandent jamais. Une **IRM cérébrale** est réalisée toujours ou souvent pour 58% des répondeurs, 28,4% la demandent parfois ou rarement et 13,7% ne la demandent jamais. Les réponses sur l'**EEG** sont hétérogènes.
- Pour le **PET et le SPECT cérébral,** près de la moitié des répondeurs ne les demandent jamais, près de 40 % rarement ou parfois, 10,5% souvent et 2,1% les sollicitent toujours.
- Une **PL avec recherche de biomarqueurs** n'est pas réalisé pour un peu plus de la moitié des répondeurs, 21,6% la font rarement, 16% parfois, 7,4% souvent et 2% toujours.
- Pour le **BNP**, un peu plus de 60 % le demandent soit toujours (24,4%) soit souvent (34,7%) , 34,5 le demandent parfois ou rarement et 6,7 % des répondeurs ne le demandent jamais.

	Non jamais	Oui rarement	Oui parfois	Oui souvent	Oui toujours
Bilan sanguin d'entrée standard	0,8%	0,2%	1,1%	7,4%	90,5%
Bilan de démence selon recommandations HAS	10,3%	6,9%	20,0%	23,3%	39,5%
EEG avec recherche orientée vers signes de démence	29,0%	22,5%	28,4%	13,0%	7,1%
TDM cérébrale	15,5%	13,4%	18,9%	26,5%	25,6%
IRM cérébrale avec coupe hippocampique	13,7%	10,5%	17,9%	30,9%	27,1%
PET ou SPECT cérébral	48,7%	21,2%	17,6%	10,5%	1,9%
PL avec recherche de marqueurs de démence	53,2%	21,6%	15,8%	7,4%	2,1%
Bilan Neuropsychologique (BNP) complet	6,7%	13,2%	21,0%	34,7%	24,4%

Table 72 : Réalisation d'examens complémentaires chez les SA bipolaire en cas de suspicion de troubles cognitifs –Analyse descriptive.

En analyse croisée, les résultats pour la réalisation d'un bilan d'entrée standard et d'une TDM cérébrale ne montraient pas de différence significative dans les analyses en sous-groupes. Nous avons retrouvé des différences significatives pour le bilan spécifique de démence, l'EEG, l'IRM cérébrale, les examens d'imagerie fonctionnelle nucléaire, la PL et le BNP. Les résultats sont proposés dans le tableau de la page suivante.

Un **bilan de démence** selon les recommandations de la HAS est demandé souvent ou toujours par la majorité des répondeurs parmi les gériatres, MG, psychiatres du SA, et 100% des neurologues le demandent toujours ; on retrouve des réponses plus hétérogènes dans le groupe des psychiatres G, 27% environ le demandent rarement ou jamais. Les résultats concernant l'**EEG** sont hétérogènes dans tous les groupes, notons que 33,3% des neurologues le réalisent toujours. L'**IRM cérébrale** est demandée souvent ou toujours par la majorité des répondeurs de tous les groupes, 35% des psychiatres G le demandent rarement ou ne le demandent jamais. Pour les **examens d'imagerie fonctionnelle type SPECT ou TEP,** les réponses sont hétérogènes ; les neurologues sont ceux qui ont le plus répondu les demander toujours (22,2%), les psychiatres G et les MG ne le demandent jamais pour respectivement 56% et 68,5% d'entre eux. La **PL avec recherche de biomarqueurs** n'est pas demandée ou rarement par plus de la moitié des répondeurs de tous les groupes, exceptés les neurologues qui sont partagés entre « oui toujours », « oui souvent » et « oui parfois ».

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Bilan spécifique de démence (recommandations HAS)						
Non jamais	2 (1,9)	2 (3,7)	0 (0,0)	43 (15,6)	2 (6,7)	
Oui rarement	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (10,5)	1 (3,3)	
Oui parfois	10 (9,3)	6 (11,1)	0 (0,0)	73 (26,5)	6 (20,0)	**<0,001****
Oui souvent	25 (23,1)	14 (25,9)	0 (0,0)	62 (22,5)	10 (33,3)	
Oui toujours	68 (63,0)	32 (59,3)	9 (100,0)	68 (24,7)	11 (36,7)	
EEG avec recherche orientée vers signes de démence						
Non jamais	21 (19,4)	21 (38,9)	1 (11,1)	86 (31,3)	9 (30,0)	
Oui rarement	30 (27,8)	13 (24,1)	2 (22,2)	55 (20,0)	7 (23,3)	
Oui parfois	37 (34,3)	15 (27,8)	2 (22,2)	75 (27,3)	6 (20,0)	**0,022****
Oui souvent	17 (15,7)	4 (7,4)	1 (11,1)	37 (13,5)	3 (10,0)	
Oui toujours	3 (2,8)	1 (1,9)	3 (33,3)	22 (8,0)	5 (16,5)	
IRM cérébrale avec coupe hippocampique						
Non jamais	5 (4,6)	4 (7,4)	0 (0,0)	56 (20,4)	0 (0,0)	
Oui rarement	5 (4,6)	6 (11,1)	0 (0,0)	37 (13,5)	2 (6,7)	
Oui parfois	19 (17,6)	7 (13,0)	1 (11,1)	55 (20,0)	3 (10,0)	**<0,001****
Oui souvent	42 (38,9)	20 (37,0)	2 (22,2)	68 (24,7)	15 (50,0)	
Oui toujours	37 (34,3)	17 (31,5)	6 (66,7)	59 (21,5)	10 (33,3)	
PET ou SPECT cérébrales						
Non jamais	35 (32,4)	37 (68,5)	1 (11,1)	154 (56,0)	5 (16,7)	
Oui rarement	28 (25,9)	7 (13,0)	0 (0,0)	60 (21,8)	6 (20,0)	
Oui parfois	32 (29,6)	6 (11,1)	3 (33,3)	32 (11,6)	11 (36,7)	**<0,001****
Oui souvent	13 (12,0)	4 (7,4)	3 (33,3)	23 (8,4)	7 (23,3)	
Oui toujours	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	6 (2,2)	1 (3,3)	
Ponction Lombaire avec recherche de marqueurs de démence						
Non jamais	32 (29,6)	31 (57,4)	0 (0,0)	180 (65,0)	10 (33,3)	
Oui rarement	32 (29,6)	12 (22,2)	1 (11,1)	45 (16,4)	13 (43,3)	
Oui parfois	31 (28,7)	7 (13,0)	3 (33,3)	31 (11,3)	3 (10,0)	**<0,001****
Oui souvent	12 (11,1)	4 (7,4)	3 (33,3)	12 (4,4)	4 (13,3)	
Oui toujours	1 (0,9)	0 (0,0)	2 (22,2)	7 (2,5)	0 (0,0)	
Bilan Neuropsychologique complet						
Non jamais	0 (0,0)	5 (9,3)	0 (0,0)	27 (9,8)	0 (0,0)	
Oui rarement	6 (5,6)	5 (9,3)	0 (0,0)	51 (18,5)	1 (3,3)	
Oui parfois	24 (22,2)	13 (24,1)	1 (11,1)	59 (21,5)	3 (10,0)	**<0,001****
Oui souvent	45 (41,7)	16 (29,6)	4 (44,4)	86 (31,3)	14 (46,7)	
Oui toujours	33 (30,6)	15 (27,8)	4 (44,4)	52 (18,9)	12 (40,0)	

Table 73 : Fréquence de la réalisation des examens paracliniques et du BNP chez les sujets âgés souffrant de trouble bipolaire – Analyse croisée.

La **Q.24** cherche à établir si les médecins interrogés demandent une hospitalisation dans une unité spécialisée de neurologie pour évaluation cognitive, et si oui à quelle fréquence. Les résultats en analyse descriptive sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Non jamais	***Oui rarement***	***Oui parfois***	***Oui souvent***	***Oui toujours***
Pourcentage Effectifs	27,9 % (N= 133)	22,9 % (N= 109)	29,0% (N= 138)	14,5% (N= 69)	5,7% (N=27)

Table 74 : demande d'une hospitalisation en unité de neurologie spécialisée dans l'évaluation neuropsychologique – Analyse descriptive.

Nous obtenons pour cette question des différences significatives entre les différents sous-groupes. Aucun neurologue ne la demande jamais et 11,1% la sollicitent rarement. Plus de la moitié des psychiatres du SA, des psychiatres G et des gériatres la sollicitent rarement ou n'en font jamais la demande. Les réponses des MG sont plus hétérogènes.

	Spécialité					***p***
	Gériatre	***MG***	***Neurologue***	***Psychiatre G***	***Psychiatre SA***	
Demandez-vous une hospitalisation dans une unité de neurologie avec spécificité d'évaluation neuropsychologique pour réalisation d'explorations complémentaires ?						
Non jamais	**39 (36,1)**	13 (24,1)	**0 (0,0)**	**74 (26,9)**	**7 (23,3)**	
Oui rarement	**20 (18,5)**	9 (16,7)	1 (11,1)	**70 (25,5)**	**9 (30,0)**	
Oui parfois	32 (29,6)	12 (22,2)	3 (33,3)	83 (30,2)	8 (26,7)	**0,018****
Oui souvent	11 (10,2)	12 (22,2)	**3 (33,3)**	38 (13,8)	5 (16,7)	
Oui toujours	6 (5,6)	8 (14,8)	**2 (22,2)**	10 (3,6)	1 (3,3)	

Table 75 : demande d'hospitalisation en unité de neurologie spécialisée – Analyse croisée.

La **Q.25** évalue la fréquence à laquelle l'avis d'un gérontopsychiatre est demandé dans la prise en charge des patients âgés souffrant de trouble bipolaire. 28,9 % des répondeurs le sollicitent souvent (N = 134), 26,8 % parfois (N = 128) 14,5% rarement (N = 69) ; 12,6 % ne le sollicitent jamais (N = 60). 10,3 % demandent toujours un avis gérontopsychiatrique (N = 49) et 7,5 % ont répondu qu'ils étaient eux-mêmes gérontopsychiatres (N = 36, soit 6 de plus que les médecins identifiés comme psychiatres du SA).

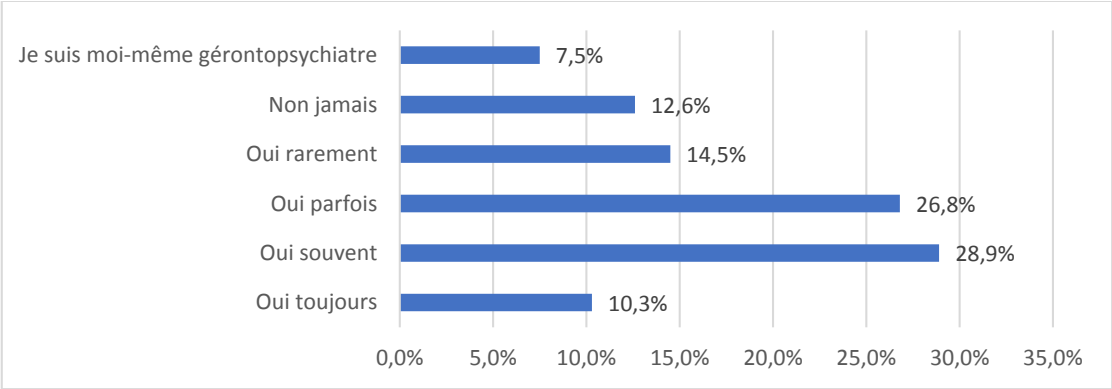


Figure 48: sollicitation d'un avis gérontopsychiatrique - Analyse descriptive.

Nous observons une différence significative lors de l'analyse en sous-groupes sur cette question. Notons qu'aucun neurologue ne demande jamais d'avis gérontopsychiatrique. Nous notons aussi que 4,6 % des gériatres et 16,7 % des MG et des psychiatres G ne le demandent jamais.

Tous les psychiatres du SA se sont identifiés en tant que gérontopsychiatres, notons que 6 répondeurs ne faisant pas partie de ce groupe ont également répondu être gérontopsychiatres (1,9% de gériatres et 1,5% de psychiatres G.).

	Spécialité					***p***
	Gériatre	***MG***	***Neurologue***	***Psychiatre G***	***Psychiatre SA***	
Sollicitez-vous l'avis d'un gérontopsychiatre ?						
Non jamais	**5 (4,6)**	**9 (16,7)**	0 (0,0)	**46 (16,7)**	0 (0,0)	
Oui rarement	15 (13,9)	8 (14,8)	2 (22,2)	44 (16,0)	0 (0,0)	
Oui parfois	25 (23,1)	16 (29,6)	3 (33,3)	84 (30,5)	0 (0 ,0)	
Oui souvent	**42 (38,9)**	12 (22,2)	3 (33,3)	77 (28,0)	0 (0,0)	**<0,001****
Oui toujours	**19 (17,6)**	9 (16,7)	1 (11,1)	20 (7,3)	0 (0,0)	
Je suis géronto-psychiatre	**2 (1,9)**	0 (0,0)	0 (0,0)	**4 (1,5)**	**30 (100)**	

Table 76 : Fréquence de la sollicitation d'un avis gérontopsychiatrique -Analyse en sous-groupe

La **Q.26** cherche à connaître l'avis des médecins sur l'existence ou non d'une démence spécifique à la maladie bipolaire. 257 répondeurs (54%) pensent que celle-ci existe, et 219 (46%) ne le pensent pas.

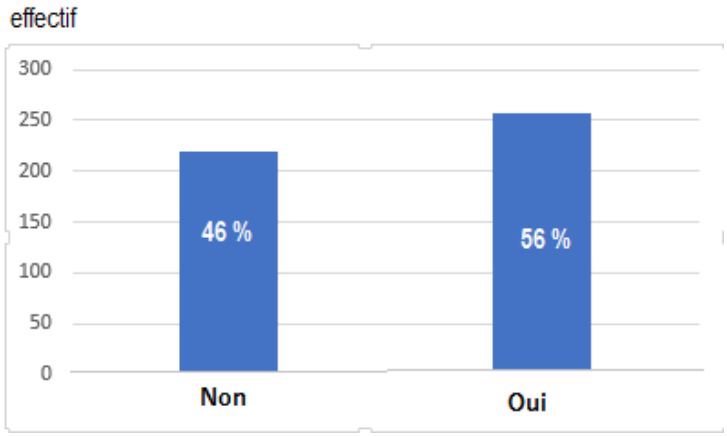


Figure 49 : pourcentage de répondeurs selon leur réponse à la question « pensez-vous qu'il existe une démence spécifique à la maladie bipolaire ? » - Analyse descriptive.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative à l'analyse croisée entre les différentes populations de médecins, mais nous la présentons néanmoins à titre indicatif.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neuro-logue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
Pensez-vous qu'il existe une démence propre à la maladie bipolaire						
Non	54 (50,0)	25 (46,3)	3 (33,3)	127 (46,2)	10 (33,3)	0,533*
Oui	54 (50,0)	29 (53,7)	6 (66,7)	148 (53,8)	20 (66,7)	

Table 77 : Avis des répondeurs sur l'existence d'une « démence bipolaire » - Analyse croisée (non significatif)

La **Q.27** souhaite connaître l'avis des répondeurs sur le lieu le plus adapté pour la prise en charge des patients âgés bipolaires avec démence évoluée en cas de SPCD aigus. La réponse la plus retrouvée est le service de psychiatrie du SA (N= 203, soit 42,6 %), suivi de l'unité cognitivo-comportementale (UCC) (N= 163 soit 34,2 %), puis de l'unité de psychiatrie adulte avec plateau technique adapté (N=59 soit 12,4 % des répondeurs) . 1% des répondeurs (N=5) pensent qu'un service de neurologie est le plus approprié et 2,1 % trouvent qu'un service de gériatrie traditionnelle est préférable. 7,6 % des répondeurs (N= 36) ne savent pas.

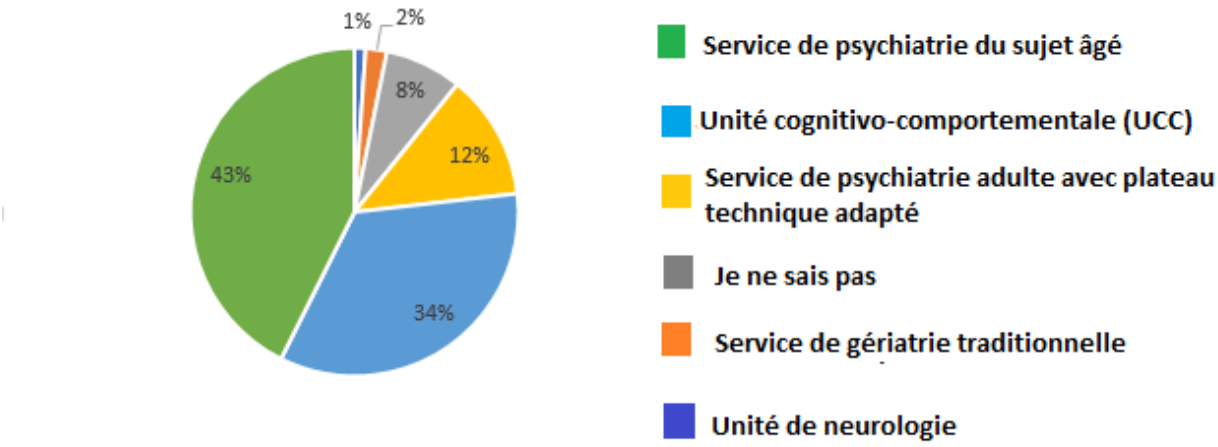


Figure 50 : unité la plus adaptée pour prise en charge des SPCD chez un sujet âgé souffrant de trouble bipolaire avec démence associée – Analyse descriptive.

L'analyse croisée ne montre pas de différence significative entre les différentes populations sur cette question, et renforcent globalement les résultats de l'analyse descriptive.

La **Q.28** permet d'obtenir l'avis des répondeurs sur la fréquence des situations d'errance diagnostiques entre maladie bipolaire et maladie neurologique. La réponse la plus retrouvée est « cela doit souvent arriver » (N= 215 ; 45,2%), puis « oui je pense qu'il y en a énormément » (N=198, 41,6 %). 56 répondeurs (11,8%) pensent que cela doit parfois arriver et 7 (1,5%) que des situations d'errances peuvent se produire, mais rarement. Aucun ne croit que cela ne se produit jamais.

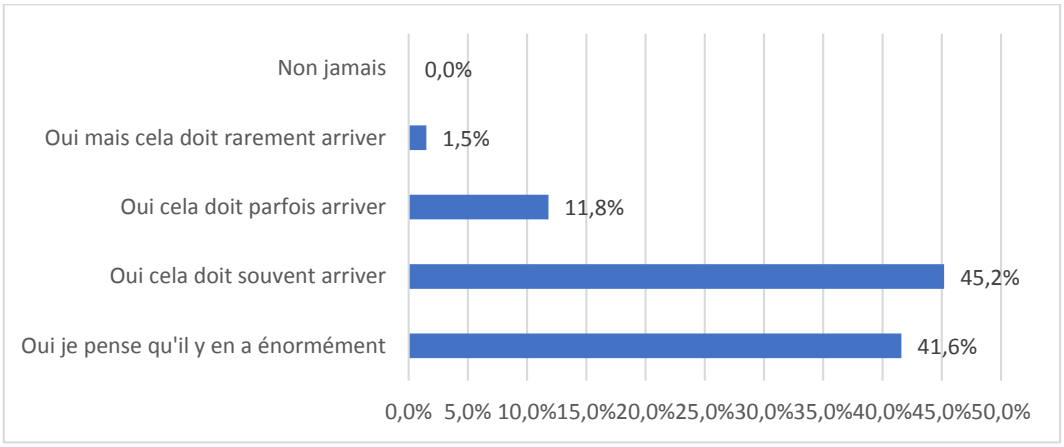


Figure 51 : avis des répondeurs sur la fréquence des situations d'errance diagnostique entre bipolarité et maladie neurologique – Analyse descriptive.

L'analyse en sous-groupe n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les différentes populations de médecins étudiées.

g. Résultats de la section « dernières questions »

La question 29 portait sur le ressenti des médecins concernant la qualité de certains aspects de leur prise en charge des patients âgés souffrant de trouble bipolaire :

- Pour **l'aide apportée aux caregivers**, la majorité des répondeurs la trouvent médiocre, ou correcte, seuls 12 % la qualifiaient de bonne qualité et 1,1% excellente.
- La **prise en charge sociale** est correcte pour 43,5 % des répondeurs, de bonne qualité pour 21,8%. Seuls 1,9% d'entre eux la qualifient d'excellente. 27,3 % la considèrent cependant comme médiocre et 5,5% comme mauvaise.
- La majorité des répondeurs qualifient la **prise en charge des comorbidités addictives** de médiocre (47,1%) voire de mauvaise (12,8 %). 32,6 % la considèrent correcte, 7,4 % de bonne qualité. Aucun ne la qualifie d'« excellente ».
- La **prise en charge des comorbidités somatiques** est qualifiée majoritairement de correcte pour 43,7 % des répondeurs, de bonne qualité pour 18,1% et excellente pour 1,9 % d'entre eux. Plus d'un tiers la jugent médiocre ou mauvaise.
- Concernant **l'usage des psychotropes** chez ces patients, elle est médiocre pour 45,8 % des répondeurs et mauvaise pour 8,2% d'entre eux. 38,9% trouve la prise en charge médicamenteuse correcte, et 7,1% de bonne qualité. Personne ne la juge excellente.
- Au sujet de l'**évaluation diagnostique et cognitive**, la majorité des médecins la jugent médiocre ou mauvaise. Selon environ 40% elle serait correcte voire bonne. Personne ne la trouve excellente.
- Sur la **question de leur formation** sur ces problématiques, près de 60 % d'entre eux l'estiment médiocre et 16% mauvaises. Elle est correcte pour 22,5 % et de bonne qualité pour 2,1% d'entre eux ; personne ne la considère comme excellente.

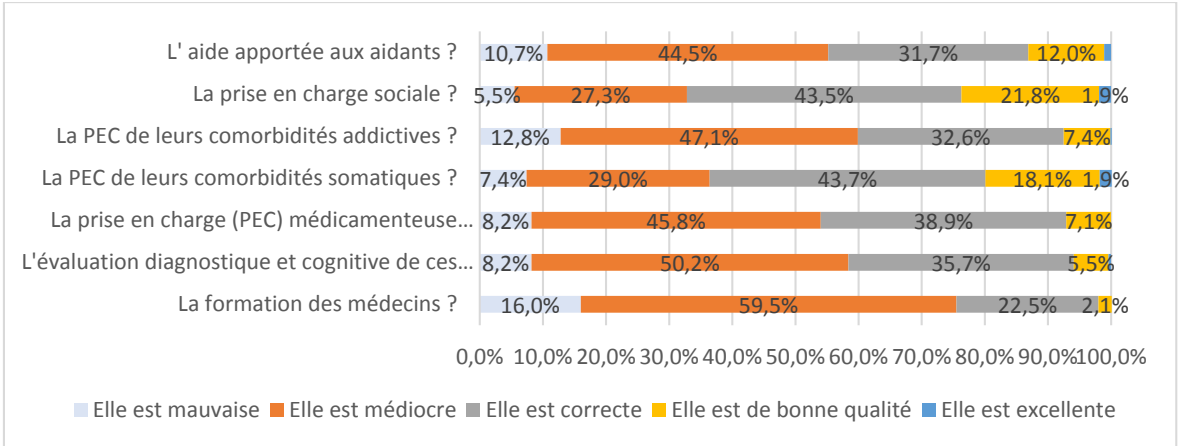


Figure 52 : Ressenti des médecins interrogés sur la qualité de certains éléments de leur PEC

Il n'existe pas de différences significatives pour la formation des médecins, l'usage des psychotropes, la prise en charge des comorbidités addictives ou pour l'aide aux aidants.

Plus de la moitié des répondeurs de chaque groupe considèrent **l'évaluation diagnostique et cognitive** comme médiocre ou mauvaise, sauf les MG qui sont un peu plus partagés ; notons que 22,2% des neurologues la trouvent de bonne qualité. Aucun psychiatre du SA ne la trouve bonne ou excellente.

Concernant la **prise en charge des comorbidités somatiques**, plus de la moitié des groupes la jugent correcte ou de bonne qualité, même si 27,8 % des gériatres, 22% des neurologues, 32 % des psychiatres et 30 % des psychiatres du SA la trouvent médiocre. Les psychiatres constituent les populations ayant le plus répondu la trouver mauvaise (plus de 10% d'entre eux).

Dans tous les groupes, très peu de répondeurs trouvent la **prise en charge sociale** excellente, plus de la moitié des psychiatres du SA la trouvent correcte et 30 % d'entre eux la jugent médiocre ; notons que 13% des MG la considèrent comme mauvaise.

	Spécialité					p
	Gériatre	MG	Neurologue	Psychiatre G	Psychiatre SA	
L'évaluation diagnostique et cognitive de ces patients ?						
Mauvaise	6 (5,6)	1 (1,9)	0 (0,0)	31 (11,3)	1 (3,3)	0,071**
Médiocre	59 (54,6)	24 (44,4)	5 (55,6)	134 (48,7)	17 (56,7)	
Correcte	34 (31,5)	26 (48,1)	2 (22,2)	96 (34,9)	12 (40,0)	
De bonne qualité	7 (6,5)	3 (5,6)	2 (22,2)	14 (5,1)	0 (0,0)	
Excellente	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
La prise en charge de leurs comorbidités somatiques ?						
Mauvaise	2 (1,9)	2 (3,7)	0 (0,0)	27 (9,8)	4 (13,3)	<0,001**
Médiocre	30 (27,8)	9 (16,7)	2 (22,2)	88 (32,0)	9 (30,0)	
Correcte	47 (43,5)	22 (40,7)	5 (55,6)	118 (42,9)	16 (53,3)	
De bonne qualité	23 (21,3)	20 (37,0)	1 (11,1)	41 (14,9)	1 (3,3)	
Excellente	6 (5,6)	1 (1,9)	1 (11,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	
La prise en charge sociale ?						
Mauvaise	1 (0,9)	7 (13,0)	0 (0,0)	16 (5,8)	2 (6,7)	0,008**
Médiocre	36 (33,3)	19 (35,2)	4 (44,4)	62 (22,5)	9 (30,0)	
Correcte	47 (43,5)	16 (29,6)	3 (33,3)	124 (45,1)	17 (56,7)	
De bonne qualité	21 (19,4)	12 (22,2)	2 (22,2)	68 (24,7)	1 (3,3)	
Excellente	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	1 (3,3)	

Table 78 : Avis des répondeurs sur la qualité de l'évaluation diagnostique, de la prise en charge des comorbidités et de la prise en charge sociale chez les patients âgés diagnostiqués bipolaires – Analyses croisée.

La **Q.30** permet de savoir si les répondeurs sont intéressés par des outils pour améliorer la prise en charge des patients âgés souffrant de trouble bipolaire. La majorité des répondeurs (N = 372, soit 78,2%) sont très intéressés. 82 (17,2%) l'étaient moyennement, 16 (3,4%) ne le sont plutôt pas et 6 (1,3%) ne le sont pas du tout. L'analyse croisée ne permet pas de conclure à une différence significative entre les groupes de répondeurs sur cette question.

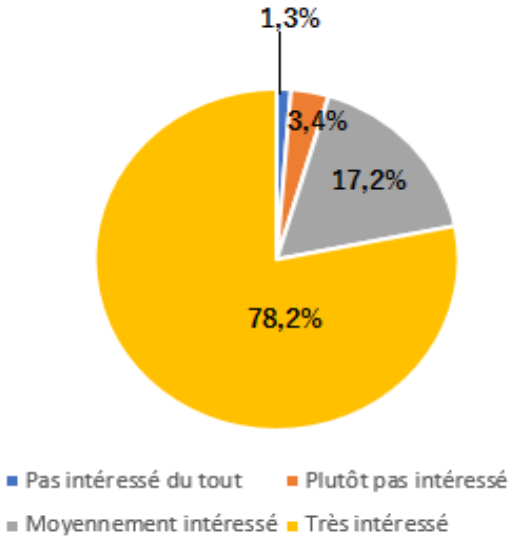


Figure 53 : Intérêt des médecins pour d'éventuels outils afin d'améliorer la prise en charge de ces patients – Analyse descriptive.

DISCUSSION – CONCLUSION

- **Justification de la recherche**

Le choix de ce sujet découle de la rencontre avec plusieurs sujets âgés, avec diagnostic de trouble bipolaire, pour lesquels nous avons constaté un déclin cognitif sévère et en face desquels nous avons été en difficulté sur le plan diagnostic et/ou thérapeutique.

Nous avons ainsi décrit trois cas cliniques, mais nous avons rencontré les mêmes difficultés avec d'autres patients pendant notre parcours, ce qui peut indiquer qu'il ne s'agit sans doute pas d'une situation rare dans la pratique courante en psychiatrie.

À partir de là s'est engagé progressivement une revue de la littérature qui nous a entraînés vers diverses pistes. Des recherches sur la maladie bipolaire de l'adulte en général ont été nécessaires, incluant la dimension cognitive et les études de neuro-imagerie. Une revue non exhaustive sur les troubles neurocognitifs majeurs nous a également semblé judicieuse. Le tout afin de pouvoir appréhender plus spécifiquement les troubles bipolaires chez le sujet âgé.

Nous avons aussi souhaité faire un état des lieux sur les connaissances et les pratiques des médecins prenant en charge des patients souffrant de trouble bipolaire et/ou âgés dans leur pratique courante. Nous avons donc réalisé une étude épidémiologique, descriptive, multicentrique et transversale en diffusant un questionnaire auprès de psychiatres (en identifiant un sous-groupe de psychiatres du sujet âgé), gériatres, neurologues et médecins généralistes.

La plus grande difficulté du travail dans son ensemble est qu'il aborde des sujets finalement très vastes. Il n'existe pas une, mais d'innombrables pistes. Nous pouvons néanmoins apporter certains éléments de réponse pour mieux cerner la maladie bipolaire du sujet âgé (et ses principaux pièges diagnostiques) et pour proposer des solutions thérapeutique plus adaptée.

Nous présentons donc ici une discussion globale sur nos différents axes de travail.

- **<u>Maladie bipolaire chez le sujet âgé : épidémiologie, clinique</u>**

De manière générale, la maladie bipolaire semble moins fréquente chez le sujet âgé. Ceci pourrait s'expliquer par le décès précoce d'un certain nombre de patients avant d'atteindre l'âge gériatrique (par suicide ou du fait des comorbidités). Cette prévalence pourrait être cependant sous-estimée, notamment du fait de l'atypicité des symptômes (évolution de la maladie, comorbidités somatiques et neurologiques…). La prévalence augmente pour les patients hospitalisés et institutionnalisés, ce qui pourrait s'expliquer par divers facteurs : accroissement de la dépendance, meilleur diagnostic au sein de ces structures, révélation d'un certain nombre de formes tardives par l'institutionnalisation, voire augmentation de l'incidence des situations cliniques dépendantes. Une prédominance féminine est parfois relevée dans cette population, mais cette notion est très discutée.

Chez les sujets âgés, la clinique de la maladie bipolaire est souvent atypique. Les épisodes sont classiquement décrits comme plus longs, avec une moins bonne rémission et des intervalles d'euthymie plus courts. On observe plus d'états d'agitation anxieuse, de cycles rapides et d'états mixtes (potentialisés par une prescription mal évaluée d'antidépresseurs). Dans les phases maniaques l'exaltation laisse souvent la place à l'irritabilité, l'hyperactivité à une symptomatologie comportementale désordonnée, la mégalomanie à des idées délirantes de persécution. Dans les phases dépressives, la tristesse peut être moins verbalisée, ainsi que les idées suicidaires ; une forme agitée anxieuse, pseudo-hypocondriaque ou hostile peut être au premier plan… Dans tous les cas, on peut retrouver des passages à l'acte suicidaires impulsifs en lien avec l'agitation psychomotrice, l'anxiété, ou une mixité, des formes évocatrices d'une confusion ou d'une entrée dans une démence (apathie et troubles attentionnels dans la dépression, troubles dysexécutifs dans la manie…). Ces spécificités sémiologiques reposent encore principalement sur des observations empiriques et n'ont pas été retrouvées dans des études contrôlées. Il n'existe pas de critère diagnostic ou d'échelle spécifique à la dépression (unipolaire ou bipolaire) et à la manie chez le sujet âgé. Une étude prospective montre un taux important de rechutes, la moitié sous la forme d'épisodes dépressifs et l'autre sous la forme de manies, avec une influence non négligeable des facteurs environnementaux (évènements de vie, isolement…) et des maladies somatiques (notamment pour les phases maniaques) dans cette population. Pour les comorbidités psychiatriques, les troubles anxieux et l'addiction à l'alcool ont surtout été étudiés, et apparaissent plus importants que dans la population générale, mais moins que pour les patients plus jeunes avec diagnostic de trouble bipolaire. Le risque suicidaire

semble augmenté selon un risque cumulé (du fait de l'âge et du trouble bipolaire), même si des travaux insistent sur un risque suicidaire maximal lors des premières années de maladie, au risque de sous-estimer des passages à l'acte plus tardifs.

- **Sous-types chez le sujet âgé**

Deux sous-types semblent se dégager : les formes à début précoce (premier épisode d'humeur haute à l'âge adulte), et les formes à début tardif, que nous appelons LOBD *(Late Onset Bipolar Disorder).* Les LOBD sont des formes où une manie/hypomanie apparaît tardivement, en l'absence d'antécédent thymique, ou chez des individus ayant présenté des épisodes dépressifs (« bipolarisation tardive »). Cette dichotomie est néanmoins très discutée et l'âge choisi pour distinguer ces deux entités varie selon les auteurs. Si certains utilisent un âge « gériatrique » vers 60-65 ans, beaucoup suivent les travaux de Angst qui propose un âge de 45-50 ans ; d'autres se réfèrent à un âge seuil plus précoce vers 35 ans. Nous avons essayé de dégager des spécificités aux formes LOBD. Ces formes tardives semblent associées à moins d'antécédents familiaux et une prédominance féminine est discutée ; les auteurs rapportent un meilleur pronostic global, avec un meilleur fonctionnement psychosocial et pré-morbide, un caractère saisonnier moins net, des éléments psycho-pathologiques moins intenses au cours des phases aiguës, un risque suicidaire moins marqué, des durées d'hospitalisation moins importantes avec une rémission plus rapide et des temps intercritiques plus longs. Cependant, d'autres auteurs décrivent inversement des cas de patients avec des formes tardives ayant plus de récurrences thymiques et un moins bon pronostic global …

Ces données concernant l'épidémiologie, la clinique et sur les différentes formes chez le sujet âgé reposent principalement sur des observations empiriques et études de cas, et n'ont pas été confirmées par des études contrôlées. Quelques études existent, mais sont essentiellement rétrospectives et réalisées à partir d'échantillons de petite taille. Les données de la littérature concernant les LOBD sont hétérogènes, la question de l'âge pour identifier les formes d'apparition tardive pose problème car il n'existe pas de définition consensuelle, ce qui limite la possibilité d'études comparatives entre ces deux formes.

- **<u>Thérapeutiques possibles chez les sujets âgés diagnostiqués bipolaires</u>**

Il n'existe pas de règle absolue sur l'usage des psychotropes chez le sujet âgé souffrant de trouble bipolaire. Le lithium, l'acide valproïque, la lamotrigine sont plutôt bien tolérés dans cette population, à condition de respecter certaines règles de prudence et de surveillance ; les études montrent qu'ils présentent peu d'effets négatifs sur la cognition (en dehors des cas de surdosage ou de mauvaise tolérance), et qu'ils sont associés plutôt à des fonctions de neuroprotection, notamment le lithium qui fait le plus en plus l'objet de travaux solides et qui est à l'étude dans la maladie d'Alzheimer du fait de son implication dans la cascade amyloïde. La carbamazépine et les neuroleptiques sont plus difficiles à employer car ils présentent plus d'effets indésirables ; leur effet sur la cognition est plus discutable, les neuroleptiques sont plutôt associés à un effet neurotoxique bien que des biais de confusion peuvent s'observer. L'usage des antidépresseurs est fréquent dans cette population, mais reste controversé à cause du risque majoré d'épisodes maniaques ou mixtes induits. L'emploi des benzodiazépines doit être prudent car associés à un risque d'effets indésirables multiples et de troubles cognitifs (notamment de démence) surtout s'ils sont prescrits sur de longues durées. En cas de polymédication, le risque iatrogène global est accru chez les sujets âgés, et tous les traitements sont susceptibles d'interactions médicamenteuses et de troubles cognitifs. La sismothérapie constitue une option thérapeutique intéressante en cas d'urgence ou de résistance dans les phases aiguës et peut permettre d'éviter une polymédication ; elle est bien tolérée chez le sujet âgé. La rTMS est à l'étude dans la bipolarité, mais peu explorée en population gériatrique. Les recommandations d'experts les plus récentes sont celles de la CANMAT de 2018 (page 61).

Cependant, nous manquons d'études sur leur efficacité et la tolérance de psychotropes chez le sujet âgé, et sont encore pour la plupart rétrospectives et menées sur des populations réduites. Nous ne disposons que de recommandations d'expert, associées à un faible niveau de preuve (niveau D). Une grande partie d'entre elles se sont basées sur des extrapolations de données retrouvées chez l'adulte, même si les plus récentes commencent à s'appuyer sur des travaux plus spécifiques en populations âgées. Si elles s'accordent sur certains points, elles ne sont pas superposables, et il est difficile de choisir en pratique le traitement le plus approprié. Une réflexion au cas par cas en fonction du profil (type de trouble, polarité, comorbidités, coprescriptions, état cognitif…) nous paraît plus pertinente chez le sujet âgé.

Par ailleurs, les soins associés sont essentiels dans cette population; la prise en charge des troubles anxieux comorbides doit s'appuyer d'abord sur la thérapie cognitivo-

comportementale. Il n'existe pas de spécificité pour la prise en charge des addictions associées, mais les médicaments du sevrage alcoolique ne sont pas recommandés et les psychothérapies doivent être encore privilégiées. Il ne faut pas négliger la psychoéducation ainsi que le soutien aux aidants. Le soin doit être multidisciplinaire et intégrer d'autant plus du fait de l'âge les comorbidités somatiques (cardio-vasculaires et métaboliques notamment). L'évaluation et l'aide sociales constituent un axe central. Une bonne socialisation semble être associée à un meilleur pronostic. Une mesure de protection des biens doit être évoquée lorsqu'il faut protéger la personne d'une vulnérabilité ou des conséquences potentielles de ses actes. Le placement dans une structure adaptée doit parfois s'envisager, mais doit s'intégrer à un projet construit avec le patient et son entourage. Il existe trop peu d'études permettant de spécifier les indications et l'efficacité des psychothérapies. Une meilleure compréhension du trouble bipolaire chez les personnes âgées pourrait conduire à des recommandations adaptées aux caractéristiques et besoins liés à l'âge.

- **Bipolarité, aspects émotionnels et cognitifs**

La maladie bipolaire ne se limite pas à ses aspects émotionnels. De plus en plus de travaux montrent qu'elle intègre des anomalies cognitives non seulement en phases aiguës, mais également en intercritique (avec une intensité moindre). Les études chez les adultes atteints de cette pathologie montrent un fonctionnement intellectuel globalement préservé, mais des troubles de l'attention, de la vitesse de traitement (sauf en phase maniaque où les données sont contradictoires), de la mémoire de travail et épisodique verbale, des fonctions exécutives et de la cognition sociale. Les anomalies cognitives majorent le handicap et constituent un axe de travail important afin d'obtenir une rémission fonctionnelle. Notons qu'il n'existe pas à ce jour d'échelle d'évaluation cognitive spécifique ou consensuelle pour cette population, même si la BACS ou la MCCB peuvent être des outils intéressants.

Nous avons de plus proposé une revue des travaux portant sur les signes neurologiques mineurs (NSS), en faveur de l'origine neurodéveloppementale de la maladie bipolaire, ainsi que sur les résultats de psychologie cognitive et de neuro-imagerie, anatomique ou structurale.

Les études concernant les anomalies cognitives et de neuro-imagerie du trouble bipolaire nous permettent de rendre compte de modifications par rapport aux sujets sains ainsi que d'un lien

probablement étroit et complexe entre symptômes cognitifs, émotionnels et anomalies du système nerveux central. Cependant, nous identifions plusieurs limites. Elles ont été plus tardives que dans la schizophrénie, et les résultats restent hétérogènes, et de portée limitée (faible puissance statistique du fait d'échantillons réduits, multiplication des méthodes d'évaluations cognitives ou d'imagerie, biais de publication, et surtout hétérogénéité au sein de la population). Des travaux supplémentaires, couplant des évaluations cognitives et des études de neuro-imagerie, de biologie ou de génétique semblent nécessaires. Des études menées à plus grande échelle visent actuellement à préciser les résultats obtenus et à limiter les facteurs de confusion. Enfin, soulignons l'accès difficile à l'imagerie de participants plus symptomatiques, et l'intérêt conjoint d'une approche plus dimensionnelle, voire transdiagnostique (notamment les dimensions d'anxiété, d'impulsivité).

Chez le sujet âgé diagnostiqué bipolaire, les études sur les fonctions cognitives sont moins nombreuses mais en faveur d'un déclin majoré par rapport à la population générale équivalente en terme d'âge et d'éducation mais n'atteignant pas toujours le stade de démence, avec des anomalies qualitativement identiques aux patients plus jeunes, mais quantitativement plus sévères. Cependant, la démence apparaît plus fréquente dans cette population, et souvent difficile à caractériser. Il existe peu d'études d'imagerie cérébrale spécifiques.

- **Vieillissement accéléré et survenue d'une démence dans la maladie bipolaire, un modèle multifactoriel ?**

Nous avons essayé de déterminer les mécanismes impliqués dans le vieillissement accéléré et la survenue plus importante d'une démence, selon un modèle multifactoriel incluant :

- **Les facteurs inhérents à la maladie et à son évolution :** chaque épisode aigu mais aussi l'évolution intercritique semblent augmenter le stress oxydatif, aboutissant à une vulnérabilité neurale, avec un rôle plus délétère des phases maniaques par rapport aux phases dépressives
- **L'impact de certains psychotropes**
- **Les comorbidités :** psychiatriques (anxiété, troubles du sommeil, addictions…) et somatiques (maladies métaboliques et facteurs de risque cardio-vasculaire...).

- **<u>Doute entre bipolarité du sujet âgé et démence : 4 grandes questions à se poser</u>**

A l'issu de nos recherches, nous proposons 4 grandes questions à se poser face à une situation de doute entre démence et bipolarité : le tableau peut-il être la conséquence d'un syndrome confusionnel ou une manie secondaire de cause organique ? Peut-il s'agir d'une comorbidité neurologique associée au trouble bipolaire ? Les troubles peuvent-ils s'intégrer à une évolution démentielle propre au trouble bipolaire ? Peut-il s'agir, enfin, d'une forme pseudo-démentielle de trouble de l'humeur ?

- Le tableau peut-il être celui d'un syndrome confusionnel ou d'une manie secondaire (de cause organique) ? Il convient de connaître les critères diagnostiques d'un syndrome confusionnel (altération de l'attention et de la vigilance, début brutal, évolution fluctuante, inversion du rythme nycthéméral, durée courte des troubles). Une manie ou une dépression peuvent être secondaires d'une maladie somatique (vasculaires, infectieuses, inflammatoire, neurodégénérative du système nerveux...), et de nombreux cas d'épisodes thymiques secondaires ont été décrits dans la littérature. Un trouble de l'humeur peut ainsi s'observer et être le symptôme d'une démence (prodromal, inaugural ou associé à l'évolution d'une démence) ; il est nécessaire d'appréhender les principaux éléments évocateurs d'une démence (début progressif, évolution plutôt continue, moins d'altération du rythme veille-sommeil en début des troubles par rapport à une confusion, évolution chronique…). L'apparition d'un épisode thymique chez le sujet âgé doit faire suspecter une cause organique ou iatrogène, surtout en l'absence d'antécédent et/ou si l'on est face à une forme atypique.

- Peut-il s'agir d'une comorbidité neurologique associée au trouble bipolaire ? La maladie bipolaire partage de nombreux facteurs de risques avec les troubles neurocognitifs sévères. Par ailleurs, pour les formes d'apparition précoce, les études montrent qu'une histoire de trouble bipolaire à l'âge adulte constitue un facteur de risque de développer une démence. Pour pouvoir appréhender cette question, il est nécessaire de connaître dans les grandes lignes les principaux éléments évocateurs des différentes grandes étiologies connues de démences (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, démence lobaire fronto-temporale, démence à corps de Lewy notamment), et de se référer à un avis neurologique au besoin.

- Concernant l'évolution démentielle spécifique à la maladie bipolaire, rejoignant en quelque sorte les anciens concepts de démence vésanique, nous l'avons appelée « démence bipolaire », mais cela reste cependant un abus de langage, car il n'existe pas suffisamment

d'études permettant d'affirmer son existence. La démence bipolaire semble néanmoins correspondre à une involution cognitive plus spécifique des formes ayant débuté à l'âge adulte, en lien avec l'évolution de la maladie, et non aux LOBD. D'après les études que nous avons retrouvées, elle serait caractérisée par un déclin cognitif plus lent, et ne répondant pas aux critères diagnostiques d'une autre démence sur un suivi longitudinal de plusieurs années. Le profil cognitif serait sous-cortical et frontal aspécifique (syndrome dysexécutif avec troubles comportementaux moins sévères que ceux de la démence fronto-temporale, perturbations de la mémoire épisodique verbale mais moins sévères que ceux de la maladie d'Alzheimer).

- **Les formes « pseudo-démentielles »** (présentation atypique d'un trouble de l'humeur du sujet âgé, sans démence associée) constituent un diagnostic d'élimination : une démence doit être écartée par une évaluation cognitive au retour à l'euthymie. En cas d'authentique présentation pseudo-démentielle, les troubles semblent améliorés par la prescription d'un régulateur de l'humeur (ou d'un antidépresseur en cas d'épisode dépressif isolé ou de maladie unipolaire).

- **<u>Principales situations d'errance diagnostiques entre bipolarité et démence</u>**

Des difficultés diagnostiques semblent exister. A la lumière de notre revue, nous pouvons discuter du lien et des situations d'errance entre trouble bipolaire et maladies neurologiques :

- Pour la démence fronto-temporale, variant comportemental ou frontal (DFT-vf) : les situations d'errance reposent principalement sur un possible chevauchement symptomatique entre les deux maladies, surtout chez un sujet d'âge moyen ou âgé (apathie ou déshinibition comportementale, irritabilité, impulsivité…), même si certains signes orientent plus vers une DFT (défaut d'empathie, anosognosie plus marquée, comportements répétitifs et stéréotypés…). La DFT se distingue principalement de la « démence bipolaire » par une évolution plus rapide des troubles cognitifs, des troubles dysexécutifs plus marqués et une atrophie focale et non diffuse. Des cas d'errance entre les deux entités semblent exister, dans un sens comme dans l'autre, car une DFT peut se manifester de manière précoce et faire suspecter un trouble bipolaire, et inversement l'évolution d'une maladie bipolaire peut fortement ressembler à une DFT. Le diagnostic de phénocopie est parfois proposé pour des patients avec des caractéristiques cliniques proches de celles de la DFT mais avec une faible atrophie cérébrale et pas de progression des troubles.

- Syndromes parkinsoniens dégénératifs : la démence à corps de Lewy est une des maladies les plus représentatives des situations d'errance entre maladie bipolaire et démence (symptômes dépressifs ou apathie, anxiété, troubles du sommeil, manifestations psychotiques…). La rapidité et l'intensité du déclin cognitif, un syndrome parkinsonien et/ou une mauvaise tolérance aux neuroleptiques, une dysautonomie, des hallucinations visuelles, une fluctuation des troubles, une atrophie cortico-sous-corticale diffuse à l'imagerie morphologique ou encore une dénervation dopaminergique au DAT-SCAN orientent vers une démence à corps de Lewy. Pour la maladie de Parkinson, on sait désormais qu'une histoire de trouble bipolaire est associée à un risque accru de développer cette maladie neurodégénérative, même si le lien entre ces deux maladies n'est pas clair. Selon nous, les situations d'errances diagnostiques sont surtout celles des manifestations thymiques inaugurales de la MP, et des symptômes psycho-comportementaux d'origines iatrogènes.

- **Maladie d'Alzheimer** : la maladie bipolaire est associée à un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer par différents mécanismes, et serait associée à une atrophie hippocampique au cours de son évolution. Le lithium semble protecteur, de par son implication dans la cascade amyloïde. Des situations d'errances diagnostiques peuvent s'observer entre les deux maladies : « démence bipolaire » et comorbidité neurologique ou encore différentiel entre LOBD et maladie d'Alzheimer. Les profils neuropsychologiques et notamment la présence de troubles mnésiques avec « oublis à mesure » associés à une anosognosie et moins bien aidés par l'indiçage, ainsi que des troubles de l'orientation spatio-temporelle et du langage peuvent orienter vers une démence d'Alzheimer, mais une grande difficulté réside dans l'hétérogénéité clinique de cette maladie.

- Autres : les démences vasculaires peuvent être la source de difficultés diagnostiques, mais des éléments aident à poser le diagnostic (déclin brutal, aggravation par à-coups, lésions vasculaires à l'imagerie…). Des lésions traumatiques, des maladies infectieuses ou inflammatoires du système nerveux central peuvent également égarer le clinicien.

- **<u>Formes à début tardif (LOBD) : trois hypothèses étiologiques</u>**

Nous avons vu qu'Akiskal distinguait le sous-type VI de trouble bipolaire, qui désignait les épisodes mixte labile-agité survenant de manière concomitante d'une démence. Si des études ont réemployé ce terme, il semble moins utilisé depuis 2012. Certains auteurs décrivent le pronostic cognitif des LOBD comme meilleur par rapport aux formes à début précoce (corroborant ainsi la thèse d'une neurotoxicité lors de l'évolution de la maladie), alors que d'autres relient des manies très tardives à plus de perturbations cognitives, d'anomalies structurelles à l'imagerie et de comorbidités neurologiques, ce qui interroge. Ces différences concernant les LOBD à de multiples niveaux (hérédité, clinique, pronostic global et cognitif…) nous permettent d'envisager une hétérogénéité au sein même de ce sous-type, avec trois grandes hypothèses étiologiques :

- **Neurodéveloppementale :** il s'agit du principal modèle existant pour la maladie bipolaire de l'adulte, argumenté par la présence de troubles cognitifs précoces, de NSS, d'anomalies précoces en neuro-imagerie et par les études de génétique. Dans cette hypothèse, il existerait une vulnérabilité moindre au trouble et un déclenchement tardif en lien avec le vieillissement.

- **Organique :** hypothèse des manies secondaires.

- **Neurodégénérative :** un certain nombre de troubles bipolaires, principalement d'apparition tardive pourraient être liés à une neurodégénérescence secondaire, avec perte des fonctions acquises, sur le modèle des démences, sans pour autant qu'il s'agisse d'une autre maladie neurologique. Cela reste néanmoins une conjecture, et nous n'avons pas de données suffisantes dans la littérature.

Il convient toujours d'observer une grande prudence en raison du manque de consensus de la définition des LOBD. Par ailleurs, est-ce que l'identification d'une lésion organique élimine nécessairement une LOBD, ou est-ce que celle-ci intègre les manies secondaires chez le sujet âgé ? Lésions neurologiques et troubles psychiatriques peuvent parfois coexister sans qu'un lien de causalité puisse être affirmé. On peut s'attendre à une augmentation du nombre de diagnostic de LOBD du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de la fréquence des affections psychiatriques tardive, de l'usage de traitements (dont antidépresseurs), de maladies neurodégénératives, vasculaires, métaboliques, endocriniennes ou néoplasiques.

- **<u>Prévention et traitements des troubles cognitifs et de la démence chez les patients âgés souffrant de trouble bipolaire</u>**

Il existe peu de données sur les modalités de dépistages et de prises en charge des anomalies cognitives et des démences chez les sujets âgés souffrant de trouble bipolaire. Les recommandations proposées en 2018 par la Société Internationale des Troubles Bipolaires ne précisent que peu de choses pour cette population et sont associées à un niveau de preuve faible. Il convient à notre sens d'appliquer les recommandations de la HAS proposées pour la population générale : éliminer un syndrome confusionnel, effectuer un entretien en intégrant si possible les proches en évaluant les plaintes fonctionnelles et l'autonomie, réaliser un examen clinique, une batterie cognitive standard, un bilan sanguin et une imagerie cérébrale adaptée. Cette évaluation peut constituer la base d'un avis spécialisée et doit être d'autant plus attentive que le tableau est atypique et/ou qu'il s'agit d'un premier épisode tardif. Il convient de prendre en charge les comorbidités et d'effectuer les choix thérapeutiques les plus adaptés. La remédiation cognitive est une piste intéressante, même s'il n'existe pas d'études randomisées contrôlées ayant montré une efficacité dans le trouble bipolaire de cette indication. L'exploration de différents profils cognitifs constitue une piste de recherche prometteuse pour identifier des marqueurs cognitifs et offrir des programmes spécifiques.

A un stade d'évolution démentielle, il faut poursuivre ces recommandations tout en limitant au maximum les conséquences psychosociales et familiales. La reconnaissance du diagnostic de démence ne doit pas être occultée sous prétexte de trouble psychiatrique, car il modifie le cours évolutif et implique souvent de préparer différemment le futur (directives anticipées, protection des biens, prise en charge dans des structures de soins adaptées…).

- **<u>Pistes de recherche et avenir …</u>**

Il est donc complexe d'analyser l'interface entre démence et bipolarité. Il existe très peu d'études d'autopsies dans cette population ; différents gènes à l'étude pourraient avoir un rôle sur les anomalies cognitives observées dans la maladie bipolaire et sont à l'étude dans l'objectif de proposer de nouvelles thérapeutiques adaptées. D'autres travaux illustrent des liens possibles entre maladies neurodégénératives entre elles, et/ou avec les maladies psychiatriques, pour préciser les liens entre démences et troubles de l'humeur.

- **<u>Trois cas cliniques illustratifs …</u>**

Nous avons ainsi choisi d'illustrer notre propos par trois cas cliniques. La principale difficulté était de retracer leur histoire, longue et souvent complexe. Les patientes étaient parfois suivies par différents médecins, ce qui rendait souvent la tâche plus difficile encore, la seule consultation des dossiers médicaux ne donnant pas toujours accès à la totalité des informations.

Il s'agit de trois femmes, avec le même diagnostic noté dans leur dossier médical (trouble bipolaire de type 1). Elles ont toutes des antécédents psychiatriques, mais également des comorbidités somatiques et divers traitements, ce qui illustre la complexité de la prise en charge des sujets âgés. Elles ne présentent pas de comorbidité addictive (hormis le tabagisme pour madame P.), ce qui limite le risque de dégradation cognitive en lien avec ce facteur. Malgré ces similitudes, ces patientes restent très différentes du fait du profil de trouble bipolaire (LOBD ou forme précoce) et des modalités de prise en charge (difficultés diagnostiques et choix thérapeutiques…), ce qui justifie notre choix de les présenter toutes les trois.

Sur le plan neurologique, ces cas illustrent une situation d'errance et de questionnements diagnostiques entre démence et maladie bipolaire. Dans le cas de madame G., la question n'est toujours pas élucidée. Pour madame P., l'errance a été moins longue, une prise en charge multidisciplinaire permet de conclure et illustre un cas de co-diagnostic entre trouble bipolaire et maladie neurologique. Pour madame B., le diagnostic de bipolarité nous paraît incertain, les liens entre ces troubles psychiatres et sa MP restent à éclaircir. Si des examens paracliniques (plus ou moins précis et adaptés) ont toujours été réalisés, on remarque que les évaluations cliniques de débrouillage n'ont pas toujours été faites ou renseignées. La sollicitation d'un avis neurologique a toujours eu lieu (neurologue hospitalier ou traitant pour la troisième patiente), mais dans un seul cas les explorations ont été réellement poussées et ont débouché sur un séjour en HDJ de neurologie. Il faut noter que nous avons retrouvé dans les trois cas un syndrome parkinsonien (qu'il soit iatrogène et/ou lié à une maladie neurologique).

L'avis d'un gérontopsychiatre a été sollicité dans deux cas sur trois, mais celui-ci a été tardif. Pour madame B., il n'a pas été demandé. Pourtant, les trois patientes ont été prises en charge dans des structures bénéficiant d'un psychogériatre de liaison. Nous soulignons qu'aucune d'entre elles n'a été hospitalisée dans une unité de gérontopsychiatrie, qui aurait peut-être été plus adaptée ; ceci peut-être en lien avec le nombre encore trop limité de lieux de soins adaptés.

Au niveau psychiatrique, on remarque dans les trois cas une grande difficulté à stabiliser les patientes, avec de nombreuses adaptations thérapeutiques. Pour madame G. et madame P., les psychiatres ont préféré employer les neuroleptiques (notamment l'olanzapine), plutôt qu'un antiépileptique ou du lithium. Pourtant, l'usage des antipsychotiques s'est avéré dans ces deux cas peu efficace, et mal toléré notamment sur le plan neurologique. Nous pensons que l'usage de la clozapine a été peu envisagé dans les trois cas (bien que prescrite finalement pour madame G.). Pourtant, ce traitement est régulièrement utilisé comme régulateur de l'humeur hors AMM et est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la MP. Si seule la troisième patiente était atteinte de cette maladie, à chaque fois le syndrome extrapyramidal persistant aurait dû faire évoquer la possibilité d'introduire ce traitement. Dans les 3 cas, la sismothérapie n'a pas été proposée, sans que nous sachions précisément pourquoi. L'usage des benzodiazépines ou des antidépresseurs était parfois hasardeuse et mal maîtrisée, même s'il est souvent compliqué d'évaluer leur rapport bénéfice-risque.

Nos cas ont également mis en évidence l'importance des prises en charge adjuvantes, parfois insuffisantes. Si une psychothérapie a été initiée pour deux patientes, celle-ci n'a jamais été poursuivie au décours des hospitalisations. Aucune n'a bénéficié de remédiation cognitive, peut-être par manque de personnel formé à cette technique en service de psychiatrie. Nous avons également souligné l'intérêt d'une évaluation sociale et du soutien aux aidants, qui doivent être intégrés aux soins. Le cas de madame G. montre une situation d'isolement profond, où l'institutionnalisation et la mesure de protection sont devenues les seuls recours possibles. Aucune n'a eu de prise en charge en hôpital de jour de psychiatrie au décours de son hospitalisation complète, peut être ici aussi par manque de service adapté aux sujets âgés. Nous trouvons cela regrettable, surtout étant donné l'isolement et la détresse dans laquelle se retrouvent souvent ces personnes, d'autant plus lorsqu'elles souffrent de troubles mentaux.

Ces trois cas démontrent la nécessité d'un examen approfondi des dossiers, de l'interrogatoire du patient mais aussi des proches et d'une évaluation globale avec un recours à la multidisciplinarité dans le champ des troubles bipolaires et des démences chez le sujet âgé.

- **<u>Discussion autour de l'étude : évaluation des connaissances et des pratiques médicales dans différentes populations de médecins.</u>**

L'objectif de notre étude était de dresser un état des lieux des connaissances et des pratiques dans des populations médicales confrontées à ces questions diagnostiques et thérapeutiques.

- ***Connaissances, intérêt pour le sujet et modalités de formation***

La majorité des répondeurs n'a pas exercé dans une unité spécialisée de gérontopsychiatrie ou de neurologie (à l'exception des psychiatres du sujet âgé en gérontopsychiatrie et des neurologues en neurologie). Ils estiment pour un peu plus de la moitié avoir des connaissances mais insuffisantes et près de 17 % pensent ne pas en avoir du tout. Ils sont globalement intéressés par ces questions (même s'il existe sans doute un biais de sélection). Les psychiatres du sujet âgé sont les plus intéressés, et estiment avoir le plus de connaissances, ce qui nous paraît être un résultat plutôt attendu ; ce groupe apprend plus par le biais de DU, de stages et de lectures personnelles que par des cours, contrairement aux autres populations de médecins interrogées. Près de la moitié des répondeurs prennent parfois en charge des patients âgés souffrant de trouble bipolaire, et environ 30% souvent, voire très souvent. Les psychiatres du sujet âgé sont, sans surprise, ceux qui s'occupent le plus souvent de ces patients, suivis des psychiatres généraux et des gériatres ; les neurologues et les médecins généralistes semblent les rencontrer moins souvent.

- ***Quand peut-on dire qu'un patient bipolaire est âgé et comment définir une LOBD ?***

Les répondeurs considèrent dans 55% des cas que l'âge de 60-65 ans est adapté pour dire qu'un patient diagnostiqué bipolaire à l'âge adulte bascule en population gériatrique, suivi de l'âge de 70 ans pour près de 25 % d'entre eux. Pour les LOBD, l'âge seuil semble plus discutable, celui de 60-65 ans est choisi le plus souvent (37%), beaucoup lui préfèrent celui de 50-55 ans (32,1%), et 30 % des gériatres ont tendance le placer plus tard, après 70 ans.

- ***Pour l'évaluation clinique de ces patients :***

La présentation clinique chez le sujet âgé est majoritairement considérée comme atypique pour 80 à 95 % des répondeurs parmi les gériatres, les neurologues, les psychiatres du sujet âgé et les médecins généralistes ; notons néanmoins que 17 % des psychiatres du sujet âgé et près de 20 % des psychiatres généraux la trouvent plutôt typique, ce qui nous a surpris.

Les outils d'évaluation clinique utilisés semblent varier selon les populations médicales ; les critères appris de manière empirique constituent la réponse la plus retrouvée dans l'analyse descriptive (80%), suivi de ceux du DSM-V (75%) ; moins de la moitié des répondeurs utilisent ceux de la CIM-X et ceux appris dans des cours ou retenus de la lecture de case-reports. Les psychiatres du sujet âgé utilisent plus des notions cliniques retenues de la lecture de séries de case reports et dans des cours spécifiques (peut-être parce qu'ils participent à plus de DU spécialisés), et moins ceux de la CIM-X et du DSM-V par rapport autres psychiatres, ce qui peut suggérer que ces critères ne leur paraissent pas forcément en adéquation avec la clinique observée dans leur quotidien.

Les symptômes dépressifs sont fréquemment évalués par les 5 populations médicales, les psychiatres semblent les évaluer un peu plus systématiquement. Les symptômes maniaques apparaissent souvent recherchés, même s'ils le sont un peu moins que les signes dépressifs. Les éléments de mixité apparaissent par contre un peu moins systématiquement évalués, même si les psychiatres y paraissent plus attentifs. Nous remarquons que plus de la moitié des gériatres, 74% des médecins généraliste et 66,6% des neurologues ne recherchent jamais ou rarement les signes de mixité ; ils constituent pourtant des critères de gravité, notamment pour les éléments mixtes. Le syndrome délirant, les idées suicidaires et les comorbidités anxieuses sont recherchés pour la grande majorité des répondeurs souvent ou toujours, même si les psychiatres semblent les dépister de manière plus systématique. Notons qu'aucun médecin de ces groupes ne semble négliger les idées suicidaires.

Dans l'évaluation clinique, les répondeurs semblent souvent ou toujours mis en difficulté par la présence de troubles cognitifs associés (90% environ), de tableaux pseudo-confusionnels (70 % environ) et de troubles somatiques au 1er plan (un peu moins de 80%). Les comorbidités anxieuses les mettent également en difficulté, mais de manière un peu moins systématique.

- ***Sur les questions de prise en charge thérapeutique :***

Lors d'une phase maniaque ou mixte, un antipsychotique atypique semble plus facilement proposé en 1ère intention (71,6% des médecins peuvent le prescrire) ; le lithium et un anticonvulsivant peuvent être prescrits par plus de la moitié des répondeurs. Le lithium apparaît plus facilement prescrit par les psychiatres (plus de 60%), et notamment par ceux avec spécialisation SA (67,3%), par rapport aux autres spécialités. Les neurologues semblent plus à

l'aise avec la prescription d'un anticonvulsivant (près de 90 % peuvent le prescrire en 1ère intention) à la différence des psychiatres.

En phase dépressive, 62% peuvent prescrire un antidépresseur et un peu plus de 40 % un traitement anti-épileptique, un antipsychotique atypique ou encore du lithium. Un peu plus de 55% des psychiatres (généraux et du sujet âgé) peuvent prescrire du lithium en 1ère intention, alors que les autres spécialités semblent plus réticentes. Les antidépresseurs sont largement prescrits notamment par les gériatres médecins généralistes et neurologues ; les psychiatres sont partagés, ce qui peut potentiellement s'expliquer par une crainte plus importante dans ce groupe d'un virage sur le versant maniaque ou mixte.

Nous identifions plusieurs limites à ces questions en particulier : nous aurions pu leur demander de faire un choix unique de traitement afin de voir si une molécule était choisie de manière plus spécifique en phase dépressive ou maniaque/mixte. La question était obligatoire et certains médecins ne prescrivent peut-être pas ces traitements en pratique courante et ont pu répondre soit au hasard, soit en fonction de ce qu'ils prescriraient éventuellement. Enfin, pour les antidépresseurs, il est impossible de savoir si les répondeurs les prescriraient en monothérapie ou non, étant donné la formulation de la question.

La sismothérapie est envisageable en cas de résistance pour près de 77% des répondeurs, même si 22% d'entre eux sont plus réticents à la réaliser chez le sujet âgé. Moins de 10 % ne l'envisagent pas du tout dans cette population. Une majorité des généralistes, de neurologues, et près de 40 % de gériatres n'avaient pas d'avis. Les psychiatres semblent les plus à l'aise avec son usage chez le sujet âgé, et 80 % des psychiatres du sujet âgé l'envisagent sans problème.

- ***Pour la section autour de l'évaluation cognitive :***

Les antécédents somatiques et psychiatriques personnels semblent fréquemment évalués par la totalité des spécialités. L'analyse croisée permet simplement d'observer que les psychiatres rechercheraient de manière un peu plus systématique que les autres spécialités les antécédents psychiatriques personnels et familiaux ainsi que les comorbidités addictives et l'âge du premier épisode. Les antécédents psychiatriques et neurologiques familiaux son également fréquemment évalués ; les neurologues constituent le groupe qui questionne le plus systématiquement les antécédents neurologiques familiaux, suivi des psychiatres du sujet âgé.

La perte d'autonomie et les plaintes familiales sont évaluées régulièrement, quelle que soit la discipline.

Le syndrome confusionnel et la désorientation temporo-spatiale sont aussi très souvent évaluées selon notre étude. Le syndrome parkinsonien est également souvent documenté ; l'analyse en sous-groupes montre que les neurologues et les gériatres le recherchent de manière plus systématique que les médecins généralistes et les psychiatres du sujet âgé, même si tous ces groupes le recherchent dans plus de 85% ou 90 % des cas « souvent » ou « toujours » ; les psychiatres généraux sont ceux qui l'évaluent le moins systématiquement.

La recherche des troubles mnésiques, des hallucinations visuelles, des troubles de la marche et de l'équilibre et du comportement nocturne semble un peu moins systématique, même s'ils sont évalués souvent ou toujours par plus de 70% des répondeurs. Avec l'analyse en sous-groupes, on constate que ces différents signes sont assez souvent évalués quelle que soit la spécialité ; les gériatres et surtout les neurologues le font de manière plus systématique que les psychiatres du sujet âgé, qui le font eux-mêmes plus souvent que les médecins généralistes et les psychiatres généraux.

Le syndrome dyséxecutif comportemental est dépisté de façon usuelle, avec 81 % des répondeurs qui le cherchent toujours (50%) ou souvent (31%) ; les neurologues semblent être les plus systématiques, suivi des gériatres, puis des psychiatres du sujet âgé, des médecins généralistes et des psychiatres généraux.

Le MMSE est connu et utilisé par toutes les populations médicales étudiées, les gériatres semblent l'employer plus souvent, suivi des neurologues ; nous observons qu'environ 8% des psychiatres généraux ne l'utilisent pas ou peu, et que près de 6% des médecins généralistes ne s'en servent jamais. Les réponses sur l'utilisation du BREF-test sont hétérogènes, les neurologues sont ceux qui l'utilisent le plus. Le test des 5 mots et celui de l'horloge semblent très employés par les neurologues et de façon plus systématique, suivis des gériatres et des psychiatres du sujet âgé ; les réponses des psychiatres et des médecins généralistes sont plus hétérogènes. Le MoCA semble être un outil peu connu et utilisé, et semble être majoritairement employé par les neurologues (même si moins de la moitié de ce groupe l'utilise souvent ou toujours) ; il n'est pas utilisé ou rarement par plus de la moitié des psychiatres généraux et surtout par plus de 80 % des médecins généralistes ; nous notons qu'un peu plus de 30% des neurologues, des gériatres et des psychiatres du sujet âgé ne l'utilisent pas non plus. Le MoCA

constitue pourtant une modalité d'évaluation cognitive très intéressante puisqu'il est plus spécifique que le MMSE pour le dépistage et évalue plusieurs domaines cognitifs.

Une question libre permettait de s'exprimer quant à d'éventuelles difficultés pour la réalisation d'une batterie cognitive standard. Nous ne pouvons pas généraliser, mais uniquement commenter les réponses. Celle qui revenait le plus souvent était le « manque de temps » pour certains psychiatres, médecins généralistes et gériatres. Ensuite, 10 répondeurs ont mis en évidence le « manque de connaissances » ; 9 d'entre eux sont des psychiatres, ce qui peut faire supposer un manque de formation à la réalisation de ces tests. 8 répondeurs ont indiqué qu'ils « délèguent » la réalisation de ces examens, mais il est difficile de préciser si c'est par manque de temps et/ou de connaissance. 3 docteurs en psychiatrie ont répondu trouver ces outils « inadaptés », préférant une « évaluation clinique » ; pourtant il nous semble difficile d'évaluer cliniquement des troubles cognitifs sans aucun test standardisé. Aucun neurologue n'a souhaité commenter cette question, et même si nous ne pouvons pas conclure, nous pouvons formuler l'hypothèse qu'ils sont moins gênés pour la réalisation de ces examens.

Nous avons interrogé les médecins sur la réalisation d'examens complémentaires. Un bilan d'entrée standard est réalisé par l'immense majorité toujours (90%), nous n'avons pas trouvé de différence significative en analyse en sous-groupes. Un bilan de démence selon les recommandations de la HAS est réalisé pour près de 65 % des répondeurs souvent ou toujours face à des troubles cognitifs chez un sujet âgé diagnostiqué bipolaire, mais 10% ne le demandent jamais, ce qui nous interpelle car un bilan sanguin est un examen facile à réaliser en pratique courante; les neurologues ne semblent pas hésiter pour le faire de manière systématique, les gériatres, les psychiatres du sujet âgé et les médecins généralistes le font majoritairement souvent ou toujours, les psychiatres généraux moins souvent, peut-être par manque d'habitude ou de connaissances. L'IRM cérébrale semble être privilégiée par rapport au scanner par les répondeurs de manière générale ; les neurologues sont ceux qui la font de manière la plus systématique, une majorité de gériatres, médecins généralistes et psychiatres du sujet âgé la demandent souvent ou toujours. Les réponses des psychiatres généraux sont par contre très partagées, et moins de la moitié la demande souvent ou toujours. Pourtant, une IRM cérébrale nous paraît être un examen de choix dans ce cas de figure. Les examens d'imagerie fonctionnelle nucléaires sont majoritairement peu utilisés, hormis par les neurologues qui peuvent les envisager souvent ou toujours pour près de 50 % d'entre eux et une part non négligeables de gériatres et de psychiatres du sujet âgé peuvent les demander parfois ou

souvent, même si les réponses dans ces deux groupes sont hétérogènes. Près de 80 % des psychiatres généraux et des médecins généralistes ne les emploient jamais ou rarement. La ponction lombaire avec recherche de biomarqueurs apparaît comme un examen peu réalisé en pratique, hormis par les neurologues ; les psychiatres du sujet âgé et les gériatres semblent pouvoir la réaliser de manière un peu plus fréquente que les médecins généralistes et psychiatres généraux. Ces résultats sur les examens d'imagerie fonctionnelle et sur la ponction lombaire se justifient sans doute par des habitudes de pratiques. Nous pensons qu'ils doivent se discuter au cas par cas et ne doivent être demandés qu'en cas de doute diagnostic important et si possible après avis d'un neurologue. Le bilan neuropsychologique est majoritairement demandé souvent ou toujours dans l'analyse descriptive; cette donnée se confirme dans l'analyse en sous-groupe, même si les médecins généralistes et les psychiatres généraux le demandent moins et que 10% environ ne le demandent jamais dans ces deux groupes, peut-être par manque d'habitude, de moyens, ou encore de formation.

Une hospitalisation en unité d'évaluation cognitive de neurologie n'est jamais sollicitée par près de 30% des répondeurs. La section précisait bien qu'il s'agissait de patients souffrant de trouble bipolaire, et pour lesquels on suspecte des troubles cognitifs.

Les réponses sur la sollicitation d'un avis gérontopsychiatrique nous ont surpris : les psychiatres généraux semblent moins le solliciter que les gériatres ou les neurologues, avec un pourcentage identique à celui des médecins généralistes pour la proposition « non jamais » (16,7%). Il serait intéressant de savoir pour quelle raison : est-ce par manque de moyens, par habitude, où est-ce qu'ils estiment ne pas en avoir besoin ?

Sur l'existence d'une « démence bipolaire », les avis sont assez partagés : 56% des répondeurs pensent qu'elle existe et 46% ne le croient pas. Si nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les sous-groupes, nous pouvons retenir, de manière descriptive que, dans notre étude, les psychiatres du sujet âgé et les neurologues sont les plus convaincus qu'elle existe, avec 66,7% des répondeurs pour ces deux groupes. Ce résultat reste intéressant, puisqu'il s'agit à notre sens des populations médicales pouvant s'inscrire dans un champ expertal de la bipolarité du sujet âgé (pour les psychiatres du sujet âgé) et pour les démences (pour les neurologues).

Concernant le lieu de prise en charge le plus adapté pour un patient souffrant de maladie bipolaire et de démence associée avec symptômes psycho-comportementaux aigus, la réponse

la plus souvent retrouvée est le service de psychiatrie du sujet âgé (43%), suivi de l'unité cognitivo-comportementale (UCC) (34%). Les services de psychiatrie adulte avec plateau technique adapté ne semblent convenir qu'à 12% des répondeurs, et peu d'entre eux pensent qu'un service de neurologie ou de gériatrie traditionnelle est préférable. Ces réponses méritent d'être soulignées, d'autant que l'analyse en sous-groupe ne montre pas de différence significative et renforce globalement ces résultats. Il aurait été intéressant de savoir les raisons de ces choix. En quoi un service de psychiatrie apparaît-il plus adapté qu'un service de neurologie ou de gériatrie ? Pourquoi les services de gérontopsychiatrie semblent plus convenir que les UCC pour un certain nombre de répondeurs ? Est-ce que les réponses auraient été les mêmes, en l'absence de diagnostic de bipolarité ?

Il est important de souligner que 87 % des répondeurs pensent que les situations d'errance diagnostiques entre maladie bipolaire et maladie neurologique sont fréquentes. Cela renforce notre conviction qu'il est nécessaire d'améliorer nos connaissances et nos pratiques dans ces domaines.

- ***Ressenti des médecins interrogés sur la qualité de certains aspects de leur prise en charge chez les patients âgés diagnostiqués bipolaires :***

Plus de la moitié des répondeurs considèrent la prise en charge des comorbidités somatiques correcte ou de bonne qualité, mais plus d'un tiers la jugent médiocre ou mauvaise ; les groupes des psychiatres sont ceux qui la trouvent le plus souvent mauvaise.

Plus de la moitié des répondeurs trouvent l'usage des psychotropes chez ces patients médiocre ou mauvais, mais presque autant la jugent correcte ou bonne. La prise en charge des comorbidités addictives est médiocre à mauvaise pour près de 60 % des répondeurs, même si environ 40% la trouvent correcte ou de bonne qualité. L'aide aux aidants est globalement considérée comme médiocre ou correcte. Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les sous-groupes pour ces trois modalités de prise en charge.

La prise en charge sociale apparaît correcte ou de bonne qualité pour la majorité, bien que près de 35% des répondeurs la trouvent médiocre ou mauvaise ; on note que 13% des médecins généralistes la jugent mauvaise, ainsi qu'environ 6% des psychiatres.

L'évaluation diagnostique et cognitive de ces patients apparaît médiocre ou mauvaise pour près de 60 % des répondeurs, même si 40% environ la trouvent correcte ou de bonne qualité (6%

des répondeurs dans l'analyse descriptive et 22% des neurologues dans l'analyse en sous-groupes l'estiment de bonne qualité). Aucun répondeur ne la juge excellente, ce qui nous conforte sur les difficultés potentiellement rencontrées par les répondeurs dans ce domaine.

Plus de 75% des répondeurs considèrent leur formation comme médiocre ou mauvaise, seuls 22,5 % pensent qu'elle est correcte et 2% excellente. Les répondeurs semblent largement intéressés par des outils pour améliorer la prise en charge de ces patients (95,3%, dont 78,2% étaient très intéressés).

Notre étude semble mettre en lumière un intérêt pour ces questions, des difficultés dans la prise en charge et une potentielle complémentarité entre différentes spécialités médicales.

- ***Imprécision du terme « gérontopsychiatre » ?***

La question 25 (« faites-vous appel à un gérontopsychiatre ») a soulevé une interrogation inattendue. En effet, la 1ère section permettait aux médecins de préciser leur spécialité et 30 personnes se sont identifiées comme « psychiatre avec spécialisation du sujet âgé ». Or, à la question n°25, on retrouve 36 répondeurs pour la proposition : « je suis moi-même gérontopsychiatre », soit 6 médecins de plus que les psychiatres avec spécialisation SA. Pour interpréter ces réponses, nous avons regardé répondeur par répondeur. 2 d'entre eux s'étaient identifiés comme gériatres, 4 d'entre eux comme docteur en psychiatrie, et 1 comme interne en psychiatrie à la première question. Même si une erreur de compréhension est possible, le plus probable à notre sens est que cette différence renvoie à l'imprécision du terme « gérontopsychiatre », qui ne semble pas correspondre strictement à « psychiatre avec spécialisation du sujet âgé ». Il est possible que certains médecins (notamment gériatres et psychiatres) se considèrent gérontopsychiatres du fait de l'acquisition de connaissances via un DU, des cours, ou des stages en unité spécialisées par exemple.

- ***Limites de l'étude***

Notre travail comporte plusieurs limites, essentiellement d'ordre méthodologique.

On remarque une disparité entre le nombre de répondeurs chez les psychiatres sans spécialisation SA (N= 275 soit 57,8 % des répondeurs) et les gériatres (N= 108), cependant, cela semble coïncider avec la démographie médicale actuelle, et donc ne pas constituer en soiun biais de sélection. Le nombre de psychiatres avec spécialisation sujet âgé (N= 30) nous semble

également correct étant donné le nombre limité de médecins ayant cette spécialisation. Par contre, nous manquons de répondeurs dans la population des neurologues (N= 9), et également des médecins généralistes (N= 54) proportionnellement à leur effectif national, sans doute du fait de l'impossibilité d'une diffusion à grande échelle, ce qui constitue un biais de sélection. Les résultats concernant ces deux populations de patients sont sans doute plus difficiles à généraliser.

Par ailleurs, la majorité de répondeurs travaillent en milieu hospitalier (78,2%), ce qui peut constituer à nouveau un biais de sélection car ceux-ci ont potentiellement une meilleure connaissance des recommandations de bonnes pratiques et un accès facilité à une prise en charge multidisciplinaire ainsi qu'aux examens complémentaires.

Nous avons cependant tenté de limiter au maximum les biais de sélection par les moyens suivants : le mode du recueil était simple (questionnaire rapide, questions fermées), nous avons effectué une diffusion multiple ainsi que des procédures de relance pour inciter les personnes n'ayant pas répondu initialement à participer finalement à l'enquête.

Même si le formulaire était rapide à remplir, nous pouvons nous demander si la longueur de certaines questions, avec un grand nombre de réponses à donner de manière successive, ainsi que le choix de questions fermées n'ont pas pu induire un biais dans les réponses (biais d'information).

Nous n'avons pas quantifié le nombre d'années d'exercice médical, et n'avons pas évalué la médiane d'âge des répondeurs. Or, l'âge a certainement une incidence dans les pratiques.

Nous n'avons pas non plus demandé la région d'exercice professionnel des répondeurs. Il aurait été intéressant de voir s'il existait des différences géographiques. Certains médecins ayant participé ont d'ailleurs exprimé dans la dernière question leur ressenti sur le fait que la formation et les pratiques pourraient être très région-dépendantes, et que certains centres seraient sans doute mieux « équipés » en terme de services de psychiatrie du sujet âgé ou de gérontopsychiatres de liaison, par exemple.

- **Conclusion**

La maladie bipolaire chez les sujets âgés constitue un problème de santé publique croissant, pourtant encore peu décrit et peu exploré dans la littérature internationale. Les limites le plus souvent retrouvées sont le manque d'études longitudinales prospectives, la taille réduite des échantillons, l'absence de mesures normalisées et la multitude de facteurs de confusion en lien avec une histoire de la maladie souvent complexe. Les patients représentent un groupe hétérogène concernant l'âge de début et les modalités évolutives de la maladie. Les causes du déclin cognitif dans cette population sont donc probablement multiples.

Chez l'adulte, le trouble bipolaire n'est pas juste une maladie de l'humeur et des émotions. Elle implique également des troubles cognitifs semblant exister non seulement lors des phases aiguës, mais aussi en intercritique. Ces anomalies sont retrouvées chez le sujet âgé, et la maladie bipolaire apparait associée à un risque accru de « démence », au sens large du terme. Les anomalies inhérentes à la maladie et la «toxicité» des manifestations thymiques aiguës, les comorbidités psychiatriques, addictives, métaboliques et vasculaires, ou encore les effets secondaires des traitements sont tous des facteurs potentiels de troubles cognitifs, mais ce modèle reste à notre sens incomplet.

Il est compliqué d'analyser l'interface entre trouble bipolaire et démence, du fait notamment de l'hétérogénéité des tableaux observés. Si de nombreux auteurs soupçonnent ou affirment qu'il existe un profil spécifique de « démence bipolaire », une comorbidité neurologique est toujours possible, ainsi qu'une forme « pseudo-démentielle ». Les situations d'errance diagnostique sont probablement sous-évaluées. Seule l'évaluation cognitive à l'euthymie et la réalisation d'examens complémentaires permettent d'argumenter les hypothèses.

La cause des dommages cognitifs dans la maladie bipolaire soulève également des questions concernant un processus neurodéveloppemental ou neurodégénératif, car plusieurs facteurs semblent influencer la cognition et ces deux processus pourraient se produire simultanément. Les désaccords entre les auteurs sur les LOBD introduit l'hypothèse d'une hétérogénéité clinique et étiopathogénique pour les formes à début tardif.

Nous avons donc encore besoin de disséquer les contributions environnementales et génétiques associées à un vieillissement accéléré et à la survenue d'une démence chez les personnes

atteintes d'un trouble bipolaire, afin de préciser d'éventuels liens étiopathogéniques avec les maladies neurologiques.

Des recherches plus poussées sur le trouble bipolaire chez les personnes âgées (identification d'endophénotypes de bipolarité associés à plus de troubles cognitifs, et de facteurs de risque modifiables pour prévenir le vieillissement avancé dans cette population..) contribueront à améliorer la prise en charge et les services proposés à ces patients, ainsi qu'à éclairer la recherche sur le trouble bipolaire tout le long de la vie.

Comme toutes les spécialités médicales, la psychiatrie doit relever le défi du vieillissement de la population. Les difficultés dans l'évaluation diagnostique, cognitive et dans la prise en charge des patients âgés diagnostiqués bipolaires constituent un bon exemple des limites générées par la scission entre neurologie et psychiatrie s'étant opérée au XIXème et XXème siècle, et motivé initialement par la distinction entre troubles cérébraux d'origine organique et d'origine fonctionnelle. Mais le développement croissant des neurosciences ainsi que l'essor de la psychopharmacologie de ces dernières décennies semblent entraîner un bouleversement épistémologique, avec une tentative pour rapprocher de nouveau ces deux domaines.

L'existence de spécialités multiples que sont la neurologie, la psychiatrie, la gériatrie la gérontopsychiatrie et la médecine générale doit constituer une plus-value pour les patients et non pas une limite, avec une situation où chaque médecin se situe dans un carcan prédéfini. S'il est impossible de tout maitriser, il serait dangereux de ne pas ouvrir le champ de ses connaissances. La possibilité de solliciter les spécialistes doit permettre une prise en charge multidisciplinaire et attentive des patients âgés atteints d'une pathologie psychiatrique, mais chez qui se présentent par ailleurs de multiples intrications somatiques et neurologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Collège National des Enseignants de Gériatrie. Elsevier Masson; 2014.
2. Clément J-P. Psychiatrie de la personne âgée. Flammarion médecine-sciences; 2010.
3. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2009;167(10):793‑5.
4. Quétel C. Histoire de la folie: de l'Antiquité à nos jours. Tallandier; 2012.
5. Bourgeois M-L. Les troubles bipolaires. Lavoisier; 2014. 656 p.
6. Burton R. The Anatomy of Melancholy. Dent; 1932. 2330 p.
7. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten, für Aerzte und Studirende. 1. Auflage. Krabbe; 1845.
8. Falret JP. La folie circulaire. Bull Acad Med; 1953.
9. Mirabel-Sarron C, Leygnac-Solignac I. Les troubles bipolaires - de la cyclothymie au syndrome maniaco-dépressif 2e édition: Comprendre, traiter, prévenir les rechutes. Dunod; 2011.
10. Freud S. Deuil et mélancolie. Societes. 2004;no 86(4):7‑19.
11. Abraham K. Examen de l'étape prégénitale la plus précoce du développement de la libido. 1916. Oeuvre complète. Payot. Paris; 1965.
12. Klein M. Contribution à l'étude de la psychogenèse des états maniaco- dépressifs (1934). Essais de psychanalyse 1921-1945 . Paris: Payot; 1968.
13. Belzeaux P. La personnalité et la psychose maniacodépressive dans les Etudes psychiatriques d'Henri Ey. Inf Psychiatr. 2008;84(3):253‑8.
14. Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver psychosen: Eine genetische, soziologische und klinische Studie (1966). Springer-Verlag; 2013. 125 p.
15. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1966;194:9‑14.
16. Hétérogénéité des troubles bipolaires | Cairn.info [Internet]. [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-figures-de-la-psy-2013-2-page-109.htm
17. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. Compr Psychiatry. 2011;52(2):126‑31.
18. Pignon B, Tebeka S, Leboyer M, Geoffroy P-A. De « Psychose maniaco-dépressive » à « Troubles bipolaires » : une histoire des représentations sociales et de la stigmatisation en rapport avec la nosographie. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2016;175(6):514‑21.
19. De Beaurepaire R. Les troubles bipolaires. Inf Psychiatr. 2005;81(10).
20. Bourgeois M-L. Qu'y a-t-il de psychotique dans la psychose maniacodépressive ? Inf Psychiatr. 2005;81(10):875‑82.
21. Azorin J-M, Kaladjian A, Adida M, Fakra E. Late-onset bipolar illness: the geriatric bipolar type VI. CNS Neurosci Ther. 2012;18(3):208‑13.
22. Albou P. Evolution du concept de démence. Rev Prat. 2005;

23. Albou P. Esquirol et la démence. 2012. (Histoire des sciences médicales).

24. Albou Ph. Les grandes étapes de l'histoire de la psychogériatrie. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 1 avr 2006;6(32):45‑50.

25. Haustgen T, Sinzelle J. Emil Kraepelin (1856–1926) – 2. Le Traité. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2010;168(9):716‑9.

26. Desportes M. Gazette médicale de Paris: 1836. 1836.

27. Tessier J-F, Léger J-M, Charles E, Faugeron P. La psychiatrie a-t-elle sa place aujourd'hui dans la prise en charge médicale du sujet âgé ? Réflexions faites au travers de l'évolution des pratiques de soins. Gérontologie Société. 2003;26 / n° 104(1):45‑62.

28. Arrêté du 30/12/1968 : création d'un certificat d'études spéciales de la psychiatrie | Legifrance [Internet]. 1968 [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000443359&pageCourante=00280

29. Léger J-M. Psychiatrie du sujet âgé. Paris: Flammarion; 1999.

30. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. J Affect Disord. 2003;73(1‑2):133‑46.

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

32. Leboyer M, Bellivier F. Psychiatric Genetics: Methods and Protocols. Springer Science & Business Media; 2003. 266 p.

33. Bellivier F, Roy I, Leboyer M. Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder-related phenotypes. Curr Opin Psychiatry. 2002;15:49‑58.

34. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. Am J Psychiatry. 2004;161(10):1814‑21.

35. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(5):497‑502.

36. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2008;10(8):867‑76.

37. Murray CJL, éditeur. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 ; summary. Cambridge: Harvard School of Public Health; 1996. 43 p. (Global burden of disease and injury series).

38. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(1):8‑19.

39. Kahn J-P. Comorbidités et troubles bipolaires. L'Encephale. 2006;(32):S511‑4.

40. Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. 2002;59(10):905‑11.

41. Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(9):801‑8.

42. Sachs GS, Baldassano CF, Truman CJ, Guille C. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early- and late-onset bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(3):466‑8.

43. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. J Clin Psychiatry. 2004;65(5):634‑51.

44. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2003;48(7):458‑61.

45. Adida M, Richieri R, Maurel M, Kaladjian A, Da Fonseca D, Bottai T, et al. Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques. L'Encéphale. 2010;36:S188‑96.

46. Bellivier F. Evolution du trouble bipolaire. ENCEPHALE. 2006;cahier 2 vol 32:506‑11.

47. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(2):161‑74.

48. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. Schweiz Arch Neurol Psychiatr Zurich Switz 1985. 1995;146(1).

49. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Kelle MB, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. Acta Psychiatr Scand. 1999;99(2):110‑9.

50. Mendlewicz J, Fieve RR, Rainer JD, Fleiss JL. Manic-depressive illness: a comparative study of patients with and without a family history. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1972;120(558):523‑30.

51. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. Am J Psychiatry. 1998;155(1):30‑5.

52. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1995;152(11):1635‑40.

53. Keck PE, McElroy SL et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. Am J Psychiatry. 1998;155(5):646‑52.

54. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. Am J Psychiatry. 1992;149(11):1580‑4.

55. Geoffroy PA, Etain B, Jamain S, Bellivier F, Leboyer M. Trouble bipolaire à début précoce: Validation par les études de mélange et les biomarqueurs. Can J Psychiatry. 2013;58(4):240‑8.

56. Delamillieure P. Aspects pronostiques des troubles bipolaires. L'Encéphale. 2006;32(21‑4).

57. Uher R, Pallaskorpi S, Suominen K, Mantere O, Pavlova B, Isometsä E. Clinical course predicts long-term outcomes in bipolar disorder. Psychol Med. 2018;1‑9.

58. Bonnín CM, Jiménez E et al. Lifetime Psychotic Symptoms, Subthreshold Depression and Cognitive Impairment as Barriers to Functional Recovery in Patients with Bipolar Disorder. J Clin Med. 2019;8(7).

59. O. Sentissi. Espérance de vie des patients bipolaires. L'Encephale. 2007;

60. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. Schizophr Res. 2011;131(1‑3):101‑4.

61. Aizenberg D, Olmer A, Barak Y. Suicide attempts amongst elderly bipolar patients. J Affect Disord. 2006;91(1):91‑4.

62. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry. 2001;58(9):844‑50.

63. Limosin. Schizophrénie et sujet âgé. L'Encéphale. 2008;Supplément 1.:S-41-S44.

64. Galland, Vaille-Perret E, JALENQUES I. Les troubles bipolaires chez le sujet âgé. Psychol NeuroPsychiatr Vieil. 2005;3.

65. Jaulin P. Bipolarité tardive chez le sujet âgé. Inf Psychiatr. 2011;Volume 87(8):629‑40.

66. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. Bipolar Disord. 2004;6(5):343‑67.

67. Angst J. The course of affective disorders. Psychopathology. 1986;19 Suppl 2:47‑52.

68. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. Int Psychogeriatr. 2002;14(3):311‑22.

69. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? J Affect Disord. 2000;58(3):215‑21.

70. Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. J Clin Psychiatry. 2003;64(1):53‑9.

71. Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. Am J Psychiatry. 2006;163(2):319‑21.

72. Unützer J, Simon G, Pabiniak C, Bond K, Katon W. The treated prevalence of bipolar disorder in a large staff-model HMO. Psychiatr Serv Wash DC. 1998;49(8):1072‑8.

73. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy A-M, et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2004;184:147‑52.

74. Chou K-L, Mackenzie CS, Liang K, Sareen J. Three-year incidence and predictors of first-onset of DSM-IV mood, anxiety, and substance use disorders in older adults: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry. 2011;72(2):144‑55.

75. Moorhead SRJ, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group from 50 years. J Affect Disord. 2003;73(3):271‑7.

76. Sajatovic M, Blow FC. Epidemiology of bipolar disorder in later life. Bipolar Disorder in Later Life. Johns Hopkins University Press; 2007. 3‑16 p.

77. Sajatovic M, Blow FC. Late-onset bipolar disorder and secondary mania. Bipolar Disorder in Later Life. Johns Hopkins University Press; 2007. 53‑70 p.

78. Shulman KI, Tohen M, Satlin A, Mallya G, Kalunian D. Mania compared with unipolar depression in old age. Am J Psychiatry. 1992;149(3):341‑5.

79. Dols A, Kupka RW, van Lammeren A, Beekman AT, Sajatovic M, Stek ML. The prevalence of late-life mania: a review. Bipolar Disord. 2014;16(2):113‑8.

80. Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. J Am Geriatr Soc. 1991;39(6):581‑3.

81. Dorey JM, Estingoy P, Padovan C, Bogey S, Pongan E, Benoit M. Vieillissement et évolution démentielle du trouble bipolaire. Cah Année Gérontologique. 2011;3:125‑30.

82. Holtzheimer III PE, McDonald WM. Late-onset bipolar disorder and secondary mania. Bipolar Disord Later Life. 2007;53‑70.

83. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. Psychiatr Clin North Am. 1999;22(3):547‑64.

84. Blazer DG. Lifetime perturbations of bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1996;153(1):100‑2.

85. FRÉMONT P. Aspects cliniques de la dépression du sujet âgé. 2004;2:9.

86. Netgen. La dépression du sujet âgé. Revue Médicale Suisse.

87. Frémont P. Aspects cliniques de la dépression du sujet âgé. Psychol NeuroPsychiatr Vieil. 2004;2:19‑27.

88. Al Jurdi RK, Nguyen QX, Petersen NJ, Pilgrim P, Gyulai L, Sajatovic M. Acute Bipolar I Affective Episode Presentation Across Life Span. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012;25(1):6‑14.

89. Tsai S-Y, Kuo C-J, Chung K-H, Huang Y-L, Lee H-C, Chen C-C. Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. Am J Geriatr Psychiatry. 2009;17(12):1004‑11.

90. Dols A, Korten N, Comijs H, Schouws S, Dijk M van, Klumpers U, et al. The clinical course of late-life bipolar disorder, looking back and forward. Bipolar Disord. 2018;20(5):459‑69.

91. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012;25(1):20‑5.

92. Tsai S-YM, Kuo C-J, Chen C-C, Lee H-C. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(6):469‑76.

93. Sajatovic M, Bingham CR, Campbell EA, Fletcher DF. Bipolar disorder in older adult inpatients. J Nerv Ment Dis. 2005;193(6):417‑9.

94. Lehmann SW, Rabins PV. Factors related to hospitalization in elderly manic patients with early and late-onset bipolar disorder. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21(11):1060‑4.

95. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds Iii CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2009;11(7):744‑52.

96. Almeida OP, Hankey GJ et al. Older men with bipolar disorder diagnosed in early and later life: Physical health morbidity and general hospital service use. J Affect Disord. 2018;241:269‑74.

97. Zung S, Cordeiro Q, Lafer B, Nascimento ADF, Vallada H. Bipolar disorder in the elderly: clinical and socio-demographic characteristics. Sci Medica. 2009;19(4):9.

98. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? J Nerv Ment Dis. 2004;192(11):796‑9.

99. Snowdon J. A retrospective case-note study of bipolar disorder in old age. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1991;158:485‑90.

100. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA, EMBLEM Advisory Board. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. J Affect Disord. 2009;116(3):176‑83.

101. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. Am J Geriatr Pharmacother. 2006;4(4):347‑64.

102. Shulman KI. Lithium for older adults with bipolar disorder: Should it still be considered a first-line agent? Drugs Aging. 2010;27(8):607‑15.

103. Holroyd S, Rabins PV. A retrospective chart review of lithium side effects in a geriatric outpatient population. Am J Geriatr Psychiatry. 1994;2(4):346‑51.

104. Smith RE, Helms PM. Adverse effects of lithium therapy in the acutely ill elderly patient. J Clin Psychiatry. 1982;43(3):94‑9.

105. Head L, Dening T. Lithium in the over-65s: who is taking it and who is monitoring it? A survey of older adults on lithium in the Cambridge Mental Health Services catchment area. Int J Geriatr Psychiatry. 1998;13(3):164‑71.

106. Limosin F. Le lithium chez le sujet bipolaire âgé. Ann Méd-Psychol - Vol 172 - N° 3 - P 234-237.

107. Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. J Clin Psychiatry. 1999;60(3):181‑6.

108. Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. Int J Geriatr Psychiatry. 2002;17(9):865‑73.

109. Robillard, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2002;47(8):767‑70.

110. Sajatovic , Gildengers et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. Bipolar Disord. 2011;13(3):294‑302.

111. Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. Bipolar Disord. 2008;10(6):662‑71.

112. Yatham, Kennedy et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20(2):97‑170.

113. Schaffer A, Mamdani M, Levitt A, Herrmann N. Effect of antidepressant use on admissions to hospital among elderly bipolar patients. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21(3):275‑80.

114. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé - HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age

115. Démence et consommation de benzodiazépines chez les plus de 65 ans (résumé de l'étude PAQUID) [Internet]. 2012. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/demence-et-consommation-de-benzodiazepines-chez-les-plus-de-65-ans/4241/

116. Eastham JH, Jeste DV, Young RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. Drugs Aging. 1998;12(3):205‑24.

117. Sajatovic, Strejilevich SA, Gildengers et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. Bipolar Disord. 2015;17(7):689‑704.

118. Quentin Voyer et al. Intérêt de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez les sujets âgés souffrant d'une pathologie démentielle : une revue de la littérature. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2010;10.

119. Richieri R, Adida M, Dumas R, Fakra E, Azorin J-M, Lançon C, Pringuey et al. Troubles affectifs et stimulation magnétique transcrânienne répétée : innovations thérapeutiques. Encephale. 2010;36.

120. Jalenques, Legrand G, Vaille-Perret E, Tourtauchaux R, Galland F. Efficacité et tolérance de la stimulation magnétique transcrânienne (SMTr) dans le traitement des dépressions chez le sujet âgé : revue de la littérature. L'Encéphale. 2010;36:105‑18.

121. Llorca, Courtet , Martin, Abbar, Gay, Meynard et al. Screening and management of bipolar disorders: results. L'Encephale. 2010;36 Suppl 4:S86-102.

122. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, DEPARTMENT OF DEFENSE. VA/DoD Clinical practice guideline for management of bipolar disorder in adults. 2010.

123. Kindynis S, Burlacu S, Louville P, Limosin F. Thérapie des schémas du sujet âgé : impact sur la dépression, l'anxiété et les schémas cognitifs typiques. L'Encéphale. 2013;39(6):393‑400.

124. Baruch E, Pistrang N, Barker C. Psychological interventions for caregivers of people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2018;236:187‑98.

125. Beyer JL, Greenberg RL, Marino P, Bruce ML, Al Jurdi RK, Sajatovic M, et al. Social support in late life mania: GERI-BD. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(10):1028‑32.

126. Houenou J, Wessa M. Troubles bipolaires et imagerie cérébrale. Ann Méd-Psychol - Vol 173 - N° 3 - P 244-248. 2015;

127. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. janv 2013;9(1):63‑75.

128. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations. 2011.

129. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. juin 2015;11(6):718‑26.

130. Haute Autorité de Santé - Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation

131. La démence - OMS [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia

132. Pérès K. La dépendance dans la vie quotidienne comme prédicteur de démence : synthèse de résultats obtenus à partir de données françaises.

133. Thobois S, Danaila T, Scheiber C, Broussolle E. Place de l'imagerie dans les syndromes parkinsoniens. Lett Neurol. 18(1):7.

134. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. Am J Med. 2018;131(10):1161‑9.

135. Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo J-M, López-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. J Neurol Sci. 2004;226(1‑2):81‑7.

136. Gorelick PB. Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. Stroke. 2004;35(11 Suppl 1):2620‑2.

137. Fabre I, Gallarda T. Dépression vasculaire : intérêts et limites du concept. L'Encéphale. 2006;32(6):1141‑4.

138. Dufouil C, Amouyel P. Alzheimer-Epidémiologie. http://www.fondation-alzheimer.org/.

139. Ankri . Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Gerontol Soc. 2009;32 / n° 128-129(1):129‑41.

140. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 9.

141. Dubois et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. mars 2016;12(3).

142. Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. Neuron. 2014;84(3):608‑22.

143. Nygård L. Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? Acta Neurol Scand Suppl. 2003;179:42‑6.

144. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. déc 2001;49(12):1700‑7.

145. Waldemar G., Dubois B., Emre M., Georges J., McKeith I. G., Rossor M., et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol. 2007;14(1).

146. Benoit M, Staccini P, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechowski L, et al. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d' Alzheimer : résultats de l'étude REAL.FR. Rev Médecine Interne. 2003;24:319s‑24s.

147. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1999;249(6):288‑90.

148. Amieva H. Les démences: Aspects cliniques, neuropsychologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. 2017.

149. Román G, Pascual B. Contribution of neuroimaging to the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. Arch Med Res. 2012;43(8):671‑6.

150. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2016;15(7):673‑84.

151. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal dementia. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2002;180:140‑3.

152. Chauvire V, Even C, Thuile J, Rouillon F, Guelfi J-D. La démence frontotemporale : revue de la littérature. L'Encéphale. 2007;33(6):933‑40.

153. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 1994;57(4):416‑8.

154. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998;51(6):1546‑54.

155. Ber IL, Sarazin M. Génétique des dégénérescences lobaires fronto-temporales – Genetic aspects of frontotemporal lobar degenerations. Lett Neurol. 2009;13(10):9.

156. F Pasquier, F Lebert, I Lavenu, H Petit. Diagnostic clinique des démences fronto temporales. Rev Neurol (Paris). 1998;

157. Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. Neurology. 1998;50(6):1541‑5.

158. Hulette CM, Pericak-Vance MA, Roses AD, Schmechel DE, Yamaoka LH, Gaskell PC, et al. Neuropathological features of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17q21-22 (FTDP-17):Duke familiy 1684. J Neuropathol Exp Neurol. 1999;58(8):859‑66.

159. Netgen. Démences frontotemporales : mise à jour. Revue Médicale Suisse. 2017.

160. Mossevelde SV et al. Clinical Evidence of Disease Anticipation in Families Segregating a C9orf72 Repeat Expansion. JAMA Neurol. 2017;74(4):445‑52.

161. Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 1999;12(2):128‑35.

162. Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Soininen H, et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neurology. 1999;52(1):91‑100.

163. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011;134(9):2456‑77.

164. Mesulam M. Primary progressive aphasia: A dementia of the language network. Dement Neuropsychol. 2013;7(1):2‑9.

165. Hodges JR, Patterson K, Ward R, Garrard P, Bak T, Perry R, et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. Neuropsychology. 1999;13(1):31‑40.

166. Devenney E, Vucic S, Hodges JR, Kiernan MC. Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. Expert Rev Neurother. mai 2015;15(5):509‑22.

167. Vercelletto M., Lacomblez L., Renou P. Instruments de mesure et échelles d'évaluation utilisés dans la démence fronto-temporale. Rev Neurol (Paris). 2006;162(2).

168. Hy F, Medjahed S, Pariel-Madjlessi S, Belmin J. Les démences fronto-temporales, un diagnostic à bien connaître en gériatrie. Rev Gériatrie. 2001;26(8):641‑54.

169. Maladie de Parkinson - Inserm [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie

170. Bonnet A-M. Symptômes de la maladie de Parkinson, SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE. Gérontologie Société. 2001;24 / n° 97(2):129‑38.

171. Haute Autorité de Santé - Maladie de Parkinson , Guide du parcours de soins. 2016;

172. Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 1996;11(5):509‑21.

173. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2005;20 Suppl 11:S23-29.

174. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. J Neurol. 1 nov 1996;244(1):2‑8.

175. Rongve A, Aarsland D. Management of Parkinson's disease dementia : practical considerations. Drugs Aging. 2006;23(10):807‑22.

176. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2006;175(12):1545‑52.

177. Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. Neurology. 2002;58(4 Suppl 1):S63-70.

178. Anguenot A, Loll P, Jean-Philippe N, Ingrand P, Gil R. Depression and Parkinson's Disease: Study of a series of 135 Parkinson's patients. Can J Neurol Sci. 2002;29:139‑46.

179. Schuurman AG, van den Akker M, Ensinck KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. Neurology. 2002;58(10):1501‑4.

180. Edwards E, Kitt C, Oliver E, Finkelstein J, Wagster M, McDonald WM. Depression and Parkinson's disease: a new look at an old problem. Depress Anxiety. 2002;16:39‑48.

181. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. Brain Res. 1983;275(2):321‑8.

182. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003;16(3):178‑83.

183. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Ross RW. Depression in older adults. J Psychiatr Pract. 2001;7(6):441‑6.

184. Veazey C, Aki SOE, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005;17(3):310‑23.

185. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. Adv Neurol. 2005;96:42‑55.

186. Bayard S, Cock VCD, Dauvillers Y. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. 2011;(2):227–235.

187. Bogaerts V, Engelborghs S, Kumar-Singh S, Goossens D, Pickut B, van der Zee J, et al. A novel locus for dementia with Lewy bodies: a clinically and genetically heterogeneous disorder. Brain J Neurol. 2007;130(Pt 9):2277‑91.

188. Lebert F, Rhun EL. Prise en charge thérapeutique de la démence à corps de Lewy. Rev Neurol (Paris). 2008;

189. McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2002;180:144‑7.

190. Damon-Perrière N, Tison F, Meissner WG. L'atrophie multisystématisée. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2010;8(3):179‑91.

191. Levy R. la paralysie supra nucléaire progressive en 2010 et après. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. 2011;9(2):191‑201.

192. Felician O, Koric L, Rochefort N. La dégénérescence corticobasale: aspects cliniques et neuropsychologiques. Psychol Neuropsychiatr Viellissement. 2009;(2):91–100.

193. Cartalat-Carel S, Leston N, Ducray F, Rogemond V, Honnorat J. Les encéphalites limbiques. Un syndrome mal connu et sous diagnostiqué. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2008;6(3):209‑18.

194. Camicioli R. Distinguer les différents types de démence. Rev Can Mal Alzheimer Autres Démences.

195. Borg C, Dorey J-M, Henry L, Thomas-Antério C, Girtanner C, Krolak-Salmon P, et al. Troubles cognitifs, émotionnels et de la cognition sociale dans la maladie bipolaire vieillissante. Rev Neurol (Paris). 2009;165(10S1):81.

196. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Roy I, Swendsen J, M'Baïlara K, et al. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. Psychiatry Res. 2008;159(1‑2):1‑6.

197. Cholet J, Sauvaget A, Vanelle J-M, Hommet C, Mondon K, Mamet J-P, et al. Using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to assess cognitive impairment in older patients with schizophrenia and bipolar disorder. Bipolar Disord. 2014;16.

198. Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). Bipolar Disord. 2010;12(4):351‑63.

199. Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. Bipolar Disord. 2018;20(3):184‑94.

200. Kurtz MM, Gerraty RT. A Meta-analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness: Profile and Effects of Clinical State. Neuropsychology. 2009;23(5):551‑62.

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

202. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. J Clin Psychiatry. 2008;69(7):1122‑30.

203. Besnier N. Le trouble bipolaire : pathologie des cognitions et des émotions. Inf Psychiatr. 2008;Volume 84(2):129‑35.

204. Clark L, Kempton MJ, Scarnà A, Grasby PM, Goodwin GM. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. Biol Psychiatry. 2005;57(2):183‑7.

205. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2011;123(3):190‑205.

206. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2006;93(1‑3):105‑15.

207. Nieto RG, Castellanos FX. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. J Clin Child Adolesc Psychol. 2011;40(2):266‑80.

208. Elshahawi HH, Essawi H, Rabie MA, Mansour M, Beshry ZA, Mansour AN. Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. J Affect Disord. 2011;130(1‑2):180‑91.

209. Oksayan S-A. Altération de la fluence verbale et de la flexibilité mentale chez des patients dépressifs unipolaires et bipolaires. Médecine Hum Pathol. 2014;139.

210. Delaloye C, Moy G, Baudois S, de Bilbao F, Remund CD, Hofer F, et al. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. Bipolar Disord. 2009;11(7):735‑43.

211. Daban C, Mathieu F, Raust A, Cochet B, Scott J, Etain B, et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? J Affect Disord. 2012;139(1):98‑101.

212. Gough B, McFadden M, McDonald M. Critical Social Psychology: An Introduction. Macmillan International Higher Education; 2013.

213. Etchepare A, Merceron K, Amieva H, Cady F, Roux S, Prouteau A. Évaluer la cognition sociale chez l'adulte : validation préliminaire du Protocole d'évaluation de la cognition sociale de Bordeaux (PECS-B). Rev Neuropsychol. 2014;Volume 6(2):138‑49.

214. Getz GE, Shear PK, Strakowski SM. Facial affect recognition deficits in bipolar disorder. J Int Neuropsychol Soc JINS. 2003;9(4):623‑32.

215. Kerr N, Dunbar RIM, Bentall RP. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. J Affect Disord. 2003;73(3):253‑9.

216. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. Acta Psychiatr Scand. 2012;125(4):266‑80.

217. Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2005;112(2):110‑6.

218. Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. Psychiatry Res. 2011;189(3):379‑84.

219. Szmulewicz AG, Lomastro MJ, Valerio MP, Igoa A, Martino DJ. Social cognition in first episode bipolar disorder patients. Psychiatry Res. 2019;272:551‑4.

220. Seidel E-M, Habel U, Finkelmeyer A, Hasmann A, Dobmeier M, Derntl B. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. J Psychiatr Res. 2012;46(3):382‑8.

221. Roux P, Raust A, Cannavo AS, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, et al. Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. Bipolar Disord. 2017;19(2):146‑53.

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

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

224. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ. Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2002;181:387‑92.

225. Negash A, Kebede D, Alem A, Melaku Z, Deyessa N, Shibire T, et al. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. J Affect Disord. 2004;80(2‑3):221‑30.

226. Bora E, Akgül Ö, Ceylan D, Özerdem A. Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2018;28(11):1185‑93.

227. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(9).

228. Jeanningros R, Kaladjian A. Neuroanatomie structurale cérébrale des troubles bipolaires. Inf Psychiatr. 2007;Volume 83(2):107‑16.

229. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34(4):533‑54.

230. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Bipolar Disord. 2009;11(8):807‑14.

231. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. Biol Psychiatry. 2000;48(2):147‑62.

232. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. J Psychiatr Res. 2003;37(4):287‑95.

233. Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, et al. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(2):133‑41.

234. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2007;62(8):894‑900.

235. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(12):1201‑8.

236. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2002;52(2):93‑100.

237. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. Biol Psychiatry. 2004;55(6):648‑51.

238. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Res. 2010;117(1):1‑12.

239. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2010;67(11):1097‑105.

240. Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M, Chanraud S, Perrin M, et al. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. Mol Psychiatry. 2007;12(11):1001‑10.

241. Sarrazin S, Poupon C, Linke J, Wessa M, Phillips M, Delavest M, et al. A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar I disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity. JAMA Psychiatry. 2014;71(4):388‑96.

242. Vederine F-E, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(8):1820‑6.

243. CARDE S. Marqueurs du trouble bipolaire en IRM anatomique et fonctionnelle. 2012.

244. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, Sharan P. A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. World J Biol Psychiatry. 2010;11(2‑2):334‑43.

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

246. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. Bipolar Disord. 2006;8(2):103‑16.

247. Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: literature review and findings in manic patients. J Affect Disord. mai 2006;92(1):125‑31.

248. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, et al. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2004;161(4):736‑8.

249. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of Bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2017;25(4):357‑62.

250. Yang F, Barbosa IG, Vieira EL, Bauer ME, Rocha NP, Teixeira AL. Further Evidence of Accelerated Aging in Bipolar Disorder: Focus on GDF-15. Transl Neurosci. 2018;9:17‑21.

251. Powell TR, Dima D, Frangou S, Breen G. Telomere Length and Bipolar Disorder. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2018;43(2):445‑53.

252. Powell TR, De Jong S, Breen G, Lewis CM, Dima D. Telomere length as a predictor of emotional processing in the brain. Hum Brain Mapp. 2019;40(6):1750‑9.

253. K Manji H, Lenox R. Manji, H.K. & Lenox, R.H. Signaling: Cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. Biol. Psych. 48, 518–530. Biol Psychiatry. 2000;48:518‑30.

254. Akcan U, Karabulut S, İsmail Küçükali C, Çakır S, Tüzün E. Bipolar disorder patients display reduced serum complement levels and elevated peripheral blood complement expression levels. Acta Neuropsychiatr. 2018;30(2):70‑8.

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

256. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(12):1662‑6.

257. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. Bipolar Disord. 2012;14(2):198‑205.

258. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. J Affect Disord. 2016;205:165‑81.

259. Cao B, Passos IC, Mwangi B, Amaral-Silva H, Tannous J, Wu M-J, et al. Hippocampal subfield volumes in mood disorders. Mol Psychiatry. 2017;22(9):1352‑8.

260. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Færden A, et al. Neurocognitive Dysfunction in Bipolar and Schizophrenia Spectrum Disorders Depends on History of Psychosis Rather Than Diagnostic Group. Schizophr Bull. 2011;37(1):73‑83.

261. Young RC, Shulman KI. Bipolar Disorders in Late Life: Early Days, Gradual Progress. Am J Geriatr Psychiatry. 2009;17(12):1001‑3.

262. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22(8):733‑7.

263. Dias VV, Balanzá-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. Acta Psychiatr Scand. 2012;126(5):315‑31.

264. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2009;70(11):1588‑97.

265. Communiqué ANSM. Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2011.

266. Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen P-A, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2016;47(3‑4):181‑91.

267. Becker E, Rios CLO, Lahmann C, Rücker G, Bauer J, Boeker M. Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. Br J Psychiatry. 2018;213(5):654‑60.

268. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, Beiser AS, Satizabal CL, Aparicio HJ, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. Neurology. 2017;89(12):1244‑50.

269. Chang Y-H, Chen S-L, Lee S-Y, Hsu Y-W, Wu JY-W, Chen S-H, et al. Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1 juin 2012;37(2):211‑6.

270. Santos CO, Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. Mania and stroke: a systematic review. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2011;32(1):11‑21.

271. Cadet L, Thomas-Anterion C, Fillia N. Troubles cognitifs et maladie bipolaire vieillissante. Année Gérontol. 2005;(19):90‑102.

272. Lebert, Lys, Haëm, Pasquier. Syndrome démentiel dans les suites d'une bipolarité. L'Encephale. 2008;(34):606‑10.

273. Jaulin P. Troubles bipolaires du sujet âgé : pièges diagnostiques à éviter.

274. Ng B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? J Affect Disord. 2008;107(1‑3):307‑15.

275. Garcia C, J Sander H. Pseudohysterical behavior patterns in endogenous depressions (Pseudohysterische Verhaltensweisen bei endogenen Depressionen). Nervenarzt. 1983;54:354‑62.

276. Masouy A, Chopard G, Vandel P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, et al. Bipolar disorder and dementia: where is the link? Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc. 2011;11(1):60‑7.

277. Dols A, Krudop W, Möller C, Shulman K, Sajatovic M, Pijnenburg YA. Late life bipolar disorder evolving into frontotemporal dementia mimic. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:2207‑12.

278. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2009;194(4):298‑305.

279. Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in Frontotemporal Dementia: Identifying a Benign Behavioral Variant by Magnetic Resonance Imaging. Arch Neurol. 2006;63(11):1627‑31.

280. Devenney EM, Ahmed RM, Halliday G, Piguet O, Kiernan MC, Hodges JR. Psychiatric disorders in C9orf72 kindreds: Study of 1,414 family members. Neurology. 2018;91(16):e1498‑507.

281. Huang M.H., Cheng C-M, Hsu J-W, Huang K-L. Bipolar disorder and risk of Parkinson disease : a nationalwide longitudinale study. Neurology. 2019;

282. Hampel H, Lista S, Mango D, Nisticò R, Perry G, Avila J, et al. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: The Systems Pharmacology Perspective. J Alzheimers Dis JAD. 2019;69(3):615‑29.

283. Thomas-Anterion C, Cadet L, Barbeau E, Lebrun-Givois C, Dorey J-M. L'apport du test de mémoire de reconnaissance visuelle DMS-48 dans la maladie bipolaire vieillissante. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2008;

284. Duclos H. La variante frontale de la maladie d'Alzheimer Frontal variant of Alzheimer's disease. Rev Neuropsychol Neurosci Cogn Clin. 2017;19.

285. Detoudeville T. L'errance diagnostique dans les maladies rares. 2018.

286. Almeida OP. Bipolar disorder with late onset: an organic variety of mood disorder? Braz J Psychiatry. 2004;26:27‑30.

287. Shulman KI, Herrmann N. Bipolar disorder in old age. Can Fam Physician. mai 1999;45:1229‑37.

288. Akiskal H., Pinto O., Lara DR. « Bipolarity » in the Setting of Dementia: Bipolar Type VI? Medscape Fam Care Available Httpwwwmedscapecomviewarticle495795 Accessed July 2010.

289. Glasser M, Rabins P. Mania in the elderly. Age Ageing. 1984;13(4):210‑3.

290. Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. Arch Gen Psychiatry. 1978;35(11):1333‑9.

291. Sami M, Khan H, Nilforooshan R. Late onset mania as an organic syndrome: A review of case reports in the literature. J Affect Disord. 2015;188:226‑31.

292. Forlenza OV, De-Paula VJR, Diniz BSO. Neuroprotective Effects of Lithium: Implications for the Treatment of Alzheimer's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. ACS Chem Neurosci. 2014;5(6):443‑50.

293. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2007;190:359‑60.

294. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(11):1331‑5.

295. Morlet É, Hozer F, Costemale-Lacoste J-F. Neuroprotective effects of lithium: what are the implications in humans with neurodegenerative disorders? Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2018;16(1):78‑86.

296. Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD, Leow AD, Townsend J, et al. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. Neuroreport. 2008;19(2):221‑4.

297. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW, et al. 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;70(5):699‑705.

298. Sarrazin S, Poupon C, Teillac A, Mangin J-F, Polosan M, Favre P, et al. Higher in vivo Cortical Intracellular Volume Fraction Associated with Lithium Therapy in Bipolar Disorder: A Multicenter NODDI Study. Psychother Psychosom. 2019;88(3):171‑6.

299. Zawadzki L. Aspects cognitifs des troubles de l'humeur. 2009;

300. Lopes R., Fernandes L. Bipolar Disorder: Clinical Perspectives and Implications with Cognitive Dysfunction and Dementia. Depress Resarch Treat. 2012;

301. Ott CV, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. The effect of erythropoietin on cognition in affective disorders - Associations with baseline deficits and change in subjective cognitive complaints. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(8):1264‑73.

302. Forzan Adèle. Les troubles bipolaires du sujet âgé : approches théoriques et pratiques des troubles cognitifs [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-2735

303. Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, Lund HG, Ametrano RM, Sachs G, et al. Cognitive Rehabilitation for Bipolar Disorder: An Open Trial for Employed Patients with Residual Depressive Symptoms. CNS Neurosci Ther. 2010;16(5):298‑307.

304. Demant KM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Effects of Short-Term Cognitive Remediation on Cognitive Dysfunction in Partially or Fully Remitted Individuals with Bipolar Disorder: Results of a Randomised Controlled Trial. PloS One. 2015;10(6).

305. Palmer BW, Loughran CI, Meeks TW. Cognitive impairment among older adults with late-life schizophrenia or bipolar disorder. Contin Minneap Minn. 2010;16(2 Dementia):135‑52.

306. Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, et al. Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol. 2015;35(3):245‑53.

307. Houenou J, Boisgontier J, Henrion A, d'Albis M-A, Dumaine A, Linke J, et al. A Multilevel Functional Study of a SNAP25 At-Risk Variant for Bipolar Disorder and Schizophrenia. J Neurosci. 2017;37(43):10389‐97.

308. Scott WK, Vance JM, Haines JL, Pericak-Vance MA. Linkage of Parkinsonism and Alzheimer's disease with Lewy body pathology to chromosome 12. Ann Neurol. 2002;52(4):524; author reply 524.

309. van der Lee SJ et al. A nonsynonymous mutation in PLCG2 reduces the risk of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, and increases the likelihood of longevity. Acta Neuropathol (Berl). 2019;138(2):237‐50.

310. Go RCP, Perry RT, Wiener H, Bassett SS, Blacker D, Devlin B, et al. Neuregulin-1 polymorphism in late onset Alzheimer's disease families with psychoses. Am J Med Genet. 2005;139B(1):28‐32.

311. Nawaz R, Asif H, Khan A, Ishtiaq H, Shad F, Siddiqui S. Drugs targeting SNPrs35753505 of the NRG1 gene may prevent the association of neurological disorder schizophrenia in a Pakistani population. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(9):1604‐14.

ANNEXES

Annexe n° 1 : Critères diagnostiques de l'épisode maniaque et hypomaniaque d'après la CIM-10 et le DSM-5

Critères pour l'épisode maniaque d'après la CIM-10

Cette maladie est caractérisée par une augmentation ou une irritabilité de l'humeur. Ce trouble de l'humeur est souvent associé à une dysphorie ou à une anxiété ou simplement à une humeur déprimée et un comportement agressif associé peut survenir. Dans les présentations classiques de l'épisode maniaque l'état de l'humeur est euphorique. Cet état de l'humeur est associé à une augmentation de l'énergie, résultant d'une hyperactivité (orientée vers un but et non de dysfonctionnement), fuite des idées, le désir de parler constamment et une diminution du besoin de dormir.
Les inhibitions sociales sont perdues, l'attention ne peut pas être soutenue, et il existe souvent une distractibilité marquée.
Il existe une augmentation de l'estime de soi et des idées de grandeur ou excessivement optimistes peuvent être librement exprimées.
Lorsqu'ils sont présents les comportements classiques impulsifs sont souvent diagnostiqués. Lorsqu'ils sont absents, ils ne permettent pas de statuer en faveur de la maladie.
Le patient peut s'engager dans des projets extravagants ou impossibles, réaliser des dépenses d'argent inconsidérées, devenir agressif, facétieux dans des circonstances inappropriées.
La perturbation de l'humeur persiste au moins une semaine et est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, plus ou moins complètement.
La perturbation de l'humeur doit être accompagnée par une diminution du besoin de sommeil (qui peut survenir avec soit une augmentation de l'énergie et un besoin en sommeil normal/diminué soit avec une énergie normale ou augmentée et une diminution du besoin de sommeil) et plusieurs des symptômes cités plus haut.
Particulièrement, le désir de parler constamment, l'augmentation de l'activité orientée vers un but, la fuite des idées. La dégradation du fonctionnement est importante.

critères du DSM-5 pour un épisode maniaque; les critères en italique concernent les critères nouveaux par rapport au DSM IV

A. Une période nettement délimitée d'élévation anormale de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable *ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but* durant au moins une semaine, et présente tout le long de la journée presque tous les jours (ou moins, si une hospitalisation est nécessaire).
B. Durant la période des troubles de l'humeur et de l'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) : • augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur ; • réduction du besoin de sommeil (par exemple se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil) ; • plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment ; • fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent ; • distractibilité (par exemple l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants telle qu'elle est rapportée ou observée) ; • augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice (par exemple sans objet, activité non orientée vers un but) ; • engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.
D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou à une affection médicale généralisée.
E. Les symptômes ne correspondent pas aux critères de l'épisode mixte.

Critères d'hypomanie selon la CIM-10

Seuil inférieur de la manie dans lequel il y a une présence d'une élévation légère, mais persistante, de l'humeur (depuis au moins 7 j), de l'énergie et de l'activité, associée habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité ou de l'énergie sexuelle, et une réduction du besoin de sommeil. Ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières Plusieurs des caractéristiques mentionnées ci-dessus cohérentes avec des augmentations ou des modifications de l'humeur et l'augmentation de l'activité doivent être présentes depuis au moins plusieurs jours. Si les modifications entraînent des conséquences fonctionnelles majeures : diagnostiquer une manie.

Critère d'hypomanie selon le DSM-5

A. Une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable durant au moins 4 jours consécutifs qui est clairement différente de l'humeur habituelle non déprimée B. Durant la période de trouble de l'humeur au moins 3 des symptômes suivants ont persisté (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable). Les symptômes ont été présents à un degré significatif : augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur ; réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil) ; plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent •distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants) augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice engagement excessif dans les activités agréables mais avec risque de conséquence dommageables.

Annexe n°2: Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé (CIM-10 et DSM-5)

Critères diagnostiques de la CIM 10	Critères diagnostiques du DSM-5
Symptômes principaux : Humeur dépressive/ Perte d'intérêt, absence de joie/ Elan vital réduit, fatigabilité élevée **Symptômes secondaires :** Concentration et attention diminuées/ Estime de soi et confiance en soi réduies/ Sentiment de culpabilité ou dévalorisation. / Perspectives d'avenir négatives et pessimistes / Pensées suicidaires ou actes suicidaires/ Troubles du sommeil / Appétit réduit.	**Un des 2 symptômes obligatoires :** Humeur dépressive **et/ou** Perte d'intérêt, absence de joie. + Fatigue ou perte d'énergie/ Réduction de la capacité à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions/ Sentiment d'inutilité ou de culpabilité démesurés/ Pensées de mort ou de suicide, tentative de suicide ou planification de suicide/ Perte de sommeil ou sommeil accru/ Importante perte ou prise de poids, perte ou augmentation de l'appétit / Ralentissement psychomoteur ou parfois agitation psychomotrice.
≥ 2 symptômes principaux et 2 symptômes 2aire présents au moins 2 semaines.	≥ 5 symptômes listés (incluant un symptôme obligatoire), présents pendant au moins 2 semaines.

Annexe n°3: Signes de la dépression bipolaire (d'après recommandations de la HAS-2009)

-**Apparence :** attention diminuée sur l'apparence physique, la toilette ou l'hygiène personnelle
-**Comportement** : intérêt réduit ou diminution du plaisir dans la plupart des activités. Diminution de la propension à initier une activité. Appétit réduit, amaigrissement
-**Cognition** : concentration diminuée, problèmes avec la mémoire à court terme, difficultés à prendre des décisions
-**Energie** : énergie diminuée, léthargie.
-**Humeur** : humeur déprimée, tristesse, sensation de dévalorisation, variation diurne de l'humeur. Modification psychomotrice : ralentissement (élocution, pensées, mouvements)
-**Sommeil** : sommeil perturbé, insomnie, réveils trop précoces le matin, hypersomnie, sieste dans la journée
-**Elocution** : ralentie, diminution du volume, variation réduite de la tonalité, réduite en contenu.
-**Contenu de la pensée** : diminution de l'estime de soi, idées tristes et sensation d'être sans défense. Ruminations.
-**Forme de la pensée** : pensées récurrentes de mort, idées suicidaires (avec planification et tentatives), sentiment inappropriés ou excessifs de culpabilité, de dévalorisation (possiblement délirant). Appauvrissement, ralentissement de la pensée.

Annexe n°4 : indicateurs de bipolarité selon recommandations de la HAS – 2015

-une survenue précoce de dépression avant 25 ans
-des antécédents d'épisodes dépressifs et multiples (3 ou plus)
-des antécédents familiaux connus de trouble bipolaire
-un épisode dépressif avec ou sans caractéristiques psychotiques, survenantdans le post-partum
-des caractéristiques atypiques de l'épisode dépressif telles qu'une hyperphagie, une hypersomnie
-des caractéristiques psychotiques congruentes avec l'humeur
-une réponse atypique à un traitement antidépresseur (non-réponse ; aggravation des symptômes ; apparition d'une agitation ; apparition de notion d'hypomanie même brève)
-un épisode de manie ou un virage maniaque sous traitement par antidépresseur suffisent pour poser le diagnostic
-certaines particularité : agitation, hyperréactivité émotionnelle,irritabilité, avec des débuts et des fins abrupts, sans facteur déclenchant identifié
-une suicidalité (passage répété à l'acte suicidaire par des moyens violents)
-des passages à l'acte délictueux, des conduites sexuelles à risque.

Annexe n°5 : différents troubles bipolaires :

Critères du trouble bipolaire de type 1

A. Les critères d'au moins un épisode de manie doivent être rencontrés.
B. La survenue d'épisode(s) de manie et de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique.

Critères du bipolaire de type 2

A. Les critères d'au moins 1 épisode d'hypomanie ET d'au moins 1 épisode dépressif majeur, actuels ou passés sont rencontrés
B. Il n'y a jamais eu d'épisode de manie.
C. La survenue des épisode(s) d'hypomanie et de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie/trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et psychotique.
D. Les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causée par la fréquente alternance entre périodes de dépression et d'hypomanie provoquent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement dans les domaines sociaux ou professionnels ou d'autres domaines importants.

Trouble cyclothymique : peut s'appliquer lorsque, pendant 2 ans, des périodes hypomaniaques et dépressives sont vécues la moitié du temps, sans jamais que les critères d'un épisode de manie, d'hypomanie, ou de dépression majeure soient remplis.

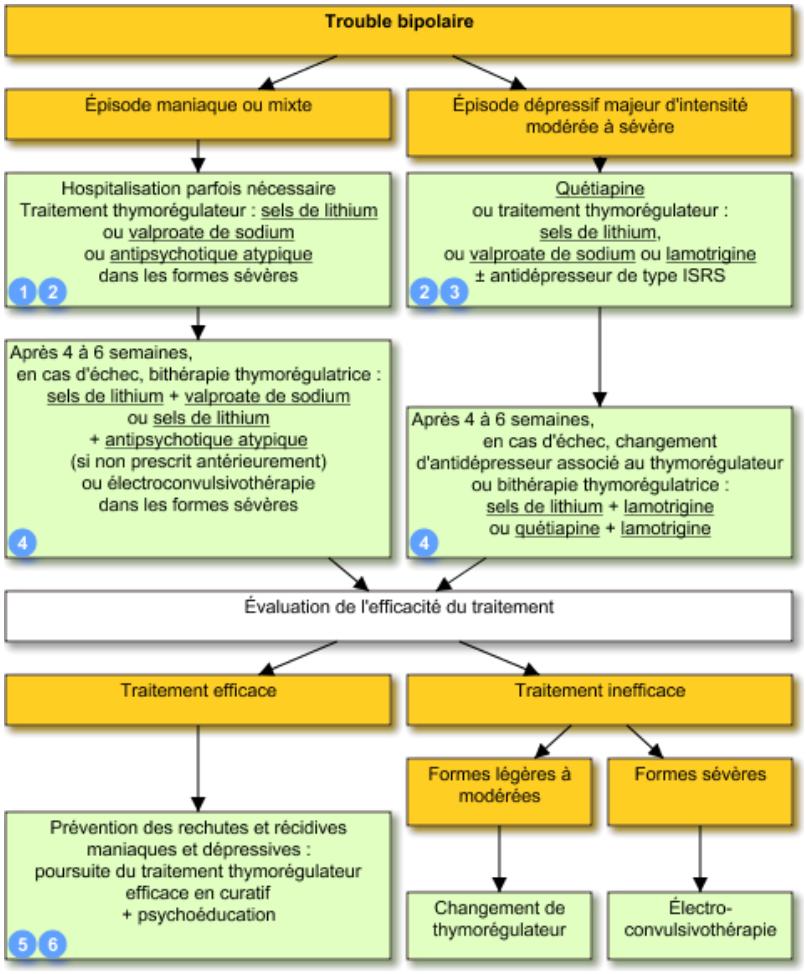
Annexe n°6 : Troubles bipolaires chez l'adulte : recommandations de prise en charge HAS (2017)

Traitement des troubles bipolaires **Le traitement des troubles bipolaires ne doit pas être inférieur à 2 ans**	
Antipsychotiques - normothymiques (lithium)	Selon indications parmi lesquelles : - Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque - Prévention des rechutes ou des récidives des troubles bipolaires
- Antipsychotiques de 2me génération	- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères - Traitement des épisodes dépressifs (quétiapine) - Prévention des récidives des troubles bipolaires chez les patients ayant déjà répondu au traitement lors d'un épisode aigu (sauf quetiapine)
- Antipsychotiques de 1re génération : benzamides, butyrophénones, phénothiazines, thioxanthènes, diazépines oxazépines	- États psychotiques aigus. États psychotiques chroniques (délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des épisodes psychotiques aigus et chroniques (délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)
Antiépileptiques : Ils sont prescrits selon indications suivantes :	
- Lamotrigine	- Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs
- Divalproate de sodium, valpromide	- Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte - contre-indiqués chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace [2]. - ne peuvent être prescrites chez une femme en âge de procréer que si les 3 conditions suivantes sont réunies : o les alternatives médicamenteuses existantes sont inefficaces ou non tolérées o le test de grossesse plasmatique est négatif o la femme utilise une contraception efficace - prescription initiale réservée aux psychiatres, renouvellement par tout médecin dans la limite de 1 an ; - recueil d'un accord de soins[2] après information complète de la patiente sur les risques associés à l'utilisation de ces spécialités pendant la grossesse
- Carbamazépine	- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque - Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium - Non recommandé en cas de grossesse
- Antidépresseurs	AMM pour les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Psychothérapie	La psychothérapie ne se substitue pas au traitement médicamenteux du trouble bipolaire. Lorsqu'elle est prescrite, le traitement médicamenteux doit être poursuivi. (Acte dont le remboursement est prévu par la législation sous certaines conditions liées au praticien ou au lieu de réalisation : prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières, du secteur ou d'un réseau).
Éducation thérapeutique	**L'éducation thérapeutique** s'inscrit dans le parcours du patient. Les professionnels de santé en évaluent le besoin avec le patient. Elle n'est pas opposable au malade, et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à sa maladie (Art. L. 1161-1 du Code de la santé publique[5]). **Prise en charge financière possible dans le cadre des programmes autorisés par les Agences régionales de santé (ARS)**

Traitement des complications de la maladie	
Anxiolytiques	Selon présentation clinique La durée maximale de prescription des benzodiazépines est de 12 semaines, sevrage progressif inclus
Hypnotiques et sédatifs	Selon présentation clinique La durée maximale de prescription des benzodiazépines est de 12 semaines, sevrage progressif inclus

Annexe n°7 : prise en charge du trouble bipolaire chez l'adulte (VIDAL-HAS)



Références en bleu : 1 à 6 :

1. ***Hospitalisation :*** *s'avère parfois nécessaire. La manie est une urgence, nécessite une hospitalisation*

2. ***Traitement thymorégulateur (ou régulateur de l'humeur)***
   -Thymorégulateurs de 1ère intention : sels de lithium, valproate de sodium, et certains antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone).
   -Traitements de 2e intention : associations lithium ou valproate de sodium + antipsychotiques atypiques.
   Formes sévères : ECT à discuter.

3. ***Traitement de l'épisode dépressif :*** Le seul médicament ayant une AMM dans le cadre de la dépression bipolaire est la quétiapine.
   La prescription d'un antidépresseur en monothérapie est contre-indiquée du fait du risque de virage maniaque et du risque d'augmentation du risque suicidaire lors des états mixtes. Elle se discute en 2e intention dans les dépressions bipolaires (à l'exclusion des épisodes mixtes), en association systématique avec un thymorégulateur en proscrivant les tricycliques (risque augmenté de virage maniaque par rapport aux sérotoninergiques). Le rapport bénéfice-risque des antidépresseurs dans la dépression bipolaire est remis en cause.

4. ***Bithérapies thymorégulatrices*** Le plus souvent lithium + anticonvulsivant (valproate de sodium dans les formes à polarité maniaque, lamotrigine dans les formes à polarité dépressive), ou lithium (ou anticonvulsivant) + antipsychotique atypique (quétiapine lors d'une dépression bipolaire ou d'une manie, olanzapine, rispéridone ou aripiprazole lors d'un épisode maniaque ou mixte).

5. ***Durée du traitement :*** Le traitement est en principe prescrit à vie.

6. ***Psychoéducation :*** repose sur des groupes d'apprentissages dédiés au patient et à sa famille (reconnaissance des symptômes annonciateurs des épisodes, règles hygiénodiététiques, optimisation de l'observance).

Cas particuliers

Trouble bipolaire de type I à polarité dépressive dominante : La quétiapine a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des dépressions bipolaires et de leurs récurrences. La lamotrigine est utile dans la prévention des épisodes dépressifs dans le trouble bipolaire de type I et à polarité dépressive.

Épisode maniaque avec agitation : Certains patients peuvent présenter, au cours d'un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, une agitation et/ou des troubles du comportement. Le traitement associe une approche relationnelle et, le plus souvent, l'administration d'AP2G : aripiprazole, olanzapine. La loxapine peut être administrée par inhalation pour le contrôle rapide de l'agitation (uniquement en milieu hospitalier car un bronchospasme est possible). La contention est parfois nécessaire, mais doit toujours être brève, surveillée (toutes les heures : tension artérielle, pouls, conscience) et justifiée par un risque auto ou hétéro-agressif avéré. Après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë, le traitement régulier de la maladie doit être immédiatement instauré. Par la suite, l'électroconvulsivothérapie constitue la thérapeutique de référence des manies sévères agitées anciennement nommées « manies furieuses ».

Trouble bipolaire à cycles rapides : Il est défini par la survenue d'au moins 4 épisodes maniaques et/ou dépressifs par an. Dans cette situation particulière, le traitement thymorégulateur est moins souvent efficace et les bithérapies (valproate de sodium ou lithium + antipsychotiques atypiques) sont souvent utilisées.

Annexe n°8 : Prise en charge de la dépression chez le sujet âgé

Il faut prendre en charge la dépression chez le sujet âgé, et ne pas la banaliser.

Traitement antidépresseur

Limites : Sous diagnostic de la dépression chez le sujet âgé ; traitements inadaptés, sous dosages, non prescription… Observance moins bonne chez les sujets âgés.

Règles : Monothérapie, débuter à ½ dose, pour une meilleure tolérance, Augmentation progressive, par palier, jusqu'à dose efficace (identique à celles chez l'adulte). Délais pour juger de l'efficacité : 6 à 12 semaines (en monothérapie). Surveillance renforcée des effets indésirables

- Si inefficace ou effets indésirables : switch. Associations d'antidépresseurs après 2 traitements bien conduits en monothérapie
- Durée de traitement prolongée (il faudrait poursuivre pendant au moins 1 an après la régression des symptômes).

- **ISRS en 1ere intention** (seroplex, deroxat..) attention au prozac car risque de rebond d'anxiété.

Ne pas associer ISRS avec : tramadol : équivalent sérotoninergique : risque de syndrome sérotoninergique / atarax ou tercian : risque cardiaque (torsade de pointe) Attention aux hyponatrémies sous ISRS (par SIADH). Possible syndromes parkinsoniens sous ISRS => switch ISRNA

- **ISRNA 2nde intention** : vigilance :

* Effexor : attention au risque de rebond d'anxiété, irritabilité
* Cymbalta : difficilement toléré à 60 mg chez PA et peu efficace seul à 30 mg

- **Miansérine et Mirtazapine** : plutôt bien tolérés, efficacité variable, anxiolytiques et favorisent l'endormissement. Attention risque d'hypotension orthostatique
- Attentions aux Tricycliques (laroxyl, anafranil…) car effets anticholinergique (risque de confusion)
- Valdoxan : hépatotoxique , éviter chez le sujet âgé.
-Sismothérapie : urgence / résistance
-rTMS possible chez le sujet âgé

- +/- anxiolytiques, hypnotiques +/- antipsychotique de seconde génération, à faible dose, durée limitée, si dépression délirante (à discuter au cas par cas, rapport Bénéfice/risque)
- Psychothérapies : TCC, autres …
- Activités thérapeutiques, yoga, gym douce; resocialisation…réévaluation de l'environnement et de l'autonomie

Annexe n°9 : Syndrome confusionnel aigu (HAS 2009)

Diagnostic positif (Critères diagnostiques du DSM-5)	**Principaux facteurs prédisposant**
A. Diminution de la capacité à maintenir l'attention envers des stimulations externes et à s'intéresser de façon appropriée à de nouvelles stimulations externes. B. Désorganisation de la pensée, se traduisant par des propos décousus, inappropriés ou incohérents. C. Au moins 2 des manifestations suivantes : 1. Obnubilation de la conscience ; 2. Anomalie de la perception : erreurs d'interprétation, illusions ou hallucinations ; 3. Perturbation du rythme veille-sommeil ; 4. Augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice ; 5. Désorientation temporo-spatiale, non-reconnaissance des personnes de l'entourage 6. Troubles mnésiques. D. Evolution de cette symptomatologie sur une courte période (de quelques heures à quelques jours), et tendance à des fluctuations tout au long de la journée. ➔Survenue brutale (en règle générale il apparaît en 24 à 48h)	- Démence avérée ou troubles cognitifs chroniques sous-jacents - Immobilisation, aggravée par une contention physique - Déficit sensoriel (visuel ou auditif) - Comorbidités multiples - Dénutrition - Polymédication - Antécédents de confusion, notamment postopératoire - Troubles de l'humeur, en particulier états dépressifs
Principaux diagnostics différentiels du syndrome confusionnel aigu :	**Principaux facteurs déclenchants:**
- Démence - Trouble de l'humeur avec éléments délirants - Trouble psychotique aigu transitoire - Etat d'agitation réactionnel à un stress aigu	1) Infectieux pneumonie, infection urinaire, méningite, encéphalite, autre infection 2) Iatrogénie : effets indésirables médicamenteux, sevrage des benzodiazépines ou d'autres psychotropes ou opiacés. 3) Cardiovasculaires : syndrome coronaire aigu, trouble du rythme ou de la conduction - embolie pulmonaire - état de choc 4) Neurologiques (non infectieuses) : AVC, hématome sous-dural - hémorragie méningée, épilepsie (état per ou postcritique), traumatisme crânien, encéphalopathie carentielle 5) Métaboliques, endocriniens, hypoglycémie ; hyponatrémie, hypernatrémie, déshydratation, hypercalcémie, hypoxie (anémie, insuffisance respiratoire ou cardiaque) ; insuffisance rénale aiguë 6) Psychiatriques, psychologiques : dépression, deuil, stress psychologique. 7) Généraux : intervention chirurgicale et anesthésie générale, douleurs aiguës, rétention aiguë d'urine, état subocclusif sur fécalome, fièvre isolée, traumatismes ostéoarticulaires ou des parties molles, facteurs environnementaux dont la contention physique, privation sensorielle aiguë et/ou de sommeil. 8) Toxiques : intoxication ou sevrage alcoolique ; intoxication au monoxyde de carbone

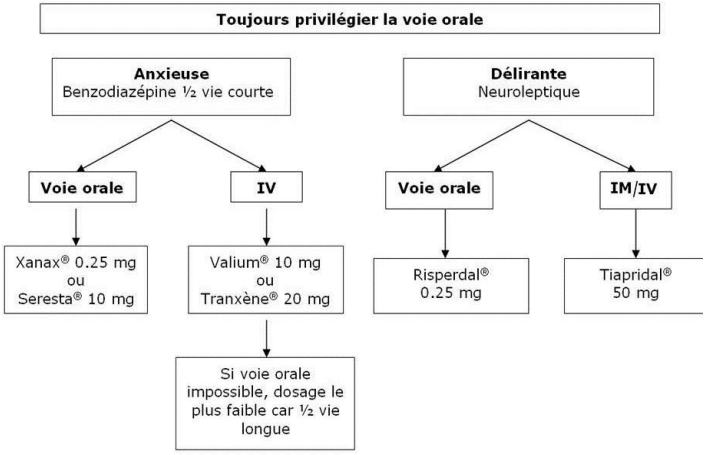
Bilan initial à réaliser en urgence en cas de confusion aiguë	**Examens complémentaires sur indication**
1) Interrogatoire détaillé (avec la famille, l'entourage, les soignants) - Antécédents / Traitements (recherche d'une cause iatrogène - dont psychotropes) - Circonstances d'apparition des troubles. - Evaluation au minimum des capacités d'orientation, d'attention et de mémorisation du patient, de l'état cognitif préexistant et de l'autonomie du patient. MMSE dès que l'état le permet (score de référence) ; le renouveler. **2) Examen clinique :** Examen complet, rechercher plus spécifiquement chez la personne âgée : globe vésical, fécalome, cause de douleur. **3) Bilan de première intention en urgence :** - Ionogramme sanguin, urée, protides totaux, créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine , Calcémie, Glycémie capillaire , Hémogramme, CRP - Bandelette urinaire (leucocytes, nitrites), Saturation O2 , ECG.	- **Indication de la tomodensitométrie cérébrale (TDM c):** ne doit pas être pratiquée de façon systématique est recommandée en 1ère intention en cas de : • Signes de localisation neurologique • Suspicion d'hémorragie méningée • Traumatisme crânien même mineur. Si l'ensemble du bilan de 1ère intention est négatif : TDM c peut être indiquée en 2nde intention (recherche d'un AVC, un hématome sous-dural …) - **Indication de l'électroencéphalogramme (EEG) :** est recommandé pour rechercher une comitialité (état de mal épileptique non convulsif, crise partielle complexe) - **Indication de la PL avec examen du Liquide Céphalo Rachidien (LCR) :** en cas de signes d'appel (fièvre sans cause infectieuse mise en évidence et/ou associée à des signes méningés).

Prise en charge du syndrome confusionnel

Prise en charge étiologique : Traitement du ou des facteurs déclenchant. En l'absence de cause nécessitant une prise en charge spécifique dans un service adapté (neurologie, réanimation, psychiatrie, etc.), il est recommandé que le patient bénéficie le plus vite possible d'un avis gériatrique et d'une orientation en service de gériatrie ou en court séjour gériatrique.

Mesures générales : Débuter par des mesures non médicamenteuses, prise en charge relationnelle individuelle pour désamorcer l'agitation du patient et diminuer son angoisse.
• Accueil de la personne âgée dans un lieu approprié (pièce individuelle avec fenêtre, endroit calme), adapter l'environnement pour éviter les fugues …
• Attitude du personnel soignant favorisant l'apaisement (se présenter, se mettre face à la personne âgée, établir et maintenir un contact visuel, la nommer…), Eviter la multiplication des intervenants de soins. Attention aux messages non verbaux (mimiques, gestes, etc.)
• Maintien des objets personnels (ne pas retirer systématiquement tous les objets personnels), des appareils auditifs et visuels (éviter l'isolement sensoriel…)
• Alitement non systématique, favoriser si possible la mobilité physique, évaluer le rapport bénéfice risque des gestes invasifs (voie veineuse, sonde vésicale…)
➔**Non-recours à une contention physique en première intention**. La contention physique risque d'aggraver la confusion (syndrome d'immobilisation, escarres, déshydratation, rétention urinaire, fécalome, majoration de l'agitation motrice, chute, étranglement…) . Poser la question du bénéfice attendu de la contention. Elle doit rester exceptionnelles et se limiter aux situations d'urgence médicale, après avoir tenté toutes les solutions alternatives et pour permettre les investigations et les traitements nécessaires. Elle doit être réévaluée au bout de quelques heures.

Prises en charge médicamenteuses du syndrome confusionnel
Quand ? : En cas de confusion et **si la prise en charge non médicamenteuse s'avère insuffisante**, en complément de ces mesures non médicamenteuses, un traitement pharmacologique de courte durée (24 à 48 heures) peut être indiqué. Il doit être institué après une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque, et devra être notifié dans le dossier médical.
Peut se justifier dans les circonstances suivantes : risque pour le patient ou pour autrui, anxiété sévère, troubles empêchant le traitement ou les examens indispensables.
Modalités de prescription : Voie orale à privilégier absolument (les voies IM ou IV doivent rester des exceptions) / Posologie adaptée à la sévérité des troubles et au terrain (faibles doses à priviliéger) / Durée de prescription doit être la plus courte possible / Nécessité d'une surveillance rapprochée (efficacité, tolérance)/ Ajustement régulier.
Quelles molécules : neuroleptiques : AMM dans l'agitation : rispéridone et tiapridal. Benzodiazépine : privilégier molécules à demi vie courte. Dans tous les cas :



Annexe n°10: Pharmacocinétique, pharmacodynamie, implication des comorbidités et de la polymédication chez les sujets âgés

- **Pharmacocinétique :** Modifications après 65 ans du devenir des médicaments dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisation, élimination). Les variations des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament nécessitent un ajustement de posologie afin d'éviter des phénomènes de toxicité ou à l'inverse l'inefficacité thérapeutique. Les posologies doivent être ajustées et souvent réduites chez le sujet âgé au moins à l'introduction des traitements du fait d'une diminution de nombreuses fonctions organiques.

-Pharmacodynamie : Action d'un médicament sur l'organisme (c'est-à-dire l'intensité et la durée de son action au niveau d'un tissu ou d'un récepteur). Chez le sujet âgé, il existe une altération des contrôles (système végétatif) : le tonus postural, adaptation à l'orthostatisme et contrôle de la température corporelle altérés. Vieillissement cognitif : augmente le risque de confusion.

-Comorbidités et polymédication : augmentent avec l'âge, et entraînent des modifications de la pharmacocinétique (vieillissement de certains organes), et des co-prescriptions plus fréquentes. Polymédication : > 3 médicaments pris de manière concomitante. Conséquences : augmentation des risques d'échecs thérapeutiques, d'événements indésirables, d'interactions médicamenteuses (pharmacocinétique et pharmacodynamie) ; diminution de la qualité de l'observance, modification des récepteurs aux médicaments en quantité et en qualité. Optimiser les prescriptions : évaluer le rapport bénéfice-risque, surveiller la tolérance, réévaluer/réactualiser régulièrement les prescriptions au long cours.

Annexe n°11 : usage des benzodiazépines chez le sujet âgé (à partir des recommandations de la HAS de 2008)

	Indications	**Durée**
Molécules ayant une indication dans les troubles du sommeil	Troubles du sommeil sévères, type insomnie occasionnelle ou insomnie transitoire.	Quelques jours à 4 semaines (période de réduction incluse). Ex : insomnie occasionnelle : 2-5 jours. Insomnie transitoire : 2-3 semaines
Molécules ayant une indication dans l'anxiété	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères ou invalidantes	Durée globale de traitement : 8 à 12 semaines (réduction de posologie incluse) pour la majorité des patients.
	Prévention Délirium Tremens et autres manifestations du sevrage alcoolique.	Durée bref : 8-10 jours.

Molécules à privilégier chez le sujet âgé :

Classe des anxiolytiques : action sur l'anxiété :

DCI/Nom commercial	Demi-vie (heures)	Spécificités chez les personnes âgées
Clotiazépam VERATRAN®	4	↘ métabolisme hépatique et clairance totale. ↗ des concentrations à l'équilibre et des ½ vies. ↘ posologies.
Oxazépam SERESTA®	8	Paramètre pharmacocinétiques non modifiés
Alprazolam XANAX®	10-20	↘ métabolisme hépatique et clairance totale. ↗ des concentrations à l'équilibre et des ½ vies. ↘ posologies.
Lorazépam TEMESTA®	10 à 20h	Paramètres pharmacocinétiques non modifiés.

Classe des hypnotiques : action sur les troubles du sommeil

DCI/Nom commercial	Demi-vie (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Dose recommandée (mg)
Zolpidem STILNOX®	2,5	non	5
Zopiclone IMOVANE®	5	non	3,75
Témazépam NORMISON®	5 à 8	non	7,5-15
Loprazolam HAVLANE®	8	non	0 ,5
Lormétazépam NOCTAMIDE®	10	non	0,5-1
Estazolam NUCTALON®	17	non	2

Annexe n°12 : structures limbiques et para-limbiques, fonctions :

Amygdale	Fonction principale : circuit de la peur. Influence le système endocrinien en fonction des états émotionnels Mémoire émotionnelle, apprentissage, décodage des émotions, gestion des émotions (réaction de peur et d'anxiété).
Hippocampe	Fonction principale : rôle clé dans le circuit de la mémoire. Mémoire épisodique : l'hippocampe est responsable de la consolidation des souvenirs (stockage) A aussi un rôle dans la mémoire spatiale , la proprioception, l'apprentissage, l'attention. Rôle dans le circuit de la peur, et dans le circuit de la récompense. *Le gyrus parahippocampique est situé sur la face interne de l'hémisphère, en dessous de l'hippocampe.*
Hypothalamus	Fonction principale : homéostasie : maintien de l'équilibre physiologique, contrôle le système endocrinien. Coordination système nerveux et système endocrinien, régulation hormonale par contrôle sur l'hypophyse. (régulation endocrinienne, régulation de l'équilibre hydrique et thermique, de l'apport alimentaire avec action sur faim, soif, satiété, régulation de la fréquence cardiaque/respiratoire, sur la pression artérielle, sur les réactions émotionnelles et sur le sommeil).
Fornix	Rôle important dans la mémoire. Unit de chaque côté l'hippocampe aux corps mamillaires
Corps mamillaires	Font partie de l'hypophyse, terminaison antérieure du fornix. jouent un rôle très important dans la mémoire.
Thalamus	Fonction principale : centralise les informations sensorielles (sauf les informations olfactives, puis les transmet au cortex pré-frontal. : structure relais entre régions cérébrales corticales et sous-corticales et impliquée dans la coordination de processus cognitifs et moteur ; en lien direct avec différentes régions du système limbique. Circuit de la peur. Action dans la mémoire procédurale, sensibilité, motricité.
Insula	Située au fond du sillon latéral, Rattaché au système limbique, conscience de soi, contrôle moteur, émotion sociales… interviendrait dans le dégoût, la dépendance, la conscience…
Gyrus cingulaire	Entoure le corps calleux. Joue un rôle dans le circuit de la mémoire cortex cingulaire en 2 parties ou 4 parties selon les auteurs.
Cortex pré-frontal	Certaines zones du cortex préfrontal sont impliquées dans la régulation émotionnelle, planification, circuit de la peur, circuit de la récompense. Concernant la mémoire : encodage : cortex pré frontal G / Restitution : cortex pré frontal D
Aire tegmentaire ventrale	Fonction principale : est impliquée dans le système de récompense, dans la motivation (sensation de plaisir liée à la production de dopamine) et certains processus cognitifs. Elle est également impliquée dans des pathologies comme la dépendance. ATV est localisée dans le mésencéphale. Production de dopamine, de GABA ou du glutamate. Les neurones dopaminergiques de l'ATV projettent sur de nombreuses régions du cerveau en deux grandes voies : le système mésocortical et le système mésolimbique.

Circuit de la peur	thalamus, hypothalamus, cortex préfrontal, hippocampe, amygdale. L'amygdale est au centre du circuit cérébral de la peur. Les informations sensorielles atteignent le thalamus, puis sont analysées – ou non, selon l'imminence et la gravité de la menace – par des structures corticales supérieures et par l'hippocampe, siège de la mémoire, avant d'être transmises à l'amygdale. entraîne alors la réponse comportementale de l'organisme : sécrétion d'adrénaline.
Circuit de la mémoire	hippocampe, corps mamillaire, thalamus, gyrus cingulaire, cortex préfrontaux gauches. Les différents systèmes de mémoire mettent en jeu **des réseaux neuronaux distincts, répartis dans différentes zones du cerveau.** Pour la mémoire épisodique : hippocampe : encodage /lobe préfrontal gauche : récupération
Circuit de la récompense :	Deux neurotransmetteurs essentiels: la dopamine = favorise l'envie et le désir / sérotonine = favorise plutôt la satiété et l'inhibition. Noyau accumbens, aire tegmentaire ventrale, septum, amygdale, hippocampe, hypothalamus, cortex préfrontal,

Annexe n°13 : repérage et prise en charge des symptômes psycho-comportementaux des démences (SPCD)

Repérage des SPCD				
Troubles affectifs et anxieux	***Troubles de la motivation***	***Troubles du comportement***	***Troubles psychotiques***	***Troubles des conduites élémentaires***
1°) Dépression : +++ -A tous les stades : prodromale / réactionnelle /SPCD Différent d'une dépression pseudo démentielle avec efficacité des antidépresseurs. **2°) Anxiété : +++ :** symptômes les + précoces, mais possible à tous les stades -Symptômes anxieux , anxiété généralisée, phobies simples. - Diverses manifestations possibles : Crainte de l'avenir, sur l'argent, Trépignements, allers et venues, questions répétitives… **3°) Euphorie** (plus rare) Souvent iatrogène. Parfois familiarité dans un syndrome dysexecutif, labilité…	**1°) Apathie : ++++** - Possible à tous les stades - SPCD le plus fréquent de tous, souvent corrélé à la gravité de la démence. MA+++, DLFT…. -Réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un but. Emous-sement affectif, indifférence, non initiative, retrait social… Différent de la dépression (où la connotation négative est plus présente). Conséquences significatives sur le fonctionnement quotidien Anosognosie. **2°) Conduites régressives :** Incurie/ Clinophilie/ Refus de soins	**1°) Agitation : ++** - Peut être motrice (déambulation…), verbale (insultes) ou vocale (cris) -favorisée par iatrogénie/cause somatique/modification de l'environnement, confusion… -Motif fréquent de demande d'hospitalisation. **2°) Instabilité psycho-motrice** : akathisie (favorisée par les neuroleptiques), syndrome de Godot, déambulation… **3°) Stéréotypies et compulsions :** souvent tardives verbales (répétition de cris, comptage)/ motrice : (habillage/déshabillage, pliage/dépliage…)	Moins fréquents mais possibles dans de multiples étiologies de démences ; associés à un mauvais pronostic. 1°**) Idées délirantes interprétatives** (préjudice, vol, jalousie…) **2°) Hallucinations** : visuelles ++, parfois autres… **3°) Trouble de l'identification** non reconnaissance de sa propre image/ Fausses reconnaissances/ Non reconnaissance des proches/ Conviction erronée d'une présence… DCL : hallucinations visuelles+ MA : idées de préjudice+ DV/ mixte : visuelles+	**1°) Troubles du sommeil :** Inversion jour/nuit, Syndrome du coucher de soleil avec hyperactivité vespérale Hypersomnie diurne et insomnie par réveils multiples **2°) Troubles du comportement alimentaire** (TCA) : anorexie ; dénutrition / Boulimie (plus rare, compulsions alimentaires dans la DFT…), grignotages sucrés.. **3°) Troubles de la sexualité** :Apathie/émoussement sexuel, baisse de la libido (symptôme le plus fréquent)/ Hypersexualité/ Comportements sexuels inappropriés (<8% des cas) tels que désinhibition sexuelle, exhibition…

-**Rechercher une étiologie : cause somatique** (douleur, rétention urinaire, fécalome, AVC…) : évaluation de l'état physique du patient, une **cause médicamenteuse** (modification récente de traitements, polymédication, confusion, SPCD iatrogène, agitation sur réaction paradoxale...), **une cause environnementale** (modification de l'environnement, lieux inadaptés, pertes des repères, facteur traumatique avec décès d'un proche, etc…),Evaluer une **dépression,** les **facteurs psychosociaux**, etc…

Interventions non médicamenteuses appropriées : Doivent systématiquement être considérées et permettent souvent d'éviter le recours à un traitement médicamenteux. Nécessitent une formation des aidants familiaux et professionnels et s'intégrer à un projet de soin. ***NB : le recours à la contention n'est pas recommandé dans la prise en charge des SPCD***.

-**Interventions sur la qualité de vie et sur** l'environnement : confort physique et psychique, ainsi qu'un environnement adapté, présence d'aidants et de personnel formé

-**Prise en charge orthophonique** : maintenir et adapter les fonctions de communication du patient, surtout dans les démences avec troubles du langage et/ou de la déglutition

-**Interventions sur la cognition** : stimulation cognitive , revalidation cognitive

-**Intervention portant sur l'activité physiques** (et notamment la marche++), prévention du risque de chute et maintien de certaines aptitudes fonctionnelles

-**Interventions sur le comportement** : musicothérapie, aromathérapie, stimulation multisensorielle, thérapie assistée d'animaux, massages, présence simulée (vidéo familiale), luminothérapie…

Hospitalisation / Structures d'accueil ?: En situation d'urgence comportementale chez un patient souffrant de démence, il n'y a pas de réponse institutionnelle spécifique, en particulier en cas de refus de soin ou d'hospitalisation sous la contrainte. Une hospitalisation est à envisager dans un service adapté (UCC, court séjour gériatrique, neurologie, psychiatrie générale ou gérontopsychiatrie) pouvant garantir la sécurité du patient et l'accès à un plateau technique. Privilégier les admissions directes.

->UCC (unité cognitivo-comportementales) : prise en charge spécifique du patient atteint de démence, et évite les hospitalisations dans des unités moins adaptées à la gestion des SCPD. Objectif : stabilisation des SCPD par un programme individualisé de réhabilitation cognitive et comportementale, au sein d'une architecture adaptée par une équipe multidisciplinaire dédiée aux soins.

-><«pôles d'activités et de soins adaptés ou PASA» et « d'Unités d'Hébergement Renforcées » ou unités de soins de longue durée (USLD) selon le niveau de troubles du comportement.

Traitements médicamenteux dans les SPCD : en 2nde intention

Si les mesures non médicamenteuses bien conduites sont insuffisantes, après évaluation du rapport bénéfice/risque.
Cibler la cause ou les facteurs déclenchants. Si le patient est douloureux, un traitement antalgique efficace est une 1ère étape nécessaire avant d'envisager le recours à un sédatif (durée brève, posologie minimale efficace). Hiérarchiser les prescriptions, en utilisant en 1ère intention des benzodiazépines à demi-vie courte, et les neuroleptiques en dernier recours. L'efficacité des thymorégulateurs n'est pas retenue dans les méta-analyses, leur usage doit être limité à la pathologie bipolaire. L'hydroxyzine, fortement atropinique, doit être contre-indiquée

1. Les neuroleptiques (NL)
-NL de 1ère génération : non recommandés : risque élevé d'évènements indésirables graves (syndrome extra-pyramidal, chute, AVC, pneumopathie d'inhalation, syndrome malin des neuroleptiques, décès …).
-Antipsychotiques de 2nde génération (AP2G : rispéridone, olanzapine, aripiprazole clozapine) : bénéfice modéré sur les SPCD. Leur intérêt au long court (> 6mois) n'a pas été démontré.
*Prescriptions de courte durée (3 à 18 semaines) : effet modéré surtout sur les troubles du comportement (rispéridone 2 mg/j). Effet contrasté sur les troubles psychotiques (rispéridone 1 mg/j, aripiprazole 10mg/j). Dose minimale efficace, réévaluation régulière, AP2G et démence : risque significatif de surmortalité (AVC ++).
*NB : Clozapine : indication spécifique dans les troubles psychotiques de l'évolution de la MP, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. Prescription initiale hospitalière limitée aux spécialistes.

2. Les antidépresseurs (AD)
-Montrent une certaine efficacité sur les symptômes dépressifs, anxieux, de labilité émotionnelle, d'irritabilité et parfois sur d'agitation et de psychose. Eviter ceux avec effets anticholinergiques (risque pour la cognition).
-Dépression : ISRS et le moclobémide bien tolérés et possibles pour la dépression dans la démence **→Le diagnostic différentiel avec l'apathie doit être bien fait : une apathie sans syndrome dépressif ne justifie pas un AD**
-sertraline ou le citalopram : efficacité comparable à l'halopéridol et à la rispéridone pour le traitement de l'agitation (sauf lorsque les symptômes sont liés à une phase maniaque).
-Anxiété chronique : ISRS préconisés **(les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites au long cours)**
-Trazodone : intérêt dans certains troubles du comportement de la DFT : agitation, déambulation, TCA…

3. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) et la mémantine : la prescription d'IAChE ou mémantine peuvent permettre parfois de diminuer la posologie et la durée de prescription de psychotropes. L'émergence ou la résurgence de SPCD a été rapportée en cas d'arrêt des IAChE. Les IAChE semble montrer les meilleurs effets sur la dépression, l'apathie et les comportements moteurs aberrants, tandis que la mémantine serait plus efficace sur l'agitation et l'irritabilité.

4. Benzodiazépines, hypnotiques, thymorégulateurs TR : Ces traitements doivent cibler des symptômes précis comme un trouble anxieux, un trouble du sommeil résistant aux mesures non médicamenteuses, des symptômes évoquant une maladie bipolaire. L'emploi d'un TR doit être confirmé par un spécialiste qui devra être prudent et réévaluer périodiquement le rapport bénéfice-risque entre préjudice cognitif et avantage comportemental. Si troubles du sommeil isolés**:** Si prescription d'hypnotique indispensable : molécules à durée d'action courte (zolpidem, zopiclone)/ réévaluation régulière.

Annexe n°14 : Critères diagnostics des démences du DSM-5

A. Preuve d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur avec :
1. Préoccupation de l'individu, d'un proche, ou du clinicien quant à un déclin de la fonction cognitive
2. Altération importante des performances cognitives (évaluation clinique, au mieux BNP…)
B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'autonomie dans les actes du quotidien
C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le cadre d'un état confusionnel
D. Les altérations ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental (dépression, schizophrénie…)

- ***Etiologies :*** Maladie d'Alzheimer/ Dégénérescence lobaire fronto-temporale / Maladie avec corps de Lewy / Maladie vasculaire/ Maladie de Parkinson/ Lésion cérébrale traumatique/ Substance ou un médicament/ Infection au HIV/ Maladie à prion/ Maladie de Huntington/ Autres.

- ***Présence ou non de troubles du comportement associés.***

- ***Degré de sévérité :***
> légère : difficultés instrumentales de la vie quotidienne (par exemple, les travaux ménagers, la gestion de l'argent).
> moyenne : difficultés de base dans la vie quotidienne (par exemple, l'alimentation, l'habillage).
> grave : dépendance complète

Annexe n° 15 : conduite à tenir devant une suspicion de trouble cognitif (HAS – 2011)

1 . Entretien (si possible avec les proches) : permet d'évaluer la plainte et de retracer l'histoire de la maladie, précise le mode de vie du patient (situation familiale, niveau socio-culturel), les antécédents personnels (neurologiques, psychiatriques, néoplasiques ; traumatiques, facteurs de risque cardio-vasculaires, prises médicamenteuses, prises de toxiques) et familiaux. Evalue le mode de début des troubles (insidieux, brutal…).

2°. Examen physique (dont examen neurologique) complet et détaillé : Evalue la présence ou non d'anomalies. Permet de regrouper les symptômes en syndrome pour préciser la topographie. Apprécie l'état général et cardio-vasculaire, le degré de vigilance (recherche d'une confusion); les déficits sensoriels (visuel, auditif) et moteurs.

3°: Evaluation fonctionnelle : Le retentissement sur l'autonomie peut être apprécié à l'aide de l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne : ADL ou IADL : Instrumental Activities of Daily Living).

4°. Évaluation cognitive globale : Hormis la passation du MMSE, il n'y a pas de consensus concernant le choix des tests de repérages des troubles cognitifs, il est possible de réaliser le MoCA, l'épreuve de 5 mots de Dubois , le Test de l'horloge, un BREF Test , test des praxies gnosies…

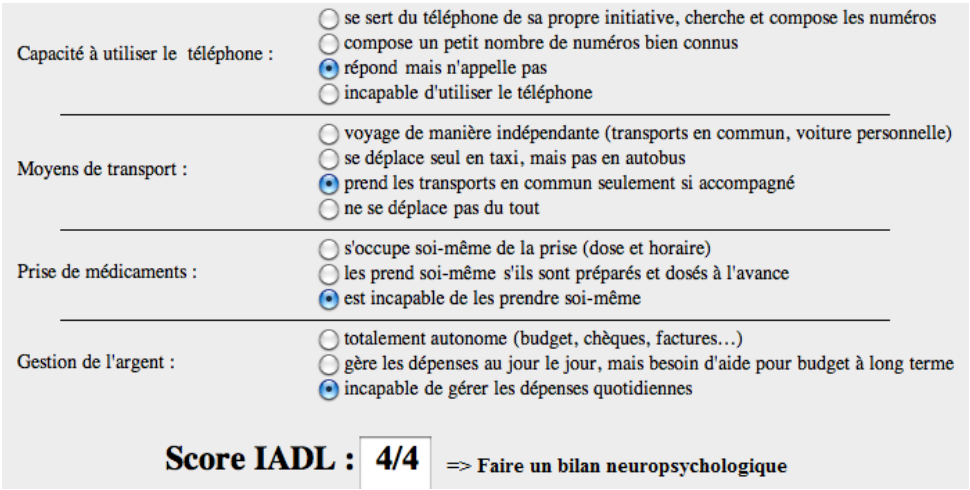
5°. Bilan sanguin : NFS-plaquettes, VS, ionogramme plasmatique, urée, créatinine et DFG, calcémie, TSHus , CRP, et glycémie à jeun, albuminémie. Selon le contexte, on peut ajouter : bilan hépatique avec transminases et gamma GT, dosage des vitamines B12-folates, sérologie syphilitique et VIH, recherche d'une maladie de Lyme.

6°. Examens morphologiques : imagerie cérébrale anatomique pour bilan d'organicité et d'éliminer une urgence (AVC, tumeur intra-crânienne) : IRM avec des séquences T1, T2, T2* et FLAIR et des coupes coronales visualisant l'hippocampe.. À défaut une TDM cérébrale, si possible avec injection de produit de contraste. Si une imagerie a été récemment pratiquée, il n'est pas recommandé de la répéter en l'absence de nouveaux éléments.

Annexe n°16 : L'échelle 4 IADL (INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING)

Objectif Les 4 items de l'échelle I.A.D.L permettent de dépister les sujets qui présentent une démence non encore diagnostiquée, ou qui la développeront dans l'année.

Description : Ces items explorent l'autonomie ou le degré de dépendance du sujet par rapport à 4 activités pratiques de la vie quotidienne, qui font l'objet d'une cotation de 1 à 2, 3, 4 ou 5 points selon les items. La cotation est basée sur les réponses du patient et/ou en tenant compte de l'avis de la personne vivant avec lui au quotidien.
Les 4 activités évalués sont : la capacité à utiliser le téléphone, à prendre un moyen de transport, la gestion de ses médicaments et la gestion de l'argent.



RESULTATS :
* 3 ou 4 items sont codés 1 : diagnostic de maladie probable
* 1 ou 2 items sont codés 1 : si la modification est intervenue dans l'année, envisager MA, si la modification n'est pas intervenue dans l'année :
->il y a une plainte mnésique : envisager MA
-> pas de plainte mnésique : refaire le test l'année suivant

Annexe n°17 : MMSE Mini Mental State Examination (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation des Outils Cognitifs (GRECO).

Echelle de 30 items , rapide et facile à réaliser. Score final noté sur 30 points. Les questions sont réparties en six catégories, évaluant chacune un domaine cognitif. Constitue un instrument de dépistage et de suivi des déficits cognitifs sensible, mais est très peu spécifique. Un score bas peut être dû à une affection cérébrale, mais aussi à une affection psychiatrique (dépression ou anxiété notamment) ou à un trouble de la vigilance mais également être en lien avec les conditions de passation du test. Il faut pondérer en fonction du niveau d'étude et socio-culturel.

Mini Mental State Examination (MMSE) *(Version consensuelle du GRECO)*

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ? ☐
2. En quelle saison ? ☐
3. En quel mois ? ☐
4. Quel jour du mois ? ☐
5. Quel jour de la semaine ? ☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?* ☐
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?** ☐
9. Dans quelle province ou région est située ce département ? ☐
10. A quel étage sommes-nous ? ☐

Apprentissage **/ 3**

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare	*Citron*	*Fauteuil*	☐
12. Fleur	*Clé*	*Tulipe*	☐
13. Porte	*Ballon*	*Canard*	☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul **/ 5**

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93 ☐
15. 86 ☐
16. 79 ☐
17. 72 ☐
18. 65 ☐

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel **/ 3**

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare	*Citron*	*Fauteuil*	☐
12. Fleur	*Clé*	*Tulipe*	☐
13. Porte	*Ballon*	*Canard*	☐

Langage **/ 8**

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?* ☐
Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?** ☐
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** ☐

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite, ☐
26. Pliez-la en deux, ☐
27. Et jetez-la par terre. »**** ☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ». ☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » ☐

Praxies constructives **/ 1**

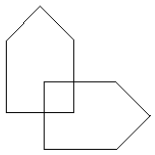
Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? » ☐

9° « FERMEZ LES YEUX »

10° Écrire une phrase

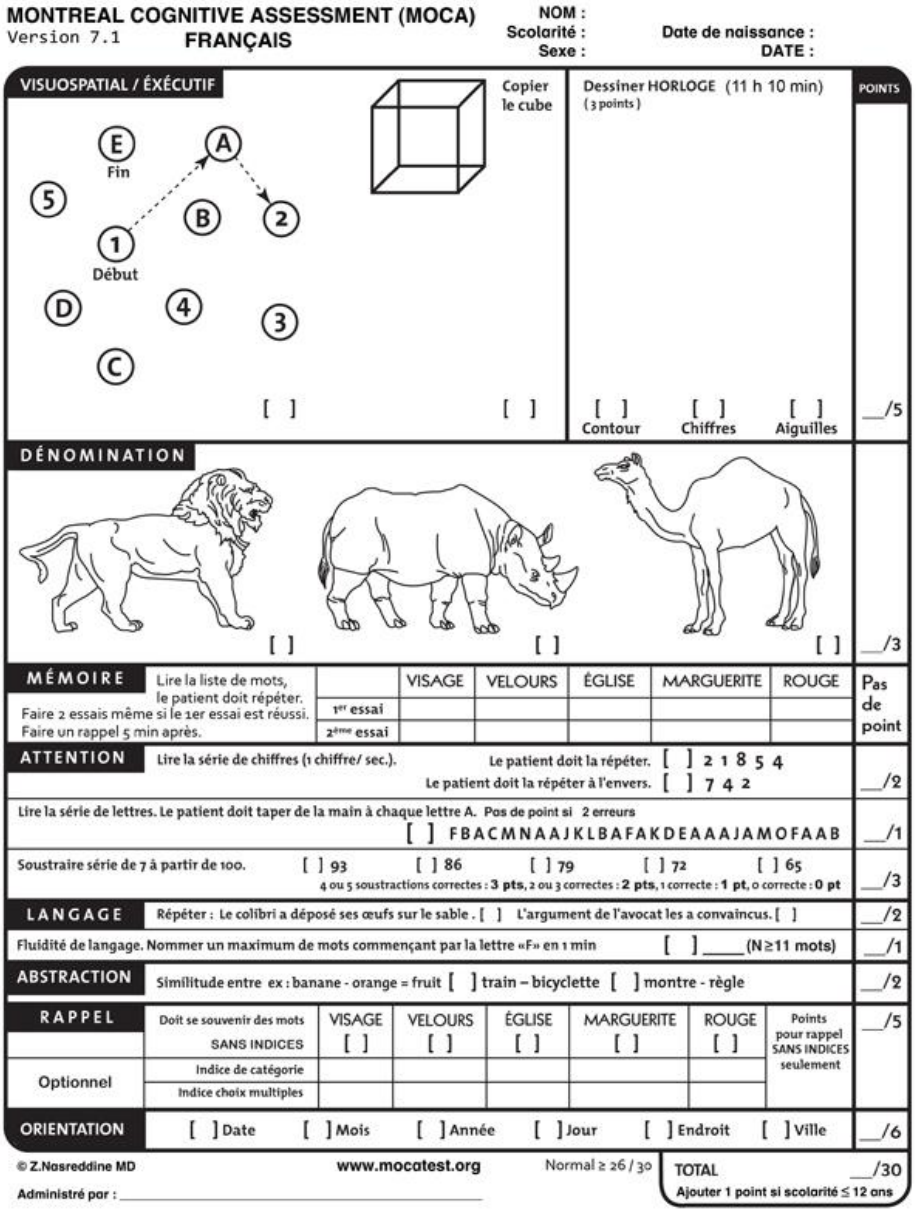
11° Copier le dessin



Annexe n°18 : MoCA : Montreal Cognitive Assessment

Le MoCa permet une évaluation plus large des domaines cognitifs et peut être plus sensibles que le MMSE pour la détection précoce des maladies neurodégénératives. Il s'agit d'un test d'une page, sur 30 points, d'une durée de 10 minutes environ, qui évalue plusieurs domaines cognitifs :

Domaine cognitif évalué	Test et nombre de points
Mémoire à court terme	Apprentissage de cinq noms en deux essais puis rappel à 5 minutes (5 points).
Capacités visuoconstructives	test de l'horloge (3 points) et d'un cube tridimensionnel (1 point).
Fonctions exécutives	alternance conceptuelle (1 point), fluence verbale (1 point), abstraction (2 points).
Attention / Concentration / Mémoire de travail	test de détection (1 point), une série de soustractions (3 points) et deux séries de chiffres (1 point chacun).
Langage	test de dénomination de trois animaux (un lion, un rhinocéros et un dromadaire ; 3 points), répétition de deux phrases complexes d'un point de vue syntaxique (2 points), test de fluence
Orientation spatio temporelle.	(6 points)



Annexe n°19 : Test de l'horloge

Le test de l'horloge vise à dépister des troubles des capacités visuo-constructives et des fonctions exécutives. On donne au sujet un crayon et une feuille avec un cercle préalablement dessiné et on lui demande de noter les nombres sur le cadrant de l'horloge et d'indiquer « onze heures et dix minutes ». Ensuite, l'examinateur effectue une cotation allant de 0 à 7, le score normal étant de 7/7. Tout point perdu est pathologique Ce test à une bonne sensibilité de détection de démence mais pas de spécificité pour la maladie d'Alzheimer.

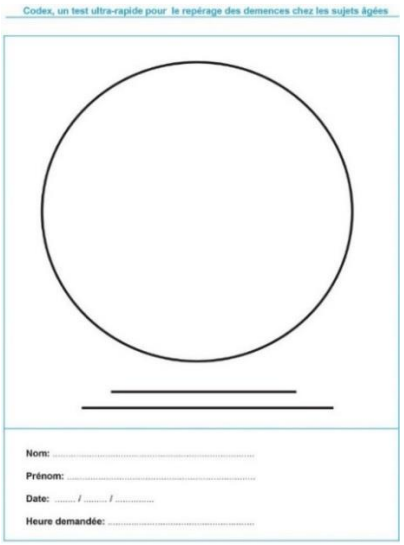
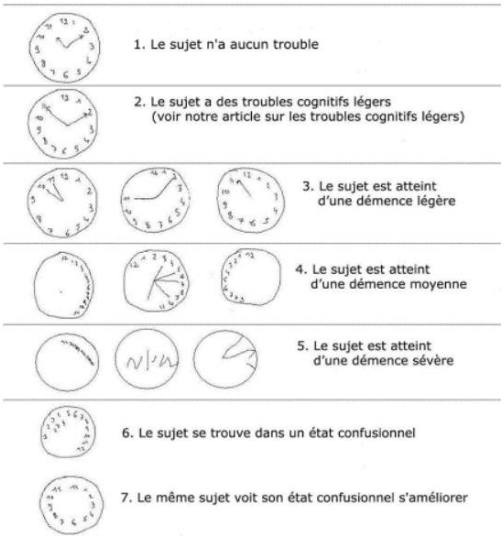


Figure 2 : Formulaire imprimé utilisé pour la passation du test de l'horloge simplifié.
Figure 2 : The form used for the simplified clock test realization.



Annexe n°20: Test des 5 mots de Dubois **Le test de 5 mots (Dubois B. L'épreuve des cinq mots. Fiche technique. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie. Année 1. Février 2001. p 40-42.) :**

L'épreuve des 5 mots cherche à tester la mémoire épisodique (reçoit et stocke les souvenirs des évènements vécus)
On présente au patient une liste de 5 mots et on lui demande de les lire à haute voix et de les retenir. Ces 5 mots sont placés dans 5 catégories (fleur, animal, vêtement, fruit, instrument de musique…)
Le premier score est celui de l'apprentissage de la liste en s'assurant que l'information a bien été mémorisée (encodage = score d'apprentissage).
Ensuite, une épreuve interférente consiste à détourner l'attention du sujet pendant quelques instants.
C'est le total : score d'apprentissage + score de mémoire qui doit être au moins égal à 10 pour que le test soit normal. On considère qu'il existe un trouble de la mémoire dès qu'un mot a été oublié.

Un score <5 peut être lié à un trouble de stockage par atteinte des formations hippocampiques (avec la MA par exemple), à un trouble de la récupération des informations pourtant stockées par défaut d'activation des stratégies de récupérations (Etat dépressif ou trouble anxieux, démence fronto-temporale ou démences sous corticales). Lorsque le sujet retrouve les mots avec l'indiçage, cela signifie que les capacités de stockage sont préservées et permet de différentier un trouble mnésique lié à une atteinte des formations hippocampiques d'un trouble de l'attention lié à l'âge ou à l'anxiété, dépression ,etc …

ETAPE D'APPRENTISSAGE (rappel immédiat)

Présentation de la liste :

- Montrer la liste de 5 mots et dire "Lisez cette liste de mots à haute voix et essayer de les retenir. je vous les redemanderai tout à l'heure".
- Une fois la liste lue et toujours présentée au patient (les catégories sont masquées),, lui dire "pouvez-vous me dire, tout en regardant la feuille, le nom du fruit, vêtement ...

Contrôle de l'encodage = score d'apprentissage :

- Cacher la feuille et dire au patient "pouvez-vous me dire la liste des mots que vous venez d'apprendre ?"
- En cas d'oubli et seulement pour les mots oubliés, poser la question en donnant la catégorié (indice) " Quel est le nom du fruit, du vêtement , etc..."
- Compter les bonnes réponses (avec ou sans indice) = score d'apprentissage
  * Si score < 5, montrer à nouveau la liste de 5 mots et rappeler les catégories et les mots oubliés
  * Si score = 5, l'enregistrement des mots a été effectif, on peut passer à l'épreuve de mémoire

ETAPE DE MEMOIRE (rappel différé)

Activité d'attention intercurrente : Son but est seulement de détourner l'attention du sujet pendant 3 à 5 minutes

Etude de la mémorisation (rappel différé) : " Pouvez-vous me redonner les 5 mots que vous avez appris tout à l'heure ? ". Pour les mots oubliés, poser la question en donnant la catégorie (indice) " Quel est le nom du fruit, du vêtement, etc..." Compter le nombre de bons mots rapportés : c'est le score de mémoire

RESULTATS

C'est le total : score d'apprentissage + score de mémoire qui doit être égal à 10

Il existe un trouble de la mémoire dès qu'un mot a été oublié. L'indicage permet de différentier un trouble mnésique d'un trouble de l'attention lié à l'âge ou à l'anxiété, dépression, etc...

Dans une population, générale âgée, les valeurs totales < 10 ont une sensibilité de 63% et une spécificité de 91% avec une valeur prédictive de 11,4

Annexe n°21: BREF Test

Evaluation des fonctions exécutives. Passation rapide, (10 minutes), sensibilité discriminante. Outil de choix dans le dépistage de syndromes dysexécutifs dans les maladies neurologiques dégénératives avec atteinte des lobes frontaux. 6 sous-tests de 3 points chacun :

Domaine	Instruction	Score
1. Similitudes (conceptualisation)	"De quelle façon sont-ils semblables?" "Une banane et une orange..." (en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas comptabiliser, ne pas aider le patient pour les deux autres items) "Une table et une chaise..." "Une tulipe, une rose et une marguerite..."	3 réussies: 3 points 2 réussies: 2 points 1 réussie: 1 point Aucune: 0 point
2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)	"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre "S", n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénoms" Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant pas S..." Temps alloué: 60 secondes Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés	10 mots et plus: 3 points 6 à 9 mots: 2 points 3 à 5 mots: 1 point 2 mots ou moins: 0 point
3. Séquences motrices (programmation)	"Regardez attentivement ce que je fais." L'examinateur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing – tranche – plat de la main). "Maintenant, avec votre maindroite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul." L'examinateur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite: "Maintenant, faites-le seul.)	6 séries réussies seul: 3 points 3 séries réussies seul: 2 points 3 séries réussies avec l'examinateur: 1 point Moins de 3 séries avec l'examinateur: 0 point.
4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)	"Tapez deux coups quand j'en tape un." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Tapez un coup quand j'en tape deux." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examinateur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
5. Go – No Go (contrôle inhibiteur)	"Tapez un coup quand je tape un coup." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Ne tapez pas quand je tape deux fois." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examinateur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)	"Ne prenez pas mes mains" L'examinateur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examinateur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examinateur refait un essai après avoir dit: "Maintenant, ne prenez pas mes mains."	Ne prend pas les mains de l'examinateur: 3 points Hésite et demande ce qu'il doit faire: 2 points Prend les mains sans hésitations: 1 point Prend les mains même au deuxième essai: 0 point

Validation du FAB

Sujets: 42 sujets normaux (âge moyen: 58 ans, sd: 14,4 ans, MMSE>27)
121 patients avec dysfonctions frontales
légères (24 Parkinson, 6 Atrophie multi systèmes, MMSE 21 - 30)
modérés (21 dégénérescence cortico-basale, MMSE 13 - 30)
sévères (23 DFT, 47 PSP, MMSE 6 - 30)

Corrélations: FAB – Mattis DRS : r = 0,82, p<0,001
FAB – WCST (nombre de séries) : r = 0,77, p<0,001
FAB – WCST (persévération) : r = 0,68, p<0,001
FAB – MMSE : non significatif
FAB – âge : non significatif

Validité discriminante: 89,1%

Résultats

Population	n	MMSE	FAB
Contrôles	42	28,9 (2,4)	17,3 (0,8)
Patients	121	25,5 (4,8)	10,3 (4,7)
PD	24	28,0 (1,9)	15,9 (3,8)
MSA	6	25,7 (3,9)	13,5 (4,0)
CBD	21	26,4 (3,8)	11,0 (3,7)
PSP	47	26,2 (3,7)	8,5 (3,4)
FTD	23	20,7 (6,3)	7,7 (4,2)

Annexe n°22 : Autres causes de démence :

Autres maladies neurodégénératives :

- Maladie (ou chorée) de Hungtington : neurodégénérative, grave et incurable, pronostic sombre. Transmission autosomique dominante, extrêmement rare. Débute avant 50 ans (parfois plus jeune). Mouvements choréiques, SPCD (dépression, apathie, états psychotiques…), plus tardivement déclin cognitif avec démence sous-corticale. Possibles signes cérébelleux. Dysarthrie et dysphagie, troubles de l'élocution sévères, risque de fausses- routes et d'infections respiratoires. Evolution vers grabatisation et détérioration intellectuelle sévère, décès en environ 20 ans. Diagnostic clinique**,** test génétique sanguin pour confirmation formellement.

- Sclérose latérale amyotrophique ou Maladie de Charcot : Maladie neurodégénérative grave au pronostic sombre, décès après 3 à 5 années d'évolution. Début entre 50 et 80 ans. Etiologie multifactorielle, sous influence génétique et environnementale. SLA familiales =10% des malades, SLA sporadiques = 90 %. Neurodégénérescence progressive de motoneurones centraux et périphériques du tronc cérébral. Paralysie progressive des muscles de la motricité volontaire, touche également la phonation et la déglutition. Décès le plus souvent suite à une atteinte des muscles respiratoires. Formes frontières avec d'autres démences neuro-dégénératives, SLA + manifestations parkinsoniennes, ou des SPCD d'une DLFT (atteinte du motoneurone). Diagnostic difficile, examen neurologique, bilan biologique, réalisation d'un EMG et d'une IRM c pour confirmation du diagnostic.

- Maladies des grains argyrophiles (MGA) : causes de démences dégénératives, présentation clinique possiblement très hétérogène. Son diagnostic repose sur l'étude neuropathologique.

Causes auto-immune, inflammatoire, ou infectieuse

- Sclérose en plaque (se déclare chez un sujet jeune)

- Encéphalite liée au VIH *:* soit lors d'une séroconversion ou en cas d'infection systémique déjà évoluée. Le tableau peut être celui d'une encéphalite aiguë ou d'une détérioration cognitive progressive aboutissant à la démence associée au sida. Il s'agit d'une infection directe du système nerveux central par le VIH qui peut survenir. Des symptômes psychiatriques divers sont fréquemment associés.

-Neurosyphilis : Rare. Atteinte neurologique tardive. Les deux manifestations principales en sont : la paralysie générale qui réalise un tableau clinique de méningo-encéphalite lentement progressive évoluant vers la démence. Des symptômes psychiatriques sont fréquemment associés.

-Maladie de Lyme : maladie infectieuse transmise par une tique, symptômes atypiques, divers (dont erytheme migrant). Possibles troubles neuro-cognitifs, et symptômes psychiatriques associés.

- Maladie de Creutzfeldt-Jacob : très rare, (environ 1 cas pour un million), gravissime, déclaration obligatoire, pronostic sombre (décès survenant en moyenne 6 mois après le diagnostic). Neurodégénérescence, accumulation d'un prion (formation anormale d'une protéine). Forme sporadique +++, après 65 ans / formes génétiques (environ 10%), plus précoces. Pas de test diagnostic vraiment fiable, confirmation diagnostique uniquement par autopsie. 1ers symptômes : psychiatriques dans 50 % des cas (syndrome anxio-dépressif, idées délirantes…). Tableau neurologique avec dégradation intellectuelle rapide, troubles mnésiques, aphasie, apraxie, apathie, perte d'initiative, myoclonies, raideur des membres, troubles de l'équilibre et troubles moteurs, troubles visuels…

Secondaires à un traumatisme crânien ou à un processus expansif intracrânien.

-Processus expansif intracrânien : Tumeur cérébrale, collection sanguine…

- Encéphalite traumatique des pugilistes ou démence pugilistique : affection inflammatoire de l'encéphale par répétition de commotions cérébrales : dégénérescence et perte neuronale (boxeurs, football américain, rugby). Le syndrome clinique débute des années après les commotions, possible syndrome parkinsonien, déclin cognitif, changements comportementaux avec passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs.

- Hydrocéphalie à pression normale : anomalie chronique de la circulation du LCR responsable d'un excès au niveau du système ventriculaire. Clinique : triade : troubles de la marche, troubles sphinctériens, et syndrome démentiel. Dilatation ventriculaire sans augmentation importante de la pression intracrânienne.

Causes métaboliques, carentielles ou toxiques

- Causes métaboliques : hypothyroïdie, urémie chronique, maladies hépatiques, troubles parathyroïdiens, l'hémodialyse chronique, syndrome de Cushing, insuffisance respiratoire chronique, certains cancers ou maladies paranéoplasiques: peuvent entraîner des déficits cognitifs plus ou moins importants.

- Causes carentielles : une carence en vitamine B1 (alcoolisme, dénutrition) peut générer une encéphalopathie de Wernicke (délire, ataxie, ophtalmoplégie) +/- syndrome de Korsakoff (troubles mnésiques sévères et chroniques). Carence en acide folique ou en niacine : possible syndrome démentiel, résolutif avec supplémentation.

- Toxiques : consommation excessive d'alcool +++. Effets toxiques de certains médicaments, surtout en cas de polymédication. Autres : pesticides, produits chimiques ou métaux lourds …

Annexe n°23: Principaux tests neuropsychologiques utilisés dans les études de neurocognition du trouble bipolaire (d'après Raust, Daban, Cochet et Goodwin dans Les Troubles Bipolaires)

Fonctionnement intellectuel prémorbide	-Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (WAIS) : test d'intelligence le plus utilisé au monde pour l'adulte après 16 ans, avec : QI prémorbide méthode de Barona / Vocabulaire / Matrice -Wechler adult reading test (WART), National adult reading test (NART)
Fonctionnement intellectuel actuel	QI WAIS
Mémoire de travail	Verbale : Mémoire des chiffres (WAIS) / Visuospatiale : Cubes de Corsi MEM III
Mémoire épisodique verbale	-California verbal learning test (CVLT) (apprentissage de liste de mots, épreuve interférente, rappels…).
Attention soutenue	-Test of variables of attention (TOVA) : évaluation neuropsychologique qui mesure l'attention soutenue par le biais d'un jeu d'ordinateur. -Continuous performance test
Fonctions exécutives	-Wisconsin card scorting test (WCST) : jeu de carte : flexibilité mentale -Partie B du Trail making test (TMT) : test l'attention visuelle et le changement de tâche. 2 parties dans lesquelles il est demandé au sujet de connecter un ensemble de 25 points le plus rapidement possible. -Test de Stroop (test surtout l'inhibition) -Fluence verbale phonémique et sémantique
Vitesse de traitement	-WAIS
Fonctions visuo-constructives	-Figure de Rey
Cognition sociale	-Reading the min in the Eyes Test (RMET)
Batteries composites	- Brief Assessment of Cognition in Schizophrénia (BACS) - Batterie cognitive consensuelle MATRICS (MCCB)
Démence	MMSE / Test de l'horloge / 5 mots

Annexe n°24 : batterie MATRICS-MCCB

Vitesse de traitement	Brief assessment of cognition in schizophrenia : codage des symboles, fluence catégorielle (dénomination d'animaux) Trail making test : Part A.
Attention/vigilance	Continuous performance test (paires identitiques) (CPT-IP)
Mémoire de travail	Wechler memory scale -3ème édition. (WMS III) Letter number span
Apprentissage verbale	Hopkins verbal learning test – revisited (HVLT-R) Brief visuospatial memory test revisited (BVMT-R)
Raisonnement et résolution de problème	Neuropsychological assessment battery (NAB)
Cognition sociale	Test d'intelligence émotionnelle m ;Mayer-Salovery-Caruso emotional intelligence Test (MSCEIT) (teste la gestion des émotions)

Annexe n°25 : évaluation de madame P. avec ADL, IADL :

[De 1 (autonome) à 4 (dépendant). NC : ne peut pas être coté].

Échelle de soins personnels	Activités instrumentales
A. Continence : 1 B. Alimentation : 1 C. Habillement : 2 E. Mobilité : 3 F. Toilette : 1 D. Soins personnels : 1	I. Utiliser le téléphone : 1 / II. Faire les courses : 3 III. IV. V : Préparer des repas / Faire le ménage / Faire la lessive : NC (ne l'a jamais fait) VI. Utiliser les transports : 2 / VII. Prendre les médicaments : 4 VIII. Gérer ses finances : 4 IX. Bricoler et entretenir la maison : NC (ne l'a jamais fait)

Annexe n°26: évaluations cognitives de Madame P.

MMS	25/30 (orientation 10/10, Apprentissage 3/3, Attention, calcul 2/5, rappel 3/3 ; langage 7/8 ; apraxie constructive 0/1 au dessin.) . *Pour rappel le MMS de l'année passée : 21 (+ 2 points sur le calcul et 2 points sur l'orientation).*
BREF	14/18 (*soit une perte de 4 points par rapport à l'année passée).*
5 mots	10/10 (3 + 2 ; 4 + 1 avec un intrus)
Praxies	18/23 (idéomotrices) et 8/8 (motrices)
Horloge	pas de stratégie de repères (n'a pas placé le 12, le 3, le 6 et le 9), chiffres à l'envers, copie bien après l'exemple.
BNP	« Madame P. présente un état d'angoisse et de panique qui apparaît au premier plan et la rend peu disponible pour une évaluation de son fonctionnement cognitif. (plusieurs étapes du bilan n'ont pas pu être réalisées). L'évaluation suggère un syndrome dysexécutif avec trouble de la récupération et de la sélection ainsi qu'une atteinte de la mémoire de travail auditivo-verbale. Il existe un trouble de la récupération en mémoire antérograde alors que le stockage est intègre. Le langage apparaît préservé de même que les capacités visuo-perceptives et spatiales »
MOC	(MOC : étude des mouvements oculaires) « Le tracé montre des éléments pouvant correspondre à une dysfonction cérébelleuse. La cause peut être multiple (Toxique ? Médicamenteuse ? Dégénérative ?) »

Annexe n°27 : Questionnaire

Trouble bipolaire du sujet âgé - Analyse des connaissances et des pratiques médicales

Malgré le vieillissement de la population, les troubles psychiatriques du sujet âgé constituent un champ encore mal connu de la psychiatrie générale.
Nous avons voulu réaliser une étude quantitative, à l'aide d'un questionnaire adressé à diverses populations de médecins amenés à prendre en charge des patients âgés souffrant de trouble bipolaire.
L' objectif est d'analyser les connaissances et les pratiques médicales dans la prise en charge de cette population de patients.
La participation a ce questionnaire est VOLONTAIRE et ANONYME et vous prendra environ 10 MINUTES.
En cliquant sur le bouton "ENVOYER" à la fin du questionnaire, vous confirmez votre NON OPPOSITION et votre PARTICIPATION à l'étude.

*Obligatoire

Identification du répondeur

1. **Vous êtes** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Docteur en psychiatrie adulte
- ◯ Docteur en psychiatrie adulte avec spécialisation "psychiatrie du sujet âgé"
- ◯ Interne en psychiatrie
- ◯ Docteur en gériatrie
- ◯ Interne en gériatrie
- ◯ Docteur en neurologie
- ◯ Interne en neurologie
- ◯ Docteur en médecine générale
- ◯ Interne en médecine générale
- ◯ Interne en médecine générale avec DESC de gériatrie
- ◯ Autre : _____

2. **Quel est votre lieu d'exercice ?** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Libéral
- ◯ Hospitalier
- ◯ Mixte (une partie en libéral, une partie en hospitalier)
- ◯ Autre : _____

3. **Au cours de votre formation, avez vous déjà travaillé** *
Une seule réponse possible par ligne.

	oui	non
Dans une unité de géronto-psychiatrie (psychiatrie du sujet âgé) ?	◯	◯
Dans une unité de neurologie ?	◯	◯

Généralités et état des connaissances sur le trouble bipolaire en population gériatrique

4. **Avez-vous des connaissances sur la question des troubles bipolaires du sujet âgé ?** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, j'ai des connaissances
- ◯ Oui, mais insuffisamment
- ◯ Non, pas du tout

5. **Si vous avez répondu "oui ..." (une des deux premières propositions de la question précédente), de quelle(s) manière(s) vous avez acquis ces compétences ?**
Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non
DU de psycho-gériatrie ou gérontopsychiatrie	◯	◯
Stage dans une unité spécialisée de géronto-psychiatrie	◯	◯
Cours (faculté par exemple)	◯	◯
Lectures personnelles	◯	◯

6. **Etes vous intéressé par la question des troubles bipolaires du sujet âgé ?** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, Beaucoup
- ◯ Oui, plutôt
- ◯ Moyennement intéressé
- ◯ Non, pas du tout

7. **Avez vous été amené à prendre en charge des sujets âgés avec un trouble bipolaire ?** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, très souvent
- ◯ Oui, souvent
- ◯ Oui, parfois
- ◯ Oui, rarement
- ◯ Non, je n'ai jamais été confronté à ce type de patient

6. **Etes vous intéressé par la question des troubles bipolaires du sujet âgé ?** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, Beaucoup
- ◯ Oui, plutôt
- ◯ Moyennement intéressé
- ◯ Non, pas du tout

7. **Avez vous été amené à prendre en charge des sujets âgés avec un trouble bipolaire ?** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, très souvent
- ◯ Oui, souvent
- ◯ Oui, parfois
- ◯ Oui, rarement
- ◯ Non, je n'ai jamais été confronté à ce type de patient

Sous-types chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé, on distingue deux formes :

- Les troubles bipolaires d'apparition précoce, lorsque le diagnostic est posé à l' "âge adulte" : il s'agit des patients bipolaires adultes qui vieillissent.

- Les troubles bipolaires d'apparition tardive, LOBD (LOBD : Late Onset Bipolar Disorder) : lorsque survient un premier épisode maniaque ou mixte de manière tardive chez un sujet non connu bipolaire.

8. **Concernant les formes à début précoce, à partir de quel âge diriez-vous qu'un sujet bipolaire est "âgé" ?** *

Une seule réponse possible.

- ◯ Après 50-55 ans
- ◯ Après 60-65 ans
- ◯ Après 70 ans
- ◯ Je ne sais pas

9. **Sachant qu'il n'existe pas de consensus sur la question, à partir de quel âge parleriez-vous d'un trouble bipolaire d'apparition tardive (LOBD) ?** *

Une seule réponse possible.

- ◯ Après 40-45 ans
- ◯ Après 50-55 ans
- ◯ Après 60-65 ans
- ◯ Après 70 ans
- ◯ Je ne sais pas

12. **Concernant l'évaluation clinique des troubles de l'humeur chez le sujet âgé, recherchez-vous ... ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui, toujours	Oui, souvent	Oui, rarement	Non jamais
Des symptômes dépressifs	◯	◯	◯	◯
Des symptômes maniaques	◯	◯	◯	◯
Des symptômes de mixité	◯	◯	◯	◯
Des idées suicidaires	◯	◯	◯	◯
Des comorbidités anxieuses	◯	◯	◯	◯
Des éléments délirants associés	◯	◯	◯	◯

13. **Parmi ces éléments, lesquels peuvent vous mettre en difficulté dans l'évaluation thymique des sujets âgés ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui, toujours	Oui, souvent	Oui, parfois	Oui, rarement	Non, jamais
Des troubles somatiques au premier plan	◯	◯	◯	◯	◯
Des troubles cognitifs associés	◯	◯	◯	◯	◯
Des tableaux pseudo-confusionnels	◯	◯	◯	◯	◯
Les comorbidités anxieuses	◯	◯	◯	◯	◯

Prise en charge thérapeutique

Chez un patient âgé diagnostiqué bipolaire sans comorbidité notable,
avec un bilan biologique sans particularité et une imagerie cérébrale normale,
et dont vous n'avez pas les antériorités pharmacologiques concernant le traitement régulateur de l'humeur,

Parmi ces traitements, le ou lesquels pouvez-vous prescrire en première intention

14. **Devant un épisode d'allure maniaque ou mixte ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non
Antipsychotique atypique	◯	◯
Lithium	◯	◯
Anti-convulsivant	◯	◯

15. **Devant un épisode d'allure dépressif ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non
Traitement anti-dépresseur	◯	◯
Antipsychotique atypique	◯	◯
Lithium	◯	◯
Anti convulsivant	◯	◯

16. **Optionnel : si vous avez eu un doute, des difficultés, ou que vous ne pouvez pas répondre à l'une des deux questions précédentes ou aux deux, expliquez pourquoi ici.**

17. **En cas de résistance à plusieurs lignes de traitements, envisagez-vous la sismothérapie pour les patients âgés avec un trouble bipolaire ?** *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, tout à fait
- ◯ Oui, mais plus difficilement que chez le sujet adulte
- ◯ Non, je n'envisage pas la sismothérapie chez le sujet âgé du fait du terrain
- ◯ Je n'ai pas d'avis sur la question / Je ne sais pas.

18. **Par ailleurs, que proposez-vous à ces patients dans votre pratique courante ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui toujours	Oui souvent	Oui parfois	Oui rarement	Non jamais
Prise en charge des comorbidités somatiques	◯	◯	◯	◯	◯
Evaluation sociale	◯	◯	◯	◯	◯
Psychothérapie (soutien par exemple)	◯	◯	◯	◯	◯
Autres thérapies non médicamenteuses (ergothérapie, arthérapie...)	◯	◯	◯	◯	◯
Aide aux aidants (entretiens familiaux...)	◯	◯	◯	◯	◯

Evaluation cognitive des patients bipolaires âgés

Lors de décompensations aigües chez des patients âgés avec un trouble bipolaire (et même en intercritique), on observe très souvent des troubles cognitifs importants, pouvant faire suspecter un diagnostic de démence .

Les questions suivantes portent sur l'évaluation cognitive de ces patients :

19. **Parmi ces éléments, vous recherchez à l'interrogatoire ... ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui toujours	Oui souvent	Oui parfois	Oui rarement	Non jamais
Les antécédents psychiatriques personnels					
Les antécédents psychiatriques familiaux					
Des antécédents somatiques					
Des comorbidités addictives					
Des antécédents neurologiques personnels					
Des antécédents neurologiques familiaux					
Si antécédent thymique, l'age du premier épisode					
Le caractère brutal ou progressif de la survenue de l'épisode actuel					
Une perte d'autonomie (dont gestion des tâches adminisitratives...)					
Des plaintes de la famille					

20. **Si vous réalisez une évaluation neurologique même sommaire, recherchez-vous les signes suivants :** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui toujours	Oui souvent	Oui parfois	Oui rarement	Non jamais
Syndrome confusionnel					
Désorientation temporo-spatiale					
Syndrome Parkinsonien					
Troubles de la mémoire autobiographique					
Oublis à mesure					
Syndrome "frontal" - Dysexecutif comportemental (apathie, désinhibition, troubles du comportement...)					
Hallucinations visuelles					
Troubles du comportement nocturnes					
Troubles de la marche ou de l'équilibre, chutes					

21. **Utilisez-vous chez ces patients des tests de débrouillage cognitif parmi les suivants ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui toujours	Oui souvent	Oui parfois	Oui rarement	Non jamais
MMSE					
MoCA					
BREF Test					
Test des 5 mots de Dubois					
Test de l'horloge					

22. **Si ces tests sont difficiles à réaliser dans votre pratique courante, pourquoi ? (Commentaire libre)**

23. **Quels examens (ou explorations) complémentaires demandez-vous en pratique courante ?** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui toujours	Oui souvent	Oui parfois	Oui rarement	Non jamais
Bilan sanguin d'entrée standard (avec TSH)	◯	◯	◯	◯	◯
Bilan complémentaire d'un bilan de démence selon recommandations HAS	◯	◯	◯	◯	◯
EEG avec recherche orientée vers signes de démence	◯	◯	◯	◯	◯
TDM cérébrale	◯	◯	◯	◯	◯
PET ou SPECT cérébral	◯	◯	◯	◯	◯
Ponction Lombaire avec recherche de marqueurs de démence	◯	◯	◯	◯	◯
Bilan Neuropsychologique complet	◯	◯	◯	◯	◯

24. **Demandez , vous pour ces patients ...** *

	Oui toujours	Oui souvent	Oui parfois	Oui rarement	Non jamais
Une hospitalisation dans une unité de neurologie avec spécificité d'évaluation neuropsychologique pour réalisation d'explorations complémentaires ?	◯	◯	◯	◯	◯

25. **Sollicitez-vous l'avis d'un gérontopsychiatre pour ces patients ?** *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui toujours
- ◯ Oui souvent
- ◯ Oui parfois
- ◯ Oui rarement
- ◯ Non jamais
- ◯ Je suis moi-même gérontopsychiatre

26. **Pensez-vous qu'il existe une démence neuro-dégénérative propre à la maladie bipolaire ?** *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

28. **Pensez-vous qu'il existe beaucoup de situations d'errance diagnostique entre trouble bipolaire et troubles neurologiques (et notamment troubles neurodégénératifs) chez le sujet âgé ?** *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, je pense qu'il y en a énormément
- ◯ Oui, cela doit souvent arriver
- ◯ Oui, cela doit parfois arriver
- ◯ Oui, mais cela doit rarement arriver
- ◯ Non, jamais

Dernières questions ...

29. **Sur la question de la bipolarité chez le sujet âgé, que pensez-vous de la qualité de** *

Une seule réponse possible par ligne.

	Elle est excellente	Elle est de bonne qualité	Elle est correcte	Elle est médiocre	Elle est mauvaise
La formation des médecin ?	◯	◯	◯	◯	◯
L'évaluation diagnostique et cognitive de ces patients ?	◯	◯	◯	◯	◯
La prise en charge (PEC) médicamenteuse (psychotropes) de ces patients ?	◯	◯	◯	◯	◯
La PEC de leurs comorbidités somatiques ?	◯	◯	◯	◯	◯
La PEC de leurs comorbidités addictives ?	◯	◯	◯	◯	◯
La prise en charge sociale ?	◯	◯	◯	◯	◯
L' aide apportée aux aidants ?	◯	◯	◯	◯	◯

30. **Etes-vous intéressé par d'éventuels "outils" pour préciser le diagnostic et améliorer vos prises en charge dans cette population de patients ?** *

Une seule réponse possible.

- ◯ Très intéressé
- ◯ Moyennement intéressé
- ◯ Plutôt pas intéressé
- ◯ Pas intéressé du tout

32. **Avez vous des commentaires, sur l'intérêt de ce questionnaire, sur ses limites, ou sur d'éventuelles d 'éventuelles difficultés rencontrées ? Si vous souhaitez obtenir les résultats de cette étude, vous pouvez laissez votre mail.**

_____

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RÉSUMÉ

Contexte, Hypothèses et objectifs :
La maladie bipolaire du sujet âgé peut être associée à des difficultés diagnostiques et thérapeutiques, notamment du fait d'une évolution démentielle. Face à cette association, plusieurs interrogations surviennent. Existe-t-il des spécificités sémiologiques ou de prise en charge en population gériatrique ? Comment définir la bipolarité d'apparition tardive ? Quels sont les mécanismes de l'involution cognitive ? Quels sont les liens ou situations d'errances diagnostiques entre bipolarité et démences ?

Méthodologie :
Nous avons décrit trois cas cliniques complexes, réalisé une revue de la littérature ainsi qu'une étude épidémiologique, descriptive, multicentrique et transversale afin d'évaluer les connaissances et les pratiques de différentes populations de médecins.

Résultats :
La maladie bipolaire du sujet âgé apparaît moins fréquente, mais est sans doute sous-diagnostiquée du fait de l'atypicité clinique. On distingue les patients diagnostiqués à l'âge adulte qui vieillissent, et des formes d'apparition tardives (LOBD *: Late Onset Bipolar Disorder*), pour lesquelles des spécificités épidémiologiques et cliniques semblent se dégager. Le trouble bipolaire est caractérisé par une dysrégulation émotionnelle, mais des anomalies cognitives et de neuro-imagerie ont également été identifiées. À l'âge gériatrique, ces troubles peuvent constituer d'authentiques syndromes démentiels aboutissant à une atteinte sous-cortico-frontale, rejoignant en quelque sorte l'ancien concept de « démence vésanique ». L'hypothèse étiopathogénique retient une toxicité neurologique cumulative des épisodes thymiques, associée à celle des comorbidités et de certains psychotropes, mais le rôle d'autres facteurs reste à éclaircir. Des comorbidités neurologiques restent possibles, d'autant que la maladie bipolaire est associée à des facteurs de risque de démence. Des liens sont parfois suspectés et il semble exister des situations d'errances diagnostiques avec certaines maladies neurologiques. Notre étude a mis en évidence un intérêt pour ces questions, ainsi que des différences de connaissances et de pratiques entres psychiatres généraux et psychiatres du sujet âgé, neurologues, gériatres et médecins généralistes.

Discussion, conclusion :
Le nombre de diagnostics de trouble bipolaire en population gériatrique risque d'augmenter dans les années à venir (vieillissement des patients et émergences de LOBD). Chez le sujet âgé, surtout en cas d'atypicité et/ou de premier épisode thymique tardif, l'exclusion d'une cause somatique et d'une confusion est primordiale. Il existe de nombreux facteurs confondants pour l'involution cognitive, et les études sont la plupart du temps rétrospectives à partir d'échantillons réduits. Il existe une hétérogénéité dans la définition des LOBD, faisant suspecter plusieurs hypothèses étiopathogéniques. La prévention des troubles cognitifs repose sur leur dépistage précoce, la prise en charge des comorbidités et une utilisation optimale des traitements. À un stade de démence, ces préconisations sont à poursuivre, et la prise en charge sociale doit être centrale et adaptée. Notre étude semble confirmer des difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le champ de la maladie bipolaire du sujet âgé, mais laisse également entrevoir une possible complémentarité entre différentes spécialités.

Mots clés : Bipolar disorder-elderly adult, cognitive disorder, dementia, iatrogenic effects, comorbidity