

Étiologies et caractéristiques cliniques des troubles neurocognitifs majeurs compliquant les pathologies bipolaires : étude d'une cohorte rétrospective mono centrique de 31 patients

Chloé Grégoire

▶ **To cite this version:**

Chloé Grégoire. Étiologies et caractéristiques cliniques des troubles neurocognitifs majeurs compliquant les pathologies bipolaires : étude d'une cohorte rétrospective mono centrique de 31 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02492732

HAL Id: dumas-02492732

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02492732

Submitted on 27 Feb 2020

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

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

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019 Thèse n°3137

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 octobre 2019

Par GREGOIRE Chloé

Née le 15/11/1991 à TOURS

Etiologies et caractéristiques cliniques des troubles neurocognitifs majeurs compliquant les pathologies bipolaires : étude d'une cohorte rétrospective mono centrique de 31 patients.

Sous la direction de : Madame le Docteur Sophie AURIACOMBE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur SIBON Igor	Président du Jury
Monsieur le Professeur AOUIZERATE Bruno	Rapporteur et examinateur
Monsieur le Professeur TISON François	Examinateur
Monsieur le Docteur GARD Sébastien	Examinateur
Monsieur le Docteur LAURENS Brice	Examinateur
Madame le Docteur AURIACOMBE Sophie	Directrice de thèse et examinateur

REMERCIEMENTS :

A Madame le Docteur Sophie AURIACOMBE, Directrice de thèse :

Un très grand merci pour m'avoir proposée ce sujet passionnant et surtout pour m'avoir aidée, accompagnée et aiguillée sur ce chemin sinueux.

Merci d'avoir passé tant de temps à corriger et à relire tout ce travail.

Merci de l'enseignement que vous m'avez donné à travers non seulement ce travail mais aussi le partage de votre expérience et de votre passion pour la neurologie et la pathologie neurocognitive.

Votre grande bienveillance envers vos patients et leurs familles ne peut être qu'un exemple à suivre.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Igor SIBON:

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse.

Je tenais particulièrement à vous remercier pour votre implication majeure en tant que responsable des internes de Bordeaux : pour l'écoute, l'encadrement et les discussions que nous pouvons avoir avec vous.

C'est aussi avec toute ma reconnaissance que je vous remercie de tout ce que vous nous transmettez à travers vos connaissances, votre expérience et surtout votre esprit critique.

A Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, je suis honorée de votre présence dans le jury. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance

A Monsieur le Professeur François TISON,

Merci de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse et également de m'avoir encouragé dans ce travail sinueux. Je tenais également à vous remercier pour la confiance que vous m'accorder pour les prochaines années.

A Monsieur le Docteur Sébastien GARD,

Je souhaite tout particulièrement vous remercier de l'accueil que vous m'avez fait lors de vos consultations au centre expert bipolaire. Merci d'avoir partagé votre expérience et de m'avoir initié à la psychiatrie. C'était vraiment des moments très riches en apprentissage. Enfin, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de m'éclairer de vos connaissances en la matière.

A Monsieur le Docteur Brice LAURENS,

Je te remercie beaucoup d'être présent aujourd'hui pour juger ce travail. Je voulais également te remercier pour le partage de tes connaissances et de ton expérience pendant mon stage à l'IMN. Merci pour ta patience, l'envie du partage, pour ta bonne humeur et ton énergie.

Et peut être qu'un jour je ferais la course de St Emilion sur 20km cette fois...toujours loin derrière ….

A ceux qui m'ont aidée dans cette période redoutée de thèse et mémoires ..
Merci Sophie A. pour votre aide précieuse pour la thèse
Merci Vincent pour tes conseils et le temps pris pour m'expliquer « volbrain » et la volumétrie
Merci Fanny pour ton encadrement, ton aide et soutien pour le mémoire de DES et d'électrophy
Merci Marie Lo', pour ton aide et ta relecture, Cha et Quentin pour vos dons excel & graphique, Rudy pour l'anglais et la grammaire française : , Julie pour tes conseils diapos.
Merci Maman : la meilleure secrétaire ever
Et Merci surtout et enfin à toute l'équipe de l'IMN : aux secrétaires, infirmières, neuropsychologues, ARC pour votre bonne humeur et pour votre travail au quotidien sans qui tout ceci n'aurait pas pu être fait. Merci aux médecins et aux patients.

A tous ceux que j'ai rencontré sur le chemin de la neurologie :
Tout d'abord un grand merci à mes co-interne pour cette promo pleine de surprises mais surtout de belles entre-aides. Merci à ma Juju pour tout : le soutien, les très bons moments et surtout pour Patrice, le surf et toutes les clés que tu as perdu ; à Loulou pour le partage des bières, de la «bonne» cuisine lors du tour de France Electrophy et d'avoir supporté nos petites ralages !! ; à Théo l'inimitable pour ta connaissance du monde, du regard critique et bibliographique écologique et philosophique éclairé et à JS l'énigmatique à la prose remarquable.
A Léa notre réunionnaise, pour ton sourire et ta joie de vivre communicative lors de tes semestres bordelais.

Aux internes plus vieux : Marie-Ange, Anna, Marie, Ludo pour avoir éclairer le chemin,
et les plus jeunes : Thomas, Louis, Pierre et à la promo des 5 pour vos goûts musicaux pour certains douteux….
Aux CCA pour votre apprentissage dans le rire et la « souffrance » : Antoine D, Lydia, Benjamin, Sylvain, Antoine S, Vincent, Amandine, Cyrielle.

Aux Chefs de Neurologie du CHU pour m'avoir appris et accompagné dans mes débuts dans cette belle spécialité :
A l'équipe de 10A1 et de l'IMN pour votre accueil, votre apprentissage et votre confiance pour l'avenir. Merci Pr Tison, Pr Meissner, Alexandra et Brice.
Merci à Sharmila, Mathilde, Sabrina, Pauline, Stéphane O, Dr Rouanet, Dr Ouallet, Cécile, Aurélie, Dr Marchal. A l'équipe du 10A2 : Fanny, Guilhem, Mr Mathis et Pr Lemasson. Merci aux explos pour cet agréable dernier semestre : Véronique, Natalia, Emmanuelle, Imad, Nathalie, Mme Rouannet, Jérome, Mr Burbaud et à Dominique pour son apprentissage de la toxine !!

Merci aux équipes de neurologie de Bordeaux : aux secrétaires, aux infirmières et aux aides soignantes pour votre travail auprès des patients et votre soutien. Années parsemées de très belles rencontres…
Merci au kiné : Célia, Elodie, Sarah pour vos testing musculaires sans faille !!!

A l'équipe de neuro de Périgueux de m'avoir accueilli pour les premiers pas en neurologie : Dr Issautier, Dr Debras, Dr Arnaud et Dr Haverkamp pour ta bonne humeur et aux neuropsychologues qui ont fait éveillé en moi la curiosité du neurocognitif.
A l'équipe de Rhumato de Bayonne : Dr Monnier, Dr Marcé, Edith et aux équipes paramed' de l'acceuil basque, de votre bienveillance et spécialement à Elodie pour nos soirées sushis bayonnais.

A mes proches :
Merci surtout à ma Famille, à « notre club des six » :
Merci à Papey, qui me manque et qui nous manque tant, de nous avoir transmis sa curiosité, son savoir, sa bonne humeur et ses valeurs.
Merci à Mamey, d'avoir été si forte et je suis si heureuse de te voir ici aujourd'hui. Merci pour la tendresse et l'amour que tu nous donnes.
Bien évidemment, merci à mes parents qui me supportent et me suivent sur tous les moments clés de ma vie :
Maman, merci d'avoir toujours été là à me suivre dans mes passions, mes lubies et de m'avoir soutenue dans les moments durs et aider au quotidien. Et merci d'avoir toujours relu et corrigé mes rendus et particulièrement cette thèse (sans doute la dernière fois promis).
Papa, merci pour ton regard bienveillant et ta gentillesse. Et merci pour tes talents de rénovateur d'appart bordelais.
A Matthieu, pour tous les moments que l'on peut partager bien que trop rare. Pour notre ressemblance frappante !! En tout cas, merci de me soutenir et de m'avoir protégé et surtout d'avoir toujours été là. Merci de m'avoir donné ton virus pour la bonne bière, je ne sais pas si je te donnerais celui de la synchro …..(mais ta coach me dit que tu serais presque doué)
Et aussi parce que « le club des 6 » s'agrandit avec plaisir, merci à toi Emilie d'être rentrée dans la vie de Matthieu et de notre famille. Merci à vos enfants : Valentin, Quentin et Laly de nous apporter l'énergie et le sourire.

Merci à ma cousine Karine et Yann, pour nos retrouvailles et votre bonne humeur.
Merci à la famille : A Frédéric, Gisèle, Flo, Jean Do, Antoine, Baptiste, André et Robert pour les moments de famille que l'on peut partager. A ma marraine et Michel.

Merci à ma 2eme famille :
Celles sans qui la vie serait moins facile, moins drôle et beaucoup plus calme : Merci aux filles de la SYNCHRO. Merci pour tous ces moments, heures, mois, années partagés au bord des bassins et pour les week-end compet'piscine avec vous. Un vrai choix de vie merveilleux.
Merci maintenant de partager tout ça loin du chlore et d'être toujours présentes dans les moments de vies. Tellement heureuse de voir vos familles s'agrandir.

Merci les filles (Lise, Lisou, Cha, Berang, Lulu, Jaja, Marine, Marie, Suz, Léa, Nancy, Doud, Mich' et les « grandes »…) et à vos comparses, et baby ou Régis….
Merci à Ma Lulu, pour toutes ces nombreuses années ensembles : de la piscine, à la rue de Châteaudun, à nos vacances puis à la fac, et jusqu'à maintenant malgré la distance. A tous les moments difficiles à se soutenir, de nos questions éternelles par texto encore maintenant. Je suis fière de toi ma Lu et garde toujours confiance en toi. Merci à tes parents et à ton frère de leur accueil de toujours.
Merci aux filles de St Greg' : Anne-C, Noémie, Mathilde, Isaure : amies d'enfance et de toujours. Même si les kilomètres nous séparent maintenant, merci d'être toujours présente.

Aux filles de la fac, les Géraldines : Pour nos belles années d'externat (Camille D, Camille Cout, Laura, Juliette, Amélie, Astrid et Lulu). A la planète ' et au campus !!!
Aux amis de Tours : Astrid, Coco, Manu, Adlen, Moustique, Alexis et les soirées à l'Oxford

Aux Périgourdins !!!!!!!!!!
Pour ce 1er semestre rythmé et explosif !
Particulièrement à mes 3 1er cointernes : Chrichri, Eugé et Clo

Bien sûr aux colocs merveilleuses(x) que j'ai eu et surtout leurs amours partagés pour 1001sushis: A Diane si heureuse avec Max la Buche (promis un jour on la goutera..)
A Eugé : pour tous ces moments partagés innombrables et ceux à venir
A Agathe : Pour ton calme, tes conseils et ta sagesse
A Martin : même s'il n'aime pas les sushis !!!

Aux filles : à M-C pour ces soirées improvisées, à Margaux pour ta joie de vivre et ton énergie, à France la plus parisienne des cagoles, à Chrichri et tes déguisements.
A Romain pour ta présence et tes talents de danseur ! A Annab', Anne, PAF, Caza, Claire et les Bordelais et ceux que je dois oublier sans doute …

A Rudy, pour m'avoir soutenu et donné confiance en moi pendant ces dernières années : Merci …

Titre : Etiologies et caractéristiques cliniques des troubles neurocognitifs majeurs compliquant les pathologies bipolaires : étude d'une cohorte rétrospective mono centrique de 31 patients.

Résumé

Nous présentons les résultats d'une étude rétrospective monocentrique de 62 patients souffrant de trouble bipolaire adressés par leur psychiatre pour suspicion de trouble neurocognitif majeur réalisée à l'Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux entre janvier 2015 et avril 2019. Sur 62 patients, 31 présentaient un trouble neurocognitif majeur après un suivi médian de 2 ans, 27 patients avaient un trouble neurocognitif mineur, et 4 patients n'avaient pas de trouble cognitif. Parmi les 31 patients, 15 avaient des critères de démence dont les étiologies étaient : 5 Maladies d'Alzheimer (MA) probable ou possible, 2 démences mixtes, 2 syndromes parkinsoniens vasculaires, 1 démence de la Maladie de Parkinson, 4 démences à Corps de Lewy et 1 démence fronto temporale. Seize patients restaient sans diagnostic. L'existence de trouble du comportement, de désorientation temporo-spatiale, d'apathie, de syndrome extrapyramidal et d'anosognosie étaient significativement associées aux démences, sans différence entre les démences connues et les démences sans étiologie. Les patients déments sans diagnostic avaient un profil dysexécutif, un MMS conservé 23 (4-30), mais une dépendance fonctionnelle importante et une dégradation de l'autonomie au premier plan. Le bilan paraclinique ne retrouvait pas d'anomalie des biomarqueurs de MA, des atrophies diffuses et une leucopathie discrète en IRM cérébrale. Les TEP scanner mettaient en évidence des hypométabolismes temporaux diffus associés soit à un hypométabolisme frontal, soit pariétal. Les patients déments sans diagnostic étiologique étaient significativement plus souvent des bipolaires de type 1 (31%) avec une maladie bipolaire invalidante (37%), sous antipsychotique (87,5%) et/ou sous anticholinergique (93,7%). Ces troubles cognitifs majeurs avec des présentations atypiques chez les patients souffrant de troubles bipolaires pourraient être le résultat d'une neurodégradation secondaire à la bipolarité dont la physiopathologie sous-jacente reste encore inconnue.

Mots clés :

trouble bipolaire, démence, maladie d'Alzheimer, démence fronto temporale, démence corps Lewy, démence vasculaire, maladie de Parkinson, neurocognition, Trouble cognitif majeur, trouble dysexécutif

Title : Etiologies and clinical characteristics of major neurocognitive disorders complicating bipolar disorders: study of a retrospective mono-centric cohort of 31 patients.

Abstract :
We present the results of a monocentric retrospective study of 62 patients with bipolar disorder referred by their psychiatrist for suspected major neurocognitive disorder conducted at the Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux between January 2015 and April 2019. Out of 62 patients, 31 had a major neurocognitive disorder after a median follow-up of 2 years, 27 patients had a minor neurocognitive disorder, and 4 patients had no cognitive impairment. Among the 31 patients, 15 had dementia criteria whose etiologies were: 5 probable or possible Alzheimer's diseases (AD), 2 mixed dementias, 2 vascular parkinsonians, 1 Parkinson's disease dementia, 4 Lewy body dementias and 1 fronto temporal dementia. Sixteen patients remained undiagnosed. The existence of behavioural disorder, temporo-spatial disorientation, apathy, extrapyramidal syndrome and anosognosia were significantly associated with dementia, with no difference between known dementias and dementias without etiology. Dementia patients without diagnosis had a dysexecutive profile, MMS around 23 (4-30), but a significant functional dependency and a loss of autonomy in the foreground . The paraclinical assessment did not find any abnormalities in the biomarkers of AD, but showed diffuse atrophy and mild leukopathy in cerebral MRI. PET scans revealed diffuse temporal hypometabolisms associated with either frontal or parietal hypometabolism. Dementia patients without etiological diagnosis were significantly more likely to be bipolar type 1 (31%) with disabling bipolar disease (37%), neuroleptic (87.5%) and/or anticholinergic (93.7%). Course of neurocognitive disorders showed relatively stable MMS , but a degraded functional autonomy.

Patients with bipolar disorders who develop major cognitive disorders with atypical presentations, but with common characteristics, may present neurodegradation secondary to bipolar disorder whose underlying pathophysiologies are still unknown.

Keywords :
bipolar disorder, dementia, Alzheimer's disease, fronto temporal dementia, Lewy body dementia, vascular dementia, Parkinson's disease, neurocognition,

Sommaire:

Sommaire: 8

Figures et tableaux : 12

Glossaire : 13

INTRODUCTION :..... 14

Partie I : Les troubles bipolaires..... 15

A) Epidémiologie :..... 15

B) Définition et caractéristiques cliniques : 16

C) Comorbidités du trouble bipolaire : 16

D) Physiopathologie du trouble bipolaire :..... 18

1) Approche pharmacologique et neurotransmetteur : 18

2) Approche inflammatoire :..... 19

3) Des troubles de l'hyperactivation de l'axe corticotrope :..... 19

4) Une voie commune finale basée sur le stress oxydatif : la neuroprogression. 19

5) Anomalie structurelle anatomique cérébrale chez les bipolaires : 21

6) Anomalies fonctionnelles anatomique cérébrales des patients souffrant de trouble bipolaire : 23

E) Traitements du trouble bipolaire :..... 24

a) Principaux médicaments thymorégulateurs..... 24

b) Effets indésirables des traitements thymorégulateurs 25

c) L'Electroconvulsivothérapie : ECT..... 25

Partie II : Les troubles cognitifs chez les patients souffrant de trouble bipolaire..... 27

A. Performances cognitives des patients souffrant de trouble bipolaire..... 27

B. Risque accru de démence chez les patients souffrant de trouble bipolaire 29

1) Risque de démence et facteurs confondants 29

2) Une population hétérogène de patients souffrant de trouble bipolaire :..... 30

3) Un risque de démence plus précoce : 31

C. Etiologies des troubles cognitifs majeurs chez les patients souffrant de trouble bipolaire 32

Partie III : Les troubles neurocognitifs majeurs 38

a) Epidémiologie : 38

b) Définition et critères diagnostiques : 38

A) La maladie d'Alzheimer. 39

1) Physiopathologie : 39

2) Critères diagnostiques : 39

3) Caractéristiques neuropsychologiques : 40

B) Les troubles cognitifs vasculaires : 40

1) Physiopathologie : 41

2) Critères diagnostiques : 41

3) Caractéristiques neuropsychologiques 41

C) Démence à Corps de Lewy (DCL) 42

1) Physiopathologie : 42

2) Critères diagnostiques : 42

3) Caractéristiques neuropsychologiques : 42

D) Démence dans le cadre de la maladie de Parkinson idiopathique 43

1) Physiopathologie : 43

2) Critères cliniques : 43

3) Caractéristiques neuropsychologiques : 44

E) Démences fronto-temporales 44

1) Clinique : 45

2) Physiopathologie : 46

c) Caractéristiques neuropsychologiques : 47

d) L'apport de la neuro-imagerie : 47

MATERIEL ET METHODE : 48

Matériels et méthodes : 48

Statistiques 51

RESULTATS : 52

1) Les différentes étiologies des troubles neurocognitifs majeurs : 53

A) Patients ayant une étiologie identifiée de démence : (tableau 1) 53

2) Démence mixte : 54

B) Patients sans diagnostics étiologiques : 58

3) Comparaison entre démences connues, démences sans étiologies et les patients souffrant de trouble bipolaire sans démence. 67

A) Antécédents et facteurs de risque : 67

B) Traitements : 70

C) Présentation clinique et neuropsychologique 71

DISCUSSION : 77

Caractéristiques étiologiques des démences. 77

Les démences sans étiologie (DSE): Caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et paracliniques 79

Les facteurs associés aux différentes démences 83

Démences sans étiologie et démences connues : l'influence de la sévérité de la pathologie bipolaire et des traitements. 83

Démences connues et patients souffrant de troubles bipolaires non déments : l'influence de l'âge 84

Démence sans étiologie et patients non déments : l'influence d'une maladie plus grave, de la iatrogénie et d'un lien génétique. 86

Forces et faiblesses de l'étude 88

Forces de l'étude 88

Faiblesses de l'étude : 89

Application pour la pratique clinique psychiatrique et neurologique : 90

Propositions pour l'exploration des démences des patients souffrant de trouble bipolaire : 91

CONCLUSION 93

Références bibliographiques 94

ANNEXE:..... 101

Figures et tableaux :

page 52 **: Figure 1** : Patients souffrant de trouble bipolaire adressés pour suspicion de trouble neurocognitif majeur

page 53 : **Figure 2** : Etiologies retenues des troubles neurocognitifs majeurs à la dernière consultation

page 57 : **Tableau 1** : Evolution des patients déments avec étiologies connues

page 59 : **Tableau 2** : Evolution des patients déments sans étiologie

page 61 : **Tableau 3** : Bilan paraclinique étiologique des patients à démence sans étiologie

page 66 : **Tableau 4** : Etiologie initiale suspectée et évolution

page 68 : **Tableau 5** : Caractéristiques des patients adressés à l'IMN pour suspicion de trouble neurocognitif

page 69 : **Tableau 6** : Caractéristiques psychiatriques de la population des patients souffrant de trouble bipolaire adressés à l'IMN pour suspicion de trouble neurocognitif

page 70 : **Tableau 7** : Caractéristiques des traitements des patients lors de la première évaluation à l'IMN :

page 72 : **Tableau 8** : Caractéristiques cliniques à la première évaluation

page 73 : **Figure 3** : Nombres et résultats des patients ayant bénéficié d'un TMTA

page 73 : **figure 4** : Nombres et résultats des patients ayant bénéficié d'un TMTB

page 75 : **Figure 5** : Résultats des tests neurocognitifs à la 1ere évaluation : démence connue (foncé) / démence sans étiologie (intermédiaire)/ absence de trouble neurocognitif (claire)

Glossaire :

BREF : Batterie rapide d'efficience frontale
CRP : Protéine C réactive
DC : démence connue
DCB : démence cortico basale
DCL : démence à corps de lewy
DFT : démence fronto temporale
DSE : Démence Sans étiologie
DSM V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
DST : digit symbol test
GDS : global deterioration scale
IMC : Index de Masse corporelle
IMN : Institut Maladies Neurodégénératives
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
MA : Maladie d'Alzheimer
MCI : mild cognitive impairment
MMS : Mini Mental Status
MOCA: montreal cognitive assessment
MP: maladie de Parkinson
PL : ponction lombaire
PSP : paralysie supra nucléaire progressive
pTNCM : pas de trouble neurocognitif majeur
QI : Quotient Intellectuel
S-IADL : simulating instrumental activities of daily living
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
TB: trouble bipolaire
TDAH : trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TNCM : trouble neurocognitif majeur
TMT A : Trail making Test A
TMTB : Trail making Test B
TEP : Tomographie à Emission de Positons

INTRODUCTION :

Le trouble neurocognitif majeur (TNCM) décrit dans le DSM 5 (1), correspond au diagnostic de démence du DSM 4. C'est un diagnostic syndromique reposant sur l'altération d'au moins une fonction cognitive et de l'autonomie en l'absence de symptôme psychiatrique ou de confusion pouvant mieux expliquer les troubles présents.

Cette définition est particulièrement difficile à appliquer lorsque les patients sont déjà suivis pour une pathologie psychiatrique.

L'enjeu diagnostique et surtout pronostique est majeur devant une suspicion de TNCM chez un patient suivi pour des troubles psychiatriques. Les questions posées sont de savoir s'il s'agit d'une nouvelle manifestation de la pathologie psychiatrique, d'une conséquence médicamenteuse, d'un événement intercurrent etc….. Mais la question posée la plus importante est celle d'une pathologie neurologique sous-jacente surajoutée. Dans ce dernier cas, le pronostic est modifié et une évolution péjorative avec perte d'autonomie est à anticiper.

Par ailleurs, certains tableaux de troubles cognitifs majeurs se manifestent initialement par des symptômes psychiatriques où les diagnostics de dépressions et de troubles d'allure bipolaire ne sont que les premiers symptômes d'un TNCM débutant.

Ces exemples mettent en avant les difficultés rencontrées dans la pratique courante des neurologues, psychiatres, neuropsychologues afin d'établir un diagnostic et donc une prise en charge adaptée.

C'est face à cette complexité diagnostique, thérapeutique et pratique que nous proposons d'exposer la description des patients souffrant de trouble bipolaire reçus à l'IMN (Institut des Maladies Neurodégénératives) pour suspicion de TNCM. Plus particulièrement, nous nous intéresserons aux étiologies neurodégénératives des TNCM des patients souffrant de trouble bipolaire avec leurs descriptions cliniques et paracliniques. S'agit t-il de TNCM avec des étiologies classiques et fréquentes ou d'autres TNCM?

Dans une première partie, nous exposerons les données de la littérature des troubles cognitifs chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Dans une seconde partie, les différentes étiologies des troubles cognitifs majeurs connus seront abordées. Puis, nous exposerons la description clinique et étiologique de notre cohorte bordelaise reçue à l'IMN de 2015 à 2019 adressée par des psychiatres.
Enfin une discussion sur l'hypothèse de troubles cognitifs majeurs spécifiques à la maladie bipolaire sera proposée.

Partie I : Les troubles bipolaires

A) Epidémiologie :

Pour rappel, la maladie bipolaire concerne en France entre 1 à 2,5%, de la population, faisant des troubles bipolaires une des 10 pathologies les plus invalidantes d'après l'Organisation Mondiale de la Santé. (2)

Les dernières études épidémiologiques (3) rapportent une prévalence estimée mondialement à près de 2.4%. Sur le plan mondial, la prévalence en population est très hétérogène allant de 0.1% au Nigéria jusqu'à 3,3% aux USA (4). Ces fréquences variables sont probablement secondaires aux études de qualités différentes.

Il existe différents sous types de bipolarité :
- Les troubles du spectre bipolaire étant les plus nombreux avec une prévalence à 1,4%.
- Les troubles bipolaires de type 1 sont estimés à 0,6%
- Les troubles bipolaires de type 2 à 0,4%.

L'âge de début de la maladie est classiquement autour de 25 ans, avec des modèles statistiques montrant très probablement 3 groupes : début précoce, début moyen et début tardif.
En Europe des études montrent respectivement des débuts de symptômes bipolaires avec cette répartition :
- Age : 19 +/- 2.7 ans fréquence : (24.8%),
- Age : 27.2 +/- 6.3 ans fréquence : (50.7%)
- Age : 41.8 +/-0.7 ans fréquence : (24.5%). (4)

B) Définition et caractéristiques cliniques :

Les critères actuellement en vigueur sont définis dans le DSM 5 (1). La maladie bipolaire est une pathologie de l'humeur comprenant la survenue classiquement d'épisodes dépressifs et maniaques et/ou hypomaniaques.

Il existe principalement 2 types de bipolarité : la bipolarité de type 1 caractérisée par la survenue d'au moins une phase maniaque et celle de type 2 où il n'existe pas de phases maniaques mais seulement hypomaniaques.

Les premiers épisodes critiques de la maladie peuvent être aussi bien des épisodes maniaques que dépressifs. Plus fréquemment, le premier épisode serait un état dépressif (54 %), ceux maniaques sont retrouvés dans 22% et une présentation mixte dans 24% des cas. (5)

Les diagnostics de phases maniaques portent sur une modification comportementale, par rapport à un état antérieur, avec une énergie débordante, une hyperactivité psychique et physique, malgré classiquement une diminution du sommeil. Les épisodes sont accompagnés de désinhibition, de trouble du jugement et d'impulsivité.
Les hypomanies sont caractérisées par des symptômes maniaques moins sévères dans leur présentation clinique.

Les épisodes dépressifs peuvent être d'intensités variables, et se manifestent par une tristesse de l'humeur, une hypersomnie, une perte d'énergie et de l'élan vital avec une lenteur physique et cognitive, réalisant également une rupture avec l'état antérieur.

Des éléments d'ordres psychotiques sont parfois rapportés lors de décompensations thymiques qu'elles soient maniaques ou dépressives. Ces épisodes peuvent durer plusieurs mois, la plupart du temps plusieurs semaines.

Nous présentons les critères du DSM 5 en annexe.

C) Comorbidités du trouble bipolaire :

La gravité de la pathologie bipolaire réside dans la mortalité par suicide mais également dans la mortalité secondaire aux comorbidités somatiques.

Il existe principalement des comorbidités psychiatriques dont la fréquence pourrait s'élever jusqu'à 92% dans une étude américaine (3): il est rapporté des troubles anxieux généralisés (75%), des troubles des conduites (44%), des addictions (36,6%) mais aussi des TDAH

(trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité) et des troubles de la personnalité ainsi que des états de stress post traumatiques.

Les patients pour lesquels il existe des comorbidités, ont une évolution plus grave de leur maladie avec un début plus précoce, des épisodes plus fréquents, des troubles psychosociaux plus importants, un taux de suicide plus élevé et une moindre qualité de vie.

Les comorbidités non psychiatriques sont également plus fréquentes que dans la population habituelle et que dans la population déprimée non bipolaire (6). En effet, il existe un risque plus important dans la population atteinte de troubles bipolaires de développer : Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), hypertension artérielle (HTA), pathologies cardiovasculaires, épilepsie, dyslipidémie, diabète de type 2, pathologies thyroïdiennes, migraineuses, rénales, asthme, troubles cognitifs et démence.
Les maladies cardiaques semblent plus fréquentes chez les bipolaires de type 2 dans cette étude. Le syndrome métabolique est fréquemment associé et serait responsable de la mortalité cardiovasculaire fréquente chez les bipolaires.
Dans une étude française récente, le syndrome métabolique est estimé entre 18,5 et 23% de leur population, avec un risque majoré pour les hommes et pour les âges supérieurs à 48 ans secondairement à la prise d'antipsychotiques atypiques. (7)

Les comorbidités notamment vasculaires pourraient être secondaires aux terrains de cette population de patients (addiction, traitements…). Par exemple, la survenue d'AVC chez la population de personnes souffrant de troubles bipolaires est de 1,6 fois plus importantes pour les femmes et de 1,3 fois pour les hommes. Pourtant en tenant compte des comorbidités addictives, les AVC ne sont finalement plus significativement associés aux patients souffrant de trouble bipolaire.(8)

Les patients atteints de troubles bipolaires semblent plus à risque de mortalité toutes causes que les patients dépressifs seuls.(9)

D) Physiopathologie du trouble bipolaire :

La physiopathologie du trouble bipolaire s'avère de toute évidence complexe et implique différentes approches.

1) Approche pharmacologique et neurotransmetteur :

Sur le plan physiopathologique, le rôle des neurotransmetteurs cérébraux est majeur et explique les différents symptômes psychiatriques. La cause des anomalies de neurotransmission reste, elle par contre, moins claire.

a) Trouble de la transmission dopaminergique

Plusieurs arguments montrent un lien entre la neurotransmission dopaminergique excessive et les symptômes maniaques(10). Les drogues comme les amphétamines sont un parfait modèle de manie modulé par le mécanisme dopaminergique.

De plus, l'efficacité majeure des antipsychotiques antagonistes D2 sur les symptômes maniaques montre l'implication dopaminergique dans la pathologie bipolaire.

Les différentes voies dopaminergiques en fonction de leur état d'hyperfonctionnement ou de déficit entrainent des symptômes de la bipolarité.

- Les voies dopaminergiques mésolimbiques, si elles sont hyperactivées, seraient à l'origine des délires et hallucinations en phase maniaque.
- Les voies dopaminergiques mésocorticales impliquant d'une part le cortex préfrontal dorsolatéral, et ventro médian seraient responsables respectivement des variations d'une part des sphères créatives et cognitives et des troubles affectifs de la pathologie bipolaire

b) implication du système glutamatergique :

Une variation de glutamate intracérébral chez les patients souffrant de trouble bipolaire est retrouvée avec une augmentation dans le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal (11). Les variations et modulations de glutamate seraient impliquées dans les troubles unipolaires dépressifs mais aussi bipolaires.

De plus le lithium et la lamotrigine ont une efficacité dans la bipolarité et l'explication sous-jacente impliquerait notamment la modulation du taux de glutamate.

Les systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques, cholinergiques et histaminergiques seraient également impliqués dans la pathologie bipolaire.

2) Approche inflammatoire :

De nombreuses études (12) rapportent la présence d'anomalies biochimiques inflammatoires avec de nombreux marqueurs d'inflammation au niveau du système nerveux central (cytokines …). Le taux de CRP est également retrouvé plus élevé chez les personnes souffrant de trouble bipolaire par rapport aux patients « contrôles » euthymiques, que ce soit en phase de décompensation thymique ou non. La CRP serait d'autant plus haute en phase maniaque tout comme l'interleukines 6 précurseurs inflammatoires (13).

D'autre part le lien entre la survenue de pathologie systémique inflammatoire et infectieuse généralisée avant le développement de pathologie bipolaire est suspect pour certains auteurs et pourrait même constituer un facteur de risque de développer une pathologie bipolaire. (14)

3) Des troubles de l'hyperactivation de l'axe corticotrope :

Belvederri et al 2015 (15), publie une revue de la littérature concernant le lien etre les troubles des axes neuroendocriniens (notamment corticotropes) associés aux troubles de l'humeur bipolaire. Ceci était déjà mis en évidence dans la dépression unipolaire. Il est rapporté une augmentation significative des taux de cortisol basal et post-dexaméthasone (normalement freinateur) ainsi que de l'ACTH chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Ceci d'autant plus en phase maniaque et si le patient est plus âgé. Il est rapporté des troubles métaboliques secondaires au stress et un lien avec des facteurs de risque de l'environnement.

4) Une voie commune finale basée sur le stress oxydatif : la neuroprogression.

Que ce soit via les troubles de neurotransmission ou l'hypothèse d'une maladie inflammatoire sous-jacente, les études s'accordent à montrer et à retrouver la production de stress oxydatif secondaire permettant d'introduire la notion de pathologie neuroprogressive. (10)

D'une part, l'ensemble des variations des neurotransmetteurs, que ce soit dopaminergique ou glutamatergique, est responsable de stress oxydatifs comme le soulignent plusieurs revues et notamment celles de Berk en 2011 (10). En effet, l'activité dopaminergique est une grande source de stress oxydatif cérébral. Le glutamate joue un rôle dans la médiation de l'équilibre oxydatif également via l'équilibre calcique des cellules neuronales.

D'autre part, l'inadéquation du stress métabolique serait mise en jeu secondairement aux processus inflammatoires existant dans la pathologie bipolaire. Les cytokines majoreraient la

survenue de stress oxydatif cellulaire et finalement de destruction neuronale (16). L'activation de ces cascades oxydatives engendre l'apoptose des cellules neuronales impliquées par des mécanismes bio-cellulaires mettant en jeu la mitochondrie, les reticulum endoplasmiques…(image 1) (10)

image 1 : Physiopathologie suspectée responsable de la neuroprogression (Berk 2011)

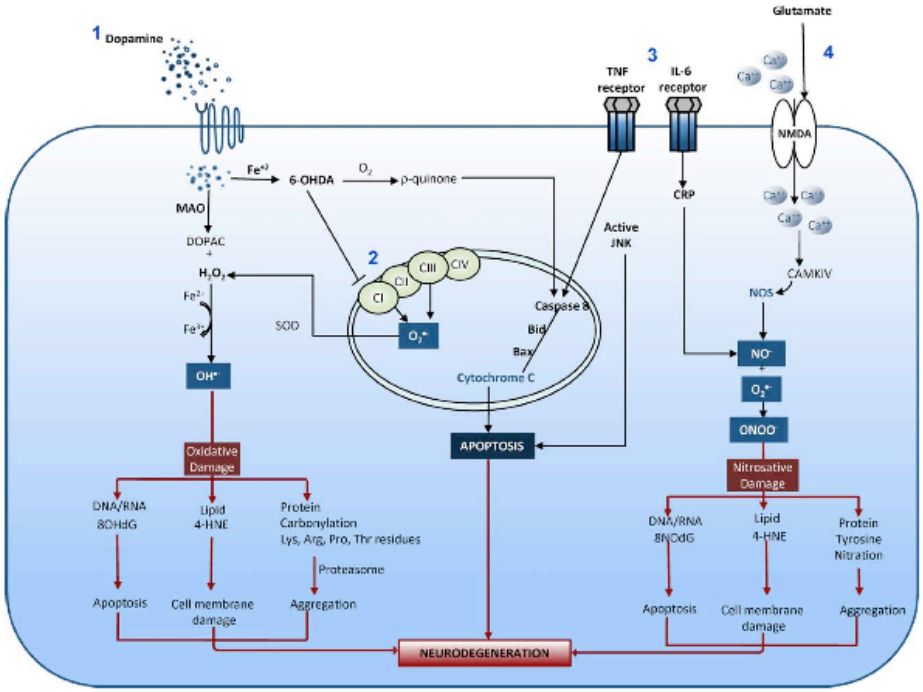


Fig. 1. Potential contributing pathways involved in bipolar disorder. To date a multitude of potential contributing factors implicated in bipolar disorder have been identified. These include alterations in dopamine, glutamate metabolism and inflammation potentially leading to mitochondrial dysfunction and consequent increasing in apoptosis, cell membrane damage and protein aggregation. (1) Increased dopamine release leads to augment the metabolization process. Dopamine can be metabolized via monoamine oxidase (MAO) or suffer auto-oxidation by reacting with iron (Fe^{2+}). Dopamine reaction with MAO leads to produce reactive oxygen species (ROS), peroxide hydrogen (H_2O_2). It may react with Fe^{2+} generating one of the most reactive free radical, the hydroxyl (OH^-), which can induce oxidation of DNA, protein and lipids. The autoxidation by Fe^{2+} of the dopamine produces 6-hidrydopamine and p-quinone that, respectively, might inhibit mitochondrial electron transport chain or activate caspase-8. (2) Mitochondrial electron transport chain dysfunction will in turn produce more ROS and consequent oxidation of biomolecules. (3) Activation of pro-inflammatory receptor, such as TNF-alpha and IL-6 might induce activation of apoptosis process trough caspase activation or augment the nitric oxide (NO) production. (4) Other possible pathway that increases the oxidative stress in BD is the activation of NMDA receptor trough glutamate. Its activation will increase the calcium influx and consequent NO production, which leads to nitrosative damage to DNA, proteins and lipids. Oxidative and nitrosative damage can possible induce to membrane damage, protein aggregation and apoptosis initiation, in a situation where oxidative defences are already vulnerable.

L'hypothèse d'une vulnérabilité au stress oxydatif chez certains patients souffrant de trouble bipolaire est soulevée, des déplétions en antioxydant comme le glutathion seraient retrouvées chez des patients et pourrait expliquer cette vulnérabilité plus importante pour certains patients bipolaires (10).

Les maladies bipolaires les moins équilibrées ont des comorbidités nettement plus importantes et paraissent plus résistantes aux traitements. Ceci évoque une vulnérabilité accrue avec l'évolution de la maladie et pourrait être également secondaire à cette neuroprogression. En effet, la mort neuronale, induite par le stress oxydatif, serait plus

importante avec l'évolution de la maladie bipolaire et observée d'autant plus que les épisodes dysthymiques seraient nombreux.

Au total, malgré de nombreuses pistes, la physiopathologie de la maladie bipolaire est encore non complètement élucidée. L'implication du stress oxydatif dans la mort cellulaire, et ici dans la mort neuronale, laisse penser qu'il existerait des conséquences irréversibles des épisodes thymiques et une implication secondaire de la « neuroprogression » plus vaste. L'ensemble suppose non seulement des conséquences sur le trouble de l'humeur mais aussi sur l'atteinte d'autres sphères neurocognitives adjacentes.

5) Anomalie structurelle anatomique cérébrale chez les bipolaires :

L'ensemble des présentations cliniques de la pathologie bipolaire et notamment l'impulsivité, les troubles affectifs, les symptômes psychotiques suggèrent des anomalies des réseaux du système limbique antérieur. Ce dernier est composé de plusieurs structures : l'amygdale, l'hippocampe et les circuits fronto-striato-thalamiques.

Une revue francaise résume les différentes anomalies structurelles retrouvées chez les patients souffrant de trouble bipolaire (17) :

Sur le plan pré-frontal, ce sont principalement les cortex ventro médian et dorso latéral qui sont fortement suspects d'être impliqués. Des anomalies de ces régions corticales permettraient également d'expliquer les troubles de la cognition et notamment de la cognition sociale présente chez les patients souffrant de cette pathologie. Sur le plan morphologique, il est rapporté des atrophies du cortex préfrontal, des cortex insulaires et fronto pariétaux (substance grise principalement).

Le cortex cingulaire, région clé des processus cognitifs et émotionnels, est relié à l'amygdale, l'insula, le thalamus, la substance grise périaqueducale et le cortex orbito-frontal. La diminution d'épaisseur du cortex cingulaire est rapportée surtout chez les patients non traités et ayant une évolution clinique plus grave de leur bipolarité.

Le lobe temporal et notamment les gyri supérieurs (impliqués dans les aires du langage) sont atrophiés dans certaines études morphologiques IRM de cerveau de patients souffrant de trouble bipolaire, en particulier si présence d'épisodes psychotiques. L'atrophie de l'hippocampe est discutée et rapportée dans de rares études. Ce dernier est impliqué dans les processus mnésiques déclaratifs et également émotionnels.

Image 2 : (17) cortex cérébral et système limbique étudiés dans les troubles bipolaires

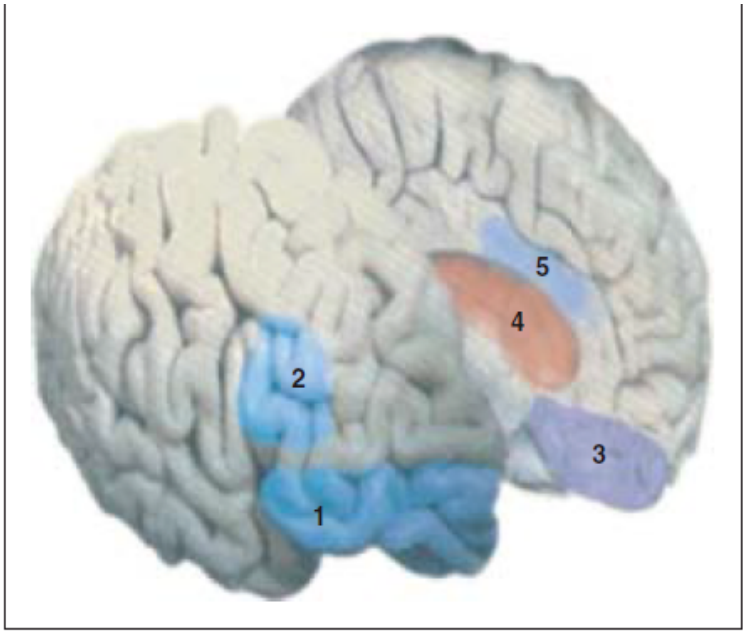


Figure 1. Les différentes parties du cortex cérébral étudiées dans les troubles bipolaires : 1) cortex orbitofrontal, 2) cortex préfrontal latéral, 3) cortex ventromédian, 4) système limbique, 5) cortex cingulaire antérieur. D'après *Le cerveau à tous les niveaux*, site Web de l'Université de McGill, Canada.

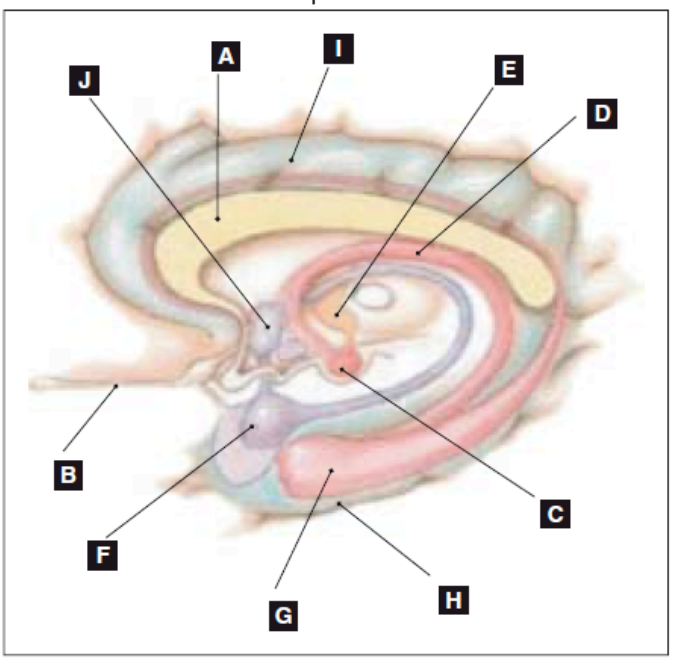


Figure 2. Les différentes parties du système limbique étudiées dans les troubles bipolaires : **A**) corps calleux, **B**) voie olfactive, **C**) corps mammilaires, **D**) fornix, **E**) thalamus antérieur, **F**) amygdale, **G**) hippocampe, **H**) gyrus parahippocampique, **I**) cortex cingulaire, **J**) hypothalamus. D'après le *Cerveau à tous les niveaux*, site internet de l'Université de McGill, Canada.

Concernant les ganglions de la base, ils sont reliés aux régions corticales et limbiques et jouent un rôle dans la régulation des affects et de l'humeur.

Le thalamus est primordial pour la coordination des processus cognitifs et moteurs. Il est en connexion avec les régions limbiques. Son atrophie en imagerie IRM est discutée et non toujours retrouvée.

Le cervelet, joue également un rôle dans les processus cognitifs et de l'humeur notamment via des boucles dont une reliant les cortex préfrontaux, dorso-latéral et médian au cortex cingulaire antérieur et à l'hypothalamus postérieur. Une réduction du vermis cérébelleux aurait été rapportée surtout chez les patients avec de nombreux épisodes maniaques. (17)

Il existerait donc des anomalies morphologiques présentes au niveau des cerveaux des patients souffrant de trouble bipolaire. Mais il est parfois difficile dans la littérature de savoir s'il s'agit d'anomalies acquises ou développées au fur et à mesure de la maladie bipolaire. Ces anomalies anatomiques semblent toutefois corrélées aux présentations cliniques de ces patients.

.

6) Anomalies fonctionnelles anatomique cérébrales des patients souffrant de trouble bipolaire :

Cependant les études morphologiques seules ne permettent pas d'expliquer l'ensemble des symptômes. De nouvelles techniques d'imageries se développent pour analyser plus précisément les connexions et les réseaux neuronaux au sein de la substance blanche. L'imagerie par tenseur de diffusion (technique IRM permettant une cartographie in vivo des microstructures et de l'organisation des tissus in vivo) a cette vocation et retrouve une désorganisation des faisceaux de la substance blanche dans les régions frontale antérieure et fronto-occipitale (18). Cette imagerie, amenée à se développer, serait plus sensible pour comprendre les dysfonctionnements neuronaux des patients souffrant de trouble bipolaire.

En effet des études en imagerie fonctionnelle (19) réalisées sur des patients souffrant de troubles bipolaires euthymiques ou dysthymiques et sur des patients contrôles, étudient les zones d'hypermétabolismes lors de différentes taches notamment émotionnelles. Différents patterns sont alors mis en évidence.

En IRM fonctionnelle, les patients souffrant de trouble bipolaire lors d'une tâche émotionnelle ont une hyperactivité orbito-frontale médiale et de l'amygdale. Lors d'une tâche de distraction (pour objectif de diminuer l'activité émotionnelle), il existe une hyperactivité amygdalienne persistante inadaptée concomitante avec l'hyperactivité préfrontale médiane et dorsale adaptée.

En effet le cortex préfrontal a un rôle de régulation volontaire de l'émotion en agissant sur la diminution de l'activité de l'amygdale lors de la présence de processus émotionnel. Chez les patients souffrant de trouble bipolaire, cette auto régulation semble inadaptée.

D'autres imageries fonctionnelles notamment via des imageries par tenseur de diffusion et des calculs de tractographie, mettent en évidence l'activité des boucles neuronales correspondant à des boucles de réseau de substance blanche. Il semble exister chez les patients souffrant de trouble bipolaire des anomalies notamment du faisceau uncine (orbitofronto-hippocampique amygdalien). On retrouve également des anomalies de la microstructure de la substance blanche en région préfrontale et dans les réseaux fronto temporo et du corps calleux.

Ces anomalies semblent plutôt structurelles car présentes également chez les patients apparentés à risque de pathologie bipolaire.

Il existe peu d'étude d'imagerie fonctionnelle, et peu d'études sur l'évolution des imageries en fonction du développement de la pathologie bipolaire.

E) Traitements du trouble bipolaire :

a) Principaux médicaments thymorégulateurs

Le médicament indiqué en première intention dans la pathologie bipolaire devant sa grande efficacité est le lithium. Il est cependant insuffisamment prescrit. Seul traitement ayant une efficacité exclusive dans la pathologie bipolaire, son mécanisme d'action n'est malheureusement pas précisément connu et révèle toute la complexité de la physiopathologie suspectée de la maladie bipolaire.

Le lithium, de par ses fonctions biochimiques ioniques et son influence sur les neurotransmetteurs, aurait un rôle de neuroprotection. (20)

Des molécules anti-épileptiques comme la lamotrigine et l'acide valproïque sont également utilisées et efficaces dans la pathologie bipolaire. Classiquement, la lamotrigine est plus utilisée chez les patients ayant plus de phases dépressives, a contrario de l'acide valproique plus utilisé lors des épisodes maniaques prépondérants.

Les antipsychotiques de 1er et 2eme générations sont utilisés dans la pathologie bipolaire en présence ou non de troubles psychotiques. Ils ont un effet anti maniaque principalement pour certains (ex : Aripiprazole) ou agissant plutôt sur des tableaux avec polarité dépressive prédominante (ex : Quetiapine).
Sur le plan physiopathologique, les antipsychotiques permettent un blocage dopaminergique post synaptique D2 ayant pour conséquence :
- au niveau méso-limbique : un contrôle des symptômes positifs (effet anti-productif)
- au niveau nigro strié : la survenue de syndrome extrapyramidal (akinésie, tremblement, dyskinésie)
- sur la voie méso corticale : un effet délétère sur le plan cognitif et la production de symptômes négatifs.

Les antipsychotiques sont classés en plusieurs familles, ceux de 2ème génération ont des caractéristiques biochimiques différentes permettant une meilleure tolérance neurologique via notamment l'effet antagoniste puissant des récepteurs à la sérotonine (Risperidone, Olanzapine)(4). Cependant, la tolérance métabolique des antipsychotiques de seconde génération est moins bonne.

Les antidépresseurs peuvent également être utilisés, avec prudence, dans la pathologie bipolaire et plus spécifiquement dans les pathologies bipolaires de type 2. Ils sont évités chez les patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 car ils risquent de provoquer des virages maniaques.

Les benzodiazépines sont également utilisées pour le traitement des comorbidités associées comme l'anxiété, les troubles de sommeil...(21)

b) Effets indésirables des traitements thymorégulateurs

Les traitements des troubles bipolaires ne sont pas anodins et ils sont à l'origine de certains effets indésirables nécessitant une surveillance étroite.

Le lithium est connu pour des effets rénaux mais aussi des rares encéphalopathies.

Le traitement par acide valproïque est contre indiqué chez la femme en âge de procréer du fait des risques tératogènes majeurs.

Les antipsychotiques, notamment de première génération, sont connus pour avoir des effets neurologiques indésirables : dyskinésies, mouvements anormaux, mais aussi troubles cognitifs. Les antipsychotiques de 1ere génération seraient plus incriminés dans les troubles cognitifs mais ceux de deuxième génération seraient associés à un risque accru d'AVC ou d'AIT rendant leur prescription chez le sujet âgé réservé aux cas résistants aux autres thérapeutiques.

Certains antipsychotiques via leurs effets anticholinergiques ont également un effet négatif sur les troubles cognitifs. Ces effets sont classiquement dits réversibles à l'arrêt du traitement.

c) L'Electroconvulsivothérapie : ECT

Cette technique correspond à induire sous anesthésie générale une crise d'épilepsie via la réalisation d'électrochocs répétés. Elle est utilisée lors des épisodes dysthymiques

réfractaires au traitement classique. Elle peut être utilisée lors d'épisode aigu ou en entretien.

Les mécanismes physiopathologiques sont multiples et non encore complètement élucidés.
Il existe à la fois une mise en jeu secondaire des neurotransmetteurs des monoamines (dopamine, sérotine) et des effets sur les axes neuro-endocriniens (ACRH cortisol, TRH...)(22)

L'ECT est connu pour ses troubles mnésiques post traitement. Classiquement les troubles mnésiques sont transitoires et réversibles et concernent des troubles mnésiques épisodiques. Dans une étude récente, la réalisation d'ECT n'est pas considérée comme associée à la survenue de trouble cognitif à long terme ni de démence. (23)

Partie II : Les troubles cognitifs chez les patients souffrant de trouble bipolaire

A. Performances cognitives des patients souffrant de trouble bipolaire

Pour aborder le sujet des troubles neurocognitifs majeurs chez les patients souffrant de trouble bipolaire, il convient d'abord d'évoquer les performances cognitives dans le cadre de la maladie bipolaire non compliquée.

Les patients souffrant de troubles bipolaires ont des performances cognitives inférieures à celles de sujets non bipolaires, et ce dès le début de la maladie, comme relevé dans la méta analyse de Bora et al.(24).

Ces troubles cognitifs sont rapportés et étudiés en période euthymique, en dehors de toute décompensation de la pathologie bipolaire. A l'image de ce qu'on a pu trouver dans la schizophrénie, les troubles cognitifs seraient donc un signe clinique de la pathologie bipolaire en dehors des phases d'accès maniaque ou thymique.

En effet, les troubles cognitifs et plus précisément ceux des fonctions exécutives ainsi que ceux de la mémoire verbale et attentionnels sont souvent rapportés dès le début de la maladie (25). Les processus de rapidité d'exécution via des tests comme le DST (Digit Symbol Test) de Weschler (test présenté en annexe) sont altérés chez les patients souffrant de trouble bipolaire et même chez les patients asymptomatiques à risque familial de bipolarité (26).

La méta analyse de Bora et al (24) montre que les patients souffrant de troubles bipolaires ont des performances plus faibles que les sujets normaux dans les tests exécutifs et attentionnels tels que le Stroop (test des capacités d'inhibition), le TMTB (Trail making Test B) (attention, shifting), mais aussi le rappel libre de la figure de Rey libre (stratifié sur l'âge et l'éducation). (tests présentés en annexe).
Cependant les différences entre les groupes restent modérées, et la pertinence clinique faible. Le TMTB apparaît être le test comportant le moins de biais et celui qui montre le plus de différence de scores entre les 2 groupes. Le QI (Quotient Intellectuel) reste, quant à lui, comparable dans les 2 groupes.

De façon concordante, Robinson et al (27) retrouvent dans une méta analyse, la présence de syndromes dysexécutifs (fluence catégorielle pathologique) et des anomalies de la mémoire verbale au premier plan. S'y associent des atteintes attentionnelles, des troubles de l'inhibition et de la mémoire immédiate.

Il est suggéré que les troubles cognitifs seraient liés au nombre d'épisodes thymiques. Kessing et al en 1998 (28) avaient trouvé sur une population de patients souffrant de troubles bipolaires de 58 ans en moyenne, des performances cognitives plus basses en fonction d'une augmentation de la durée de la maladie et de la précocité de l'âge d'apparition de celle-ci. Ceci n'est pas retrouvé par toutes les études.

El Badri et al (29) ont retrouvé des troubles dysexécutifs (test TMTB) significativement plus importants chez les 29 patients souffrant de troubles bipolaires de l'étude, et corrélés aux nombres d'épisodes de décompensation de la pathologie (qu'ils soient maniaques ou dépressifs) .

Une étude francaise (30), rapporte en fonction de différentes classifications neuropsychologiques utilisées, la prévalence des troubles cognitifs au sein d'une population de patients souffrant de troubles bipolaires. Il a été retenu l'échelle cognitive déficitaire GDS (global deficit scale) comme plus fiable car plus sensible et spécifique. Elle retient les troubles cognitifs présents lorsque la médiane de l'ensemble des T-score ont un résultat pathologique de moins de 0,5. Dans l'étude, la population de 476 patients souffrant de troubles bipolaires euthymiques comporte 12,4% de patients ayant des déficits cognitifs (âgés en moyenne de 41,7 ans). Il est mis en évidence un nombre plus important de trouble cognitif chez les bipolaires de type 1 et ceux présentant des épisodes psychotiques.
Une autre étude française dans la même population FACE-BD Cohort (31), permet de dégager 4 profils en fonction des résultats aux tests des sphères attentionnelles, éxécutives, de la mémoire verbale, et de la mémoire de travail.
Deux cent cinquante-huit patients d'âge moyen de 41,7 ans ont été classés : 13,6% avaient des performances élevées contre 29,4% des performances basses. Dans un groupe intermédiaire, on pouvait séparer ceux avec une mémoire verbale diminuée (31%) de ceux ayant une mémoire verbale augmentée (26%).

Ainsi, on retrouve des profils cognitifs hétérogènes au sein des patients souffrant de troubles bipolaires. Il est difficile de dire si cela est dû à des anomalies structurales, à l'évolution de la maladie ou même à des anomalies précurseur de la maladie bipolaire. Il

semblerait qu'il existe également une association entre les bas résultats aux tests cognitifs et les troubles de cognition sociale.

B. Risque accru de démence chez les patients souffrant de trouble bipolaire

En plus des troubles neurocognitifs accompagnant la maladie, les patients atteints de trouble bipolaire semblent avoir un risque accru de développer une démence.

1) Risque de démence et facteurs confondants

En 2013, (32) Wu retrouve dans l'étude d'une population taiwanaise de plus de 55 500 personnes (dont 9304 souffrant de démence) une prévalence de 1,23% de patients souffrant de trouble bipolaire déments contre 0,21% de bipolaires non déments. Le risque de développer une démence en présence d'un antécédent personnel de maladie bipolaire est de 4,32 avec ajustement sur les facteurs de risques dont les maladies cardiovasculaires, les consommations d'alcool et d'autres substances addictives.

Dans une méta-analyse de 2013 (33), les auteurs rapportent des troubles cognitifs majeurs plus fréquents chez les patients souffrant de trouble bipolaire comparés aux patients sans antécédent psychiatrique ou dépressifs seuls. Les comorbidités vasculaires comme les AVC, le diabète et les maladies cardiaques sont toujours débattus et suspectés comme facteur de risque de ces démences mais non toujours mis en évidence.

Le risque de développer des troubles cognitifs majeurs ou démences est confirmé dans une méta-analyse plus récente aux Etats-Unis (34) montrant que la présence d'une maladie bipolaire augmente significativement le risque de développer une démence de 2,36 ; risque supérieur à celui d'une population de personnes souffrant d'un trouble dépressif non bipolaire qui aurait un risque augmenté de 1,6 à 2 fois.

Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer le risque supérieur dans la population bipolaire de développer une démence :
Diniz et al évoquent le rôle de comorbidités plus importantes chez les populations bipolaires (diabètes, HTA, SAOS. (Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil)) et ce d'autant plus que les patients souffrent de comorbidités addictives. Les comorbidités psychiatriques plus nombreuses chez les patients souffrant de trouble bipolaire sont également suspectées d'être en cause indépendamment dans le risque de démence. (34) Ces patients seraient plus fréquemment exposés à des facteurs de risques connus de démence et ceci pourrait être

une source majeure d'augmentation du risque dans les différentes études. (8)

L'autre hypothèse avancée porte sur la sévérité de la maladie bipolaire.
Dans plusieurs études, le nombre d'épisodes de déséquilibre thymique, d'hospitalisations en psychiatrie aurait un lien avec le risque de démence (35). Kessing et al (36) en 2004 rapportent que le risque de développer une démence augmenterait de 6% chez les patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 ou 2 lors de chaque épisode de décompensation (dépressif ou maniaque). Cela serait plus important après plus de 4 épisodes de déséquilibre thymique.
Le déséquilibre thymique et notamment le rôle spécifique des phases maniaques des patients souffrant de trouble bipolaire (comparés aux patients avec dépression unipolaire) rendrait compte du risque de démence plus important chez les bipolaires que chez les dépressifs seuls (28).

L'hypothèse d'une neuroprogression est avancée depuis plusieurs années. Cela correspond à une destruction des neurones ou de réseaux neuronaux secondaires aux épisodes de décompensations thymiques et notamment maniaques via les désordres inflammatoire, métabolique et de production de stress oxydatif. Cette neuroprogression serait responsable des comorbidités multiples dont cognitives rapportées chez les bipolaires. (10)

L'observation d'un risque plus élevé de démence chez les patients souffrant de trouble bipolaire comparé aux patients n'ayant affronté que des épisodes dépressifs pourrait étayer l'hypothèse d'une neurotoxicité de la bipolarité et notamment des accès maniaques.

Enfin, l'étude de Diniz et al (34) évoque une susceptibilité génétique des patients souffrant de trouble bipolaire de développer des démences, via des anomalies génétiques engendrant des troubles de la neurotransmission ou de l'inflammation.

2) Une population hétérogène de patients souffrant de trouble bipolaire :

Certaines populations de patients souffrant de trouble bipolaire seraient plus à risque de développer une démence : (37)

- Ce risque chez les patients ayant une maladie bipolaire de survenue tardive (diagnostic de maladie bipolaire après 70 ans, ou moins de 5 avant le diagnostic de démence) serait estimé à 3,23.
- celui des patients ayant une maladie bipolaire depuis plus de 15 ans serait de 3,05

- tandis que, chez les bipolaires diagnostiquées entre 5 et 15 ans avant la survenue de démence, ce risque n'est plus que de 1,71.

La même idée était déjà évoquée dans l'étude de Wu et al en 2013 (32), où le risque de survenue de démence en fonction du délai entre le diagnostic de trouble bipolaire et la survenue de la démence était détaillé. Si les symptômes de maladie bipolaire précèdent d'un an la survenue des troubles cognitifs le risque est estimé à 3,89 OR, contre 4,15 après 5 ans de délai entre les diagnostics.
Ils restent bien supérieurs au risque global indépendamment du délai de survenue entre les deux pathologies.

Il y aurait d'une part, les pathologies bipolaires évoluant depuis longtemps, qui semblent plus à risque de démence. Ceci serait dû à une neuroprogression plus ancienne.
D'autre part, une population de patients souffrant de trouble bipolaire de diagnostic tardif, plus âgés, qui évolueraient rapidement vers une démence. Ces pathologies pourraient être différentes des « classiques » pathologies bipolaires.
Une hypothèse reposerait sur la gravité, l'inflammation secondaire et une neuroprogression rapide finale majeure expliquant la survenue d'un trouble neurocognitif majeur.
Une autre hypothèse serait que ces « bipolarités tardives » se manifesteraient par des symptômes psychiatriques en lien avec une pathologie neurologique débutante.

3) Un risque de démence plus précoce :

La démence semble de survenue plus précoce chez les patients souffrant de trouble bipolaire que dans la population générale.
Dans une population de patients souffrant de trouble bipolaire (37) diagnostiqués à l'âge moyen de 58 ans (37 ans-81ans), la fréquence de survenue de démence en fonction de l'âge serait de:

- 15% entre 65 et 70 ans
- 25% entre 70 et 75 ans
- 33% entre 75 et 80 ans
- 51 % entre 80 et 85 ans
- 41 % entre 85 et 90 ans
- 0% entre 90-et 95 ans

Tandis que dans leur population contrôle non bipolaire la survenue de démence en fonction

de l'âge se fait de façon croissante avec l'âge:

- 3% entre 65 et 70 ans
- 5% entre 70 et 75 ans
- 11% entre 75 et 80 ans
- 24% entre 80 et 85 ans
- 44% entre 85 et 90 ans
- 60 % entre 90 à 95 ans.

Les démences chez les patients bipolaires semblent apparaître plus précocement que dans la population contrôle saine, montrant une fréquence plus importante dès 65 ans.

Wu (32) rapporte un risque de 3,77 de développer une démence avant 65 ans et de 4,57 après 65 ans, fréquence plus importante que chez les non bipolaires de moins de 65 ans. Il semble exister des démences qui se développent plus tôt que dans la population indemne de pathologie psychiatrique.

C. Etiologies des troubles cognitifs majeurs chez les patients souffrant de trouble bipolaire

En pratique clinique, le déclin cognitif et fonctionnel de certains patients atteints de trouble bipolaire est connu depuis longtemps, mais il reste mal exploré, et sa (ou ses) étiologies mal connues.

En raison des troubles cognitifs pré-existants, des traitements psychotropes, des comorbidités, et souvent d'une atteinte fonctionnelle que l'on peut lier au trouble de l'humeur, il est difficile de faire un diagnostic de trouble neurocognitif majeur chez certains patients. Il n'en reste pas moins que le problème se pose régulièrement aux psychiatres et aux neurologues, qui collaborent pour établir un diagnostic et un pronostic.

Les étiologies des troubles cognitifs majeurs dans le trouble bipolaire pourraient être les mêmes que dans la population générale du fait d'une fréquence importante de patients souffrant de trouble bipolaire. Ainsi, il serait normal de retrouver des patients souffrant de trouble bipolaire atteints de maladie d'Alzheimer, de démences vasculaires, de démence mixte, de démence parkinsonienne ou à Corps de Lewy, également de DFT (Démence Fronto Temporale) en fréquence comparable à celle de la population générale.

Des troubles cognitifs secondaires à la consommation de toxiques, et notamment d'alcool pourraient être plus nombreux du fait des comorbidités addictives fréquentes dans le trouble bipolaire.

Malgré un bilan bien conduit, il n'est pas toujours possible de déterminer l'étiologie d'un trouble neurocognitif majeur (TNCM) chez un patient souffrant d'un trouble bipolaire, et certaines caractéristiques cliniques et d'imageries ne sont celles d'aucune démence «neurodégénérative» habituelle. Cette situation avait été rapportée par Florence Lebert et al dès 2008 (34), qui avait présenté les cas de 13 patients souffrant de trouble bipolaire dont le bilan complet avait conclu à une forme atypique de démence, d'évolution lente et peut-être « spécifique » au trouble bipolaire.

a) Une hypothèse vasculaire :

De par leurs comorbidités importantes et notamment vasculaires rapportées précédemment, nous pouvons nous attendre à observer plus de démences vasculaires chez les patients souffrant de trouble bipolaire que dans la population générale.

Les facteurs de risques vasculaires plus fréquents dans cette population pourraient être à l'origine des troubles dysexecutifs importants. Ils pourraient évoluer vers une démence pouvant ressembler à une démence vasculaire.

b) L'influence de la iatrogénie :

Certains traitements psychotropes sont connus pour interférer sur les processus de réflexion, de cognition et d'attention. Nombre de traitements indiqués dans le trouble bipolaire ou ses manifestations symptomatiques sont anticholinergiques et nocifs pour la sphère cognitive. Leur toxicité aigüe, réversible à l'arrêt du traitement, est rapportée.
Mais il existe aussi un risque secondaire à la prise de ces traitements anticholinergiques au long cours. En effet, une récente étude révèle un risque majeur chez les patients sous anticholinergiques de développer une démence par rapport aux patients non exposés. (38)

Les traitements anti psychotiques, de première ou de deuxième génération, par leur effet de blocage dopaminergique sur la voie mésocorticale, ont également des effets délétères sur la sphère cognitive. Mais cette influence néfaste est aussi due aux effets anticholinergiques que certains traitements induisent.

Une étude française montre l'association de performances cognitives chez les bipolaires significativement plus faibles dans le groupe traité par neuroleptique (30).

Le lithium a contrario protègerait de la survenue de démence.(39)

c) Un spectre démence fronto temporale :

Plusieurs articles vont dans le sens d'un lien entre pathologie du spectre de la démence fronto temporale (DFT) et les pathologies thymiques.

Premièrement, plusieurs cas de patients souffrant d'un trouble de l'humeur, unipolaire ou bipolaire, développant une DFT ont été rapportés (40).

Une étude de 2011 rapporte un antécédent de trouble thymique chez 28% des démences neurodégénératives, dont 50% de démence diagnostiquée « DFT forme comportementale ». Chez les DFT comportementales ayant une pathologie psychiatrique associée, il y aurait 22% de patients avec antécédents de troubles bipolaires. Le délai entre le diagnostic psychiatrique et le trouble cognitif est alors estimé à 33 mois. (41)

Une étude a comparé les DFT comportementales et les patients bipolaires vieillissants sans présumer de l'existence de plainte cognitive, sur l'aspect clinique neurocognitif et du point de la vue de la neuro imagerie (42). Des ressemblances cliniques ont été mises en évidence avec une atteinte dyséxécutive dans les 2 groupes avec toutefois une sévérité plus importante dans le groupe DFT. Les imageries fonctionnelles partagent certaines caractéristiques d'hypodébit fronto pariétal. De même, Lebert et al (43), dans leur étude, rapportaient que les patients souffrant de trouble bipolaire déments sans diagnostic établi avaient un TEP (Tomographie à Emission de Positons) comparable à des TEP de patients DFT, un syndrome frontal présent et une échelle de dyscomportement frontal atteinte .

Plusieurs explications sont avancées, la symptomatologie psychiatrique est peut-être finalement inaugurale d'une pathologie neurodégénérative de type DFT ? Ou bien il existerait une vulnérabilité des pathologies thymiques à développer une pathologie neurocognitive, ou bien encore l'existence d'un spectre commun ou d'un continuum entre trouble bipolaire et DFT est suspectée.

Des présentations cliniques (44) rapportent des mutations génétiques C9ORF72 qui pourraient relier trouble bipolaire et DFT. Une patiente bipolaire, diagnostiquée à 35 ans, pour laquelle il existait une histoire familiale de pathologie psychiatrique bipolaire sans notion de trouble neurologique a été retrouvée avec une mutation du gène C9ORF72. Un autre article (45) de 2013, tiendrait responsable la mutation du gène C9ORF72 de 0.5 à 1% des patients souffrant de trouble bipolaire. Dans son étude sur 256 patients bipolaires

allemands, avec recherche systématique de mutation génétique, il rapporte le cas d'un patient muté C9ORF72, diagnostiqué comme ayant un trouble bipolaire à 25 ans, ayant bien répondu au traitement classique par lithium et antidépresseur, puis ayant développé à 66 ans des troubles cognitifs et un diagnostic de maladie de Parkinson. Dans l'histoire familiale de ce patient, on retrouve un parent dit bipolaire à l'âge de 62 ans. Le patient décédera à 69 ans. L'anatomopathologie cérébrale retrouvera des grains argyrophiles, des critères de MA à l'anatomopathologie et des marqueurs pathologiques cérébraux TAU, et FUS sans TDP 43.
L'anomalie génétique de la progranuline est aussi rapportée dans un cas clinique d'un patient bipolaire ayant développé une DFT (46)

d) L'hypothèse de la neuroprogression de la pathologie bipolaire : un TNCM « spécifique » ?

Comme évoqué précédemment, la survenue des troubles neurocognitifs majeurs chez les patients souffrant de trouble bipolaire pourrait être une évolution attendue des troubles cognitifs constituant la maladie bipolaire et constituer le reflet d'une neuroprogression. Les démences pourraient donc avoir des caractéristiques semblables aux troubles cognitifs des patients souffrant de trouble bipolaire décrits auparavant (troubles dysexécutifs, attentionnels…)

Une des hypothèses pour expliquer les troubles cognitifs existant au cours de la pathologie est donc celle de la neuroprogression. Des modèles étudiant les altérations des activités neuronales sous-tendent ces suppositions. Il existerait un déclin cognitif et une moins bonne réponse au traitement secondaire.

e) Les données neuropathologiques :

Il existe très peu de données anatomo-pathologiques sur les patients souffrant de troubles bipolaires et ayant eu une évolution vers un trouble neurocognitif majeur.

En 2015, Shioya et al (47) ont étudié 11 cerveaux de patients souffrant de trouble bipolaire âgés en moyenne de 70 ans (52 à 90 ans).
Sur le plan clinique et étiologique, sur les 11 patients, 4 patients avaient des troubles cognitifs (MMS <25 sans précision) dont 1 syndrome cortico-basal et 3 autres avaient un diagnostic de maladie de parkinson.
Sur le plan anatomopathologique :
- 3 cerveaux n'avaient aucune anomalie notable.

- 2 patients avaient des critères anatomopathologiques de maladie des grains argyrophiles (dont un diagnostic clinique de MPI)
- 2 patients avaient des démences à grain :
(présence exclusivement d'anomalie anatomopathologique de grains argyrophiles avec démence clinique)
- 1 dégénérescence corticobasale (concordant avec le diagnostic clinique rapporté)
- 1 maladie vasculaire cérébrale
- 1 maladie à corps de Lewy (diagnostiqué MPI)
- 1 encéphalopathie hypoxique

Tous avaient des dépôts de grains argyrophiles mais en nombre plus important chez les patients plus âgés. Ils étaient également d'apparition plus précoce que dans leur population controle. La localisation était identique prédominant en amygdalien, thalamique et locus coeruleus en comparaison au cerveau sans trouble psychiatrique.

En comparaison à la littérature, les anomalies des grains argyrophiles étaient d'apparitions plus précoces qu'attendues, évoquant une vulnérabilité de développer ces derniers chez les patients souffrant de trouble bipolaire.

Les grains argyrophiles sont suspects, dans la littérature, d'être reliés à des présentations diverses notamment des troubles mnésiques de profils hippocampiques mais sans biomarqueurs de MA et y associant des troubles pseudopsychiatriques (48).
Classiquement les grains argyrophiles sont retrouvés surtout chez la population de sujets âgés et leur implication pathologique est parfois discutée. Chez les patients souffrant de trouble bipolaire, leur présence fréquente, surtout chez des patients plus jeunes, est suspecte d'être le reflet d'une pathologie sous-jacente. Ils peuvent être soit la conséquence d'un vieillissement cérébrale plus précoce chez les bipolaires ou la conséquence d'une vulnérabilité liée à la maladie bipolaire ou celle d'une maladie neurodégénérative débutante associée.

La question sous-jacente reste donc le lien entre le développement du trouble neurocognitif majeur et la maladie bipolaire. **Plusieurs hypothèses sont possibles :**

- Les troubles cognitifs majeurs sont liés à des démences dites classiques se présentant sous une forme différente du fait de la pathologie bipolaire ajoutée, compliquant leur identification.

- Les troubles cognitifs majeurs constituent la conséquence « naturelle » de la pathologie bipolaire elle-même. Comprenant dès le stade précoce des troubles cognitifs, puis une dégradation progressive secondaire au stress oxydatif dûs à la pathologie bipolaire. C'est l'hypothèse de la neuroprogression.

- Les troubles cognitifs majeurs sont d'une autre origine spécifique et se développant sur un terrain particulier et vulnérable.

Partie III : Les troubles neurocognitifs majeurs

a) Epidémiologie :

Les troubles cognitifs majeurs d'étiologies neurodégénératives anciennement appelés « démences » sont un problème de santé publique majeur du fait du vieillissement des populations. En 2010, une étude estimait à 36,5 millions le nombre de personnes démentes avec 7,7 millions de nouveaux cas par an (51). Actuellement, 50 millions de personnes dans le monde seraient atteintes de démence. La maladie responsable la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer, représentant environ deux tiers des cas de démences (52). En France, il est rapporté près de 1,2 millions de patients déments avec 2/3 de Maladie d'Alzheimer (53)

Actuellement, il n'y a pas de traitement curatif, et les essais thérapeutiques étiologiques sont pour le moment des échecs (anti-amyloide). Les soins proposés sont principalement une prise en charge multidisciplinaire et symptomatique, appuyée sur des structures spécialisées, des personnels soignants et des aides humaines mises à disposition.

En France, les politiques de santé publiques, avec les plans Alzheimer successifs, aident et favorisent le développement des structures de prise en charge des pathologies neurocognitives (consultations mémoire, Ehpad, SSR, unités spécialisées Alzheimer) et de la recherche (CMRR).

La mise en échec des dernières thérapeutiques (anti-amyloide), basées sur les mécanismes physiopathologique et anatomopathologique, remet en question la compréhension de l'histoire naturelle des pathologies mais également souligne la complexité médicale et étiologique des troubles neurocognitifs présentés par les patients.

L'histoire naturelle des démences n'est pas aussi homogène qu'on le pensait auparavant. Il apparaît maintenant clair qu'il existe également parfois plusieurs causes intriquées et surajoutées, d'autant plus que le sujet est âgé.

b) Définition et critères diagnostiques :

Les troubles neurocognitifs majeurs ou démences correspondent à un déficit clinique neurologique dans une ou plusieurs fonctions cognitives (apprentissage, mémoire, langage, fonction exécutive, processus attentionnel, sensorimoteur et cognition sociale),

d'apparition insidieuse et d'aggravation progressive, accompagné d'un retentissement fonctionnel (DSM 5). Ils se distinguent des troubles neurocognitifs mineurs, dont les déficits neuropsychologiques sont plus modérés et surtout n'ont pas de retentissement fonctionnel. On parle alors de trouble cognitif léger ou Mild Cognitive Impairment (MCI). Les MCI peuvent être des stades précurseurs de troubles neurocognitifs majeurs, ou des états réversibles secondaires à des pathologies variées (ex : dépression, iatrogénie, pathologie aigüe ..)

La classification du DSM 5 précise également les étiologies sous-jacentes suspectées. Elles sont définies en fonction des symptômes cliniques notamment des sphères cognitives initialement atteintes, d'arguments paracliniques, biologiques et d'imageries ainsi que de l'évolution clinique. Chaque entité possède ses critères consensuels de diagnostic.

Dans les causes dégénératives, l'étiologie principale est la maladie d'Alzheimer (MA), puis les démences vasculaires, les démences mixtes, les démences à Corps de Lewy (DCL), les démences fronto temporales (DFT) , les démences liées aux syndromes parkinsoniens.

A) La maladie d'Alzheimer.

Elle correspond à la démence la plus fréquente et la plus connue.

1) Physiopathologie :

La maladie d'Alzheimer correspond sur le plan neuropathologique à l'existence de dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales secondaires à l'accumulation intracellulaire de la proteine TAU anormalement phosphorylée, et de dépôts extracellulaires de peptide beta-amyloide 1-42, provoquant des pertes synaptiques puis une mort neuronale.

2) Critères diagnostiques :

Après les premiers critères cliniques de 1984, de nouveaux critères diagnostiques ont été proposés en 2011 grâce notamment à l'apport de l'imagerie IRM ainsi que des biomarqueurs du LCR (beta amyloide 1-42 1-40 , TAU et phosphoTAU). La définition clinique a permis de laisser place à une définition clinico-biologique en 2011 avec les critères de National Institute on Aging-Alzheimer's Association (54), présents en annexe.

Classiquement, la MA associe un trouble mnésique épisodique d'installation progressive et l'atteinte d'un autre domaine cognitif avec un retentissement fonctionnel signant le stade de démence. Les dernières années ont été marquées par la description de phase prodromale dans laquelle le retentissement fonctionnel est absent, définissant le MCI. On parle

également de MCI Alzheimer lors des phases asymptomatiques avec seulement des biomarqueurs positifs de MA dans la ponction lombaire (critères de 2018 du NIA-AA) (55).

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers l'aggravation des atteintes des fonctions instrumentales et exécutives suivant la progression lésionnelle. Elle s'associe à la diffusion neurofibrillaire et à l'atrophie des cortex associatifs notamment temporo pariétaux, puis frontaux.

3) Caractéristiques neuropsychologiques :

En neuropsychologie, le déficit de la mémoire épisodique est très précoce et évalué le plus souvent via un test de mémoire épisodique verbale : le « rappel libre/rappel indicé à 16 items », ou RL/RI-16. Ce test comporte une mémorisation avec indiçage sémantique contrôlé de 16 mots. Ces derniers doivent être rappelés après apprentissage, à 3 reprises, suivis d'un rappel différé. Il est ensuite calculé le nombre de mots rappelés spontanément, puis le nombre de mots ayant eu besoin d'un indiçage. Ceci permet d'évaluer la mémoire et plus spécifiquement la sensibilité à l'indiçage. Cette dernière est atteinte dès les phases précoces de la maladie d'Alzheimer (56).

Par ailleurs, on retrouve des troubles phasique, gnosique, praxique et/ou visuo spatiaux associés et parfois même inauguraux lors de formes atypiques focales (APP logopénique, Benson etc…) .

Le MMS (Mini Mental Status) de Folstein (1975) permet de dépister les troubles cognitifs avec une sensibilité variable selon les études. Il n'est pas pathognomonique d'une étiologie sous jacente. Il peut, d'ailleurs, être normal dans des formes de MA débutante au stade MCI (surtout chez les personnes de haut niveau d'études). Il est utilisé dans le suivi de la MA pour évaluer le fonctionnement cognitif global principalement au début de la maladie.

B) Les troubles cognitifs vasculaires :

La maladie vasculaire serait en cause dans 25 à 50% des cas de démence (57). Pour rendre compte de la diversité des lésions vasculaires et des situations cliniques (allant du trouble neurocognitif mineur au trouble neurocognitif majeur), on parle plutôt actuellement de troubles cognitifs vasculaires (58)

1) Physiopathologie :

Le TNCM d'origine vasculaire fait référence aux démences ayant pour origine une maladie neurovasculaire. Cette dernière correspond à la survenue d'une ou plusieurs lésions vasculaires cérébrales ischémique ou hémorragique, silencieuses ou non.

La démence vasculaire ne préjuge pas d'une étiologie particulière car les AVC peuvent être secondaires à différentes causes (cardio embolique, athéromateux ou encore microangiopathie…). Les troubles cognitifs sont expliqués soit par les séquelles des AVC avec manifestations cliniques et régression nulle ou incomplète, soit par les séquelles de lésions de microangiopathie développées à bas bruit sans épisode d'AVC clinique.

2) Critères diagnostiques :

D'après les critères définis par Sachdev et al en 2014 (58), pour retenir le diagnostic de trouble cognitif vasculaire, il faut prouver premièrement les troubles cognitifs (document 2 annexe) et deuxièmement la maladie vasculaire cérébrale.

Les critères sont présentés en annexe. (Document 3)

3) Caractéristiques neuropsychologiques

Plusieurs domaines cognitifs peuvent être atteints (la mémoire, le langage, les fonctions visuo spatiales, la praxie…) et ce bien sûr, en fonction de la localisation des lésions vasculaires. Mais, classiquement, il y a, presque toujours, une association de troubles attentionnels, de la vitesse de traitement de l'information et des troubles dysexécutifs.

image 3 : trouble neurocognitif vasculaire : Sachdev 2014 (25)

Table 1

Description of cognitive domains assessed in vascular cognitive disorders

1	Attention and processing speed (sustained attention, divided attention, selective attention, information processing speed)
2	Frontal-executive function (planning, decision-making, working memory, responding to feedback/error correction, novel situations, over-riding habits, mental flexibility, judgment)
3	Learning and memory (immediate memory, recent memory [including free recall, cued recall], and recognition memory)
4	Language (naming, expressive, grammar and syntax, receptive)
5	Visuoconstructional-perceptual ability (construction, visual perception and reasoning)
6	Praxis-gnosis-body schema (Praxis, gnosis, right/left orientation, calculation ability, body schema, facial recognition)
7	Social cognition (recognition of emotions and social cues, appropriate social inhibitions, theory of mind, empathy)

C) Démence à Corps de Lewy (DCL)

Démence décrite dans le milieu des années 1980 par des auteurs anglais et japonais, la maladie à Corps de Lewy serait plus fréquente qu'on ne le pensait auparavant. Initialement considérée comme une pathologie rare, l'incidence de la DCL serait de 3,2 à 7% des démences (59). Sur des séries d'autopsies, la maladie à Corps de Lewy serait retrouvée dans 3 à 10% des cerveaux des patients âgés.

1) Physiopathologie :

Cette démence est secondaire à l'accumulation de corps de Lewy visibles en microscopie dans les neurones de certaines structures cérébrales, composés d'une accumulation d'alpha-synucléine. Ces dépôts sont classiquement connus dans la maladie de Parkinson au niveau du tronc cérébral et de la substance noire. Dans la DCL, ils sont retrouvés dans le système limbique puis dans le néocortex. Cependant, plus de 80% des DCL seraient accompagnées en anatomopathologie de plaques amyloïdes corticales, lésions caractéristiques de la neuropathologie d'Alzheimer (60).

2) Critères diagnostiques :

Proposés pour la première fois en 1996 par Mckeith, les critères ont été régulièrement mis à jour grâce à la connaissance clinique de cette pathologie mais aussi des avancées technologiques des différentes imageries.

Classiquement, la démence à Corps de Lewy est caractérisée par des troubles cognitifs majeurs avec un retentissement sur l'autonomie principalement sur les sphères exécutives, attentionnelles et visuo-spatiales. Cliniquement, on peut retrouver des fluctuations cognitives principalement sur la fonction exécutive et l'attention, des hallucinations et des troubles du sommeil paradoxal. Ces derniers peuvent précéder les troubles cognitifs. Le syndrome parkinsonien est souvent présent mais pas toujours complet.

Actuellement, une 4ème version a été actualisée en 2017 par McKeith, en prenant en considération les nouveaux biomarqueurs supports du diagnostic, et l'existence de troubles du comportement en sommeil paradoxal (61). (document en annexe)

3) Caractéristiques neuropsychologiques :

Sur le plan neuropsychologique, l'atteinte de la fonction exécutive, le déficit attentionnel ainsi que la défaillance visuo-spatiale sont au premier plan comparés aux troubles de la mémoire principalement en début de maladie. Les DCL ont un profil cognitif qui peut fluctuer dans le temps.

D) Démence dans le cadre de la maladie de Parkinson idiopathique

Les troubles cognitifs, dans le cadre de la pathologie de Parkinson, ont longtemps été sous diagnostiqués et sous-évalués. La maladie de Parkinson était décrite comme une pathologie neurologique d'expression principalement motrice. Pourtant dès le début de sa description, James Parkinson en 1817 avait mentionné « des troubles intellectuels » associés. En effet, les troubles cognitifs sont présents dans la maladie de Parkinson et évoluent progressivement au cours de la maladie, en parallèle des troubles moteurs parkinsoniens. (62)

Par défaut, Les critères de démences du DSM IV étaient utilisés mais c'est plus récemment en 2007, via la publication de Emre et al (63), qu'ont été mis en place des critères dédiés et spécifiques via la «Mouvement Disorder Society». Il a été défini alors, la démence de la maladie de Parkinson (PD-D : Parkinson Disease-Dementia)

La prévalence des démences chez les patients parkinsoniens est variable d'une étude à l'autre. Les méta-analyses évaluent de 23 à 48 % le nombre de patients déments dans la population parkinsonienne. Cela correspondrait à 0.2% à 0.5% de la population âgée de plus de 65ans.

L'évolution classique des troubles cognitifs chez le parkinsonien se fait du stade de trouble cognitif mineur (MCI-PD) vers le stade de démence (PD-D). A 15 ans d'évolution, 50% des patients seraient déments et 15% seraient MCI (63).

1) Physiopathologie :

Sur le plan anatomopathologique, les cerveaux des déments parkinsoniens révèlent différents patterns : certains retrouvent une dégénérescence limbique et corticale avec accumulation de corps de Lewy. D'autres montrent des anomalies neuropathologiques de type Alzheimer mais insuffisantes pour porter le diagnostic d'Alzheimer. Enfin, certains révèlent l'accumulation des deux anomalies anatomopathologiques (63).

2) Critères cliniques :

Les démences parkinsoniennes sont cliniquement de phénotype hétérogène et les critères proposés en 2007 par Emre et al restent d'actualité. (critères en annexe)

Des hallucinations sont rapportées au cours de l'évolution, ainsi que des troubles de l'humeur et une apathie. Le tableau est proche de celui d'une maladie à Corps de Lewy, et certains auteurs envisagent un continuum entre les deux pathologies.

3) Caractéristiques neuropsychologiques :

Les déficits affectent la sphère sous corticale avec principalement des troubles attentionnels et exécutifs. Les troubles mnésiques sont présents mais sont en partie secondaire aux troubles attentionnels et exécutifs. Le rappel indicé est classiquement réussi. Les troubles visuo-spatiaux sont décrits et semblent plus fréquents que dans les pathologies d'Alzheimer. (63) Poewe et al dans un article de 2008 propose les tests suivants pour dépister une démence chez les parkinsoniens. (64) .

Image 4 : Tests cognitifs à proposer dans le cadre de la surveillance des patients parkinsoniens (Poewe et al 2008)

Table 2 Tests proposed by the MDS Task Force to assess cognitive deficits in the clinical setting (9)

Cognitive domain	Proposed tests	Cut-off scores
Attention	Serial 7s of the MMSE Repeatedly subtract 7 starting at 100	Two or more incorrect responses
	Months reversed Give months of the year backwards	Omission of two or more months
Executive function	Lexical fluency e.g. list words beginning with S in 1 min	Less than 9 words in a minute
	Clock-drawing test Draw clock with hands at '10 past 2'	Inability to draw clock or show time
Visuo-constructive ability	MMSE pentagons Copy two overlapping pentagons	Inability to draw pentagons
Memory	3-word recall of the MMSE Free recall of three words	Missing at least one word

Impairment of at least two of the four domains is required to support a diagnosis of probable Parkinson's disease dementia. MDS, Movement Disorder Society; MMSE, Mini-Mental State Examination.

E) Démences fronto-temporales

Les démences fronto-temporales bien que fréquentes restent méconnues et souvent de diagnostic difficile et tardif.

Dans les années 1990, plusieurs formes de DFT sont identifiées et décrites (65) avec des spectres cliniques différents ayant en commun une dégénérescence frontale et/ou temporale. En France, les neurologues Lillois F.Pasquier et H.Petit ont souligné dès les années 1990 l'importance de ce diagnostic difficile et l'ont identifié comme une des démences les plus fréquentes chez les sujets jeunes (2ème après la maladie d'Alzheimer chez les moins de 65 ans) (66).

1) Clinique :

On décrit 3 types de démence fronto temporale en fonction des symptômes cliniques. Une forme comportementale et deux d'aphasie primaire progressive comprenant : l'aphasie non fluente ou agrammatique et l'aphasie sémantique.

- La démence fronto temporale comportementale (67) est une maladie de survenue plutôt précoce avec un début entre 45 et 64 ans. Classiquement, les premières manifestations cliniques correspondent à une altération de la personnalité et des conduites sociales et/ou d'une perturbation du langage, tandis que la mémoire est préservée.

La DFT se manifeste par une rupture avec un état antérieur et une modification des habitudes.

Il est rapporté par l'entourage une désinhibition, une perte des convenances sociales, des dépenses irraisonnées, accompagnées classiquement d'impulsivité. Des comportements stéréotypés, une hyperoralité alimentaire, peuvent être rapportés. L'hyperoralité peut prendre la forme d'une addiction récente alimentaire ou tabagique ou encore alcoolique. De façon opposée, le changement de comportement peut se faire sous une forme plutôt apathique avec un patient prostré, une perte d'intérêt, une clinophilie pouvant faire évoquer à tort un syndrome dépressif initial.

- Les formes d'atteinte sémantique se révèlent par une perte du sens des mots avec un déficit de compréhension, une anomie ou encore l'absence de dénomination de mots usuels. Classiquement, il est secondaire sur le plan anatomique à une atrophie du lobe temporal antérieur dominant (68).

- Les formes phasiques agrammatiques se remarquent par une fluence diminuée et un discours lent et « effortful », avec perte de mot de liaison dans les phrases. La compréhension est généralement conservée. Sur le plan anatomique, l'atteinte renvoie à une atrophie frontale inférieure de l'hémisphère dominant (68).

On peut citer plusieurs pathologies associées :

- La paralysie supra nucléaire progressive (PSP) renvoie classiquement à un syndrome parkinsonien atypique avec atteinte de la verticalité du regard. Sur le plan neurocognitif, elle est marquée par un syndrome dysexécutif et des troubles visuo-spatiaux secondaires à l'atteinte anatomique.

- Le syndrome corticobasal (DCB) correspond à une atrophie progressive asymétrique d'un hémisphère cérébral. En fonction de son côté dominant différents signes cliniques neurologiques existent. Il est rapporté des troubles praxiques, moteurs avec un syndrome extrapyramidal, pyramidal, dystonique, et des hémi-négligences (signe de la main étrangère) initialement asymétriques. Plus tardivement, liée à une dégradation neuronale plus large une aggravation motrice et cognitive s'ajoute.
-Le diagnostic de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) correspondant à une pathologie neurodégénérative de la corne antérieure de la moelle peut être associée aux DFT notamment dans une forme génétique autosomique dominante. La DFT serait retrouvée dans près de 30% des SLA. (66)

Les critères cliniques de DFT sont présentés en annexe (65) .

2) Physiopathologie :

La DFT correspond à plusieurs entités anatomopathologiques ayant comme conséquence commune une dégénérescence frontale et temporale antérieure.
Des anomalies avec agrégats intracellulaires de Tau ou de protéine TDP 43 sont rapportées (plus de 90% des cas). Beaucoup plus rarement, des inclusions FUS (fused in sarcoma) sont décrites avec des anomalies d'inclusion cellulaire d'ubiquitine ou basophile.

Classiquement, les formes comportementales bvDFT sont associées sur le plan anatomopathologique à des anomalies TDP 43 et anomalies TAU.
Les formes phasiques, pour la forme sémantique, ont principalement des anomalies anatomopathologique et biomoléculaire de TDP 43 et dans une moindre mesure TAU. La forme agrammatique s'accompagne principalement d' anomalies de la protéine TAU plutôt que TDP 43.

Sur le plan génétique, les patients atteints de pathologies de type DFT ont un antécédent familial neurologique dans 40% des cas, mais seulement 10% ont des histoires génétiques autosomiques dominantes. Les correspondances clinique, génétique et neuropathologique sont complexes, illustrées dans l'image ci dessous.

Image 5 : Caractéristiques des anomalies cliniques, anatomopathologique et génétiques schématisées dans le cadre de la DFT (65).

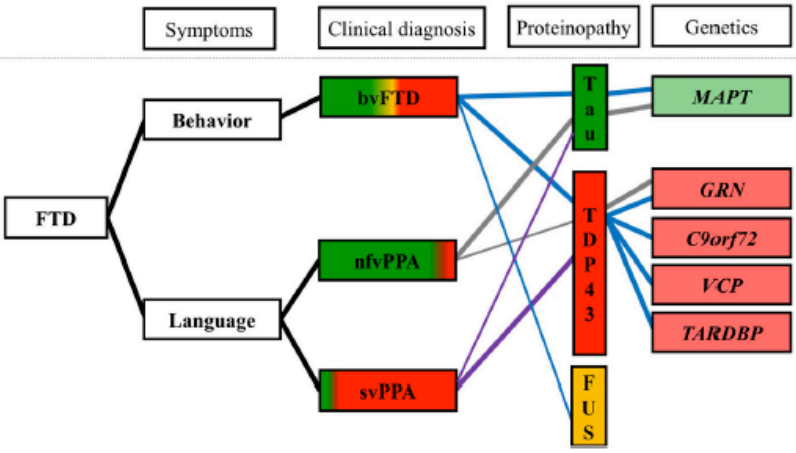


FIGURE 2 | Clinical, pathological, and genetic associations in FTD (7–9, 37). Clinical symptoms are shown at left, colored regions of clinical diagnosis represent relative percentages of patients found to have each underlying neuropathological diagnosis. Blue line, genetic and pathological aspects of bvFTD; gray line, genetic, and pathological aspects of nfvPPA; purple line, genetic, and pathological aspects of svPPA. bvFTD, behavioral-variant frontotemporal dementia; svPPA, semantic-variant primary progressive aphasia; nfvPPA, non-fluent variant primary progressive aphasia; FUS, fused in sarcoma; TDP-43, transactive response (TAR) DNA-binding protein of 43 kDa; *C9orf72*, chromosome 9 open reading frame 72; *GRN*, progranulin mutations; *MAPT*, microtubule-associated protein tau; and *VCP*, valosin-containing protein.

c) Caractéristiques neuropsychologiques :

Les présentations des démences fronto temporales sont variables en fonction du type de DFT.

Les DFT comportementales ont classiquement des troubles dysexécutifs au premier plan avec une préservation relative de la mémoire et des domaines visuo-spatiaux. Le MMS reste préservé au début de la maladie. Au début, les tests de comportements frontaux sont les plus importants pour le diagnostic. Des tests spécifiques de cognition sociale ont été développés plus récemment. Par exemple le test de reconnaissance des expressions du visage souvent échoué en début de maladie. Les formes phasiques sont étudiées grâce aux tests d'aphasie appropriés, et ont classiquement un MMS se dégradant plus rapidement du fait du trouble du langage.

d) L'apport de la neuro-imagerie :

Il est très important pour le diagnostic. La dégénérescence fronto temporale est recherchée soit par une atrophie focale à l'IRM cérébrale, soit par un hypométabolisme au PET FDG en cas de normalité de l'IRM. Dans les formes phasiques l'atteinte de l'hémisphère majeur est classiquement retrouvée.

MATERIEL ET METHODE :

Objectifs de l'étude :

L'objectif primaire de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques des troubles neurocognitifs majeurs et leurs étiologies dans un groupe de patients atteints de troubles bipolaires documentés.

Les objectifs secondaires étaient d'observer quels facteurs pouvaient être associés à la survenue des troubles neurocognitifs majeurs.

Nous souhaitions ainsi comparer les patients souffrant de trouble bipolaire avec et sans troubles cognitifs majeurs afin de rechercher les facteurs associés à chaque groupe.

De plus, parmi les patients souffrant de trouble bipolaire ayant un TNCM, nous voulions étudier les facteurs associés aux démences d'étiologies connues à celles sans étiologies retrouvées. L'objectif étant de voir si certaines caractéristiques sont prédisposantes ou associées à la survenue des démences sans étiologie.

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective et observationnelle mono-centrique à l'Institut des Maladies Neurodégénératives (IMN) de Bordeaux du 1er janvier 2015 au 1er mars 2019 de patients diagnostiqués et suivis en psychiatrie pour des troubles bipolaires, et adressés pour une plainte cognitive récente, suspecte de troubles neurocognitifs majeurs.

Les critères d'inclusions étaient : la présence d'un trouble bipolaire diagnostiqué par un psychiatre et évoluant depuis plus de 5 ans, d'une plainte cognitive récente en dehors d'une décompensation thymique, avec un âge supérieur à 50 ans.

Les critères d'exclusions comprenaient : la survenue d'une décompensation thymique majeure lors de l'évaluation neurocognitive (échelle GDS pathologique ou critères cliniques), une plainte cognitive apparue dans les 6 mois d'une sismothérapie, un début tardif de la symptomatologie psychiatrique (> 70 ans ou < 5 ans avant la plainte cognitive), un trouble

bipolaire atypique ou de diagnostic incertain, une addiction sévère à l'alcool ou autres produits neurotoxiques avec dommages cérébraux documentés, l'absence d'informant ou l'impossibilité de passer les tests neurocognitifs (déficit visuels, hémiplégie, trouble phasique majeur, confusion ..).

Tous les patients ont bénéficié d'une ou plusieurs évaluations comprenant :

- une évaluation médicale par un médecin neurologue :

- le recueil des antécédents médicaux personnels neurologiques et psychiatriques : Âge lors de la consultation neurologique, sexe, facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, dyslipidémie, diabète), AVC ou AIT, SAOS, maladie cardiaque (insuffisance cardiaque ou trouble du rythme cardiaque), épilepsie, traumatisme crânien grave, maladie de Parkinson, type de bipolarité, âge des premiers symptômes de bipolarité, âge lors du diagnostic de bipolarité, nombre d'hospitalisations en psychiatrie, épisode psychotique, nombre d'épisodes dépressifs, tentative de suicide, sismothérapie.

- antécédents familiaux de démence ou de pathologie neurodégénérative au 1er degré, antécédent de bipolarité au 1er degré.

- traitements pris à lors de la première évaluation neurologique : antipsychotique, anticholinergique, lithium ou antériorité de lithium, antidépresseurs, lamotrigine, acide valproïque, benzodiazépine.

- Caractéristiques épidémiologiques : niveau d'étude, catégorie professionnelle antérieure avec notion d'invalidité ou non

- Examen clinique neurologique : âge lors de la première plainte cognitive, la présence d'hallucination, de manque du mot, de désorientation temporo spatiale, de trouble du comportement récent, de trouble de l'attention, d'anxiété, d'état dépressif ou maniaque, d'asthénie et de notion de chute, d'anosognosie, syndrome extrapyramidal, apathie et autre clinique spontanément rapporté.

- un bilan neuropsychologique complet par les neuropsychologues comprenant au minimum un MMS et une évaluation de l'attention (échelle de barrage de Zazzo), des tâches de fonctions exécutives (TMTA – B) (69), une Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF), un Digit symbol test (codes de Weschler) (70), des fluences verbales sémantique et lexicale, une

évaluation de la mémoire via un RLRI-16 (71) ou à défaut un test des 5 mots de Dubois (72), une figure de Rey avec copie et rappel (73).

L'analyse des tests neurocognitifs a été faite selon les recommandations et les échelles en vigueur en fonction de l'âge, du sexe, et du niveau d'étude. Ce dernier a été classé en fonction de la nomenclature française (74) de 0 (arrêt de l'école au primaire sans diplôme) à 6 (minimum à un BAC+8).

- un bilan fonctionnel réalisé par un entretien infirmier du patient et de son informant par une échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (s-IADL de Lawton) évaluée sur 31. (31 étant le score maximal de sévérité clinique) (75)

- un bilan biologique à la recherche d'étiologie de trouble cognitif curable (B9, B12, NFS, ionogramme selon les recommandations HAS…)

- une imagerie cérébrale IRM ou en cas de contre-indication un TDM, avec recueil de la présence de leucopathie, d'atrophie focale ou diffuse ou de lésions vasculaires.

- les autres examens complémentaires, ponction lombaire et imageries (Dat scan, TEP cérébral), étaient optionnels en fonction du tableau clinique suspecté et de l'accord du patient. Les résultats des bio marqueurs de MA de la ponction lombaire étaient recueillis.

Le diagnostic étiologique des plaintes cognitives des patients était réalisé par les neurologues du CMRR du CHU de Bordeaux d'après les critères diagnostiques de troubles cognitifs mineurs et majeurs. En cas de TNCM, les critères spécifiques des démences (Maladie d'Alzheimer probable ou possible, démence fronto temporale, démence à Corps de Lewy, démence vasculaire ou mixte, démence liée à une maladie de Parkinson) étaient appliqués. Lorsque certains cas complexes restaient sans diagnostic, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), comprenant neuropsychologues, neurologues et psychiatre, pouvait permettre de statuer. Si les troubles neurocognitifs majeurs présentés par le patient ne correspondaient, après RCP, à aucun diagnostic connu, un classement en «démence sans étiologie» était retenu.

Concernant le suivi des patients, l'évolution des MMS et des scores IADL était recueillie lors des consultations de suivi. Une estimation de perte de MMS ou IADL par an a été réalisée pour chaque patient avec trouble cognitif majeur.

Statistiques

Il a été décidé de réaliser une comparaison entre plusieurs groupes en fonction des diagnostics portés à la dernière évaluation neurologique. Il a été formé 3 groupes :

- « pas de Trouble NeuroCognitif majeur »: patients sans trouble cognitif ou avec un trouble cognitif mineur

- « Démence connue »: patients avec un diagnostic de démence pour lequel l'étiologie est retrouvée (MA; DFT, DCL …)

- « Démence sans étiologie »: patients avec un diagnostic de démence mais pour lequel le bilan étiologique n'a pas permis de poser le diagnostic étiologique.

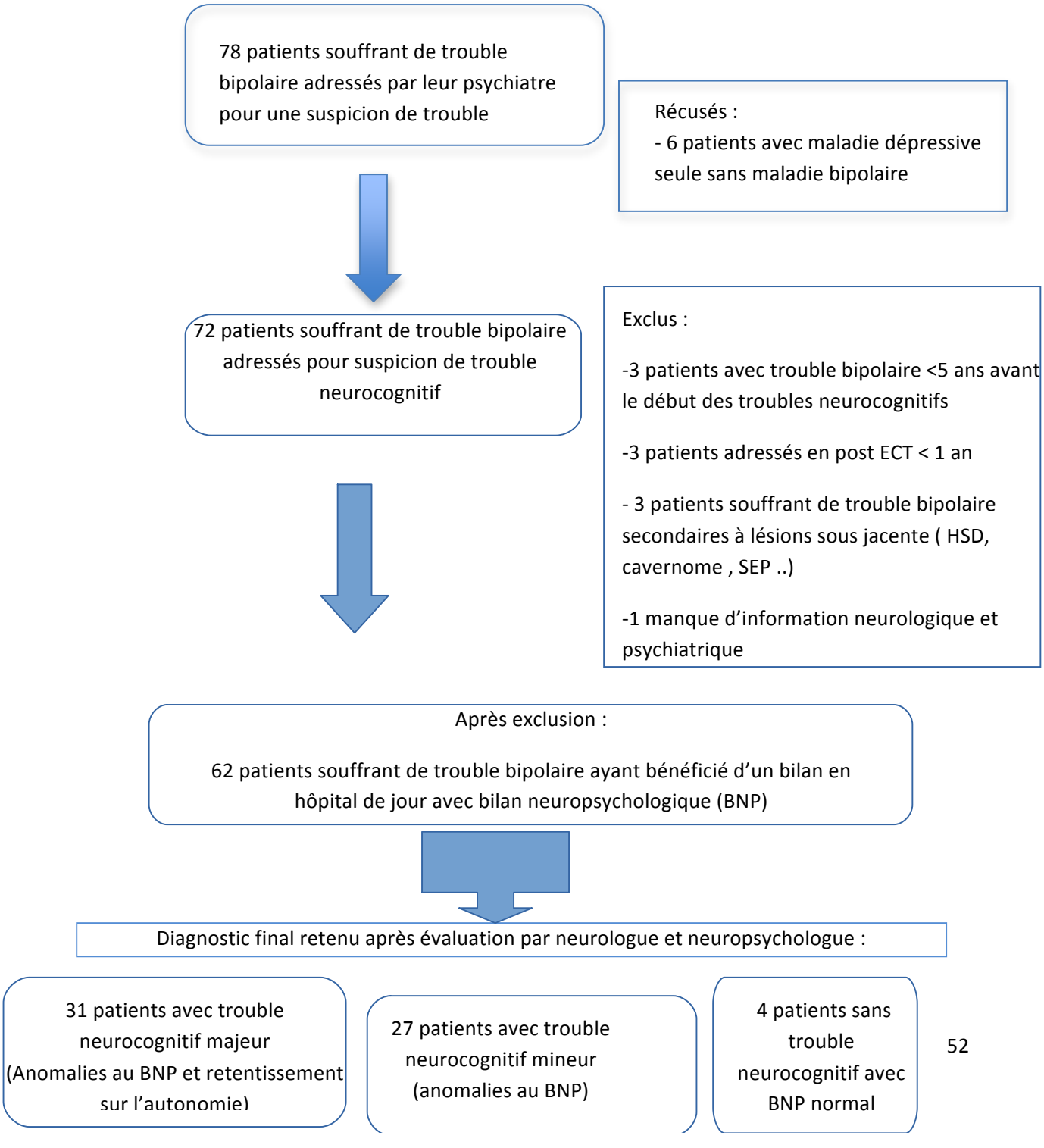
Pour la réalisation des comparaisons entre les différents groupes :«pas de trouble neurocognitif majeur», «démence connue» et «démence sans étiologie», différents tests statistiques ont été réalisés à l'aide d'un support disponible en ligne : https://biostatgv.sentiweb.fr. Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques entre les 3 groupes ont été comparées à l'aide de tests statistiques adaptés aux types de variables et aux nombres de sujets.
Les données du groupe démence (toutes étiologies confondues) et du groupe « pas de trouble cognitif majeur » ont été comparées.
Des analyses en test non paramétriques ont été utilisées. Pour les variables indépendantes qualitatives nominales, un test de Chi2 a été réalisé si les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 dans chaque groupe. A défaut, le test de Fischer a été utilisé. Pour les variables indépendantes quantitatives, un test de Mann Whitney a été pratiqué. Les résultats étaient considérés comme significatifs si le «p» était inférieur à 0.05.

Les valeurs continues sont exprimées en moyenne ou en médiane si les effectifs étaient faibles, les valeurs nominales en fréquence ou en pourcentage des effectifs.

RESULTATS :

Parmi les 78 patients souffrant de trouble bipolaire adressés par un psychiatre pour suspicion de trouble cognitif, 31 ont reçu un diagnostic de trouble neurocognitif majeur à l'Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux entre janvier 2015 et mars 2019. **(figure 1)** Les patients avec troubles cognitifs majeurs étaient âgés de 69 ans (53-78 ans) et ont eu un suivi médian de 2 ans.

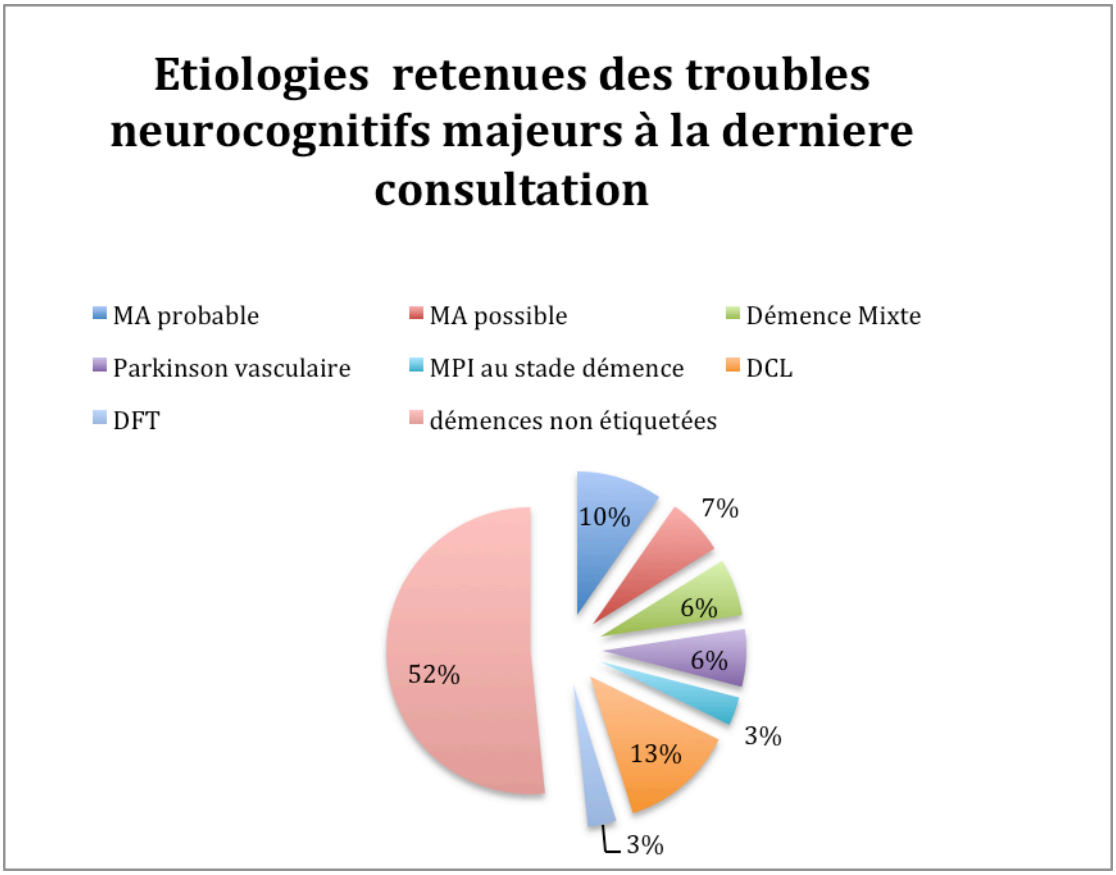
Figure 1 : Patients souffrant de trouble bipolaire adressés pour suspicion de trouble neurocognitif majeur



1) Les différentes étiologies des troubles neurocognitifs majeurs :

Parmi ces 31 patients, avec un suivi moyen de 2,8 ans, environ la moitié (15/31) ont une étiologie identifiée de démence selon les critères habituels tandis que 16 autres sont sans étiquette étiologique. **(figure 2)**

Figure 2 : Etiologies retenues des troubles neurocognitifs majeurs à la dernière consultation



A) Patients ayant une étiologie identifiée de démence : (tableau 1)

1) MA probable et possible :

Parmi les 5 maladies d'Alzheimer probables et possibles, les présentations cliniques étaient classiques pour 4 d'entre elles : avec un profil mnésique de type hippocampique au test neuropsychologique de mémoire épisodique (déficit au RLRI 16 sans amélioration par l'indiçage). Deux patients ont refusé la ponction lombaire mais le diagnostic de MA possible a été posé devant l'évolution persistante des troubles mnésiques et une atrophie hippocampique bilatérale.

Un autre patient présentait une clinique plutôt évocatrice d'une pathologie à Corps de Lewy avec présence d'hallucinations majeures en plus du trouble de l'encodage. C'est la présence de biomarqueurs de MA dans le LCR qui a permis l'ajustement du diagnostic. Tous les profils de biomarqueurs étaient typiques de MA, avec diminution de la protéine Abeta 1-42 et augmentation des proteines Tau et phosphoTau. L'apparition des symptômes mnésiques était précoce pour un des patients à 55 ans. Le patient initialement suspect de DCL a déclaré ses troubles mnésiques à l'arrêt du lithium.

Aucun des patients n'avait d'antécédent familial de trouble neurocognitif.

Pour ces 5 patients il n'est pas rapporté dans l'évolution de déséquilibre thymique, ni de nouvelle hospitalisation en psychiatrie.

2) Démence mixte :

Les 2 diagnostics de démences mixtes ont été retenus sur l'association d'un déficit mnésique de type hippocampique et d'une IRM cérébrale montrant à la fois une atrophie hippocampique et une leucopathie majeure de grade Fazekas 3.
Les dosages de biomarqueurs dans la ponction lombaire n'ont pas été effectués du fait :
- de risque à l'arrêt des anticoagulants pour un patient,
- et d'une présentation clinique à un stade très avancé pour l'autre.
Un des patients avait des facteurs de risque cardiovasculaire multiples (HTA, diabète, SAOS) et le second des antécédents d'AVC répétés et de fibrillation auriculaire.

La bipolarité, quant à elle, paraissait peu sévère, sans notion d'hospitalisation en psychiatrie ni de comorbidités addictives ou autres. Les deux étaient traités par thymorégulateur (Acide Valproique).

3) Syndrome parkinsonien vasculaire :

Les 2 patients ayant un syndrome parkinsonien vasculaire, avec trouble neurocognitif majeur, ont consulté pour des troubles mnésiques avec un syndrome extrapyramidal. Les IRM cérébrales retrouvaient une leucopathie majeure et des lacunes dans les noyaux gris centraux.

Pour l'un, le bilan neurocognitif retrouvait un syndrome dysexécutif majeur, des troubles attentionnels, un déficit de l'encodage amélioré par l'indiçage.

Ce patient était sous Acide Valproique seul, sans prise de neuroleptique pour expliquer le syndrome extrapyramidal.

L'autre patient sous neuroleptique au long cours, présentait une démence d'emblée sévère avec un syndrome extrapyramidal majeur. Le Dat scanner a mis en évidence une dénervation dopaminergique. Une ponction lombaire a été effectuée et n'a pas retrouvé d'argument pour une démence dite curable (infectieuse, inflammatoire etc..), ni d'élément pour une pathologie d'Alzheimer : les biomarqueurs de MA étant normaux. Le diagnostic de démence à corps de Lewy a été évoqué mais écarté devant l'évolution stable, l'absence de fluctuation et la présence d'une leucopathie majeure et d'AVC multiples.

4) Démence parkinsonienne :

Le patient ayant développé une démence parkinsonienne était atteint d'une maladie de Parkinson depuis 2008. Des plaintes cognitives l'avaient amené à consulter à l'IMN en 2011 où le bilan avait statué sur un trouble cognitif mineur avec un syndrome dysexécutif présent notamment sur la MOCA (Montreal Cognitive Assessment) mais avec un MMS conservé à 30.

Ce n'est qu'en 2018, devant une dégradation cognitive, que le trouble neurocognitif majeur, dans le cadre d'une pathologie parkinsonienne a été diagnostiqué. Il présentait des hallucinations et des troubles du comportement récent en plus d'un tableau cognitif dysexécutif.

5) Démence à Corps de Lewy :

Quatre patients présentaient une démence à corps de Lewy. Ils étaient sous antipsychotiques dans le cadre de leur pathologie bipolaire, mais l'ancienneté de la prise n'a pu être déterminée.

Ils présentaient, pour deux d'entre eux, une plainte mnésique initiale avec au second plan des troubles du comportement. Les 2 autres présentaient principalement des troubles du comportement et des déséquilibres thymiques sans réponses aux multiples changements thérapeutiques.

Des hallucinations étaient présentes chez tous les patients, principalement visuelles (somesthésiques pour un seul d'entre eux). Le syndrome extrapyramidal était présent pour 2 d'entre eux.

Les Dat scanner étaient tous pathologiques.

Le MMS médian des patients était d'emblée à 22 (16-24) diminuant de (-2,5/an) tout comme l'autonomie fonctionnelle.

Après 2,5 ans de suivi en moyenne les 4 patients DCL avaient un score IADL à 29/31 en score médian, contre 23/31 initialement **(tableau 1).**
Notons que ces 4 patients avaient eu un diagnostic tardif de leur trouble bipolaire : 59 ans (58-60) avec des premiers symptômes psychiatriques à 49 ans en moyenne.

Aucun antécédent familial de trouble bipolaire ou de trouble démentiel n'était retrouvé chez ces 4 patients.

5) Démence fronto-temporale :

Un patient est suspect de démence fronto temporale après 2,5 ans de suivi. La présentation initiale comportait des troubles du jugement, une désorientation temporo spatiale, des troubles du comportement et une anosognosie évoluant progressivement depuis 3 ans.
Le bilan neuro cognitif initial ne retrouvait pas de trouble mnésique épisodique mais des troubles phasiques avec une fluence lexicale diminuée. Le TMTA et B ainsi que le test de Stroop étaient dans les normes. Le MMS était conservé à 28 mais avec un retentissement sur l'autonomie majeure récente qui a justifité une mise sous tutelle et une entrée en Ehpad. Les troubles de l'humeur étaient stables sans modification thérapeutique récente.

L'IRM cérébrale retrouvait une atrophie frontale. Les marqueurs de MA dans le LCR étaient négatifs. Après 18 mois, le MMS avait diminué à 23 et une majoration de la perte d'autonomie était notée. Cliniquement, une aggravation récente des troubles phasiques et praxiques était évocatrice de pathologie neurodégénérative.

Le TEP cérébral 18-FDG mettait en évidence un hypométabolisme relatif avec gradient antéropostérieur plus marqué sur les régions frontales et temporales (antérieures) compatible avec une démence fronto-temporale (débutante).

Le tableau 1 récapitule les différentes évolutions du MMS et de l'IADL des démences connues en fonction de leur pathologie étiologique sous jacente. L'évolution après un suivi médian d'un an retrouve une diminution du MMS de -1,14/an et de +1,5/an concernant l'IADL. Ce groupe est hétérogène avec des évolutions différentes en fonction des pathologies étiologiques sous-jacente.

Tableau 1 : évolution des patients déments avec étiologies connues

Patients	Etiologie	Année 1er suivi	Durée suivi (an)	1er mms*	MMS final	Evolution du mms	Evolution MMS/an	1er Iadl **	Iadl finale	Evolution iadl	Evolution Iadl/an
17	**MA probable**	2019	0,5	24	nc	nc	-	16	17	1	**+2**
18		2019	1	7	nc	nc	-	28	29	1	**+1**
19		2018	0,5	21	nc	nc	-	17	21	4	**+8**
20	**MA possible**	2018	1	18	17	-1	**-1**	12	12	0	**0**
21		2016	1	24	22	-2	**-2**	10	24	14	**+14**
22	**Démence mixte**	2018	1	24	nc	nc	-	23	nc	nc	-
23		2015	1	5	nc	nc	-	29	nc	nc	-
24	**DCL**	2014	5	24	14	-10	**-2**	28	29	1	**+0,2**
25		2016	0	22		nc	-	13	nc	nc	-
26		2015	3	16	14	-2	**-0,67**	30	29	-1	**-0,3**
27		2015	2	22	10	-12	**-6**	16	29	13	**+6,5**
28	**DFT**	2017	2	28	22	-6	**-3**	9	28	19	**+9,5**
29	**MPI**	2011	7	30	22	-8	**-1,14**	8	14	6	**+0,85**
30	**Parkinson vasculaire**	2012	7	21	19	-2	**-0,28**	9	26	17	**+2,43**
31		2013	2	23	21	-2	**-1**	15	17	2	**+1**
Score médian			**1**	**22**	**19**	**-2**	**-1,14**	**16**	**25**	**3**	**1.5**

*MMS : mini mental state score max réussi 30/30

**Iadl : score maximum 31/31 correspondant à une dépendance totale

B) Patients sans diagnostics étiologiques :

Seize patients ont eu un diagnostic de trouble neurocognitif majeur sans étiologie retrouvée.

Ils avaient 66,7 ans en moyenne lors de la première consultation à l'IMN avec une plainte mnésique débutante à 65 ans.

Sept patients avaient un antécédent familial de démence au 1er degré, dont l'étiologie n'a pu être déterminée de façon fiable.

Six patients étaient en invalidité, lors de leur activité professionnelle, du fait de leur pathologie bipolaire.

Trois patients ont bénéficié de sismothérapies au cours de leur parcours de soins.

Le suivi médian est de 2 ans **(tableau 2).** L'évolution pour ces patients retrouvait, à la dernière évaluation, un MMS à 21 (4-30) contre 23 (4-30) initialement. Le score d'autonomie fonctionnelle final de l'échelle IADL (score maximal = 31) était à 26 (16-29) contre 22 (8-31) initialement : en faveur d'une perte d'autonomie après 2 ans de suivi.

Tableau 2 : Evolution des patients déments sans étiologie

Patients	Année 1er suivi	Durée suivi (an)	1er MMS*	MMS finale	Evolution du MMS	MMS/ an	1er Iadl**	Iadl finale	Evolution Iadl	Iadl / an
1	2016	3	23	16	-7	**-2,3**	19	25	+6	**+2**
2	2009	10	23	18	-5	**-0,5**	8	19	+11	**+1,1**
3	2009	10	18	18	0	**0**	8	26	+18	**+1,8**
4	2015	2	23	30	+7	**+3,5**	22	22	0	**0**
5	2014	2	21	22	+1	**+0,5**	15	21	+6	**+3**
6	2012	5	30	26	-4	**-0,8**	16	21	+5	**+1**
7	2017	2	21	15	-6	**-3**	8	16	+8	**+4**
8	2016	0	21	nc	nc	**nc**	16	nc	nc	**nc**
9	2014	3	25	27	+2	**+0,67**	29	27	-2	**-0,67**
10	2019	0.5	26	nc	nc	**nc**	31	nc	nc	**nc**
11	2016	3	15	18	+3	**+1**	29	29	0	**0**
12	2015	2	28	27	-1	**-0,5**	27	26	-1	**-0,5**
13	2015	1	25	25	0	**0**	26	27	+1	**+1**
14	2013	6	25	25	0	**0**	22	26	+4	**+0,67**
15	2017	2	17	20	+3	**+1,5**	28	29	+1	**+0,5**
16	2019	0.5	4	4	0	**nc**	29	29	0	**nc**
Score (médian)		**2.5**	**23**	**21**	**0**	**0**	**22**	**26**	**2.5**	**1**

*MMS : mini mental state score max réussi 30/30

**Iadl : score maximum 31/31 correspondant à une dépendance totale

A l'interrogatoire lors de la 1ère évaluation, 15 patients ou leur entourage se plaignaient de troubles mnésiques, 13 de troubles de l'attention, 6 patients avaient une plainte phasique, 9 des troubles de l'orientation temporo spatiale et 2 avaient des hallucinations.
Cliniquement, 8 patients présentaient un syndrome extrapyramidal, 11 des troubles du comportement, 9 patients étaient apathiques tandis que 6 étaient anosognosiques.
Sur le plan psychiatrique, il était rapporté 2 troubles anxieux majeurs rendant difficiles la réalisation des tests.

Concernant le bilan paraclinique, tous ont bénéficié d'une imagerie cérébrale. 8 ont été perdus de vue mais une seule patiente n'a été vue qu'une seule fois (1er bilan seul sans consultation au décours). Huit patients ont bénéficié d'une ponction lombaire. Les différents examens réalisés sont présentés en **tableau 3**.

Sur le plan étiologique, aucune pathologie infectieuse, inflammatoire ou encéphalite limbique n'a été retrouvée dans cette population.

Tableau 3 : Bilan paraclinique étiologique des patients à démence sans étiologie

PATIENT	IRM cérébrale	LEUCOPATHIE *	AVC	ATROPHIE	HEMORRAGIE	HIPPOCAMPE **	BIO MARQUEURS***	TEP cérébrale 18 FDG	AUTRE :	DATSCAN	GENE
1	1	0	0	hémisphèrique gauche	0	0/0	normale notons : Beta amyloide 1-42 diminué	hypométabolisme biparièto temporal		normale	C9 et PRG négatifs
2	1	0	0	0	0	0/0	normale		scintigraphie HMPAO : discrètes anomalies perfusions focalisées cortex frontal bilatérale, préfrontal droit giry moyen inférieur gauche et jonction fronto temporale bilatérale et au niveau du carrefour postérieur gauche asymétrique et sous corticale peu spécifique	0	
3	1	0	0	bifrontale		1/1			à 2 ans : contrôle IRM avec atrophie hippocampique minime		
4	Scanner	0	0	0	0	0/0					
5	1	1	0	Corps-calleux	0	0/0	normale notons : Beta amyloïde 1-42 diminué			normale	
6	Scanner	1	0	atropie cortico sous cortical	0	nc					

PATIENT	IRM cérébrale	LEUCOPATHIE *	AVC	ATROPHIE	HEMORRAGIE	HIPPOCAMPE **	BIO MARQUEURS***	TEP cerebrale 18 FDG	AUTRE :	DATSCAN	GENE
7	1	1	0	0	0	0/0	normale	Sans anomalie hypométabolique franche, avec doute sur un hypométabolisme temporale gauche		normale	PRG négative / C9 en cours
8	scanner	0	0	0	0	0/0					
9	1	1	0	nc	0	Nc				normale	
10	scanner	0	0	0	0	0					
11	1	1	0	hippocampique gauche modérée	0	0/2	normale				
12	1	0	0	pariéto occipitale droite	0	Nc	normale	normale		dénervation dopa unilatérale droite	PRG/ C9 négatifs
13	1	1	0	diffuse à prédominance sous corticale et frontale	0	Nc					
14	1	0	0	cortico sous corticale avec élargissements sillons et ventricules marqués pour l'âge	0	Nc	normale	Hypométabolisme cortex insulaire et pariétal droit, hypodébit relatif du gyrus cingulaire antérieur, striatale et thalamique.			PRG / C9 en cours

PATIENT	IRM cérébrale	LEUCOPATHIE*	AVC	ATROPHIE	HEMORRAGIE	HIPPOCAMPE **	BIO MARQUEURS***	TEP cérébrale 18 FDG	AUTRE :	DATSCAN	GENE
15	1	1	0	sylvienne et parietal gauche	0	1/2		Normale			
16	1	1	0	diffuse, doute initial sur hypersignaux hippocampiques recontrolé negatif	0	0/0	normale	normale	anticorps antineuronaux et neuropile, syphilis, bilan auto immun et infectieux négatif		

* : leucopathie <2 ;

** : sheltens droite/ scheltens gauche :

*** : **B 1-42 amyloide, Tau ; phospho TAUX, score IATI et B 1-40 si besoin**

Les tableaux cliniques montraient pour 6 patients (n°4,5,6,8,9,10 et 11) une présentation principalement dysexécutive avec des troubles du comportement et une dépendance majeure. Le bilan paraclinique pour ces patients était limité avec une imagerie pour tous mais un seul patient a bénéficié d'une ponction lombaire.
L'évolution (tableau 2) retrouvait un MMS globalement stable parfois même en amélioration (médiane des 6 patients : +0.67mms/an), alors que le score fonctionnel de l'IADL se dégradait. On notait une leucopathie discrète à l'imagerie cérébrale pour la plupart de ces patients.

Trois patients (n°2, 3, et 13) présentent toujours une clinique dysexécutive plutôt stable avec une dégradation de l'autonomie majeure et présence aux imageries d'une atrophie frontale ou d'un hypométabolisme frontal.

Par contre, d'autres patients (n°1, 7, 12, 14, 15 et 16) avaient une présentation clinique et une évolution plus atypique. Plusieurs diagnostics ont été successivement évoqués.

- Deux présentations évoquaient des DFT :

- Le patient 1 était initialement suspect de DFT avec des troubles du comportement au premier plan, une apathie majeure et des troubles dysexecutifs importants.
Les bilans complémentaires n'ont pas permis de mettre en évidence un diagnostic certain de DFT et la TEP montrait un hypométabolisme pariéto temporal prédominant à gauche, tandis que la PL ne retrouvait pas de biomarqueurs pour la MA.
A la dernière évaluation, une échelle comportementale frontale a été effectuée et retrouvait principalement une apathie majeure sans autre argument pour une DFT, le MMS continuant de se dégrader (de 23 à 16 en 3 ans).
-Le patient 7 a une présentation anxieuse avec des troubles du comportement au premier plan. Les différents examens neuropsychologiques, retrouvaient des troubles du comportement, des anomalies visuo-spatiales et visuo-constructives ainsi qu'une apraxie constructive et gestuelle.Les troubles de la cognition sociale étaient aussi présents.
L'ensemble des résultats paracliniques ne retrouvait pas d'orientation diagnostique (IRM, TEP cérébrales normales). Il existait des antécédents familiaux de maladie de Parkinson au 1er degré ainsi justifiant la réalisation du panel génétique de DFT (C9-progranuline). La progranuline était négative. Nous sommes dans l'attente du gène C9 orf72.

- Deux présentations évoquaient une maladie de type DCL :

- Le patient 12 présentait des troubles dysexécutifs, une apathie majeure et des idées délirantes, des troubles du comportement avec rituels et idées fixes.

La présentation neuropsychologique retrouvait une atteinte diffuse et un déclin de certaines performances cognitives (praxies gestuelles, capacités visuo-constructives) ainsi qu'un déficit de mémoire de travail auditivo-verbale et des troubles phasiques.

Le DAT-scan a mis en évidence une dénervation asymétrique.

Les tests génétiques C9ORF 72 et progranuline étaient négatifs.

Après 2 ans de suivi le patient a été perdu de vu en 2017. La présentation pourrait donc évoquer une pathologie de type DCL.

- Le patient 14 a présenté des troubles du comportement initiaux et mnésiques mixtes.

La TEP cérébral éliminait une DFT mais orientait vers une MA devant l'hypodébit insulo-pariétal droit.

Cependant il n'a pas été retrouvé de biomarqueurs de MA dans la ponction lombaire. L'évolution récente retrouvait des troubles visuo-spatiaux au premier plan et une suspicion récente de DCL était avancée, cependant l'évolution depuis maintenant plus de 6 ans reste atypique.

- Le patient 15 a une présentation initiale de maladie d'Alzheimer mais le bilan de contrôle à 1 an retrouve une amélioration du MMS et une stabilité de la mémoire mnésique hippocampique.

L'IRM retrouvait une atrophie cortico sous-corticale diffuse. L'apathie et la perte d'autonomie restaient au premier plan du tableau clinique.

- Enfin le patient 16 a une démence rapidement progressive pour laquelle l'ensemble des examens est négatif (infectieux, inflammatoire, métabolique). En effet la présentation correspond à un MMS à 4 avec une dépendance totale. Aucune explication n'a été retrouvée actuellement.

Le tableau 4 ci-dessous présente les évolutions diagnostiques, les étiologies suspectées initialement lors de la première évaluation neurologique puis les dernières conclusions de l'évolution concernant le groupe « troubles cognitifs majeurs sans étiologie ».

Tableau 4 : étiologie initiale suspectée et évolution.

Patients	1er étiologie suspectée	Classification à la 1ère HDJ	Suivie (an)	Diagnostic final et évolution	Dernière nouvelle
1	inconnu	TNCM	3	Profil évoquant une pathologie DFT sur les troubles du comportements au premier plan mais l'ensemble des résultats revient négatif	Consultation suivi
2	inconnu	MCI	10	Trouble cognitif majeur stable et dépendance	Consultation suivi
3	**MA possible**	TNCM	10	Trouble cognitif majeur stable et dépendance	Consultation suivi
4	inconnu	TNCM	2	Trouble cognitif stable mais retentissement majeur sur l'autonomie instrumental.	perdu de vue et refus bilan
5	inconnu	TNCM	2	Trouble cognitif majeur	perdu de vue de l'IMN. Passage aux urgences 2 ans plus tard : grabataire GIR 1
6	inconnu	MCI	5	Trouble cognitif majeur dysexecutif à la 2eme évaluation	perdu de vue
7	inconnu	TNCM	2	dégradation persistante et sur l'autonomie avec trouble du comportement avec troubles visuo spatiaux majeurs et présentation anxieuse majeure	Consultation suivi
8	inconnu	TNCM	0	Perdu de vue, passage aux urgences : perte d'autonomie majeure (tutelle, ehpad)	perdu de vue, refuse bilan
9	**syndrome parkinsonnien atypique**	TNCM	3	trouble cognitif stable mais retentissement majeur de l'autonomie. Syndrome parkinsonien refuté : tremblement essentiel et iatrogene associée	perdu de vue
10	**vasculaire**	TNCM	0.5	trouble dysexécutif et du jugement important, retentissement avec mise en Ehpad. Syndrome parkinsonien iatrogène associé	perdu de vue refuse bilan
11	**iatrogene**	TNCM	3	trouble cognitif majeur léger avec perte d'autonomie majeure. Association à une leucopathie cérébrale discrète chez une patiente avec facteur de risque cardiovasculaire	Consultation suivi
12	**DCL ou iatrogenie**	TNCM	2	Trouble cognitif majeur	perdu de vue
13	**iatrogene ou décompensation psychiatrique**	TNCM	1	Trouble cognitif majeur dysexecutif	perdu de vue
14	inconnu	MCI	6	Trouble cognitif majeur avec fort retentissement sur l'autonomie et comportement. MMS stable mais MOCA dégradé avec trouble visuo spatiaux. PL négative, TEP non en faveur DFT. En attente Dat-scanner pour éliminer DCL	Consultation suivie
15	**MA possible**	TNCM	2	Maladie d'alzheimer refutée devant l'évolution et le contrôle des tests stables et sans dégradation. Trouble du comportement au premier plan	Consultation suivie
16	**Démence rapidement progressive : CJC, Syphilis, encéphalite…**	TNCM	0.5	trouble cognitif majeur et important dans toutes les sphères cognitives, rapidement évolutive sans diagnostic. bilan infectieux, inflammatoire morphologique négatif…	Consultation suivie

3) Comparaison entre démences connues, démences sans étiologies et les patients souffrant de trouble bipolaire sans démence.

Différentes associations significatives ont été mises en évidence après comparaison des groupes des patients diagnostiqués «démence sans étiologie» (DSE) de ceux ayant une «démence connue» (DC) et de ceux «sans trouble neurocognitif majeur» (troubles cognitifs légers ou sans anomalie) (pTNCM).

A) Antécédents et facteurs de risque :

Les différents groupes sont comparables et notamment dans leurs caractéristiques épidémiologiques **(tableau 5).** Cependant, on note des différences significatives concernant le niveau d'éducation : avec significativement plus de niveau 3 dans le groupe DSE et moins de niveau 1 comparé aux groupes DC et pTNCM : soulignant un meilleur niveau chez les patients DSE.

Lors de la 1ere consultation en neurologie, le groupe des patients non déments (63 ans) était significativement **plus jeune que les groupes des patients déments (étiologies connues ou non) 68,4 ans (p = 0.02)**. Les DSE sont également plus jeunes que les DC (66,7 vs 70,4 ans), mais la différence n'est pas significative. Au sein de la population DC, les âges médians sont plus jeunes pour les DFT (66 ans) et les MA (64ans) que pour les syndromes parkinsoniens typiques (75ans) et atypiques (73ans).

Il n'existe pas de différence significative vis-à-vis des facteurs de risques cardiovasculaires ni des antécédents familiaux neurologiques. On note tout de même 43% d'antécédents familiaux neurologiques de démence dans la population DSE. **(tableau 5)**

Tableau 5 : caractéristiques des patients adressés à l'IMN pour suspicion de trouble neurocognitif

	Démence Connue	Démence sans étiologie	Pas De Trouble Neurocognitif Majeur	DSE vs DC[1]	DSE vs pTNCM[2]
Effectifs (n)	15	16	31		
Age 1ere consultation neurologie (an)	70,4	66,7	63	p : 0.1	p : 0.2
Femme : n (%)	9 (60%)	9 (56%)	24 (77%)	p : 0.8	p : 0.2
Niveau étude : n (%)					
N0	0	0	1 (3%)	***NS***	NS
N1	5 (33%)	0	7 (22%)	***p : 0,01****	***p : 0,03****
N2	4 (26%)	4 (25%)	7 (22%)	p : 0,9	p : 0,8
N3	1 (0.6%)	**7 (43%)**	6 (19%)	***p : 0,01****	***p : 0,07****
N4	0	3 (18%)	3 (9%)	p : 0,07	p : 0,3
N5	4 (26%)	1 (6%)	4 (12%)	p : 0,1	p : 0,4
N6	1 (6%)	0	3 (9%)	p : 0,2	p : 0,2
Facteurs De Risque Cardio-Vasculaire: n (%)	9 (60%)	11 (68%)	16 (51%)	p : 0.4	p : 0.2
Tabac n (%)	1 (6%)	4 (25%)	3 (9%)	p : 0.3	p : 0.2
OH n (%)	1 (6%)	1 (6%)	4 (12%)	p : 1	p : 0.3
HTA n (%)	5 (33%)	6(37%)	10 (62%)	p : 1	p : 0.7
Dyslipidémie n (%)	5 (33%)	4 (25%)	5 (32%)	p : 0.7	p : 0.4
Diabete n (%)	3 (20%)	4 (25%)	2 (12%)	p : 1	p : 1
AVC ou AIT n (%)	2 (13%)	3 (18%)	2 (12%)	p : 1	p : 0.3
SAOS n (%)	1 (6%)	2 (12%)	5 (32%)	p : 1	p : 1
Maladie Cardiaque (Insuffisance Cardiaque Ou Trouble Du Rythme) n (%)	2 (13%)	3 (18%)	3 (9%)	p : 1	p : 0.3
Antécédents neurologiques :					
Epilepsie n (%)	0	2 (12%)	1 (3%)	p : 0.5	p : 0.3
Traumatisme crânien Grave n (%)	0	1 (6%)	4 (12%)	p : 1	p : 0.6
Maladie De Parkinson n (%)	1 (6%)	0	1 (3%)	p : 0.4	p : 1
Autre Maladie Neurologique Personnel n (%)	0	0	0	-	-
Antécédent familial démence ou de pathologie neurodégénérative n (%)	2 (13%)	7 (43%)	12 (75%)	p : 0.2	p : 0.7
Antécédent familial de bipolarité n (%)	**3 (20%)**	**3 (18%)**	**7 (22%)**	**p : 1**	**p : 1**

1) DSE vs DC comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « démence connue » 2) DSE vs pTNCM comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « pas de trouble cognitif majeur » . Pour les variables indépendantes qualitatives nominales :test de Chi2 si les effectifs théoriques > à 5 dans chaque groupe. A défaut le test de Fischer a été utilisé. Pour les variables indépendantes quantitatives :test de Mann Whitney Les résultats étaient considérés comme significatifs si le «p» < 0.05 (*)

Par ailleurs, on retrouve **significativement plus de patients qui étaient auparavant en invalidité dans le cadre de leur bipolarité dans le groupe DSE** par rapport aux démences toutes causes. Par contre, il n'existe pas de différence significative concernant le nombre d'hospitalisations et de tentatives de suicide.

Les âges de début des symptômes bipolaires sont comparables entre DSE et DC et entre DSE et pTNCM (**tableau 6**). Par contre on met en évidence une différence significative lorsque l'on compare les DC (43 ans) aux pTNCM (34 ans) avec un p : 0,02.

Le type de bipolarité 1 est significativement associé au groupe démence sans étiologie comparé aux non déments.

Tableau 6 : Caractéristiques psychiatriques de la population des patients souffrant de trouble bipolaire adressés à l'IMN pour suspicion de trouble neurocognitif

	Démence connue (DC)	démence sans étiologie (DSE)	pas de trouble neurocognitif majeur (pTNCM)	DSE vs DC[1]	DSE vs pTNCM[2]
Effectifs	15	16	31		
Type bipolarité (effectif)	5	6	15		
Type 1	3 (60%)	5 (83%)	5 (33%)	NS	***p: 0,03****
Type 2	2 (40%)	1 (17%)	10 (66%)		
Age des premiers symptômes du TB : âge en année (n = effectif)	43,7 (10)	38,5 (12)	32,3 (22)	p : 0.3	p:0.1
Age du diagnostic de TB : âge en année (n = effectif)	52,6 (10)	42,5 (4)	50,2 (12)	p : 0.2	p:0.3
Nombre d'hospitalisation en psychiatrie : (effectif)	13	16	28		
0 (%)	3 (23%)	2 (12,5%)	8 (38%)	NS	NS
1 (%)	6 (46%)	10 (62,5%)	11 (40%)		
>1 (%)	4 (30%)	4 (25%)	9 (32%)		
Invalidité avant la retraite	1 (6%)	6 (37%)	10 (32%)	***p : 0,04****	NS
Présence d'épisode psychotique	5 (33%)	5 (31%)	3 (9%)	NS	NS
Nombre d'épisodes dépressifs (effectif)	5	3	12		
<5	0	1 (33%)	2 (17%)	NS	NS
>5	5 (100%)	2 (66%)	10 (83%)		
Tentative de suicide	2 (13%)	2 (12,5%)	9 (29%)	NS	NS
Sismothérapie	2 (13%)	3 (19%)	4 (13%)	NS	NS

TB : trouble bipolaire

1) DSE vs DC comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « démence connue » 2) DSE vs pTNCM comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « pas de trouble cognitif majeur » . Pour les variables indépendantes qualitatives nominales :test de Chi2 si les effectifs théoriques > à 5 dans chaque groupe. A défaut le test de Fischer a été utilisé. Pour les variables indépendantes quantitatives :test de Mann Whitney Les résultats étaient considérés comme significatifs si le «p» < 0.05 (*)

B) Traitements :

A la première évaluation neurologique, chez les démences sans étiologies, 15 avaient des anticholinergiques et 14 des antipsychotiques, tandis que les benzodiazepines étaient présentes chez 11 patients. (Tableau 7)

La prise de antipsychotiques **était significativement associée au groupe des démences sans étiologie par rapport aux démences connues p : 0,005**, mais aussi **entre les démences sans étiologie et les patients sans démence (p<0,001)**. Par contre il n'existe pas de différence significative concernant la prise de neuroleptique entre les démences connues et les patients non déments.

Tableau 7 : caractéristiques des traitements des patients lors de la première évaluation à l'IMN :

	Démence connue (DC)	**Démence sans étiologie (DSE)**	**pas de trouble neurocognitif majeur (pTNCM)**	DSE vs DC[1]	DSE vs pTNCM[2]
Effectifs	15	16	31		
Antipsychotique 1er évaluation cognitive n (%)	6 (40%)	**14 (94%)**	10 (32%)	***p : 0,005****	***p: <0,001****
Anticholinergique n(%)	13 (86%)	**15 (93%)**	19 (61%)	p : 0.5	***p : 0.01****
Lithium n(%)	3 (20%)	8 (50%)	8 (26%)	p : 0.08	p : 0.4
Lithium >10 ans mais arêté n(%)	2 (13%)	3 (19%)	2 (6%)	p : 0.68	p : 0.2
Antidépresseur n(%)	2 (13%)	1 (6%)	**15 (48%)**	p : 0.5	***p : 0.003****
Acide valproique n(%)	4 (26%)	5 (31%)	11 (35%)	p : 0.7	p : 0.7
Lamotrigine n(%)	6 (40%)	5 (31%)	11 (35%)	p : 0.6	p : 0.7
Benzodiazepine n(%)	6 (40%)	11 (69%)	14 (48%)	p : 0.1	p : 0.1

1) DSE vs DC comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « démence connue » 2) DSE vs pTNCM comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « pas de trouble cognitif majeur » . Pour les variables indépendantes qualitatives nominales :test de Chi2 si les effectifs théoriques > à 5 dans chaque groupe. A défaut le test de Fischer a été utilisé. Pour les variables indépendantes quantitatives :test de Mann Whitney Les résultats étaient considérés comme significatifs si le «p» < 0.05 (*)

Il est retrouvé également une prise d'anticholinergique significativement plus importante dans le groupe démence sans étiologie par rapport au groupe des non déments ; ce

dernier ayant a contrario significativement plus d'antidépresseur. La prise de lithium est comparable dans les 3 groupes et l'arrêt du lithium, après une prise chronique, n'est pas associé aux groupes des démences.

C) Présentation clinique et neuropsychologique

Sur le plan clinique, **le tableau 8** présente les informations obtenues lors de la première consultation en hôpital de jour après entretien avec le patient, l'aidant et l'examen clinique et le bilan neuropsychologique.

La présence de troubles de l'orientation et de troubles du comportement est significativement associée aux DSE par rapport aux non déments. En comparant patient avec démence (avec ou sans étiologie connue) et sans démence, **il existe toujours une différence significative : la désorientation temporo spatiale est présente chez 16/31 contre 5/31 (p=0,003), les troubles du comportement sont associés aux démences toutes causes 18/31 contre 9/31 chez les non déments (p= 0,02).**

Cliniquement, **l'anosognosie, l'apathie et le syndrome extrapyramidal sont significativement** associés aux groupes des démences sans étiologie comparées aux patients non déments.
Il n'existe pas de différence significative dans les présentations cliniques entre le groupe des démences connues et des démences sans étiologie.

Vis-à-vis du bilan neuropsychologique, le MMS est significativement plus bas dans les groupes démences comparées au groupe non dément, y compris pour le groupe démence sans étiologie, ce qui était attendu.
Le score d'autonomie fonctionnel IADL est plus dégradé chez les DSE que chez les patients déments avec étiologies connues.

Tableau 8 : caractéristiques cliniques à la première évaluation

	Démence connue (DC)	Démence sans étiologie (DES)	Pas de Trouble neurocognitif majeur (pTNCM)	DSE vs DC[1]	DSE vs pTNCM[2)]
Effectif	15	16	31		
1er MMS med (min-max)	22,5 (5-30)	23 (4-30)	27 (17-30)	p : 0,7	**p < 0,001***
1er Iadl (score/31)	16 (8-30)	22 (8-31)	8 (7-21)	p: 0,3	**p < 0,001***
Age 1ere plaintes cognitives (an)	67 (55-77)	66 (50-75)	56 (42-79)	p : 0,4	**p : 0,02***
Delai entre 1er symptôme psychiatrique et la 1ere plainte cognitive (an)	25 (6-30) n=9	26,5 (17-39) n=13	26,5 (8-48) n=20	p:0,4	p : 0,5
Delai entre le diagnostic psychiatrique et la 1er plainte cognitive (an)	15 (2-30) n=9	27 (10-39) n=4	9 (3-40) n=10	p : 0,3	p:0,2
Interrogatoire :					
Présence d'hallucination	6 (40%)	2 (12,5%)	3 (10%)	p:0,1	p : 1
Plainte d'un manque du mot	4 (26%)	6 (37,5%)	5 (16%)	p : 0,7	p : 0,1
Désorientation temporo ou spatiale	11 (73%)	9 (56%)	5 (16%)	p:0,4	**p : 0,007***
Trouble du comportement récent	9 (56%)	11 (69%)	9 (29%)	p : 0,7	**p : 0,01***
Trouble attention/multitâche	11 (73%)	13 (81%)	20 (64%)	p : 0,6	p : 0,3
Anxiété	2 (13%)	2 (12,5%)	7 (23%)	p :1	p :0,7
Etat dépressif	3 (20%)	0	1 (3%)	p :0,1	p :1
Etat maniaque/hypomanie	0 (0%)	0	0	-	-
Asthénie	0 (0%)	0	1 (3%)	-	p :1
Chutes	2 (13%)	2 (12,5%)	3 (10%)	p :1	p :1
Examen clinique:					
Anosognosie	7 (47%)	6 (37%)	1 (3%)	p :0,7	**p : 0,004***
Syndrome extrapyramidal	5 (33%)	8 (50%)	5 (16%)	p :0,4	**p : 0,02***
Apathie	7 (47%)	12 (75%)	1 (3%)	p :0,1	**p <0,001***
Clinique autre rapportée :	6 (40%)	5 (31%)	3 (10%)	p :0,7	p :0,1
Dyskinésie	0	1 (6%)	1 (3%)		
Trouble du jugement	0	1 (6%)	0		
Trouble praxique	3 (20%)	1 (6%)	0		
Fluctuation thymique	1 (7%)	1 (6%)	0		
Tremblement	0	1 (6%)	0		
Prosopagnosie	1 (7%)	0	0		
Lenteur	0	0	0		
Trouble impulsion sous dopa	1 (7%)	0	1 (3%)		

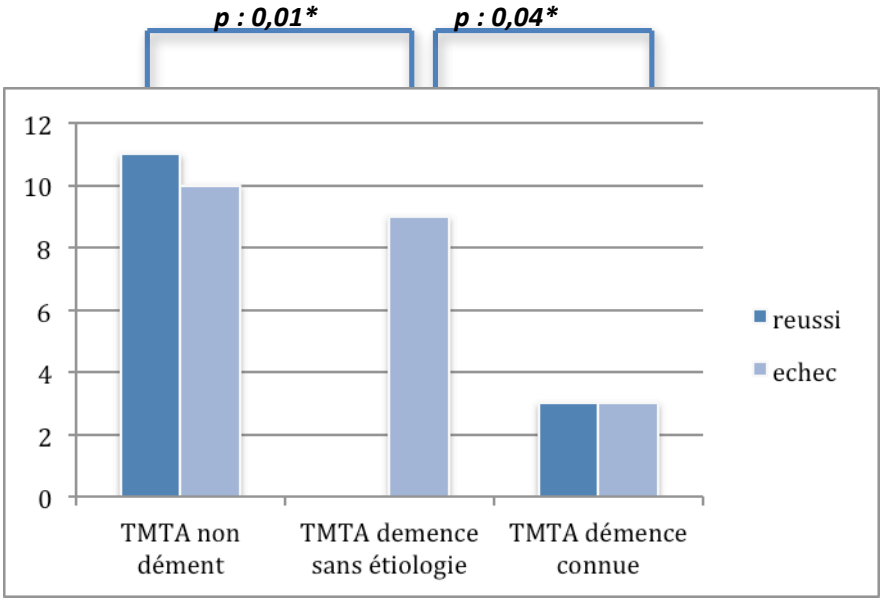
1) DSE vs DC comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « démence connue » 2) DSE vs pTNCM comparaison entre les groupes « démence sans étiologie » et « pas de trouble cognitif majeur » . Pour les variables indépendantes qualitatives nominales :test de Chi2 si les effectifs théoriques > à 5 dans chaque groupe. A défaut le test de Fischer a été utilisé. Pour les variables indépendantes quantitatives :test de Mann Whitney Les résultats étaient considérés comme significatifs si le «p» < 0.05 (*)

Plus spécifiquement, nous avons analysé les résultats des tests évaluant la sphère dysexécutive via les tests du TMTA et TMTB.

Pour les démences sans étiologie, au premier bilan neurocognitif, les tests TMTA étaient significativement tous pathologiques avec p<0,01 (TMTA DSE 9/9, TMTA DC 3/6, TMTA pTNCM 10/21).

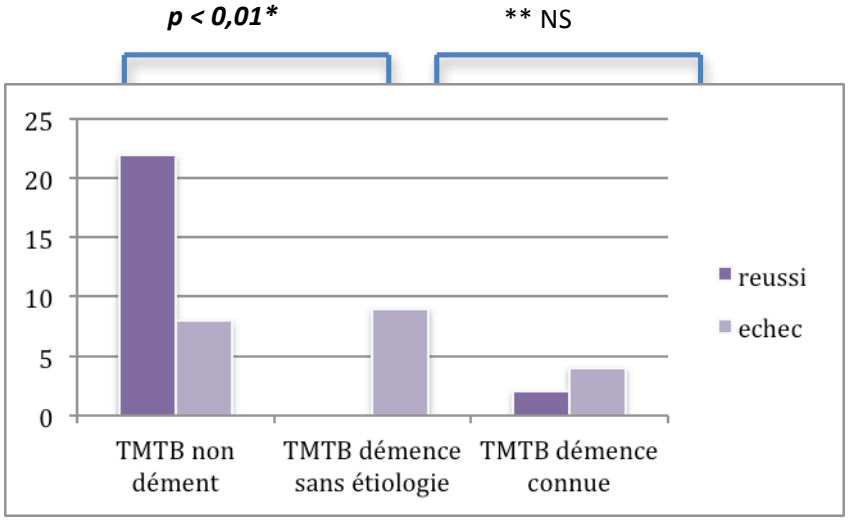
Le TMTB des patients DES (fait pour 9 patients) était pathologique pour 4 d'entre eux et arrêté précocement pour les 5 autres devant une mise en échec après plus de 5 minutes de test **(figure 3 et 4)**. Les résultats étaient significatifs comparés au TMTB non dément (8 échecs /30) mais non significatif contre les TMTB démence connue.

Figure 3 : nombres et résultats des patients ayant bénéficié d'un TMTA



*: différence significatvie p<0,05

figure 4 : Nombres et résultats des patients ayant bénéficié d'un TMTB



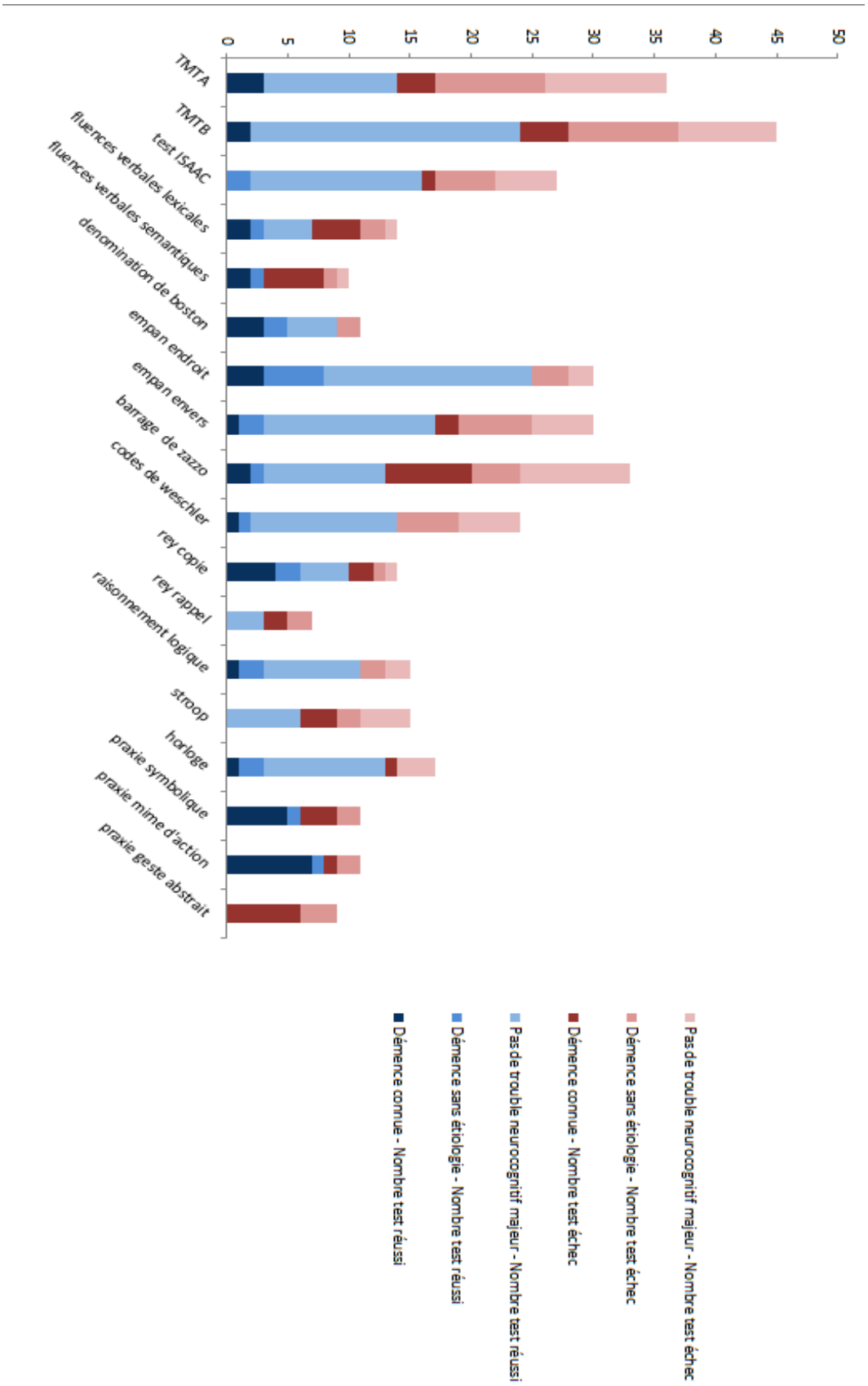
* : Différence significative p<0,05 ; **NS : différence non significative

Sur le plan mnésique, les Rl-RI-16, à la 1ère évaluation étaient tous pathologiques pour les 10 effectués avec des taux d'efficacité d'indiçage à 60,4% (11,9%-89,4%). Le score de rappel différé retrouvait un score libre à 5/16 (0-15) contre un total de 14/16 (0-15). Ceci montre des résultats non en faveur de trouble mnésique épisodique mais de trouble mnésique de type cortico-sous-cortical.

Sur le plan des sphères frontale et dysexécutive, la BREF est évaluée la 1ère fois à 14 (8-18) chez les patients souffrant de trouble bipolaire sans démence contre 13 (3-14) chez les patients souffrant de trouble bipolaire avec démence sans étiologie connue (fait pour 7 patients).
Les résultats des différents tests neuropsychologiques sont présentés dans **la figure 5**.
Plusieurs tests sont répertoriés allant des tests évaluant les fonctions exécutives, l'attention, la mémoire ainsi que les troubles visuo-spatiaux et les troubles praxiques.

Cette figure montre divers résultats classés en fonction de la pathologie finalement retenue après bilan étiologique complet. Cela permet d'avoir une idée de la spécificité des tests c'est à dire d'observer quels sont les tests mis en échec pour les déments connus et sans étiologie (rouge foncé + rouge intermédiaire) et les tests réussis pour les non déments (en bleu clair).
On observe ainsi, des anomalies concordantes pour les DSE concernants les tests suivants : TMTB, fluence verbale littérale et catégorielle, empan envers, barrage de zazzo, copie figure de rey et rappel, stroop mais également les praxies abstraites.

Figure 5 : Résultats des tests neurocognitifs à la 1ere évaluation : démence connue (foncé) / démence sans étiologie (intermédiaire)/ absence de trouble neurocognitif (claire)



d) Caractéristiques évolutives

Pour les patients avec démence connue, après 1,5 ans de suivi médian, le MMS passe de 22 (5-30) à 19 (10-20) et le score IADL de 16 (8-30) à 25 (12-29) **tableau 1.**

L'évolution des patients avec démences connues ressemble aux caractéristiques habituelles. On note cependant des hallucinations chez 2 malades d'Alzheimer.

Il n'existe a priori pas de décompensation thymique lors du suivi sauf pour le patient parkinsonien qui a présenté des épisodes d'hypomanie sous traitement par L-dopa.

Les traitements antipsychotiques ont été poursuivis chez tous les patients.

La perte de MMS par an, pour les déments sans étiologie, est de 0 (-3 ; +3,5) contrastant avec celle des déments d'étiologies connues qui est de -1,14 (-6 ; -0,28). En effet, les démences sans étiologie ont des MMS stables voire, pour certains d'entre eux, en amélioration après 2 à 3 ans.

Concernant les DSE, certains ont bénéficié de changement thérapeutique (arrêt anticholinergique) devant des suspicions de iatrogénie surajoutée avec une stabilité cognitive au décours. Les troubles de l'humeur étaient stables sans grande décompensation pour la plupart des patients sauf un qui a nécessité une hospitalisation. Par contre, la plupart présentait une apathie importante tout au long du suivi.

Une patiente avait un tableau anxieux prédominant et une sensibilité importante aux antipsychotiques avec des troubles moteurs majeurs et chutes multiples.

Pour résumer, les démences sans étiologie ont une autonomie peu préservée (**tableau 1 et tableau 2**). Ils semblent s'aggraver plus rapidement sur l'autonomie que sur le plan cognitif (MMS stable).

On note cependant une hétérogénéité des patients sans étiologie, avec un sous-groupe de patients présentant un profil dysexécutif stable, et un autre sous-groupe avec une apathie majeure ayant une évolution plus péjorative tant sur le MMS que sur l'autonomie et sur d'autres fonctions cognitives (praxiques, visuo-spatiales).

DISCUSSION :

Notre étude révèle que parmi 62 patients souffrant de trouble bipolaire adressés par les psychiatres à l'IMN pour suspicion de trouble neurocognitif majeur, 50% ont un diagnostic de démence confirmé par environ 2 ans de suivi. La moitié d'entre eux présente des critères d'une démence connue et l'autre moitié reste sans étiologie.

Caractéristiques étiologiques des démences.

Les fréquences des étiologies des démences semblent différentes de celles des populations non bipolaires et également de celles des démences précoces (début avant 65 ans) (58).

Les maladies d'Alzheimer sont les plus fréquentes dans notre population, mais à seulement 17%, elles sont nettement moins répandues qu'attendues. Comparées à la population normale, elles auraient dû être de 66% (44). Dans notre étude, l'âge médian de nos patients diagnostiqués maladies d'Alzheimer est de 65 ans. Les MA sont donc plus précoces ici.
En comparaison avec une étude sur la fréquence des démences de moins de 65 ans qui obtenait elle, une estimation de la maladie d'Alzheimer à 34% dans leur population (76). Ce résultat reste toujours plus important que le nôtre.

La présentation clinique chez ces patients Alzheimer est classique au bilan neuropsychologique. Cependant chez un patient, des hallucinations précoces auraient pu faire évoquer une DCL.

Les démences en rapport avec des troubles vasculaires représentent 12% (Parkinson vasculaire et démence mixte). Ceci est étonnamment faible et il n'y a aucune démence vasculaire isolée diagnostiquée.
Nous ne confirmons donc pas ici une des hypothèses liant une augmentation de la fréquence des démences des patients souffrant de trouble bipolaire à des troubles cognitifs vasculaires. Mais il faut rester prudent. En effet, notre population présentait peu de facteurs de risques cardiovasculaires (environ 50%), alors que la littérature rapporte dans l'ensemble une fréquence élevée pour ces mêmes risques (y compris maladie cardiaque) chez les patients souffrant de trouble bipolaire (8).

Il est possible aussi, que les patients souffrant de trouble bipolaire, présentant des accidents vasculaires cérébraux, soient traités dans une filière plutôt neuro-vasculaire et donc non recueillis dans notre cohorte.
Dans notre étude, nous n'avons pas pris en compte l'IMC (Indice de Masse Corporelle). Pourtant le rôle du syndrome métabolique chez les patients souffrant de trouble bipolaire est fortement suspecté comme étant un facteur de risque de survenue des comorbidités extra-psychiatriques. Il est aussi associé à des performances cognitives plus basses (77).

Les DCL sont en nombres plus importants qu'attendus par rapport à la population habituelle (7%) avec 13% ici. Cette population est plus âgée que les autres groupes de démences, ce qui semble concordant avec la littérature (46). Notons, tout de même, un diagnostic de bipolarité plutôt âgé (49 ans).

On retrouve une DFT sans histoire familiale ni de démence ni de trouble bipolaire. La présentation clinique et paraclinique est habituelle. Notons une bipolarité ayant débuté vers 40 ans. La génétique n'a pas été faite ici ce qui pourrait se discuter au vu des résultats de la littérature (34) (45), même s'il n'existe pas d'antécédent familial de démence.

Un patient bipolaire parkinsonien sans antécédent neurologique ou psychiatrique familial a développé une démence. Une récente étude taiwannaise (78) montre un risque plus important de développer une maladie de Parkinson idiopathique chez les patients souffrant de trouble bipolaire (en excluant les patients avec une prise de neuroleptiques 36 mois avant leur diagnostic de MPI) : 0,7% de risque contre 0,1% dans la population contrôle.
Cette étude rapporte une augmentation du risque en fonction du nombre d'hospitalisations en psychiatrie. Mais les informations concernant les antécédents familiaux étaient inconnues et les critères diagnostics de MPI finalement discutable sur le plan méthodologique.
Les auteurs concluaient à un possible terrain génétique sous jacent, et au rôle des facteurs environnementaux et d'une neuroprogression secondaire à la sévérité de la maladie bipolaire sous jacente.
Par ailleurs, ici, notre patient parkinsonien dément évolue vers une démence après 10 ans de sa pathologie parkinsonienne. Cela semble plus court que dans la population habituelle des parkinsoniens, avec 48% de démence après 15 ans de MPI et 83% à 20 ans (79).

Au vu de la littérature, il pourrait se discuter de réaliser des tests génétiques devant l'association de troubles parkinsoniens ou de DFT et de pathologie bipolaire.

Les démences sans étiologie (DSE): Caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et paracliniques

Caractéristiques cliniques :

Dans la moitié des cas, le trouble neurocognitif majeur reste sans étiologie. Notre étude montre donc un taux de démence sans diagnostic assez fréquent.

Les patients ont eu un suivi médian de 2 ans. Malheureusement, certains ont été perdus de vue et surtout un des patients n'a été vu qu'une seule fois en HDJ. A contrario, certains ont été suivis près de 10 ans renforçant l'hypothèse de l'absence de diagnostic.

Cliniquement, les troubles du comportement, l'apathie et la désorientation temporo spatiale sont au premier plan. Les troubles du comportement et l'apathie restent non spécifiques et peuvent se retrouver dans le cadre de pathologie psychiatrique. Cependant la désorientation temporo-spatiale en dehors de décompensation thymique reste nettement plus rare chez les bipolaires. Sur le plan de l'examen neurologique, les DSE ont significativement plus de syndrome extrapyramidal (8/16) que la population non démente. L'étude de Lebert et al avait déjà montré leur présence fréquente chez 10 patients sur 13.
Cependant 14 de nos 16 patients étaient sous antipsychotiques. Dans l'étude de Lebert et al, aucun n'était sous neuroleptique et antipsychotique atypique au moment de l'évaluation mais 6 d'entre eux en avaient eu par le passé.

Dans notre étude, plus de la moitié de ces patients sans étiologie ont des troubles dysexécutifs et des troubles de l'autonomie majeurs.
Etonnamment, il existe une différence non explicable entre un bilan neurocognitif plutôt « rassurant » et une perte d'autonomie grave et évolutive.
Mais il est retrouvé également, une autre partie des patients souffrant de trouble bipolaire sans démence étiquetée présentant un tableau plus compliqué avec des troubles du comportement majeurs, des troubles praxiques et des troubles visuo-spatiaux.

Ils ont pu faire évoquer tantôt des pathologies de type DFT et tantôt des pathologies de type DCL. Cependant les évolutions sont plutôt lentes et les examens complémentaires non contributifs pour statuer.

Ces 16 patients présentent des caractéristiques cliniques et paracliniques communes avec ceux décrits par Lebert et al (43).
Le MMS initial dans notre étude est de 23 (4-30) contre 24 (+/-4.2) dans leur étude. L'évolution du MMS est dans l'ensemble très faible ici à 0 (-3; +3,5), comme dans celle de Lebert, où la perte de MMS par an est évaluée à -0.5 (+/-4.4).
Notons néanmoins, dans notre étude, un recul plus faible de 2 ans contre 6 ans.

Sur le plan dysexécutif, le TMTA est constamment pathologique tout comme le TMTB qui s'avère même impossible à réaliser pour certains.
Le TMTB est significativement pathologique chez les DSE (9/9) comparés aux patients ayant des troubles cognitifs sans démence (8 échecs/30 tests) ($p<0,01$). Au vu de la littérature, cela n'était pas attendu. Les troubles cognitifs connus chez les patients souffrant de trouble bipolaire comportent déjà des atteintes dysexécutives et notamment un TMTB perturbé (18).
Le TMTA paraît également intéressant car son échec est significativement associé aux démences sans étiologies comparées aux démences avec étiologies ($p=0.04$). Il pourrait donc être un bon indicateur.
Toutefois, moins de la moitié de nos patients ont des résultats pour le TMTA et B à la première évaluation. L'extrapolation de ces résultats devra donc être vérifiée ultérieurement.
La non réalisation du TMTA et B est également expliquée par la difficulté de le réaliser pour certains patients ayant des troubles visuo-spatiaux importants ou praxiques très évolués. Cela semble être le cas chez plusieurs patients déments non étiquetés (patient n°1,7,12,14 et 15).

De plus l'interprétation des résultats obtenus aux TMTA et B ici et même dans la littérature est parfois difficile. En effet ce test peut être mis en échec par plusieurs troubles neuropsychologiques (ralentissement cognitif, trouble planification, atteinte de l'inhibition automatique, trouble de la flexibilité) ; il serait intéressant de répertorier le type d'erreurs (persévérations, lenteur ..)

Les empans envers sont pathologiques (6 échecs/8), concordant aux résultats de Lebert et al, révélant une mémoire de travail altérée.
Vis-à-vis des autres troubles de fonction exécutive, il est difficile d'extrapoler les résultats des fluences verbales de notre étude car différents tests ont été utilisés (fluence d'ISAAC, ou fluences sur 2 minutes….).Cependant ils semblent que ce soient surtout les patients ayant des démences sans étiologie qui échouent à ces tests, notamment aux fluences d'Isaac. Tandis que les échecs aux fluences verbales lexicales et sémantiques semblent plus associés aux démences connues. Tout ceci est bien sûr à repréciser car tous les patients non pas passé les mêmes tests et il semble très difficile d'extrapoler ces résultats à des cohortes plus large.

Vis-à-vis de la BREF, de façon plus étonnante, les patients souffrant de trouble bipolaire DSE ont un score de BREF médian évalué à 13 (3-14), supérieur à celui de l'étude de Lebert et al évalué en moyenne à 10. Cela est à pondérer dans notre étude du fait du peu de patients dans le groupe dément sans étiologie ayant bénéficié de ce test (7 réalisés sur 16 patients).

Il existe possiblement un biais. On peut suspecter que la BREF n'a pas pu être recueillie parfois car le patient paraissait plus gravement atteint et difficilement envisageable. La BREF n'apparaît pas ici comme le meilleur marqueur des troubles dysexécutifs des patients souffrant de trouble bipolaire déments.

Sur le plan mnésique, le RL-RI retrouve, pour les DSE, des résultats pathologiques aux rappels libres pour 100% des patients (contre plus de 50% chez Lebert). Mais une conservation de l'indiçage présente dans 80% des cas. Ceci reste concordant avec ce que l'on attendait.

Au total, le profil des patients DSE montre un profil dysexécutif et attentionnel en fréquence plus importante que pour le groupe bipolaire sans démence. Ce profil est globalement différent des pathologies connues.
Ce groupe de DSE ressemblerait, dans sa grande majorité, à une aggravation des troubles cognitifs habituels des bipolaires non déments (31).
Ceci pourrait être mis en relation avec la suspicion de neuroprogression existant dans la bipolarité (10).

Le MMS ne paraît pas le meilleur test à réaliser pour suivre l'évolution des patients souffrant de trouble bipolaire et nous pourrions plutôt discuter d'utiliser des tests étudiant la sphère dysexécutive telle que la MOCA. (80)

Pour l'évaluation neurocognitive et spécifiquement des troubles dysexécutifs, nous pourrions proposer de réaliser un test de Stroop. Il est connu pour être sensible aux troubles cognitifs chez les bipolaires sans présomption de la présence ou non de démence (58). La figure 5, montre également l'intérêt suspecté du Stroop avec des mises en échecs chez les déments (5/5) et 6 test réussis/10 pour les non déments.
Ce dernier pourrait également être évalué pour réaliser une graduation de la sévérité de l'atteinte dysexécutive entre les bipolaires non déments et les DSE : étayant la suspicion de neuroprogression.
Les anomalies visuo-spatiales et visuo-constructives mériteraient d'être mieux explorées. En particulier des tests de perception et discrimination visuels pourraient être associés. La nature dysexécutive ou proprement visuo-perceptive des troubles reste en effet discutée.

Caractéristiques paracliniques des démences sans étiologie :

Lebert et al n'avaient pas rapporté de résultats de biomarqueurs du LCR, qui s'avèrent normaux pour 6/6 de nos patients. Il est à noter que seulement 2 patients avaient une diminution discrète de la Abeta 1-42 amyloide mais une ABeta1-40 normale.

Les imageries ne sont, par contre, pas toutes normales comme dans l'étude de Lebert et al. Nous retrouvons une leucopathie (Fazekas <2) chez 50% des patients.
Il existe également des atrophies cérébrales : 4 atrophies cortico sous corticales diffuses, 2 asymétries avec atrophie hémisphérique gauche, 1 asymétrie hémisphérique droite et 1 atrophie hippocampique gauche.
Sur le plan des imageries métaboliques réalisées, 3/6 sont anormales avec des anomalies temporales diffuses dont une avec hypométabolisme fronto temporal, une autre accompagnée d'hypométabolisme pariétal et une autre occipital, tandis que Lebert et al retrouvaient des anomalies fronto-temporales et parfois pariétales sur les 10 patients ayant bénéficié une TEP.
Au total, il existe plus d'atrophie que dans la population de l'étude de Lebert. Les imageries fonctionnelles ne sont pas toutes pathologiques mais retrouvent des anomalies temporales jamais isolées. Les atrophies frontales ne semblent pas présentes pour tous nos patients mais seulement pour 4 d'entre eux (1,2, 3, 13).

L'imagerie traditionnelle par IRM semble donc peu contributive pour comprendre les mécanismes et les étiologies des troubles neurocognitifs des patients souffrant de trouble bipolaire.
Des recherches plus spécifiques sur l'analyse par volumétrie des patients déments bipolaires pourraient être menées lors du diagnostic et de l'évolution de la maladie.

Evolution des démences sans étiologie:

Sur le plan de l'évolution, notre étude montre que malgré un MMS relativement stable, l'autonomie déjà sévèrement atteinte dès le début se dégrade rapidement. (S-Iadl 16/31 puis 25/31). A notre connaissance, ceci n'a pas été étudié auparavant. Les aides aux domiciles et les mises en institution semblent plus précoces et la dégradation de l'autonomie parfois sans explication claire.

Il pourrait être intéressant d'analyser plus précisément les échelles d'autonomie et d'y ajouter des échelles comportementales pour comprendre plus spécifiquement la source de cette perte d'autonomie majeure.

Sur le plan psychiatrique, il n'existerait pas plus de décompensation thymique justifiant des modifications de traitement. Cependant l'apathie et les troubles du comportement semblent être majoritaires.
Cela soulève des questions concernant la cause de cette apathie et de ces troubles du comportement. Est-ce vraiment une présentation clinique de la pathologie neurologique sous-jacente ou est-ce une présentation clinique de déséquilibre psychiatrique chez des patients déments ? Cela justifierait des adaptations thérapeutiques psychiatriques en fonction.

Les facteurs associés aux différentes démences

Démences sans étiologie et démences connues : l'influence de la sévérité de la pathologie bipolaire et des traitements.

Entre les DSE et les démences connues, il n'existe pas de différence significative hormis un taux d'invalidité plus important dans la catégorie DSE, et la prise des antipsychotiques lors de la 1ère consultation.
Le taux d'invalidité plus important chez les patients DSE soulève la possibilité d'une pathologie bipolaire initialement plus grave.

Ceci n'est pas retrouvé au regard du critère du nombre d'hospitalisations en psychiatrie, mais un biais d'information est possible. En effet, le recueil de cette information a été fait de façon déclarative par les patients ou leur entourage et n'a pas été vérifié sur le nombre d'entrées dans les services de psychiatrie de Bordeaux ou des environs.

Cette idée de sévérité de la pathologie bipolaire influençant le risque de démence était déjà évoquée dans la littérature (81) (35). Il est rapporté une augmentation du risque de démence en fonction de la survenue d'épisodes de décompensation maniaque ou dépressive et également en fonction de l'augmentation du nombre d'hospitalisations en psychiatrie.

Si l'on considère que l'invalidité est un marqueur de sévérite de la maladie, on retrouve une association entre démence sans étiologie et gravité de la bipolarité. Ceci serait en faveur d'un mécanisme de neuroprogression secondaire des maladies bipolaires sévères, induisant déséquilibres psychiatriques et troubles neurocognitif majeurs secondaires spécifiques.

D'autre part, la prise des antipsychotiques, significativement plus fréquente chez les DSE que chez les démences connues et les non déments, soulève l'hypothèse de l'existence d'une iatrogénie des antipsychotiques sur la cognition. Ce lien a déjà été évoqué dans l'étude de cohorte française de patients souffrant de trouble bipolaire FACE-BD en 2019, montrant une association significative entre la survenue de troubles cognitifs et la prise de traitement par antipsychotiques au long cours (30).

Démences connues et patients souffrant de troubles bipolaires non déments : l'influence de l'âge

Il n'existe pas de différence significative hormis l'âge plus tardif des symptômes de bipolarité (43 ans) chez les patients avec démence connue comparé aux patients sans démence (32 ans). Cette différence est spécifique à ce groupe et n'est pas retrouvée avec les démences sans étiologie**. (tableau 6)**

Notre étude soulève donc la question des profils de patients ayant une maladie bipolaire à déclaration plus tardive. Ils auraient possiblement une susceptibilité de développer des démences connues. Notons, qu'il n'existe pas d'influence d'un retard de prise en charge diagnostique et thérapeutique chez ces patients car le délai entre 1er symptôme et le diagnostic psychiatrique est semblable entre les groupes **(tableau 8)**.

L'influence de l'âge de début de la bipolarité sur le risque de développer une démence était évoqué dans la littérature (28) et mettait en évidence 2 pics : celui des bipolaires âgés (plus

de 75 ans et moins de 5 ans avant la pathologie bipolaire -exclus de notre étude-) et ceux avec une pathologie bipolaire depuis plus de 15 ans.
Ici aucune différence n'a été mise en évidence. Dans tous les groupes le délai médian est supérieur à 15 ans.

Nous pouvons proposer plusieurs hypothèses concernant l'âge plus avancé du diagnostic de bipolarité chez les patients avec DC :
- Une gravité de la maladie bipolaire plus importante chez ces patients à diagnostic plus tardif
- Des maladies bipolaires hétérogènes avec un sous-groupe de bipolarité tardive évoluant différemment avec des troubles neurologiques.
- Des patients ayant comme premier symptôme neurologique une présentation psychiatrique de type bipolaire avec évolution lente de leur pathologie neurologique. (Mécanisme à l'image des bipolaires tardifs +75ans).

Dans ce sens, dans la littérature, on retrouve une étude (28) dans laquelle le risque de démence était élevé dans une population d'âge moyen de 52 ans au moment du diagnostic de bipolarité.
Les dernières références (3) de psychiatrie sur la bipolarité, individualisent plusieurs tranches d'âge de diagnostic. Cela pourrait refléter une hétérogénéité de la pathologie bipolaire.
Une des études européennes rapporte une 3ème et dernière catégorie d'âge de début de la maladie bipolaire (24.5%) évaluée à 41.8 ans +/- 10.7 ans. Cette catégorie de patients souffrant de trouble bipolaire serait-elle donc plus à risque de développer une démence connue ?
Les recommandations actuelles (4) proposent de réaliser, chez tout patient avec une présentation maniaque après 50 ans, un bilan organique complet avant de retenir le diagnostic de maladie bipolaire(82). Dans cette étude, 48% des cas présentant un 1er épisode maniaque après 50 ans avaient pour étiologie un AVC (insulaire, ganglions de la base, thalamique, CADASIL, pontique…). Ces AVC étaient plutôt lacunaires (pouvant passer inaperçus sur un scanner ou une IRM tardive) évoquant une micro angiopathie sous-jacente montrant un lien possible entre pathologie psychiatrique et neurovasculaire.

Démence sans étiologie et patients non déments : l'influence d'une maladie plus grave, de la iatrogénie et d'un lien génétique.

Pour étayer un lien entre les démences sans étiologie et la maladie bipolaire, nous nous sommes intéressées aux facteurs associés au groupe des démences sans étiologie.

Concernant les caractéristiques qui distinguent les DSE des patients non déments, il existe plusieurs aspects intéressants. D'une part la suspicion de l'influence de la maladie bipolaire et d'autre part celle de ses traitements.

L'influence de la maladie bipolaire :

La présence significative de bipolaire de type 1 dans le groupe démence sans étiologie par rapport aux non déments est à mettre en miroir avec les résultats de la cohorte française FACE-BD. En effet, elle retrouvait chez des patients non déments une association de troubles cognitifs plus importants chez les patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 (30). Ceci orienterait à nouveau vers l'idée d'une neuroprogression des patients bipolaires de type 1 plus vulnérables à la dégradation neurocognitive du fait de leur pathologie et possiblement de la gravité des épisodes maniaques.

Cependant ici, il n'est pas clairement identifié de facteurs de gravité de la maladie bipolaire influençant la survenue de trouble cognitif comme le laissait sous-entendre la littérature (29) (30) (nombre d'hospitalisation, d'épisode de décompensation...), mais à nouveau le biais de recueil du nombre des hospitalisations peut expliquer l'absence de corrélation.

L'influence des traitements :

Vis à vis des thérapeutiques, les antipsychotiques sont significativement associés aux démences sans étiologie tout comme les anticholinergiques (cachés ou non).
Remarquons toutefois, pour l'interprétation des résultats, que la plupart des antipsychotiques sont également anticholinergiques et nous n'avons pas réalisé d'ajustement sur ce facteur. L'association de ces traitements aux troubles cognitifs majeurs était attendue et est concordante avec la littérature. Les anticholinergiques sont associés à des troubles cognitifs réversibles à l'arrêt du traitement mais aussi rapportés comme augmentant le risque de démence s'ils sont pris au long cours (38).

Les antipsychotiques étaient déjà associés chez les patients souffrant de troubles bipolaires à des performances cognitives plus faibles (30). Il existe de plus un substrat anatomique aux troubles cognitifs secondaires aux antipsychotiques (blocage dopaminergique post synaptique D2 sur la voie méso corticale). Leurs toxicités, initialement rapportées comme réversibles à l'arrêt des traitements, pourraient finalement laisser quelques séquelles irréversibles.

Par contre, le lithium n'est pas retrouvé de façon plus importante dans le groupe non dément comme cela aurait pu être suspecté étant donné son possible effet neuroprotecteur et son implication sur la diminution de survenue de démence (39). L'arrêt du lithium n'est pas non plus associé à la survenue de démence. L'acide valproïque n'est pas associé aux troubles cognitifs majeurs même par ses propriétés anticholinergiques.

De façon étonnante, les antidépresseurs sont associés au groupe non démence. Le caractère protecteur ne peut pas être avancé sur ce seul résultat. D'autant plus qu'un biais important est possible : les antidépresseurs sont donnés presque exclusivement aux patients souffrant de trouble bipolaire de type 2 car contre indiqués et très à risque d'entraîner des décompensations maniaques chez les bipolaires de type 1. Ainsi, la prise de traitement antidépresseur liée significativement au groupe non dément renvoie sans doute à l'association significative de la présence de bipolarité de type 2 chez les non déments.

L'existence d'une susceptibilité génétique :

Il existe de façon étonnante, 7 patients ayant des antécédents neurologiques de démence ou maladie neurodégénérative au premier degré sur nos 16 patients ayant une démence sans étiologie. Cette fréquence doit être soulignée et pourrait faire penser à une prédisposition génétique.

Ces patients par contre n'avaient pas d'antécédents familiaux psychiatriques.

Il conviendrait de s'attacher plus spécifiquement à ces 7 patients ayant des antécédents et de voir si leurs caractéristiques peuvent être semblables.

Devant une littérature évoquant des pathologies génétiques sous-jacentes possible, il pourrait se discuter de réaliser chez tous des recherches génétiques. Notons cependant que 4 de ces patients ont eu un prélèvement génétique C9ORF72 et progranuline (PGRN), gènes associés aux DFT, dont 2 négatifs, les 2 autres étant toujours en cours. La vulnérabilité

génétique n'est sans doute pas due seulement à des gènes connus comme PRGN et C9ORF72 (45) mais pourrait être lié à une transmission polygénique.

Une très récente étude (83) publiée en 2019, s'intéresse aux patients souffrant de trouble bipolaire âgés (+60 ans). Elle compare ceux sans trouble cognitif avec ceux ayant des troubles cognitifs (légers ou déments). Elle semble avoir quelques conclusions semblables à notre étude. La présence des bipolaires de type 1 en nombre plus important est associée aux troubles cognitifs. L'hypothèse d'une neuroprogression est suspectée. L'étude rapporte aussi une hétérogénéité des patients souffrant de trouble bipolaire entre ceux développant ou non des troubles cognitifs du fait de l'âge du début de la bipolarité. Une explication pourrait être avancée sur l'existence d'une vulnérabilité génétique chez une certaine catégorie de ces patients souffrant de trouble bipolaire.

Forces et faiblesses de l'étude

Forces de l'étude

Cette étude est à notre connaissance une des premières qui recherche de façon systématique les étiologies des démences rencontrées dans une population bipolaire.

La population d'étude correspond à 62 patients souffrant de troubles bipolaires adressés pour suspicion de trouble neurocognitif surajouté à une pathologie bipolaire.

Le premier point fort est la qualité du diagnostic de trouble bipolaire. Tous avaient reçu un diagnostic spécialisé, et étaient adressés par leur psychiatre. Ce dernier avait pu recueillir la plainte cognitive dans de bonnes conditions, car connaissant le patient. Plusieurs ont été adressés par le Centre Expert Bipolaire du Centre Hospitalier Spécialisé de Charles Perrens.

L'autre point fort est la qualité du diagnostic de démence. Les bilans paracliniques ont été exhaustifs dans nombre de cas en respectant la volonté des patients et de leur entourage (expliquant parfois la non réalisation de certains examens). Tous ont bénéficié d'une évaluation neurologique, neuropsychologique et infirmier du patient et de leur aidant optimisant le recueil des informations, pouvant être déficitaire chez des patients suspects de troubles neurocognitifs. Le suivi des patients sur 2 ans en moyenne a permis de s'assurer de la validité des diagnostics.

Faiblesses de l'étude :

Notre étude a cependant plusieurs faiblesses dues en partie au fait que ce soit une étude rétrospective observationnelle.

Le recueil d'informations s'est effectué sur dossier, ce qui peut entrainer des biais dûs à la difficulté de recueillir les données autobiographiques de patients souffrant de trouble bipolaire avec trouble de la mémoire. Un aidant était toujours présent mais ne permettait pas toujours une obtention pertinente et complète des informations.
L'histoire psychiatrique était souvent parfois incomplète en termes de nombre de décompensations thymiques et du nombre d'hospitalisation car nous n'avons pas eu accès à tous les dossiers psychiatriques des patients.

L'âge de début des symptômes et du diagnostic de la pathologie bipolaire n'était pas connu pour l'ensemble des patients. Il est parfois difficile de connaître l'âge du début des premiers symptômes de la bipolarité, notamment chez ceux de type 2 ayant une présentation moins franche de leurs épisodes hypomaniaques.

Toutefois, nous nous sommes assurés que la symptomatologie psychiatrique avait toujours au moins 5 ans d'existence, afin de ne pas se trouver dans la situation d'un diagnostic différentiel entre pathologie psychiatrique et début de démence.

Concernant l'interrogatoire, le bilan et les examens cliniques ont été faits par différents examinateurs engendrant des biais inter observateurs.
Il n'y avait pas de protocole standardisé pour l'évaluation cognitive , bien que la plupart d'entre eux aient passé un minimum de tests communs. Certains tests ont dû être arrêtés car le bilan étant parfois trop lourd et trop long pour des patients souffrant de trouble bipolaire souvent anxieux de leur trouble cognitif.
L'état thymique des patients, au moment de l'évaluation neurocognitive, n'a pas toujours été mesuré par une échelle de dépression. A défaut, il était toujours mentionné la présentation clinique thymique, et les bilans n'étaient pas réalisés si la thymie ne le permettait pas. De plus, en présence de doute concernant l'état thymique du patient, le bilan était contrôlé systématiquement en période euthymique.

Vis à vis du classement étiologique des démences, celui-ci est établi sur les derniers critères des différentes démences en vigueur. Il n'existe aucune preuve anatomopathologique.

Toutefois, les preuves anatomopathologiques sont quasi inexistantes encore dans la littérature et le recul clinique de 2 ans permet d'atténuer le doute.

Les fréquences des différents types de démence chez ces patients n'ont pas de valeur épidémiologique. La méthodologie de l'étude ne permet pas de recueillir des données de prévalence ou d'incidence. En effet, la population de notre étude n'est pas représentative de l'ensemble de la population bipolaire ayant des TNCM. Notre population est plutôt jeune car le service a principalement pour vocation de s'occuper des patients de moins de 70 ans.
Il existe très probablement nombre de patients souffrant de trouble bipolaire déments pris en charge dans les centres mémoires gériatriques. Ceci pourrait expliquer en partie une répartition moins fréquente des maladies d'Alzheimer ou vasculaires dans notre étude.

Application pour la pratique clinique psychiatrique et neurologique :

Plusieurs éléments importants ressortent de cette étude pour notre pratique courante.

Il paraît primordial, devant des patients souffrant de trouble bipolaire présentant des troubles neurologiques persistants en dehors de toute décompensation thymique (troubles du comportement récent, désorientation temporo-spatiale, anosognosie) de les adresser aux neurologues pour une suspicion de trouble neurocognitif majeur.

Sur le plan clinique, l'apathie et le syndrome extrapyramidal semblent un bon point d'appel. L'importance du recueil de l'information de l'autonomie est primordiale. Une perte d'autonomie majeure, rompant avec un état antérieur, est évocatrice d'une démence sous-jacente chez ces patients psychiatriques.

Vis à vis de la présentation neuropsychologique, les troubles dysexécutifs et attentionnels sont au premier plan pour tous les patients souffrant de troubles bipolaires. Il convient d'explorer d'avantages les autres sphères cognitives mnésiques, langagières, visuo-spatiale et praxiques pour surveiller l'existence de point d'appel de démences connues. Le MMS parait peu sensible et spécifique et la MOCA plus sensible aux troubles dysexécutifs, pourrait être proposée. Il pourrait être plus utilisé pour surveiller l'évolution des troubles

dysexécutifs des patients souffrant de trouble bipolaire avec ou sans démence et pourrait permettre d'identifier une valeur seuil diagnostique pour les démences sans étiologie avec caractéristiques cliniques majeures dysexécutives.

Près de 50% de patients ayant une démence d'étiologie connue diagnostiquée dans notre cohorte, Il parait indispensable de réaliser un bilan étiologique complet et adapté à la présentation du patient, avec neuropsychologie, imagerie et biomarqueurs du LCR .

Sur le plan de la prise en charge, il parait licite de dépister et traiter les facteurs de risque cardio vasculaire chez les patients souffrant de troubles bipolaires déments. En effet, l'existence des cas liés à une pathologie vasculaire et à la présence de leucopathie sur la plupart des imageries de démences non connues révèlent une implication neurovasculaire possible.

Sur le plan thérapeutique, il pourrait être utile de proposer dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires déments avec ou sans étiologie une diminution des traitements par antipsychotiques et anticholinergiques (à risque sur le plan cognitif).

Propositions pour l'exploration des démences des patients souffrant de trouble bipolaire :

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il est nécessaire de continuer de répertorier ces patients souffrant de trouble bipolaire avec suspicion de trouble neurocognitif afin de confirmer les fréquences inattendues de démences à étiologies connues. Ceci permettrait également de mieux comprendre les démences sans étiologie.

S'agit-il de trouble dysexécutif sévère en lien avec une pathologie bipolaire sévère comme le laisse envisager la physiopathologie de la neuroprogression et les résultats de notre étude?

S'agit-il de démence particulière spécifique avec une étiologie d'anomalie anatomopathologique neurologique sous-jacente comme le montre le petit groupe de patients avec trouble praxique et visuo-spatial au premier plan ?

Il pourrait être proposé une étude prospective pour tout patient bipolaire adressé à l'IMN, avec un questionnaire standardisé, rempli par le psychiatre comportant le nombre d'hospitalisations, le type de bipolarité, le nombre d'accès maniaques, psychotiques, l'âge de début et les points d'appel justifiant la demande du bilan neuropsychologique. L'évaluation à l'IMN comporterait un recueil des antécédents personnels et des facteurs de risques cardiovasculaires.
Il serait réalisé des tests neuropsychologiques standardisés avec une MOCA, des tests dysexécutifs (stroop, TMTA et B), des tests visuo-spatiaux et praxiques ainsi qu'une évaluation neurologique initiale à l'aveugle du profil neuropsychologique.
Le bilan paraclinique de 1ère intention serait réalisé d'après les recommandations à la lumière de la première évaluation neurocognitive. S'il restait sans diagnostic après 2 évaluations d'HDJ, il serait classé en démence sans étiologie.

Des IRM cérébrales avec volumétrie pourraient être envisagées ainsi que des TEP scanners pour objectiver une éventuelle atrophie ou un hypométabolisme notamment dans les régions connues de la bipolarité (cortex préfrontale, cortex cingulaire, réseau insulaire) et dans les régions suspectes des maladies du spectre de la DFT (fronto temporo pariétal). Ceci explorerait plusieurs hypothèses : celles de la neuroprogression et celles des maladies de spectre fronto-temporal.

Un prélèvement génétique progranuline et C9 pourrait être proposé dès qu'il existerait un antécédent familial de démence au 1er degré.

Le suivi neurocognitif devrait comporter le même bilan standardisé que lors de la première évaluation. Toutes modifications de traitement et de suspicion de décompensation thymique devront être signalées.

Enfin la possibilité d'obtenir des résultats anatomopathologiques post mortem des patients souffrant de trouble bipolaire déments paraît indispensable et pourrait être proposée aux patients. Cela permettrait de confirmer l'étiologie de la démence sous-jacente et d'étudier l'hypothèse de l'existence de la maladie à grains argyrophiles suspectée plus fréquente chez les patients souffrant de trouble bipolaire.

CONCLUSION

Finalement, plus de la moitié de patients souffrant de trouble bipolaire adressés à l'IMN a un diagnostic de démence. Parmi les troubles cognitifs majeurs, la moitié ont des critères de démences connues pour lesquelles l'évolution et la prise en charge symptomatique sont codifiées. Le diagnostic permet le pronostic, et l'anticipation des besoins.

L'autre moitié des patients a un trouble neurocognitif majeur ne correspondant pas aux critères de démences connues. La plupart présente des anomalies dysexécutives, comportementales (apathie) et des troubles de l'autonomie fonctionnelle majeurs. Les autres patients ont une présentation plus riche avec des troubles du comportement, des troubles visuo spatiaux accompagnés en imagerie d'anomalies atrophiques ou hypométaboliques temporales cérébrales. Les facteurs associés à la survenue de démences non connues sont l'existence d'une maladie bipolaire plus grave et de type 1, et l'association de prise de traitements antipsychotiques et anticholinergiques. Leur évolution est plus lente que celles des démences connues, même si la dépendance fonctionnelle (associée à l'apathie et aux troubles psychiatriques) conduit bien souvent ces patients en EHPAD.

Des données anatomopathologiques sont indispensables pour avancer dans les hypothèses des étiologies des démences chez les patients bipolaires.

Références bibliographiques

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed., American Psychiatric Association, 2013. DSM-V, doi-org.db29.linccweb.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm02.

2. Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001. La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs. Genève: OMS; 2001.

3. 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. 7 mars 2011;68(3):241.

4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, 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. mars 2018;20(2):97-170.

5. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and Clinical Characteristics of Individuals in a Bipolar Disorder Case Registry. J Clin Psychiatry. 15 févr 2002;63(2):120-5.

6. Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C, et al. Comorbid medical illness in bipolar disorder. Br J Psychiatry. déc 2014;205(6):465-72.

7. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, et al. Metabolic Syndrome in a French Cohort of Patients With Bipolar Disorder: Results From the FACE-BD Cohort. J Clin Psychiatry. 28 oct 2014;75(10):1078-85.

8. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. JAMA Psychiatry. 1 sept 2013;70(9):931.

9. Ramsey CM, Spira AP, Mojtabai R, Eaton WW, Roth K, Lee HB. Lifetime manic spectrum episodes and all-cause mortality: 26-year follow-up of the NIMH epidemiologic catchment area study. J Affect Disord. oct 2013;151(1):337-42.

10. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev. janv 2011;35(3):804-17.

11. Yüksel C, Öngür D. Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate-Related Abnormalities in Mood Disorders. Biol Psychiatry. nov 2010;68(9):785-94.

12. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. Psychiatr Clin North Am. mars 2016;39(1):125-37.

13. Wium-Andersen MK, Wium-Andersen IK. C-reactive protein in bipolar disorder. Lancet Psychiatry. déc 2016;3(12):1096-8.

14. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Østergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Mood Disorders: A Nationwide Study. JAMA Psychiatry. 1 août 2013;70(8):812.

15. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. janv 2016;63:327-42.

16. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the Phenomenology, Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. J Clin Psychiatry. 15 août 2009;70(8):1078-90.

17. Jeanningros R, Kaladjian A. Neuroanatomie structurale cérébrale des troubles bipolaires. Inf Psychiatr. 2007;83(2):107.

18. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, LiCalzi EM, et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. Biol Psychiatry. avr 2005;57(7):733-42.

19. Houenou J, Wessa M. Troubles bipolaires et imagerie cérébrale. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. mars 2015;173(3):244-8.

20. Won E, Kim Y-K. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. Int J Mol Sci. 11 déc 2017;18(12):2679.

21. Bellivier F, Delavest M, Coulomb S, Figueira ML, Langosch JM, Souery D, et al. Prise en charge thérapeutique des patients présentant un trouble bipolaire en France et en Europe : étude multinationale longitudinale WAVE-bd. L'Encéphale. oct 2014;40(5):392-400.

22. Guelfi J-D, Rouillon F. MAnuel de psychiatrie 2eme édition. Elsevier Masson; 2012.

23. Chu C-W, Chien W-C, Chung C-H, Chao P-C, Chang H-A, Kao Y-C, et al. Electroconvulsive Therapy and Risk of Dementia—A Nationwide Cohort Study in Taiwan. Front Psychiatry [Internet]. 7 sept 2018 [cité 4 mars 2019];9.

24. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord. févr 2009;113(1-2):1-20.

25. 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. nov 2016;205:165-81.

26. 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. juin 2012;139(1):98-101.

27. 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. juill 2006;93(1-3):105-15.

28. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. Psychol Med. sept 1998;28(5):1027-38.

29. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. Bipolar Disord. avr 2001;3(2):79-87.

30. Roux P, Etain B, Cannavo A-S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. Psychol Med. févr 2019;49(3):519-27.

31. 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. mars 2017;19(2):146-53.

32. Wu K-Y, Chang C-M, Liang H-Y, Wu C-S, Chia-Hsuan Wu E, Chen C-H, et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. Bipolar Disord. nov 2013;15(7):787-94.

33. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. Br J Psychiatry. mars 2013;202(03):177-86.

34. 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. avr 2017;25(4):357-62.

35. Masouy A, Chopard G, Vandel P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, et al. Bipolar disorder and dementia: where is the link?: Bipolar disorder and dementia. Psychogeriatrics. mars 2011;11(1):60-7.

36. Kessing LV. 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. 1 déc 2004;75(12):1662-6.

37. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Risk of dementia and death in community-dwelling older men with bipolar disorder. Br J Psychiatry. août 2016;209(02):121-6.

38. Ziad A, Olekhnovitch R, Ruiz F, Berr C, Bégaud B, Goldberg M, et al. Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2018;89(10):1107-15.

39. Gerhard T, Devanand DP, Huang C, Crystal S, Olfson M. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: Population-based cohort study. Br J Psychiatry. juill 2015;207(01):46-51.

40. Papazacharias A, Lozupone M, Barulli MR, Capozzo R, Imbimbo BP, Veneziani F, et al. Bipolar Disorder and Frontotemporal Dementia: An Intriguing Association. Polidori MC, éditeur. J Alzheimers Dis. 6 déc 2016;55(3):973-9.

41. Nascimento C, Villela Nunes P, Diehl Rodriguez R, Takada L, Kimie Suemoto C, Tenenholz Grinberg L, et al. A review on shared clinical and molecular mechanisms between bipolar disorder and frontotemporal dementia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. juill 2019;93:269-83.

42. Baez S, Pinasco C, Roca M, Ferrari J, Couto B, García-Cordero I, et al. Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. Neuropsychologia [Internet]. févr 2017 [cité 4 mars 2019];

43. Lebert F, Lys H, Haëm E, Pasquier F. Syndrome démentiel dans les suites d'une bipolarité. L'Encéphale. déc 2008;34(6):606-10.

44. Galimberti D, Reif A, Dell'Osso B, Palazzo C, Villa C, Fenoglio C, et al. *C9ORF72* hexanucleotide repeat expansion as a rare cause of bipolar disorder. Bipolar Disord. juin 2014;16(4):448-9.

45. Meisler MH, Grant AE, Jones JM, Lenk GM, He F, Todd PK, et al. C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder. Bipolar Disord. mai 2013;15(3):326-32.

46. Rubino E, Vacca A, Gallone S, Govone F, Zucca M, Gai A, et al. Late onset bipolar disorder and frontotemporal dementia with mutation in progranulin gene: a case report. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2 oct 2017;18(7-8):624-6.

47. Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, et al. Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders: Neuropathology on bipolar disorder. Neuropathology. juin 2015;35(3):245-53.

48. Das S, Ishaque A. Argyrophilic grain disease: a clinicopathological review of an overlooked tauopathy. Folia Neuropathol. 2018;56(4):277-83.

49. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. Br J Psychiatry. avr 2009;194(4):298-305.

50. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, Dean B, McLean C. Abnormal Hippocampal Distribution of TDP-43 in Patients With-Late Onset Psychosis. Aust N Z J Psychiatry. août 2009;43(8):739-45.

51. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. Arch Med Res. nov 2012;43(8):600-8.

52. Ljubenkov P, Geschwind M. Dementia. Semin Neurol. 19 sept 2016;36(04):397-404.

53. Rochoy M, Chazard E, Bordet R. Epidemiology of neurocognitive disorders in France. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 mars 2019;17(1):99-105.

54. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. mai 2011;7(3):263-9.

55. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. avr 2018;14(4):535-62.

56. Adam S, Van der Linden M, Ivanoiu A, Juillerat A-C, Bechet S, Salmon E. Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD: The RI-48 task. J Clin Exp Neuropsychol. 11 juin 2007;29(5):477-87.

57. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology. 11 déc 2007;69(24):2197-204.

58. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014;28(3):206-18.

59. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. avr 2016;43(S1):S83-95.

60. Marui W, Iseki E, Kato M, Akatsu H, Kosaka K. Pathological entity of dementia with Lewy bodies and its differentiation from Alzheimer?s disease. Acta Neuropathol (Berl) [Internet]. août 2004 [cité 30 juill 2019];108(2).

61. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 4 juill 2017;89(1):88-100.

62. Goldman JG, Holden SK, Litvan I, McKeith I, Stebbins GT, Taylor J-P. Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment: Evolution Criteria Assessments PD-MCI. Mov Disord. avr 2018;33(4):503-10.

63. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 15 sept 2007;22(12):1689-707.

64. Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, Leverenz JB, Barone P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia: Diagnosis and management of PDD. Int J Clin Pract. 8 sept 2008;62(10):1581-7.

65. Liu M-N, Lau C-I, Lin C-P. Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. Front Psychiatry [Internet]. 21 févr 2019 [cité 30 juill 2019];10.

66. Finger EC. Frontotemporal Dementias: Contin Lifelong Learn Neurol. avr 2016;22(2, Dementia):464-89.

67. 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. sept 2011;134(9):2456-77.

68. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 15 mars 2011;76(11):1006-14.

69. Miner T, Ferraro FR. The Role of Speed of Processing, Inhibitory Mechanisms, and Presentation Order in Trail-Making Test Performance. Brain Cogn. nov 1998;38(2):246-53.

70. Wechsler D (1997) WAIS III: Echelle d'intelligence pour adultes. Paris, France: Les éditions du Centre de Psychologie appliquée (ECPA).

71. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology. 1 juin 1988;38(6):900-900.

72. Godefroy O. GREFEX. La batterie GREFEX: données normatives. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: Évaluation en pratique clinique. Paris: De Boeck Supérieur - Solal 2012:231-252.

73. Tremblay M-P, Potvin O, Callahan BL, Belleville S, Gagnon J-F, Caza N, et al. Normative Data for the Rey-Osterrieth and the Taylor Complex Figure Tests in Quebec-French People. Arch Clin Neuropsychol. 1 févr 2015;30(1):78-87.

74. Arrêté du 8 janvier 2019 fixant les critères associés aux niveaux de qualification du cadre national des certifications professionnelles NOR: MTRD1834963A ELI: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/1/8/MTRD1834963A/jo/texte.

75. Quaglino V, Gounden Y, Lacot E, Couvillers F, Lions A, Hainselin M. Talk the talk and walk the walk. Evaluation of autonomy in aging and Alzheimer disease by simulating instrumental activities of daily living: the S-IADL. PeerJ. 13 sept 2016;4:e2351.

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

77. McIntyre RS, Mansur RB, Lee Y, Japiassú L, Chen K, Lu R, et al. Adverse effects of obesity on cognitive functions in individuals at ultra high risk for bipolar disorder: Results from the global mood and brain science initiative. Bipolar Disord. mars 2017;19(2):128-34.

78. Huang M-H, Cheng C-M, Huang K-L, Hsu J-W, Bai Y-M, Su T-P, et al. Bipolar disorder and risk of Parkinson disease: A nationwide longitudinal study. Neurology. 11 juin 2019;92(24):e2735-42.

79. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. J Neurol Sci. mars 2017;374:26-31.

80. Santangelo G, Siciliano M, Pedone R, Vitale C, Falco F, Bisogno R, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. Neurol Sci. avr 2015;36(4):585-91.

81. Almeida OP, Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Risk of dementia associated with psychotic disorders in later life: the health in men study (HIMS). Psychol Med. 22 mars 2018;1-11.

82. Sami M, Khan H, Nilforooshan R. Late onset mania as an organic syndrome: A review of case reports in the literature. J Affect Disord. déc 2015;188:226-31.

83. Belvederi Murri M, Respino M, Proietti L, Bugliani M, Pereira B, D'Amico E, et al. Cognitive impairment in late life bipolar disorder: Risk factors and clinical outcomes. J Affect Disord. oct 2019;257:166-72.

ANNEXE:

Test neurocognitif : codes Weschler (70)

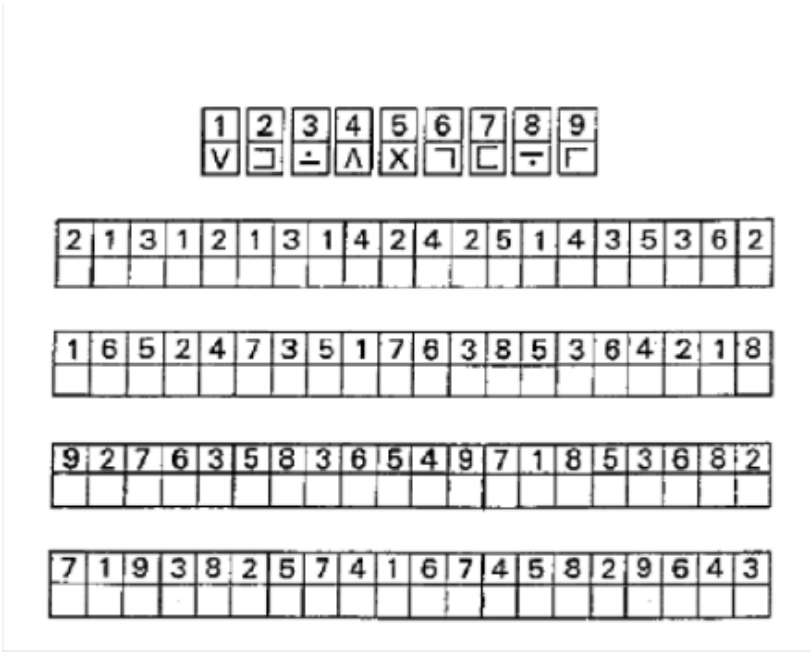
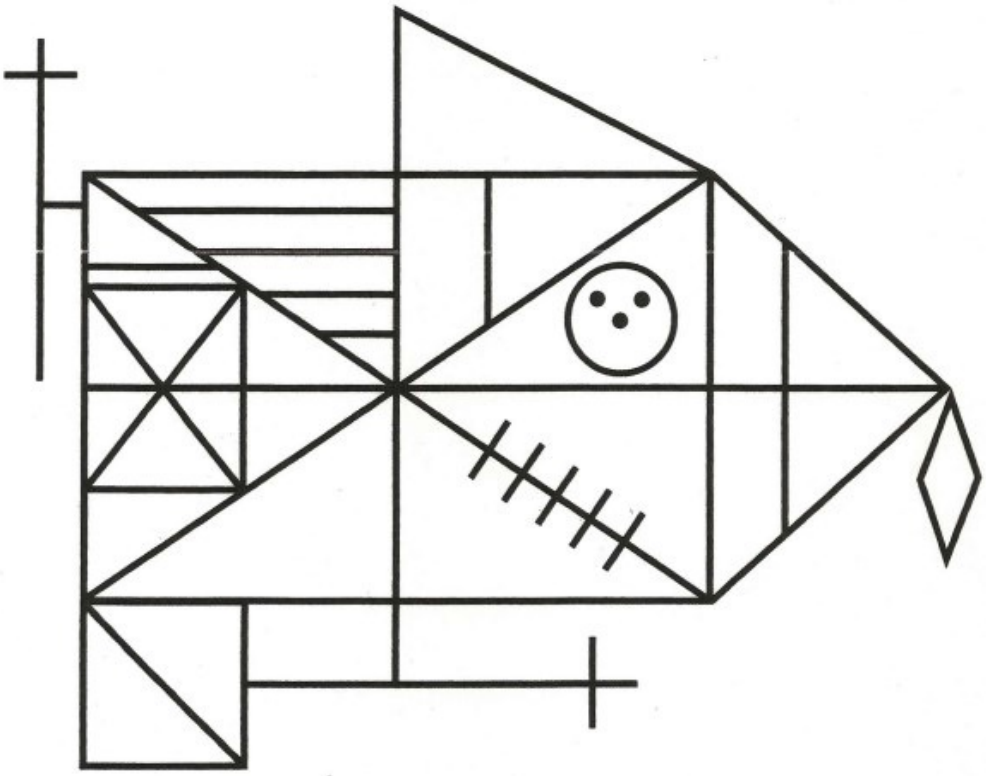
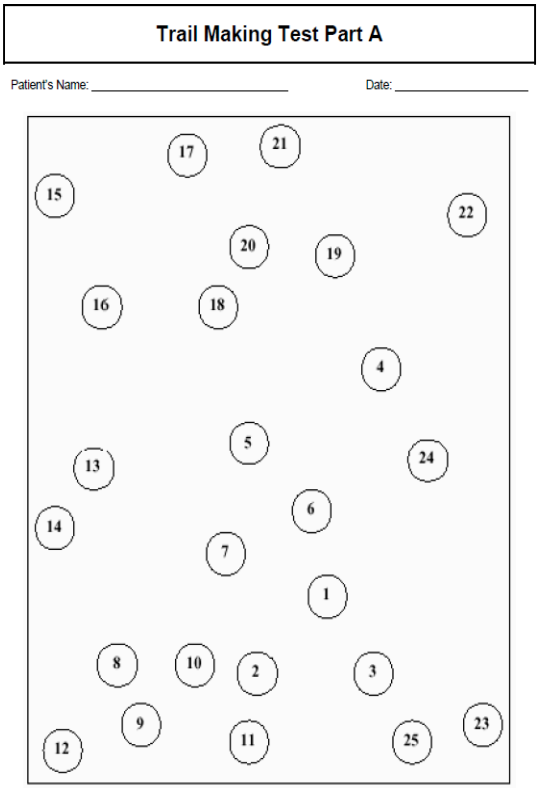
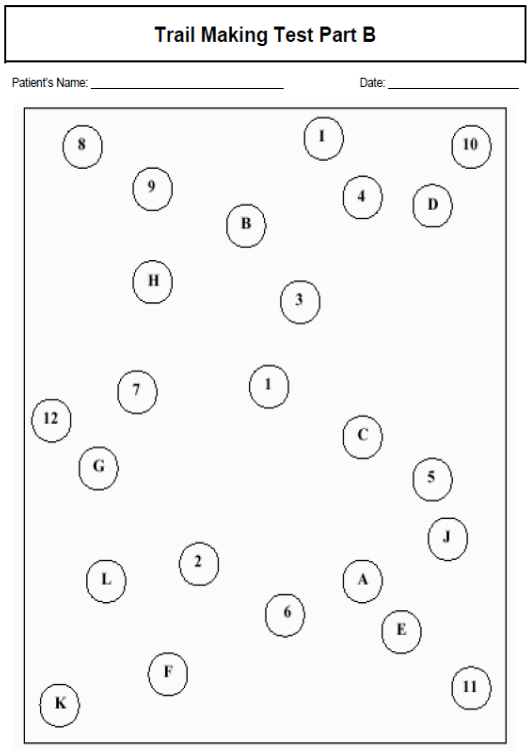


figure de Rey reference : (73)



test TMTA et B :





Test de stroop : évalue le maintien et l'inhibition des interférences



tache 2 : Lecture

Tache 1 : dénomination

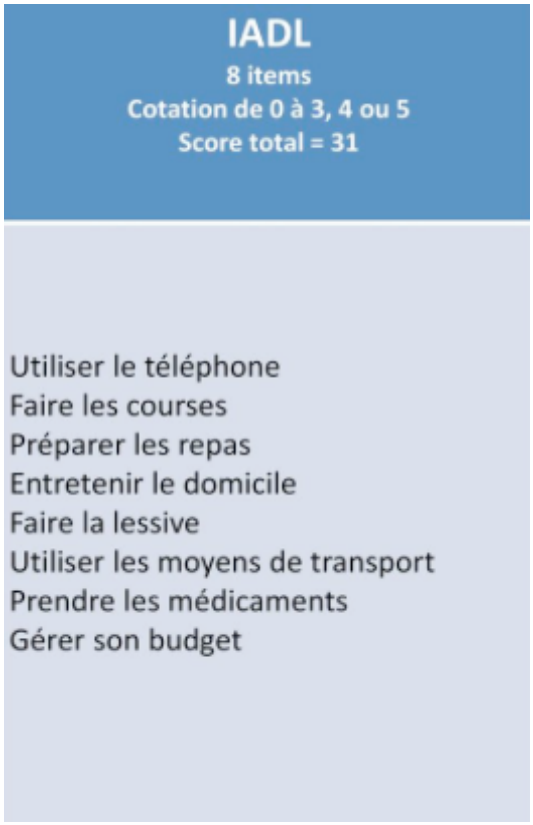
tache 3 :

Interférence :



Tache 1er : dénomination de la couleur / Tache 2 lecture des mots /Tache 3 : dénomination de la couleur d'écriture mais qui est différente du mot écrit (impliquant la perception de la distraction et la capacité d'inhibition de cette distraction)

document : IADL : score fonctionnel autonomie : sévérité maximal /31



liste des médicaments anticholinergiques

Tableau 3 Échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drug Scale [ADS]).

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré

Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Piperacilline
Cefoxitine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxide	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérène
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	

Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée

Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméprazine	

Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé

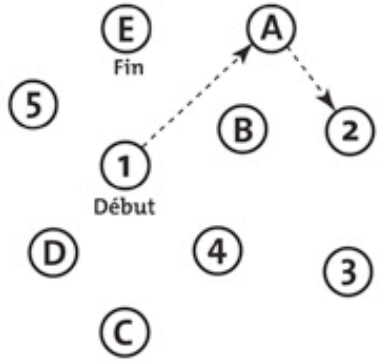
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benztropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

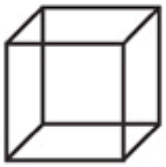
document : test neuro cognitif MOCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM :
Scolarité : **Date de naissance :**
Sexe : **DATE :**

VISUOSPATIAL / ÉXÉCUTIF





Copier le cube

[ ] [ ]

Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)

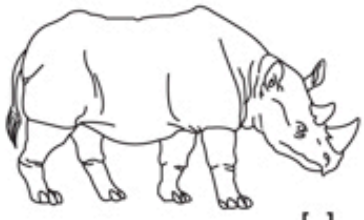
[ ] Contour [ ] Chiffres [ ] Aiguilles

POINTS ___/5

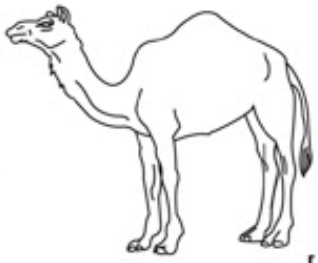
DÉNOMINATION



[ ]



[ ]



[ ] ___/3

MÉMOIRE Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.

	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE
1er essai					
2ème essai					

Pas de point

ATTENTION Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [ ] 2 1 8 5 4
Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 7 4 2 ___/2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B ___/1

Soustraire série de 7 à partir de 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 ou 5 soustractions correctes : **3 pts**, 2 ou 3 correctes : **2 pts**, 1 correcte : **1 pt**, 0 correcte : **0 pt** ___/3

LANGAGE Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . [ ] L'argument de l'avocat les a convaincus. [ ] ___/2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [ ] ____ (N≥11 mots) ___/1

ABSTRACTION Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] train – bicyclette [ ] montre - règle ___/2

RAPPEL

	Doit se souvenir des mots	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
	SANS INDICES	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optionnel	Indice de catégorie						
	Indice choix multiples						

___/5

ORIENTATION [ ] Date [ ] Mois [ ] Année [ ] Jour [ ] Endroit [ ] Ville ___/6

© Z.Nasreddine MD
www.mocatest.org
Normal ≥ 26 / 30

TOTAL ___/30
Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans

Administré par : _____

Document Critères 2011 NIA-AA de la maladie d'Alzheimer

Table 1
AD dementia criteria incorporating biomarkers

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

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

Document : Critères trouble cognitif mineur et majeur, proposé par Schaver à utiliser pour les pathologies cognitives vasculaires. (2014)

Proposed criteria for Mild Cognitive Disorder and Dementia (or Major Cognitive Disorder)

Mild Cognitive Disorder:

A. Acquired decline from a documented or inferred previous level of performance in *one or more* cognitive domains (listed in table 1) as evidenced by the following:

   a. Concerns of a patient, knowledgeable informant or a clinician of mild levels of decline from a previous level of cognitive functioning. Typically, the reports will involve greater difficulty in performing the tasks, or the use of compensatory strategies; and

   b. Evidence of modest deficits on objective cognitive assessment based on a validated measure of neurocognitive function, (either formal neuropsychological testing or an equivalent clinical evaluation) in one or more cognitive domains listed in table 1. The test performance is typically in the range between 1 and 2 standard deviations below appropriate norms (or between the 3rd and 16th percentiles) when a formal neuropsychological assessment is available, or an equivalent level as judged by the clinician.

B. The cognitive deficits are not sufficient to interfere with independence (i.e., instrumental activities of daily living are preserved), but greater effort, compensatory strategies, or accommodation may be required to maintain independence.

Dementia or Major Cognitive Disorder:*

A. Evidence of substantial cognitive *decline from a documented or inferred previous level of performance* in *one or more* of the domains outlined above. Evidence for decline is based on:

   a. Concerns of the patient, a knowledgeable informant, or the clinician, of significant decline in specific abilities; and

   b. Clear and significant deficits in objective assessment based on a validated objective measure of neurocognitive function (either formal neuropsychological testing or equivalent clinical evaluation) in one or more cognitive domains. These typically fall two or more standard deviations below the mean (or below the 3rd percentile) of people of similar age, sex, education, and sociocultural background, when a formal neuropsychological assessment is available, or an equivalent level as judged by the clinician.

B. The cognitive deficits are sufficient to interfere with independence (e.g., at a minimum requiring assistance with instrumental activities of daily living, i.e., more complex tasks such as managing finances or medications).

* Note that the DSM-IV[6] and ICD-10[7] concept of dementia requires deficits in at least two domains, one of which being memory.

Document : Critères 2014 démences vasculaires:

Evidence for predominantly vascular etiology of cognitive impairment :

A. One of the following clinical features:

1. The onset of the cognitive deficits is temporally related to one or more cerebrovascular events (CVE). [Onset is often abrupt with a stepwise or fluctuating course owing to multiple such events, with cognitive deficits persisting beyond three months after the event. However, subcortical ischemic pathology may produce a picture of gradual onset and slowly progressive course, in which case A2 applies]. The evidence of CVEs is one of the following:
    a. Documented history of a stroke, with cognitive decline temporally associated with the event
    b. Physical signs consistent with stroke (e.g., hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit including visual field defect, pseudobulbar syndrome – supranuclear weakness of muscles of face, tongue and pharynx, spastic dysarthria, swallowing difficulties and emotional incontinence)
2. Evidence for decline is prominent in speed of information processing, complex attention and/or frontal-executive functioning in the absence of history of a stroke or transient ischemic attack. One of the following features is additionally present:
    a. Early presence of a gait disturbance (small step gait or marche petits pas, or magnetic, apraxic-ataxic or parkinsonian gait); This may also manifest as unsteadiness and frequent, unprovoked falls
    b. Early urinary frequency, urgency, and other urinary symptoms not explained by urologic disease
    c. Personality and mood changes: abulia, depression, or emotional incontinence

---

B. Presence of significant neuroimaging (MRI or CT) evidence of cerebrovascular disease (one of the following):

1. One large vessel infarct is sufficient for Mild VCD, and two or more large vessel infarcts are generally necessary for VaD (or Major VCD).
2. An extensive or strategically placed single infarct, typically in the thalamus or basal ganglia may be sufficient for VaD (or Major VCD).
3. Multiple lacunar infarcts (> two) outside the brainstem; 1–2 lacunes may be sufficient if strategically placed or in combination with extensive white matter lesions.
4. Extensive and confluent white matter lesions
5. Strategically placed intracerebral hemorrhage, or two or more intracerebral hemorrhages
6. Combination of the above

Exclusion criteria (for Mild and Major VCD)

1. History
    a. Early onset of memory deficit and progressive worsening of memory and other cognitive functions such as language (transcortical sensory aphasia), motor skills (apraxia), and perception (agnosia), in the absence of corresponding focal lesions on brain imaging or history of vascular events.
    b. Early and prominent parkinsonian features suggestive of Lewy body disease
    c. History strongly suggestive of another primary neurological disorder such as multiple sclerosis, encephalitis, toxic or metabolic disorder, etc. sufficient to explain the cognitive impairment.
2. Neuroimaging
    a. Absent or minimal cerebrovascular lesions on CT or MRI
3. Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms
    a. Other disease of sufficient severity to cause cognitive impairment, e.g. brain tumor, multiple sclerosis, encephalitis
    b. Major depression, with a temporal association between cognitive impairment and the likely onset of depression.
    c. Toxic and metabolic abnormalities, all of which may require specific investigations

Document : Critères Démence Corps Lewy d'après Mc keith

Table 1 **Revised[1,2] criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)**

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

017

Document : critères démence parkinsonienne

TABLE 2. *Criteria for the diagnosis of probable and possible PD-D*

Probable PD-D

A. Core features: Both must be present

B. Associated clinical features:

- Typical profile of cognitive deficits including impairment in at least two of the four core cognitive domains (impaired attention which may fluctuate, impaired executive functions, impairment in visuo-spatial functions, and impaired free recall memory which usually improves with cueing)
- The presence of at least one behavioral symptom (apathy, depressed or anxious mood, hallucinations, delusions, excessive daytime sleepiness) supports the diagnosis of Probable PD-D, lack of behavioral symptoms, however, does not exclude the diagnosis

C. None of the group III features present

D. None of the group IV features present

Possible PD-D

A. Core features: Both must be present

B. Associated clinical features:

- Atypical profile of cognitive impairment in one or more domains, such as prominent or receptive-type (fluent) aphasia, or pure storage-failure type amnesia (memory does not improve with cueing or in recognition tasks) with preserved attention
- Behavioral symptoms may or may not be present

OR

C. One or more of the group III features present

D. None of the group IV features present

Document : critères démence fronto temporale

TABLE 1 | Clinical features of bvFTD, svPPA, and nfvPPA (5, 6).

Syndrome	Possible diagnosis with clinical evidence	Probable diagnosis with imaging evidence	Definite diagnosis with pathological or genetic support	Exclusionary criteria
bvFTD	At least three of the following: • Behavioral disinhibition (socially inappropriate behavior; Loss of manners or decorum; impulsive, rash or careless actions) within the first 3 years. • Apathy or inertia within the first 3 years • Lack of empathy or sympathy (loss of response to other people's needs and feelings; loss of social interest, interrelatedness or personal warmth) within the first 3 years • Perseverations, stereotypies or compulsions (simple repetitive movements; complex, compulsive or ritualistic behaviors; stereotypy of speech) within the first 3 years • Dietary habit changes or hyperorality (altered food preferences; binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes; oral exploration or consumption of inedible objects) • Executive-predominant deficits on neuropsychological profile with relative sparing of episodic memory and visuospatial skills	All of the following: • Meets possible diagnostic criteria • Significant functional deficit (according to Clinical Dementia Rating Scale, Functional Activities Questionnaire scores, or caregiver report) • Imaging consistent with bvFTD (predominant frontal and/or anterotemporal atrophy, hypoperfusion and/or hypometabolism)	All of the following: • Meets possible or probable diagnostic criteria • Histopathological proof of FTLD pathology and/or existence of a known pathogenic mutation	Deficits or disturbances are not better explained by other disorders (neurodegenerative, non-degenerative nervous system, psychiatric, or medical diseases)
svPPA	Both of the following core features: • Impaired confrontation naming • Impaired single-word comprehension • At least three of the following four features: • Impaired object knowledge (particularly for low familiar or frequent items) • Surface dyslexia or dysgraphia • Spared repetition • Spared grammar and motor speech (speech production)	All of the following: • Meets possible diagnostic criteria • Imaging consistent with svPPA (predominant anterior temporal lobe atrophy, hypoperfusion and/or hypometabolism)	All of the following: • Meets possible or probable diagnostic criteria • Histopathological proof of FTLD pathology and/or existence of a known pathogenic mutation	• Deficits are not better explained by other disorders (non-degenerative nervous system, psychiatric, or medical diseases) • Prominent initial symptoms are not episodic memory, visuospatial impairments, or behavioral disturbance
nfvPPA	At least one of the following two core features: • Agrammatism • Effortful, halting speech with inconsistent sound errors and distortions (apraxia of speech) • At least two of the following three features: • Impaired comprehension of syntactically complex sentences • Spared single-word comprehension • Spared object knowledge	All of the following: • Meets possible diagnostic criteria • Imaging consistent with nfvPPA • (predominant left posterior frontoinsular atrophy, hypoperfusion and/or hypometabolism)	All of the following: • Meets possible or probable diagnostic criteria • Histopathological proof of FTLD pathology and/or existence of a known pathogenic mutation	• Deficits are not better explained by other disorders (non-degenerative nervous system, psychiatric, or medical diseases) • Prominent initial symptoms are not episodic memory, visuospatial impairments, or behavioral disturbance

BvFTD, behavioral-variant frontotemporal dementia; svPPA, semantic-variant primary progressive aphasia; and nfvPPA, non-fluent variant primary progressive aphasia.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.