

Profil neuropsychologique et mémoire de travail dans le trouble bipolaire

Neuropsychological Profile and Working Memory in Bipolar Disorder

Frédéric Coppola, MD¹, Philippe Courtet, MD, PhD^{1,2},
and Emilie Olié, MD, PhD^{1,2}

The Canadian Journal of Psychiatry /
La Revue Canadienne de Psychiatrie
2018, Vol. 63(5) 314-321
© The Author(s) 2017
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0706743717744777
TheCJP.ca | LaRCP.ca



Abrégé

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le trouble bipolaire fait partie des dix maladies les plus coûteuses et invalidantes sur le plan mondial. La prise en charge habituelle de cette pathologie comprend un suivi psychiatrique dont la fréquence est adaptée à l'état thymique, et la mise en place d'un traitement thymorégulateur. Toutefois, le devenir des patients atteints de trouble bipolaire reste insatisfaisant. Les répercussions psychosociales, majorées par la présence fréquente de comorbidités somatiques et psychiatriques sont importantes (Bonnin et al., 2010) et peuvent être invalidantes: désinsertion socioprofessionnelle, isolement social, retentissement familial, bas niveau socio-économique, moindre qualité de vie. Une altération fonctionnelle est ainsi retrouvée lors des phases de décompensations aiguës, mais également en période intercritique où différents facteurs peuvent être impliqués: symptomatologie résiduelle thymique ou cognitive, comme conséquences des épisodes, présence de comorbidités... En effet, 30% des patients bipolaires présentent pendant cette phase de la maladie des déficits cognitifs, objectivables par des tests neuropsychologiques (Gualtieri and Morgan, 2008). Près de deux tiers présentent des plaintes cognitives subjectives (Martinez-Aran et al., 2005) qui sont négativement corrélées avec la qualité de vie. Parmi ces déficits, l'atteinte de la mémoire de travail est rapportée par plusieurs études (Bora et al., 2009; Robinson et al., 2006), et semble jouer un rôle important dans le handicap fonctionnel. Prendre en charge les troubles cognitifs semble être un enjeu important afin d'améliorer le fonctionnement, la qualité de vie du patient ainsi que la stabilité du trouble. Cependant, les techniques de remédiation cognitive, largement développées pour les patients atteints de schizophrénie, restent limitées dans le trouble bipolaire, malgré l'impact majeur des déficits cognitifs dans ce trouble.

L'objectif de cet article est de faire le point sur le profil neuropsychologique du patient bipolaire en période intercritique, en mettant en avant le rôle prépondérant de la mémoire de travail dans le handicap fonctionnel. Nous discuterons également des avancées thérapeutiques actuelles permettant de prendre en charge ces déficits et améliorer le fonctionnement du patient.

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), the bipolar disorder is one of the ten costliest and most incapacitating diseases in the world. Management of this pathology usually involves a psychiatric follow-up at a pace adapted to the thymic state, and the initiating of a mood-stabilizing treatment. However, what will become of patients with bipolar disorder remains unsatisfying. Psychosocial impacts, increased by often present physical and psychological comorbidities are important (Bonnin et al., 2010) and can be incapacitating: socioprofessional deintegration, social withdrawal, family-related repercussions, low socioeconomic status, lesser quality of life. A functional impairment is found in acute decompensation phases, but also in intercritical periods where different factors might be involved: thymic or cognitive residual symptomatology, as episode consequences, presence of comorbidities... Actually, in this stage of the disease, 30% of bipolar patients present cognitive impairments, that neuropsychological testing can objectify (Gualtieri and Morgan, 2008). Almost 2 thirds present subjective

¹ Département Urgences et Post-Urgences Psychiatriques, Montpellier, France

² INSERM UI061, Université-Montpellier, Montpellier, France

Corresponding Author:

Frédéric Coppola, MD, CHU La Colombière, Clinique La Traversière, 39 Avenue Charles Flahault, 34295 Montpellier Cedex 5, France.
Emails: f-coppola@chu-montpellier.fr; fredocor34@gmail.com

cognitive complaints (Martinez-Aran et al., 2005) that are negatively correlated with quality of life. Among these impairments, harm to working memory is reported in several studies (Bora et al., 2009; Robinson et al., 2006), and seems to play a leading role in functional impairment. Managing cognitive impairments seems an important issue to improve patient functioning, quality of life and disorder stability. However, cognitive remediation techniques, largely developed for patients with schizophrenia, remain limited in bipolar disorder, in spite of the great impact of cognitive impairments in this disorder.

This objective of this article was an update on bipolar patient neuropsychological profile in an intercritical period, while putting forward working memory critical role in functional impairment. We will also discuss current therapeutic advances allowing to manage these impairments and improve patient functioning.

Keywords

working memory, bipolar disorders, cognitive deficits, cognitive remediation, fonctionnal impairment

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le trouble bipolaire fait parti des dix maladies les plus couteuses et invalidantes sur le plan mondial. La prise en charge habituelle de cette pathologie comprend un suivi psychiatrique dont la fréquence est adaptée à l'état thymique, et la mise en place d'un traitement thymorégulateur. Toutefois, le devenir des patients atteints de trouble bipolaire reste insatisfaisant. Les répercussions psychosociales, majorées par la présence fréquente de comorbidités somatiques et psychiatriques sont importantes¹: désinsertion socioprofessionnelle, bas niveau socio-économique, moindre qualité de vie. Une altération fonctionnelle est ainsi retrouvée lors des phases de décompensations aiguës, mais également en période intercritique via différents facteurs, notamment cognitifs. En effet, 30% des patients bipolaires euthymiques présentent des déficits cognitifs, objectivables par des tests neuropsychologiques.² Près de deux tiers présentent des plaintes cognitives subjectives.³

Prendre en charge les troubles cognitifs apparait être un enjeu important afin d'améliorer le fonctionnement, la qualité de vie du patient ainsi que la stabilité du trouble. Cependant, les techniques de remédiation cognitive, largement développées pour les patients souffrant de schizophrénie, restent limitées dans le trouble bipolaire. L'objectif de cet article est de faire le point sur le profil neuropsychologique du patient bipolaire en période intercritique, en particulier concernant la mémoire de travail. Nous discuterons également du handicap fonctionnel, et des perspectives thérapeutiques pour améliorer les performances cognitives et donc le fonctionnement.

Principaux troubles cognitifs en phase intercritique

Les déficits cognitifs en période intercritique touchent les domaines mnésiques et attentionnels, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives (Tableau 1). Le niveau intellectuel global n'apparait cependant pas altéré. Aucune différence significative de quotient intellectuel est retrouvée entre patients souffrant de trouble bipolaire et témoins sains.^{4,5}

En revanche, le trouble bipolaire serait associé à un déficit de l'attention soutenue. Cette fonction cognitive a de nombreuses composantes, comme le temps de réaction, l'impulsivité, la vigilance et les fluctuations dans le temps. Les patients présentent un déficit en attention soutenue visuelle et auditive mis en évidence par de moins bonnes performances en précision et temps de réaction⁶⁻⁹

Les fonctions exécutives, qui comprennent les capacités d'inhibition, d'organisation et de planification, la mise à jour de la mémoire de travail, la flexibilité mentale et attentionnelle, la persévération, le raisonnement, et l'abstraction, sont altérées chez les patients bipolaires.^{7,8} Robinson et al. (2006), rapportent une altération de la manipulation mentale, ainsi que des capacités d'inhibition, d'abstraction et de flexibilité mentale,^{6,8,9} même après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.⁵ La vitesse de traitement de l'information est souvent retrouvée altérée,⁷⁻⁹ et ceci sans impact des traitements psychotropes.¹⁰

Concernant le domaine mnésique, des déficits en mémoire épisodique verbale sont fréquemment rapportés avec des tailles d'effets modérées. Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence un déficit marqué en apprentissage verbal avec des tailles de l'effet importantes.^{6,8,9} La mémoire verbale à court et long terme, serait plus modérément atteinte^{5,6,8,9}

Il est maintenant admis que certains déficits cognitifs sont des facteurs de vulnérabilité suicidaire. Or il est important de noter que les conduites suicidaires représentent une problématique forte dans le trouble bipolaire avec un taux de suicide abouti 15 à 30 fois supérieur à la population générale. Une méta analyse¹¹ évaluant les marqueurs neuropsychologiques de vulnérabilité suicidaire chez des patients souffrant d'un trouble de l'humeur avec ou sans antécédents de tentatives de suicide, a mis en évidence 1) un effet d'interférence lors du test de Stroop, avec une vitesse de lecture plus lente des mots liés au suicide, vitesse corrélée à la sévérité de l'idéation suicidaire, 2) une altération de la prise de décision, 3) un défaut d'inhibition, et 4) un déficit en résolution de problèmes, probablement lié à une atteinte du domaine mnésique et notamment de la mémoire à long terme, de la mémoire procédurale et de la mémoire de travail. Plusieurs travaux ne retrouvent pas de différences significatives, entre patients bipolaires suicidants et sujets contrôles en ce qui

Tableau I. Résultats des principales méta-analyses étudiant les déficits cognitifs en phase intercritique.

		Robinson et al (2006) ⁶ n=689	Torres et al (2007) ⁵¹ n=948	Bora et al. (2009) ⁸ n=1446	Kurtz et Gerraty (2009) ⁹ n=156	Bourne et al. (2013) ⁵ n=1267
Fonctions cognitives	Tests Neuropsychologiques	Tailles d'effet *				
	Quotient intellectuel	WAIS révisé	0,19	0,08 (vocabulaire) / 0,04 (lecture)	0,17	NI
Mémoire verbale	CVLT total	0,90	0,81	0,85	0,81	0,51
	CVLT	0,73	0,74	0,73	0,83	0,48
	rappel différé, délai court					
Attention + Vitesse de traitement	CVLT	0,71	0,72	0,77	0,78	0,55
	rappel différé, délai long					
Attention soutenue	TMT partie A	0,52	0,60	0,69	0,65	0,49
	CPT Score total	0,77	NI	NI	0,69	NI
	Omissions	0,48	NI	0,36	NI	NI
Vitesse de traitement	Commissions	0,60	NI	0,83	NI	NI
	WAIS, Symboles	0,59	0,79	0,75	0,66	NI
Mémoire de travail verbale	WAIS	0,47	0,74	0,37	0,41	0,30
	Empan verbal direct					
	WAIS	0,98	0,54	0,75	0,65	0,60
Fonctions exécutives	Empan verbal indirect					
	TMT partie B	0,78	0,55	0,86	0,73	0,63
	WSCT	0,76	0,69	0,7	0,75	0,29
	STROOP	0,63	0,71	0,76	0,61	NI
	COWA-FAS	0,34	NI	0,6	0,51	NI
	FLUENCE VERBALE	NI	0,47	0,9 (fluence catégorielle) 0,6 (fluence lexicale)	NI	NI

COWA-FAS: Controlled Oral Word association Test ; CPT: Continuous Performance Test

CVLT : California Verbal Learning Test ; TMT: Trail Making Test

WAIS : échelle d'intelligence pour adulte de Wechsler ; WSCT : Wisconsin Card Sorting Test

NI : Non indiqué

*les tailles d'effet sont considérées comme : - faibles pour une valeur < 0,4-modérées pour une valeur entre 0,4 et < 0,7-larges pour une valeur ≥ 0,7 (orange)

concerne le fonctionnement intellectuel global, la vitesse de traitement de l'information, l'attention sélective et soutenue, la mémoire épisodique et verbale, ainsi que les fonctions exécutives.¹²⁻¹⁴ Néanmoins, la prise de décision paraît également altérée.¹³ En outre il a été retrouvé une corrélation négative significative entre le nombre de tentatives de suicide et la fluence verbale, suggérant un défaut de flexibilité mentale.¹⁴ Enfin, il est important de souligner le rôle de l'impulsivité dans les conduites suicidaires des patients bipolaires: Swann et al retrouvent une association significative entre performances altérées à des tâches de mémoire immédiate (augmentation des réponses impulsives et latence aux réponses diminuées) et sévérité des tentatives de suicide.^{13,15}

Ainsi mieux identifier et prendre en charge les déficits cognitifs des sujets bipolaires, notamment suicidants, par le biais d'approches non pharmacologiques telles que la remédiation cognitive, pourrait être bénéfique en terme de pronostic du trouble bipolaire.

La mémoire de travail

Définition

La mémoire de travail est altérée dans le trouble bipolaire en période intercritique. Selon le modèle de Baddeley, élaboré dès 1976, celle-ci est définie comme un système de stockage temporaire et de manipulation mentale des informations, nécessaire à la réalisation de tâches cognitives impliquant le raisonnement, la compréhension et les apprentissages. Plusieurs composants seraient impliqués:

— "La boucle phonologique", impliquée dans la mémoire de travail verbale, généralement évaluée à l'échelle WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale).

— "Le calepin visuo-spatial": impliqué dans la mémoire de travail visuo-spatiale, habituellement évaluée par l'échelle MEM III (Echelle clinique de mémoire de Wechsler 3ème édition).

— "L'administrateur central" qui supervise ces 2 systèmes.

Les performances en mémoire de travail varient d'un sujet à l'autre. Elles augmentent jusqu'à l'âge de 15 ans du

fait de la maturation du cortex préfrontal et d'une efficacité croissante de l'administrateur central puis diminuent avec l'âge, le vieillissement entraînant 'une altération de l'administrateur central et des capacités attentionnelles. Chez l'adulte, on note diverses plaintes: difficultés à suivre une conversation, à lire, à effectuer une double tâche, à reprendre une activité après son interruption, oublis fréquents.

Dans le trouble bipolaire

Un déficit en mémoire de travail, est retrouvé associé aux patients bipolaires en phase intercritique, et aussi chez les apparentés sains de premier degré, selon plusieurs méta-analyses, avec des tailles d'effet modérées à larges.⁶⁻⁹ La taille de l'effet apparait plus faible après ajustement sur l'âge, le niveau intellectuel, le sexe, et les traitements.⁵

L'hétérogénéité des résultats peut être expliquée par l'influence de certains facteurs de confusion tels que le niveau d'éducation, la présence de symptômes psychotiques lors des épisodes thymiques^{8,9} ou l'altération d'autres fonctions cognitives (vitesse de traitement, fonctions exécutives)^{9,16,17}

Plusieurs études évoquent un lien entre symptômes psychotiques lors d'un épisode thymique et déficit en mémoire de travail. Frydecka et al. (2014), n'ont pas retrouvé de différence significative entre patients schizophrènes et patients bipolaires avec antécédents de symptômes psychotiques,¹⁷ suggérant que l'atteinte en mémoire de travail est plutôt associée à la symptomatologie psychotique, qu'au diagnostic en tant que tel.

Nous ne pouvons pas exclure un effet négatif des traitements dans l'altération de la mémoire de travail. En effet, une association négative significative a été retrouvée avec la prescription de traitements agonistes gabaergiques (benzodiazépines et apparentés) chez des patients bipolaires en rémission. La transmission gabaergique pourrait être impliquée dans la mémoire de travail. La poursuite de ces traitements, pendant la phase de rémission, pourrait affecter la récupération fonctionnelle.¹⁸

La mémoire de travail, du fait de ses liens étroits avec les mécanismes attentionnels, le langage, la perception visuelle et les fonctions exécutives, apparait, pour certains, comme l'espace central du fonctionnement cognitif. Cibler spécifiquement ce déficit, pourrait améliorer par extension d'autres fonctions cognitives et ainsi le fonctionnement global du patient.

Etiologie des troubles cognitifs

Les déficits cognitifs pendant la période intercritique, semblent être le résultat de facteurs multiples, tant développementaux que neurotoxiques, et restent influencés par certains marqueurs du trouble bipolaire. Gildengers et al. (2010) ont proposé un modèle multifactoriel pouvant rendre compte des perturbations cognitives observées au cours de l'évolution de ce trouble.¹⁹ Celles ci seraient la résultante:

- _ du processus étiopathogénique initial et des anomalies neuro-développementales,
- _ du cours de la maladie, en particulier du nombre et durée des épisodes thymiques, de l'âge de début et de la durée d'évolution du trouble,
- _ des traitements psychotropes à la fois par leur effet iatrogène ou neuroprotecteur,
- _ des comorbidités associées tant psychiatriques que somatiques,
- _ du vieillissement normal.

Profil thymique

Les études comparant le fonctionnement cognitif de patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 ou 2, retrouvent des résultats discordants: absence de différence, ou profil intermédiaire des patients bipolaires de type 2 par rapport aux sujets contrôles et bipolaires de type 1. Le type 1 serait associé à une atteinte plus marquée en mémoire verbale.²⁰

La flexibilité mentale et la mémoire de travail verbale seraient plus altérées en cas de tempérament hyperthymique comorbide, notamment pour les sujets bipolaires de type 1.²¹ En ce qui concerne le tempérament irritable et la cyclothymie, tous deux sont associés à de meilleures performances en vitesse de traitement, en mémoire de travail, en raisonnement et en résolution de problèmes.

L'intensité des troubles cognitifs en phase intercritique apparait liée à l'évolution péjorative de la maladie bipolaire.²² Selon l'hypothèse neurotoxique, la répétition des épisodes thymiques, entrainerait une dégénérescence cérébrale, ayant pour conséquence l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs. Le nombre d'hospitalisation et la durée d'évolution de la maladie sont négativement associés à la présence de déficits cognitifs.^{6,23}

Sur le plan neuro-anatomique, les patients bipolaires présenteraient une atrophie de l'hippocampe et du gyrus fusiforme significativement plus importante, atrophie corrélée au nombre d'épisodes thymiques et à la sévérité des troubles cognitifs.²⁴ Une étude récente a également retrouvé une association significative entre la réduction de l'épaisseur corticale frontale et temporale, et l'âge d'apparition de la maladie, l'intensité des épisodes dépressifs, ainsi que l'altération des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement.²⁵

Comorbidités

Les patients bipolaires, souffrent fréquemment de comorbidités psychiatriques ou somatiques. La présence d'une addiction à l'alcool majorerait les troubles cognitifs dans la plupart des domaines (altération des fonctions exécutives, de l'attention, de la coordination visuo-motrice, des capacités d'inhibition, d'apprentissage, ainsi que la mémoire²⁶). La présence de comorbidités anxieuses impacte également l'ensemble des fonctions cognitives, avec des atteintes plus

sévères pour le trouble bipolaire de type 2 en mémoire immédiate, mémoire visuelle, mémoire de travail et vitesse de traitement.²⁷ Aussi la présence d'un trouble déficit de l'attention et hyperactivité, aurait un impact délétère sur la mémoire verbale, l'attention et les fonctions exécutives. Au niveau somatique, les comorbidités cérébrovasculaires peuvent favoriser l'émergence ou aggraver les troubles cognitifs.

Traitements thymorégulateurs

Selon la Food and Drug Administration, aucun traitement médicamenteux ne permettrait d'améliorer les fonctions cognitives. Au contraire, il n'est pas exclu qu'ils aient un effet négatif. Le traitement par Lithium a été le plus étudié: Un effet neurotoxique, notamment dans le domaine mnésique, est retrouvé avec des lithiémies élevées.²⁸ Inversement, il est relevé de meilleures performances dans la prise de décision.²⁹ Une méta-analyse, conduite par Wingo et al. (2009), retrouve une altération de la mémoire verbale immédiate, mais pas d'atteinte des fonctions exécutives et de l'attention chez des patients dont le traitement thymorégulateur comprend du Lithium. Une méta-analyse récente a conclu à l'absence d'impact négatif du Lithium et du Valproate sur les principales fonctions cognitives.⁵ Les sels de lithium pourraient avoir un effet neuroprotecteur, en prévenant les décompensations thymiques, mais également en inhibant la cascade amyloïde, et en stimulant la sécrétion de BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor).³⁰

Les résultats concernant le Valproate sont limités et contradictoires. Certains auteurs mettent en évidence un déficit dans les fonctions exécutives, d'autres une atteinte légère en mémoire, attention, apprentissage et vitesse motrice.^{31,32}

Une étude récente³³ portant sur des patients en rémission d'un premier épisode maniaque, montre une altération significativement plus importante en mémoire de travail pour les patients traités par Valproate comparativement à ceux traités par Lithium.

La Lamotrigine, serait moins délétère sur les fonctions cognitives que les autres anticonvulsivants, tels que la Carbamazépine et le Valproate, avec de meilleures performances en fluence verbale et mémoire verbale immédiate, avec une taille d'effet modérée.³⁴

En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, peu de travaux ont été réalisés. Néanmoins ils sont associés à un déficit plus marqué en fluence verbale et mémoire verbale, la Quétiapine apparaissant moins délétère que l'Olanzapine ou la Risperidone à posologies équivalentes.³⁵

La piste des endophénotypes

Ces dernières années, nous avons observé un intérêt particulier dans la recherche de marqueurs traits de la maladie liés à la vulnérabilité génétique, ou endophénotypes, avec pour objectif de repérer précocement les sujets à risque et de proposer une prise en charge spécifique. L'existence

d'endophénotypes cognitifs concerne le trouble bipolaire, dans la mesure où certains troubles cognitifs précèdent le premier épisode thymique et sont également retrouvés plus fréquemment chez des apparentés sains. Ceci concerne essentiellement les atteintes dans le domaine des fonctions exécutives, notamment l'inhibition, la flexibilité mentale et la planification, mais également dans le domaine de la mémoire verbale.⁸ Les fonctions exécutives et la mémoire verbale, paraissent être des candidats sérieux en tant qu'endophénotypes du trouble bipolaire. En effet, ces déficits cognitifs semblent être héréditaires, et indépendants de l'évolution de la maladie.

Une étude récente suggère que la mémoire de travail pourrait être un endophénotype commun au trouble bipolaire avec éléments psychotiques et la schizophrénie. En effet ce déficit est retrouvé dans ces deux pathologies, à la fois chez les sujets atteints, et apparentés sains au premier degré. Dans la schizophrénie, ce déficit semble relativement stable, et peu influencé par l'évolution clinique, avec une héritabilité importante. Dans le trouble bipolaire, l'atteinte de la mémoire de travail est retrouvée de façon plus sévère en cas d'antécédents d'éléments psychotiques.³⁶

Conséquences fonctionnelles des troubles cognitifs

Plusieurs études confirment l'association entre troubles cognitifs et handicap fonctionnel des patients bipolaires.^{37,38} L'altération des capacités de planification et de résolution de problèmes est plus marquée en cas de difficultés de fonctionnement social.³⁹ Une étude prospective de 15 ans souligne le rôle important d'un déficit en vitesse de traitement de l'information.⁴⁰ Une association négative est également soulignée entre le fonctionnement du patient et l'altération de la fluence verbale et de l'attention, indépendamment de la présence d'une symptomatologie thymique résiduelle.⁴¹ Selon Bonnin et al. (2010), les facteurs prédictifs du fonctionnement psychosocial seraient la présence d'une symptomatologie dépressive résiduelle et d'un déficit en mémoire verbale.¹

Malgré l'hétérogénéité des résultats, la présence de déficits cognitifs à l'état intercritique apparaît être un marqueur robuste du fonctionnement psychosocial.

Récemment une méta-analyse a démontré que l'ensemble des fonctions cognitives était liée de manière significative au fonctionnement, avec une taille d'effet maximale de 0.34 pour les capacités intellectuelles globales, et 0.29 pour la mémoire de travail.⁴² Ces résultats soulignent le rôle important de la mémoire de travail dans le fonctionnement des patients bipolaires. Sa composante verbale serait particulièrement impliquée, prédisant le fonctionnement à long terme. En effet, l'altération initiale de la mémoire verbale serait corrélée avec le handicap fonctionnel final.¹ Elle jouerait également le rôle de médiateur entre la symptomatologie dépressive résiduelle et l'altération fonctionnelle.⁴³ Réduire spécifiquement la mémoire de travail pourrait

donc s'avérer particulièrement utile, pour améliorer le fonctionnement des patients. Certains programmes, ciblant cette fonction cognitive, ont d'ailleurs démontré leur efficacité dans l'amélioration fonctionnel de patients traumatisés crâniens ou souffrant de troubles attentionnels et hyperactivité, troubles dans lesquels on relève également une atteinte en mémoire de travail.^{23,44,45}

Enfin, le handicap fonctionnel auquel le patient souffrant de trouble bipolaire est contraint, peut être à l'origine de facteurs de stress psychosociaux importants, favorisant l'apparition ou l'aggravation d'une crise suicidaire. Améliorer le fonctionnement du patient permettrait probablement d'obtenir une meilleure stabilité thymique et de réduire le risque de passage à l'acte suicidaire.

Prise en charge

Remédiation cognitive et fonctionnelle

Les approches non pharmacologiques sont actuellement les plus prometteuses. En effet, bien que les thymorégulateurs aient un effet prouvé sur la réduction des symptômes thymiques et la prévention des rechutes, leur capacité à améliorer les troubles cognitifs reste à démontrer. Nous pouvons supposer qu'ils les améliorent indirectement via une amélioration thymique, mais un effet iatrogène aggravant ces mêmes déficits n'est toujours pas exclu.

Ainsi, la remédiation cognitive, qui a déjà démontré son efficacité dans la schizophrénie, est en développement dans le trouble bipolaire.

Une des premières études a été réalisée par Deckersbach et al. (2010)⁴⁶ Cet essai ouvert non contrôlé a inclus 18 patients euthymiques, avec une symptomatologie dépressive résiduelle et des difficultés professionnelles. Le programme, réalisé sur 4 mois était composé de 14 séances individuelles, ciblant l'organisation, l'attention et la mémoire, la planification et la gestion du temps. Une part importante de psychoéducation était également intégrée. Les auteurs ont retrouvé une amélioration significative, du fonctionnement global et professionnel (présence plus importante sur le lieu de travail et meilleure efficacité), ainsi que des fonctions exécutives.

Les résultats les plus probants ont été obtenus par l'équipe du Pr E. Vieta, qui a mis au point un programme de remédiation fonctionnelle, en combinant des approches de remédiation cognitive et psychoéducation.

Ce programme qui se déroule en 21 séances hebdomadaires, d'une heure et demi, cible la mémoire, le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, l'organisation et la gestion du temps, et la vitesse de traitement de l'information. Le début des séances est consacré à la psychoéducation, avec notion théorique sur le domaine cognitif évoqué, puis sont pratiqués des exercices, en individuel ou en groupe, afin d'améliorer spécifiquement le domaine cognitif étudié. Cette équipe a comparé l'efficacité de ce programme vs. psychoéducation vs. traitement habituel, en

incluant 239 patients bipolaires euthymiques, ayant une altération modérée à sévère du fonctionnement:

En comparaison du groupe « treatment as usual », ce programme a permis une amélioration significative du fonctionnement professionnel et interpersonnel. Il n'a pas été constaté de différence significative par rapport au groupe ayant suivi le programme de psychoéducation, mais une tendance à l'amélioration était observée. Il n'a pas été retrouvé de bénéfices au niveau cognitif *stricto sensu* selon les évaluations neuropsychologiques.⁴⁷ Une analyse, ciblant les patients bipolaires de type 2, a par la suite montré une amélioration significative de la symptomatologie dépressive résiduelle.

Ce programme semble donc efficace pour améliorer le fonctionnement des patients bipolaires.

Pistes pharmacologiques

Récemment, nous notons un intérêt grandissant pour l'emploi de substances pharmacologiques pouvant potentialiser les effets de la remédiation cognitive. Les molécules utilisées pourraient augmenter les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la réponse à la remédiation cognitive, ou auraient une incidence sur la neuroplasticité cérébrale.⁴⁸ La dysfonction de la transmission glutamatergique, régulée en partie par les récepteurs NMDA, pourrait être impliquée dans les dysfonctions cognitives associées aux troubles bipolaires.⁴⁹ Ainsi, l'emploi de la D-cyclosérine, apparaît assez prometteur. Il s'agit d'une molécule agoniste, partielle ou totale, des récepteurs NMDA, qui pourrait faciliter les processus d'apprentissage pour les informations émotionnelles et non émotionnelles.⁵⁰

Ainsi, une amélioration significative pour une tâche de discrimination auditive, est relevée lors d'un essai contrôlé randomisé, évaluant contre placebo, l'efficacité de la D-cyclosérine en association à la remédiation cognitive, chez des patients schizophrènes ou schizo-affectifs.⁴⁸

Des études sont actuellement en cours, pour tester l'efficacité de cette molécule en association à un programme de remédiation cognitive dans la population bipolaire.

Conclusion

Les troubles cognitifs, présents chez le patient bipolaire en période intercritique, sont responsables d'un handicap fonctionnel pouvant être important, et pour lequel l'atteinte de la mémoire de travail semble jouer un rôle prépondérant. Tout comme la schizophrénie, la remédiation cognitive semble être une thérapie efficace dans cette pathologie, l'objectif principal devant être l'amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie des patients. Des programmes ont déjà démontré leur efficacité, telle que la remédiation fonctionnelle.

Enfin il paraît nécessaire d'évaluer l'efficacité de divers types de programmes de remédiation cognitive, en favorisant notamment les programmes ayant une durée limitée, les

moins contraignants possibles pour le patient, les moins coûteux, et plus spécifiques d'une fonction donnée. Compte tenu des données précédemment décrites, rééduquer spécifiquement la mémoire de travail pourrait être particulièrement intéressant.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Références

- Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 2010;121(1-2):156-160. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014.
- Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(7):1122-1130.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom.* 2005;74(5):295-302. doi:10.1159/000086320.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, et al. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(3):190-205. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x.
- Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(3):149-162. doi:10.1111/acps.12133.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93(1-3):105-115. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38(6):771-785. doi:10.1017/S0033291707001675.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009;113(1-2):1-20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009.
- Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23(5):551-562. doi:10.1037/a0016277.
- Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, et al. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(11):1588-1597. doi:10.4088/JCP.08r04972.
- Richard-Devantoy S, Berlim MT, Jollant F. A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders. *Psychol Med.* 2014;44(8):1663-1673. doi:10.1017/S0033291713002304.
- Gilbert AM, Garno JL, Braga RJ, et al. Clinical and cognitive correlates of suicide attempts in bipolar disorder: is suicide predictable? *J Clin Psychiatry.* 2011;72(8):1027-1033. doi:10.4088/JCP.10m06410.
- Malloy-Diniz LF, Neves FS, Abrantes SS, et al. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *J Affect Disord.* 2009;112(1-3):231-236. doi:10.1016/j.jad.2008.03.019.
- Olié E, Seyller M, Beziat S, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of euthymic bipolar patients having a history of severe suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(2):129-138. doi:10.1111/acps.12326.
- Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, et al. Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition. *J Affect Disord.* 2009;116(1-2):30-36. doi:10.1016/j.jad.2008.10.022.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):1-9. doi:10.1016/j.jad.2010.02.117.
- Frydecka D, Eissa AM, Hewedi DH, et al. Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands. *Front Behav Neurosci.* 2014;28(8):416. doi:10.3389/fnbeh.2014.00416.
- Pan YJ, Hsieh MH, Liu SK. Visuospatial working memory deficits in remitted patients with bipolar disorder: susceptibility to the effects of GABAergic agonists. *Bipolar Disord.* 2011;13(4):365-376. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00931.x.
- Gildengers AG, Mulsant BH, Al Jurdi RK, et al. The relationship of bipolar disorder lifetime duration and vascular burden to cognition in older adults. *Bipolar Disord.* 2010;12(8):851-858. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00877.x.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C, et al. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II Disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(3):165-174. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x.
- Xu G, Lu W, Ouyang H, et al. Association of affective temperaments measured by TEMPS-a with cognitive deficits in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;161:109-115. doi:10.1016/j.jad.2014.03.005.
- Martínez-Arán A, Scott J, Colom F, et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(7):1017-1023. doi:10.4088/JCP.08m04408.
- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(12):1662-1666. doi:10.1136/jnnp.2003.031773.
- Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62(8):894-900. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.005.

25. Oertel-Knöchel V, Reuter J, Reinke B, et al. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2015;174:627-635. doi:10.1016/j.jad.2014.10.060.
26. Chang YH, Chen SL, Lee SY, et al. Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37(2):211-216. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.01.015.
27. Chang CT, Chang YH, Yung-Wei Wu J, et al. Neuropsychological functions impairment in different subtypes of bipolar disorder with or without comorbid anxiety disorders. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):246-251. doi:10.1016/j.psychres.2012.06.012.
28. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, et al. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2008;161(3):318-324. doi:10.1016/j.psychres.2007.09.002.
29. Adida M, Jollant F, Clark L, et al. Lithium might be associated with better decision-making performance in euthymic bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(6):788-797. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.03.003.
30. Su Y, Ryder J, Li B, et al. Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid-beta precursor protein processing. *Biochemistry*. 2004;43(22):6899-6908. doi:10.1021/bi035627j.
31. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive Side Effects of Anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 14):27-33.
32. Senturk V, Goker C, Bilgic A, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord*. 2007;9(suppl 1):136-144. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00481.x.
33. Muralidharan K, Kozicky JM, Bücker J, et al. Are cognitive deficits similar in remitted early bipolar i disorder patients treated with lithium or valproate? Data from the STOP-EM study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):223-230. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.09.005.
34. Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacology*. 2006;26(2):178-181. doi:10.1097/01.jcp.0000204332.64390.f3.
35. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. 2011;52(6):613-622. doi:10.1016/j.comppsy.2010.12.009.
36. Kim D, Kim JW, Koo TH, et al. Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):94-102. doi:10.9758/cpn.2015.13.1.94.
37. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):224-232. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x.
38. Torres IJ, DeFreitas CM, DeFreitas VG, et al. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychol Med*. 2011;41(5):971-982. doi:10.1017/S0033291710001613.
39. Laes JR, Sponheim SR. Does cognition predict community function only in schizophrenia? A study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophr Res*. 2006;84(1):121-131. doi:10.1016/j.schres.2005.11.023.
40. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(6):499-506. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x.
41. Jaeger J, Berns S, Loftus S. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):93-102. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00427.x.
42. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(3):217-226. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x.
43. Bonnín Cdel M, González-Pinto A, Solé B, et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;160:50-54. doi:10.1016/j.jad.2014.02.034.
44. Lundqvist A, Grundström K, Samuelsson K, et al. Computerized training of working memory in a group of patients suffering from acquired brain injury. *Brain Injury*. 2010;24(10):1173-1183. doi:10.3109/02699052.2010.498007.
45. Spencer-Smith M, Klingberg T. Benefits of a working memory training program for inattention in daily life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119522. doi:10.1371/journal.pone.0119522.
46. Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, et al. RESEARCH: cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):298-307. doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x.
47. Torrent C, Bonnín Cdel M, Martínez-Arán A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):852-859. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070971.
48. Cain CK, McCue M, Bello I, et al. D-Cycloserine augmentation of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;153(1-3):177-183. doi:10.1016/j.schres.2014.01.016.
49. Goldberg JF, Chengappa KN. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(suppl 2):123-137. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x.
50. Onur OA, Schlaepfer TE, Kukolja J, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans. *Biol Psychiatry*. 2010;67(12):1205-1211. doi:10.1016/j.biopsych.2010.01.022.