

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIÉTÉ (555)

THÈSE EN CO-TUTELLE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONS

Discipline : Sciences Psychologiques

Et

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Discipline : Psychologie

Présentée et soutenue publiquement par

Mélanie LABALESTRA

Le 21 novembre 2018

LES TROUBLES FORMELS DE LA PENSÉE ET DE LA MÉMOIRE SÉMANTIQUE : MODÈLE DE VULNERABILITÉ AU TROUBLE BIPOLAIRE

Thèse dirigée par Pr. Laurent LEFEBVRE, **Université de Mons**

Et par Pr. Chrystel BESCHE-RICHARD, **Université de Reims Champagne-Ardenne**

JURY

Mme Justine GAUGUE, professeur, Université de Mons,	Président
Mme Chrystel BESCHE-RICHARD, professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne,	Directeur de thèse
M. Laurent LEFEBVRE, professeur, Université de Mons,	Co-Directeur de thèse
M. Nicolas STEFANIAK, maître de conférences, Université de Reims Champagne-Ardenne,	Co-encadrant de thèse
Mme Sylvie BLAIRY, professeur, Université de Liège,	Rapporteur
M. Michel MUSIOL, professeur, Université de Lorraine,	Rapporteur
Mme Katia M'BAILARA, maître de conférences, Université de Bordeaux,	Examineur
Mme Céline BAEYENS, professeur Université Grenoble Alpes,	Examineur



*« Nous échouons à traduire entièrement ce que notre âme ressent : la pensée demeure
incommensurable avec le langage. »*

Henri Bergson,

Essai sur les données immédiates de la conscience.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury de thèse :

Je suis très sincèrement reconnaissante à Sylvie Blairy et Michel Musiol d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail.

Je remercie également, Katia M'Bailara, Céline Baeyens et Justine Gaugue de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie vivement mes deux directeurs de thèse Chrystel Besche-Richard et Laurent Lefebvre ainsi que mon co-encadrant Nicolas Stefaniak qui ont rendu ce travail de thèse possible.

Merci Laurent Lefebvre de m'avoir suggéré de postuler pour ce projet il y a plus de trois ans et merci pour votre soutien et votre confiance qui ont vivement alimenté ma motivation durant ces trois années.

Merci Chrystel Besche-Richard et Nicolas Stefaniak d'avoir eu confiance en moi malgré les difficultés évidentes que j'ai rencontré au début de la thèse. Votre soutien et votre professionnalisme m'ont permis d'évoluer et d'acquérir de nombreuses compétences scientifiques durant ces trois années.

Merci Nicolas d'avoir pris le temps de m'expliquer chaque notion (notamment statistique) que je ne maîtrisais pas et merci d'avoir enrichi mes connaissances et mes compétences au travers les différentes (et nombreuses) suggestions d'amélioration apportées à chacune des étapes de la thèse.

Je remercie également Thierry Pham et Justine Gaugue d'avoir accepté de faire partie de mon comité d'accompagnement de thèse. Votre regard externe et vos remarques m'ont permis de prendre du recul sur l'avancement du projet et d'enrichir les réflexions sur différents aspects du projet.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration des différentes études expérimentales :

J'adresse mes plus sincères remerciements à l'ensemble des participants de mes différentes études pour avoir accepté de consacrer quelques heures de leur temps pour les entretiens et les testings.

Je tiens également à remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué directement ou indirectement au recrutement des participants ainsi que l'ensemble du personnel des différentes structures qui ont accepté de collaborer sur ce projet.

Merci aux stagiaires bénévoles montois Annycée Wiard et Clément Menu qui ont été d'une aide précieuse dans la collecte et l'analyse de données durant la dernière année de thèse.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des collègues rencontrés durant ces trois années sur les sites rémois et montois :

Je remercie l'ensemble des doctorants rémois et montois pour toutes les discussions scientifiques (et moins scientifiques) qui ont contribué à rendre ce travail agréable. Merci

à tous de m'avoir rassurée lors des moments difficiles et de m'avoir encouragée lorsque j'en avais besoin.

Je remercie les membres du laboratoire C2S qui m'ont accueillie chaleureusement au commencement du projet. Je remercie également les membres du service PC&N pour m'avoir accueillie, tout aussi chaleureusement, pour la poursuite de cette thèse. Tous les moments d'échange ont contribué à mon épanouissement personnel et scientifique.

Enfin, j'adresse mes sincères remerciements à ma famille et à mes amis, pour leur soutien tout au long de cette thèse :

Merci à tous pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail de thèse, bien que le monde de la recherche ne soit pas le vôtre.

Je remercie sincèrement mes parents. Merci d'avoir supporté mes nombreux moments de stress et de doutes durant ces trois années. Vos douces paroles et votre regard externe sur les situations qui se présentaient m'ont réellement aidée à affronter les difficultés. Sans vous je ne serai pas parvenue à me dépasser pour aller jusqu'au bout de ce travail de thèse. Merci.

A mes grands-parents, pour votre présence malgré ces nombreux kilomètres qui nous séparent ! Je vous ai senti à mes côtés à chaque moment. Nos conversations ont toujours été de grandes sources de motivations. Entendre que vous étiez fiers de moi a contribué à développer la confiance en moi qui avait tendance à s'évaporer par moments.

A Chris, Lulu et Nolan. Merci pour ces moments de détente partagés ensemble. Merci Nolan pour chaque petit sourire, chaque bisou et chaque « Je t'aime Tatie Mél » qui ont égayé mes journées.

Merci à ma belle-famille : Joëlle, Benoît, Lionel, Laeticia et Edith pour les délicieux moments en Alsace partagés ensemble. Ces moments de détente ont été très précieux pour renouveler mon énergie.

A Morgane, ma « bûcheronne ». Merci pour ta bonne humeur et pour les nombreux fous-rires (Dédicace spéciale à « GG », mon étude de cas préférée, qui a réussi à me distraire pendant quelques heures alors que les jours étaient comptés pour la rédaction...).

A Tiphaine, pour tes encouragements et ton soutien. Merci pour les ballades à Cracovie à quelques semaines de terminer le manuscrit. Ce voyage riche en émotions et en rencontres m'aura permis d'être plus sereine pour la rédaction des dernières pages.

A Guillaume, qui partage ma vie depuis plus de deux ans. Il n'y a aucun mot qui puisse être assez fort pour te dire à quel point je te suis reconnaissante. Tu as supporté mes (nombreuses) crises d'angoisse, mes (nombreuses) craintes, et les (nombreux) moments de panique générale... A chacun de ces moments, à chaque baisse d'énergie, j'ai pu me reposer sur ton amour, ta bonne humeur et tes bons petits plats. Merci <3.

Résumé

La désorganisation du discours est couramment observée en phase maniaque du trouble bipolaire. Elle peut se manifester par un langage incompréhensible, des idées décousues ou illogiques. Les premières études qui ont exploré les processus cognitifs sous-tendant ces perturbations du langage et du cours de la pensée dans le trouble bipolaire semblent en faveur de perturbations sémantiques. Pour déterminer la nature de ces perturbations, nous avons réalisé plusieurs études portant sur deux processus spécifiques : la propagation automatique de l'activation sémantique et l'inhibition sémantique. Pour évaluer ces processus nous avons construit deux tâches de décision lexicale basées sur l'amorçage sémantique. Celles-ci sont proposées à 17 patients bipolaires euthymiques ainsi qu'à un groupe de 61 personnes issues de la population générale pour lesquelles les traits de personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs sont évalués. Les résultats montrent une moindre efficacité pour les deux processus dans le trouble bipolaire. Ces perturbations sont associées aux troubles du cours de la pensée. Dans la population générale, les résultats montrent que seule l'atteinte de la propagation automatique de l'activation est associée aux tempéraments hyperthymique et irritable. Cette association n'est pas retrouvée pour le processus d'inhibition sémantique, suggérant la mise en place de stratégies cognitives compensatoires lorsque les processus sont contrôlés. Nos résultats, associés à ceux de la littérature, semblent en faveur d'une approche dimensionnelle du trouble bipolaire et soulignent l'intérêt d'investiguer davantage la cognition dans les formes atténuées du trouble.

Mots clés : trouble bipolaire ; mémoire sémantique ; troubles du cours de la pensée ; tempéraments affectifs, personnalité hypomaniaque.

Abstract

Disorganization of speech is commonly observed in the manic phase of bipolar disorder as incomprehensible language, disjointed or illogical ideas. Recent studies had explored the cognitive processes that underlie these disturbances of language and formal thought disorders in bipolar trouble. These studies appear to be in favor of semantic abnormalities. To determine the nature of these disturbances, we carried out studies which focus on two specific processes: the automatic spreading activation and the semantic inhibition. To assess these processes, two lexical decision tasks based on semantic priming were built. These tasks are proposed to 17 euthymic bipolar patients as well as to a group of 61 people from the general population for whom hypomanic personality traits and affective temperaments are evaluated. The results show lower efficacy for both processes in bipolar disorder. These disturbances are associated with the disturbances of formal thought disorders. In the general population, the results show that only the dysfunction of the automatic spreading activation is associated with hyperthymic and irritable temperaments. This association is not found for semantic inhibition, suggesting the intervention of compensatory cognitive strategies when the processes are controlled. Our results, combined with those of the literature, seem to be in favor of a dimensional approach to bipolar disorder and underline the interest of investigating cognition in the attenuated forms of the disorder.

Keywords: bipolar disorder, semantic memory, formal thought disorders, affective temperaments, hypomanic personality.

Tables des matières

REMERCIEMENTS	3
RESUME	7
ABSTRACT	8
TABLES DES MATIERES	9
LISTE DES ILLUSTRATIONS	16
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ANNEXES	18
INTRODUCTION GÉNÉRALE	19
PARTIE I : APPORTS THÉORIQUES	24
CHAPITRE 1 : LE TROUBLE BIPOLAIRE	25
1. Description et caractéristiques des épisodes de la maladie	25
1.1 Episode maniaque	26
1.2 Episode hypomaniaque	28
1.3 Episode dépressif	29
1.4 Etats mixtes.....	31
1.5 Périodes intercritiques.....	33
2. Les comorbidités psychiatriques	34
3. Les caractéristiques neurocognitives du trouble bipolaire	36
3.1 Troubles cognitifs	37
3.2 Troubles du cours de la pensée et du langage.....	40

3.3	Impact des comorbidités psychiatriques	43
3.4	Impact des traitements	44
3.5	Corrélat neuroanatomiques et neurofonctionnels	45
4.	Les considérations diagnostiques.....	46
5.	Le trouble bipolaire : conceptions dimensionnelles de la maladie	47
5.1	Approche dimensionnelle de la sévérité des troubles : notion de spectre bipolaire	48
5.1.1	Personnalité hypomaniaque	49
5.1.2	Tempéraments affectifs.....	50
5.2	Approche dimensionnelle du pôle affectif au pôle psychotique	53
5.3	Approche par réseaux de symptômes.....	56
	Résumé du chapitre 1	59
	CHAPITRE 2 : LA MEMOIRE SEMANTIQUE.....	60
1.	Les origines de la mémoire sémantique	60
2.	Les conceptions théoriques et l'évaluation de la mémoire sémantique	62
2.1	Théories des réseaux sémantiques	62
2.2	Evaluation des processus en mémoire sémantique : techniques d'amorçage sémantique	64
2.3	Amorçage par médiateur.....	66
2.4	Inhibition sémantique en amorçage	68
	Résumé du chapitre 2	71
	CHAPITRE 3 : LA MEMOIRE SEMANTIQUE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE.....	72
3.	Les troubles de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire	73

Article : Les troubles de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire : une revue de la littérature	74
Résumé.....	74
Abstract.....	75
Introduction.....	76
1. Schizophrénie et TB de type 1 : hypothèse d'un continuum clinique et cognitif..	77
2. Troubles formels de la pensée : expression clinique des troubles de la mémoire sémantique	77
3. Exploration de la mémoire sémantique dans le TB	79
3.1 Dysfonctionnement de la mémoire sémantique durant l'épisode maniaque....	80
3.2 Dysfonctionnement de la mémoire sémantique durant les périodes dépressives et de rémission	85
4. conclusions.....	87
4. Troubles de la mémoire sémantique dans la population vulnérable au trouble bipolaire	97
Résumé du chapitre 3	99
PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES DE RECHERCHE.....	99
PARTIE II : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES.....	105
CHAPITRE 4 : EVALUATION DU PROCESSUS DE PROPAGATION AUTOMATIQUE DE L'ACTIVATION.....	106
Etude 1 : Evaluation du processus sémantique de propagation automatique de l'activation dans le trouble bipolaire.....	108
1. Introduction.....	108

2. Méthode	113
2.1 Participants.....	113
2.2 Evaluation clinique et neuropsychologique	117
2.2.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I).....	117
2.2.2 Echelle de vocabulaire de Mill-Hill	118
2.2.3 Empan de chiffres endroit et envers.....	118
2.2.4 D2 - Test d'attention concentrée	119
2.2.5 Fluences verbales	119
2.2.6 Test de Stroop	120
2.2.7 Test de Complétion de phrases de Hayling.....	121
2.3 Evaluation de la symptomatologie des patients bipolaires	121
2.3.1 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).....	121
2.3.2 Young Mania Rating Scale (YMRS)	122
2.3.3 Montgomery et Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	122
2.4 Evaluation des troubles formels de la pensée	123
2.4.1 Thought Language and Communication scale (TLC).....	123
2.4.2 Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (RCTQ).....	123
2.5 Données sociodémographiques et latéralité.....	124
2.6 Tâche d'amorçage sémantique par médiateur.....	124
2.7 Organisation du protocole expérimental.....	127
2.8 Analyses statistiques	128
3. Résultats.....	129
3.1 Données sociodémographiques et caractéristiques cliniques et neuropsychologiques.....	129

3.2	Effet d’amorçage par médiateur.....	132
3.3	Association entre troubles formels de la pensée et effets d’amorçage par médiateur.....	133
4.	Discussion.....	134
	Etude 2 : Evaluation du processus de propagation automatique de l’activation dans la population générale.....	138
	Article: Influence of psychological vulnerability factors to bipolar disorders on a semantic mediated priming task.....	139
	Abstract.....	139
	1. Introduction.....	140
	2. Methods.....	144
	2.1 Participants.....	144
	2.2 Semantic mediated priming task.....	146
	3. Results.....	148
	3.1 Statistical analyses.....	148
	3.2 Semantic priming.....	148
	3.2 Association between vulnerability factors to bipolar disorder and spreading activation.....	149
	4. Discussion.....	150
	Résumé du chapitre 4.....	157
	CHAPITRE 5 : EVALUATION DU PROCESSUS D’INHIBITION SEMANTIQUE.....	158
	Etude 3 : Evaluation de l’inhibition sémantique dans le trouble bipolaire.....	160
	1. Introduction.....	160
	2. Méthode.....	164

2.1	Tâche d'inhibition sémantique par amorçage	164
2.2	Analyses statistiques	168
3.	Résultats.....	169
3.1	Données sociodémographiques et caractéristiques cliniques et neuropsychologiques.....	169
3.2	Effet d'inhibition sémantique.....	169
3.3	Association entre troubles formels de la pensée et inhibition sémantique ..	171
4.	Discussion.....	172
Etude 4 : Evaluation de l'inhibition sémantique dans la population générale.....		175
1.	Introduction.....	175
2.	Méthode	177
2.1	Participants.....	177
2.2	Evaluation clinique et cognitive.....	177
2.3	Evaluation des facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire	178
2.3.1	Hypomanic Personality Scale (HPS)	178
2.3.2	Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego (TEMPS)	179
2.3.3	Beck Depression Inventory (BDI)	179
2.4	Evaluation de l'inhibition sémantique	179
2.5	Analyses statistiques	180
3.	Résultats.....	181
3.1	Effets d'amorçage et d'inhibition sémantique	181
3.2	Association entre effet d'inhibition sémantique et scores aux échelles de vulnérabilité	181

4. Discussion.....	182
Résumé du chapitre 5	185
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	186
Limites et perspectives.....	198
Conclusions	207
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	210
ANNEXES.....	245

Liste des illustrations

Figure 1. Hypothèse simplifiée de la relation entre gènes de susceptibilité et phénotypes cliniques selon Craddock et Owen (2005).	54
Figure 2. Sous-types de bipolarité selon Hantouche (2014, page 150).	56
Figure 3. Représentation du modèle en réseau de Collins et Loftus (1975).	63
Figure 4. Représentation simplifiée de la propagation automatique de l'activation avec la présence d'un médiateur.	67
Figure 5. Représentation des processus de compétition lexicale lors de la présentation d'un mot homonyme isolé polarisé.	69
Figure 6. Représentation des processus impliqués durant l'amorçage sémantique avec homonymes.	70
Figure 7. Procédure de la tâche d'amorçage par médiateur.	126
Figure 8. Temps de réaction (en ms) pour chaque type de paires de l'amorçage par médiateur.	132
Figure 9. Construction de la tâche d'inhibition sémantique : exemple "AFFECTION".	166
Figure 10. Procédure de la tâche d'amorçage d'inhibition sémantique.	167
Figure 11. Temps de réaction (en ms) pour chaque type de paires de la tâche d'inhibition sémantique.	170
Figure 12. Modèle dimensionnel des troubles du langage et de la pensée dans le trouble bipolaire et dans la schizophrénie.	208

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé (critère A, DSM-5, 2013).	30
Tableau 2. Description clinique des tempéraments affectifs (Akiskal, 2005).	51
Tableau 3. Moyenne (écart-type) ou pourcentage des caractéristiques cliniques des patients bipolaires de type 1 recrutés.....	115
Tableau 4 : Récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion pour les patients bipolaires et contrôles appariés.....	116
Tableau 5. Moyenne et écart-type des données sociodémographiques et des caractéristiques cliniques et neuropsychologiques des patients bipolaires et des contrôles appariés.....	131
Tableau 6. Analyses corrélationnelles (Spearman) entre l'amplitude des effets d'amorçage (EAS) et les scores aux échelles TLC et RCTQ.	133
Tableau 7. Analyses corrélationnelles (Spearman) entre l'amplitude des effets d'inhibition sémantique (EIS) et les scores aux échelles TLC et RCTQ.....	171
Tableau 8. Moyenne et écart-type des temps de réaction pour la tâche d'inhibition sémantique pour N=61 participants issus de la population générale.	181
Tableau 9 : Analyses corrélationnelles entre l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique et les scores BDI, HPS et TEMPS-A.	182

Liste des annexes

Annexe 1 : Stimuli de la tâche d'amorçage par médiateur	245
Annexe 2 : Statistiques descriptives des temps de réaction pour la tâche d'amorçage par médiateur	251
Annexe 3 : Stimuli de la tâche d'inhibition sémantique.....	252
Annexe 4 : Statistiques descriptives des temps de réaction pour la tâche d'inhibition sémantique	261

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le trouble bipolaire est classiquement défini comme une pathologie cyclique de l'humeur qui se caractérise par l'alternance de périodes symptomatiques aiguës (manie, hypomanie, dépression, épisode mixte) et de périodes intercritiques durant lesquelles une symptomatologie résiduelle peut persister (Haute Autorité de Santé, 2015). Le trouble bipolaire est souvent qualifié comme étant une pathologie « complexe » compte tenu de la grande variabilité des tableaux cliniques regroupés au sein de cette entité. Il est par ailleurs courant de rencontrer la terminologie plurielle de « troubles bipolaires » pour désigner les différentes formes de la maladie telles que le trouble bipolaire de type I (alternance d'épisodes maniaques et dépressifs), le trouble bipolaire de type II (alternance d'épisodes hypomaniaques et dépressifs), ou les formes dites « atténuées » du trouble. Récemment, une autre terminologie a vu le jour, tentant de rendre compte des variantes d'intensité et d'expressions cliniques de la maladie : « *le spectre bipolaire* ». Cette notion, introduite par Akiskal (1983), adopte une perspective dimensionnelle du trouble, allant du normal au pathologique. Cette approche permet de considérer l'existence d'une symptomatologie bipolaire subsyndromique dans la population non pathologique.

Le trouble bipolaire est considéré aujourd'hui comme une des pathologies psychiatriques les plus graves par la Haute Autorité de Santé (2015). Le taux de mortalité chez les patients souffrant de trouble bipolaire est 2 à 3 fois plus élevé que le taux de mortalité dans la population générale, notamment en raison du risque suicidaire : un patient sur deux fera au moins une tentative de suicide dans sa vie (Fouilhoux, 2006). Le retentissement fonctionnel est également considérable : une altération marquée du fonctionnement familial et social et des difficultés d'ordre professionnel sont rapportées par les patients, même durant les périodes de rémission (Bonnín et al., 2010). Ces perturbations du fonctionnement sont associées à certaines caractéristiques cliniques de la

maladie : la sévérité des épisodes thymiques et la présence de symptômes psychotiques sont corrélées à un moins bon niveau de fonctionnement (Judd et al., 2005 ; Rosa et al., 2012 ; Torres et al., 2011). Les altérations cognitives ont également un impact important sur le fonctionnement des patients. Plusieurs études ont en effet montré que plus les altérations cognitives étaient marquées, plus le niveau de fonctionnement était affecté (Bonnín et al., 2010 ; Depp et al., 2012 ; Martínez-Arán et al., 2007 ; Rosa et al., 2011). Par ailleurs, l'étude longitudinale menée par Bearden et al. (2011) montre qu'une amélioration des fonctions cognitives associée à une amélioration symptomatique peut prédire une amélioration professionnelle pour 71% des patients après 6 mois de rémission. En d'autres termes, la prise en compte des altérations cognitives peut permettre de prédire le niveau de fonctionnement des patients. Ainsi, selon Daban-Huard, Raust, Cochet et Torrent (2014) « *Détecter précocement les déficits cognitifs permettrait d'identifier et d'isoler les cibles des traitements, qu'ils soient pharmacologiques, psychologiques ou à visée de remédiation. Cela permettrait également l'amélioration du fonctionnement psychosocial et de la qualité de vie des patients bipolaires* » (page 528).

Les troubles cognitifs des patients bipolaires ont largement été explorés dans la littérature ces dernières décennies. Plusieurs méta-analyses révèlent des difficultés pour les capacités attentionnelles et mnésiques, un déficit des fonctions exécutives, et une réduction de la vitesse de traitement de l'information (Kurtz & Gerraty, 2009 ; Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011 ; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007) Il semble, par ailleurs, que ces perturbations cognitives puissent persister durant les phases intercritiques du trouble (Arts, Jabben, Krabbendam et Van Os, 2008 ; Bora, Yucel et Pantelis, 2010).

Bien que le profil cognitif du trouble bipolaire se précise au fil des études, certaines fonctions cognitives demeurent bien moins explorées à ce jour : c'est notamment le cas de

la mémoire sémantique. Pourtant, plusieurs études sont en faveur de perturbations d'ordre sémantique (Andreou, Bozikas, Ramnalis, Giannakou, & Fokas, 2013 ; Cermolacce et al., 2014 ; Jamadar et al., 2013 ; Ryu et al., 2012) bien que celles-ci n'aient pu identifier clairement la nature des processus altérés compte tenu du manque de consensus pour les méthodes utilisées. Par ailleurs, ces études se focalisent exclusivement sur des échantillons de patients bipolaires mais il est probable que des altérations de la mémoire sémantique puissent être observées dans les formes atténuées du trouble (Terrien, 2016 ; Raucher-Chéné, 2018).

Notre travail de thèse a pour objectif d'explorer les processus en mémoire sémantique susceptibles d'être altérés dans le trouble bipolaire ainsi que dans la population générale explorée selon la présence de traits de personnalité et des tempéraments affectifs susceptibles de créer des conditions de vulnérabilité au trouble bipolaire. Nous focalisons nos recherches sur deux processus en mémoire sémantique : la propagation automatique de l'activation et l'inhibition sémantique. Par ailleurs, l'hypothèse d'une association entre perturbations de la mémoire sémantique et troubles formels de la pensée dans le trouble bipolaire de type 1 a déjà été testée dans la littérature. Cependant, les résultats disponibles à ce jour sont difficilement interprétables compte tenu des méthodes utilisées. Dans notre travail de thèse, nous proposons donc de tester cette hypothèse en considérant les biais méthodologiques des précédentes études en vue d'établir s'il existe ou non un lien entre perturbations de la mémoire sémantique et troubles du cours de la pensée dans le trouble bipolaire.

La première partie a pour objectif de présenter les éléments théoriques qui se rapportent à la problématique générale de notre travail. Le premier chapitre de cette partie porte sur les caractéristiques cliniques et neurocognitives du trouble bipolaire avant

d'aborder les différentes approches dimensionnelles du trouble. Le deuxième chapitre est consacré aux éléments théoriques relatifs à la mémoire sémantique en vue de présenter les modèles sur lesquels reposent nos choix méthodologiques pour l'évaluation des processus sémantiques. Le chapitre 3 est dédié à la revue de la littérature portant sur les aspects sémantiques dans le trouble bipolaire et s'appuie sur notre article de revue de littérature accepté pour publication à La Revue de Neuropsychologie.

La seconde partie de ce travail est consacrée aux contributions expérimentales. Elle s'articule en deux chapitres comprenant chacun deux études. Le chapitre 4 est consacré à l'évaluation du processus de propagation automatique de l'activation dans le trouble bipolaire (étude 1) et dans la population générale en évaluant la présence de facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire (étude 2 : article en anglais soumis à la revue *Psychiatry Research*). Le cinquième chapitre est dédié à l'évaluation de l'inhibition sémantique auprès des mêmes populations : auprès de patients bipolaires d'une part (étude 3) et auprès de la population générale d'autre part (étude 4).

Enfin, la dernière partie est consacrée à la discussion de nos travaux dans laquelle nous exposons les limites de notre travail, ainsi que les questionnements amenés par nos travaux de recherche. Une brève conclusion permet ensuite de réaliser une synthèse de nos résultats et de la discussion.

PARTIE I : APPORTS THÉORIQUES

Chapitre 1 : Le trouble bipolaire

Le trouble bipolaire est un trouble mental dont la prévalence sur un an est estimée entre 1 et 6,5 % de la population générale (Angst & Gamma, 2002). Cette pathologie se caractérise par une perturbation récurrente de l'humeur, le plus souvent chronique et pouvant prendre différentes formes (dépression, manie, hypomanie). Ces troubles se manifestent tout au long de la vie et sont à l'origine de conséquences psychologiques délétères tant sur le plan personnel que socioprofessionnel.

Au cours de ce chapitre, nous procéderons à la description des caractéristiques générales du trouble bipolaire : les différentes phases de la maladie et les différentes formes que celle-ci peut prendre. Nous proposons dans une première partie de présenter en détails les caractéristiques cliniques et cognitives de cette pathologie. Enfin, à la lumière de la littérature, nous exposerons dans une seconde partie les arguments cliniques et scientifiques en faveur d'une approche dimensionnelle du trouble.

1. Description et caractéristiques des épisodes de la maladie

Le terme « bipolaire » a été utilisé par le psychiatre allemand Karl Kleist en 1953 pour désigner les troubles de l'humeur caractérisés par une alternance entre des états d'excitation maniaque et des états dépressifs. Avant la terminologie « bipolaire » la maladie avait été décrite par Kraepelin (1899) sous le nom de « folie maniaco-dépressive ». La folie maniaco-dépressive de Kraepelin rassemblait alors la dépression, la manie et les états mixtes dans une catégorie diagnostique unique qu'il opposait aux démences précoces

(futurs troubles du spectre de la schizophrénie). Aujourd'hui, les classifications nosographiques internationales telles que la 5^e édition du Manuel Diagnostique et Statistiques des Troubles Mentaux (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013) ou la Classification Internationale des Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé (CIM-11, 2018) s'accordent pour utiliser la terminologie de « trouble bipolaire » pour désigner l'alternance entre accès maniaques ou hypomaniaques et accès dépressifs au cours de la vie d'une personne.

Les classifications nosographiques actuelles distinguent le trouble bipolaire de type 1 (alternance entre accès maniaques caractérisés et épisodes dépressifs caractérisés) et le trouble bipolaire de type 2 (alternance entre épisodes hypomaniaques et dépressifs caractérisés). Ces différents états thymiques sont rarement exprimés de façon tranchée et il n'est pas rare de trouver une symptomatologie dépressive durant un épisode maniaque ou une symptomatologie maniaque lors d'un épisode dépressif (états mixtes). Entre ces épisodes thymiques, les patients bipolaires peuvent retrouver un état de stabilité variable, être en phase de rémission vers la guérison ou vers une rechute. Cette période intercritique est généralement appelée « période d'euthymie ».

1.1 Episode maniaque

La manie est au cœur du trouble bipolaire de type I. Elle se distingue de l'hypomanie qui fait la spécificité du trouble bipolaire de type II.

Selon le DSM-5 (APA, 2013, page 146), un accès maniaque caractérisé est une période délimitée d'une semaine durant laquelle l'humeur est anormalement élevée, expansive ou irritable et s'accompagne d'une augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie dirigée vers un but (critère A). Au cours de la période de perturbation de l'humeur,

un certain nombre de symptômes peuvent apparaître (au moins trois symptômes pour le diagnostic, critère B) :

- Une estime de soi exagérée ou des idées de grandeur ;
- Une réduction du besoin de sommeil ;
- Une plus grande loquacité que d'habitude ou un besoin de parler constamment ;
- Une fuite des idées ou avoir l'impression que les pensées s'emballent ;
- Une distractibilité rapportée ou observée ;
- Une augmentation de l'activité orientée vers un but ou une agitation psychomotrice ;
- Un engagement excessif dans des activités à potentiel élevé pouvant entraîner des conséquences dommageables.

Durant cet épisode maniaque, la perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour que le fonctionnement social ou professionnel soit altéré et puisse entraîner une hospitalisation (afin d'éviter de nuire à soi-même ou aux autres). L'épisode peut également être marqué par la présence de caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations et troubles formels de la pensée).

Au-delà des classifications catégorielles classiques, Carlson et Goodwin (1973) distinguent trois stades dans la manie d'une gravité et d'une intensité croissante. Le premier stade se caractérise par une labilité des affects, une prédominance de l'euphorie et par une irritabilité en cas de contrariétés. Sur le plan cognitif, il se caractérise par une accélération des idées et/ou des pensées parfois tangentielles. Sur le plan comportemental, une hyperactivité motrice est observée ainsi qu'une accélération du flux de parole. Durant le deuxième stade, une dysphorie croissante est observée, des accès de colère et des affects dépressifs peuvent également apparaître. Sur le plan cognitif, on observe une fuite des idées

ainsi que des idées délirantes. Au niveau comportemental, ce deuxième stade se caractérise par une accélération psychomotrice intense ainsi que des comportements d'agression. Lors du stade le plus sévère (stade 3), une dysphorie nette est observée, accompagnée de désespoir et de sentiments de panique. Au niveau cognitif, des idées incohérentes ou délirantes peuvent s'accompagner d'hallucinations ou de désorientation spatio-temporelle. Sur le plan comportemental, le dernier stade est caractérisé par une activité psychomotrice frénétique et souvent anormale (Carslon & Goodwin, 1973).

1.2 Episode hypomaniaque

Les critères diagnostiques de l'hypomanie regroupent les mêmes symptômes que ceux de la manie mais sont moins sévères et leur durée est plus courte. En effet, selon les critères diagnostiques du DSM-5 (APA, 2013, pages 146-147), la sévérité de l'épisode hypomaniaque n'entraîne pas d'altération marquée du fonctionnement socio-professionnel pouvant entraîner une hospitalisation. Par ailleurs, il n'existe pas de caractéristique psychotique dans l'hypomanie. La durée de l'épisode est de minimum 4 jours pour l'épisode hypomaniaque contre une semaine au minimum pour l'épisode maniaque.

Sur le plan clinique, lorsque l'hypomanie succède à un épisode dépressif, le patient se sent bien, énergique et plus créatif. Il retrouve de la motivation, de l'optimisme et de l'intuition. La sensation de bien-être est telle qu'il peut ne pas percevoir que cet état s'accompagne souvent d'une irritabilité et d'une certaine arrogance (Scott & Henry, 2014). L'hypomanie n'est donc pas ressentie comme pathologique chez les patients (Bourgeois, 2014). Ils sont par ailleurs en demande de soin uniquement lors des phases dépressives, c'est pourquoi le trouble bipolaire de type II est sous-diagnostiqué et souvent confondu avec un trouble dépressif récurrent (Scott & Henry, 2014). Ce sont souvent les proches qui

remarquent la différence de comportement et qui permettent aux cliniciens de confirmer le diagnostic de trouble bipolaire de type II (Bourgeois, 2014). Il semble dès lors essentiel de s'intéresser aux symptômes hypomaniaques chez les patients présentant des épisodes dépressifs afin de pouvoir détecter un éventuel trouble bipolaire. A ce titre, une étude longitudinale conduite sur 17 ans a révélé que, sur un échantillon de 550 patients ayant présenté un trouble dépressif majeur, 19.6% de ceux-ci ont évolué vers un trouble bipolaire (12.2% vers un trouble bipolaire de type II et 7.5% vers un trouble bipolaire de type I) (Fiedorowicz et al., 2011).

1.3 Episode dépressif

Quelle que soit la forme du trouble bipolaire, les épisodes dépressifs sont le plus souvent au premier plan et sont habituellement plus fréquents que les épisodes maniaques ou hypomaniaques (Goudemand, 2014). La majorité des patients vont consulter pendant une phase dépressive plutôt que lors d'une phase maniaque ou hypomaniaque. Il est donc essentiel de pouvoir distinguer une dépression issue d'un trouble bipolaire des autres formes de dépression. Cette distinction est nécessaire pour adapter la prise en charge.

Les critères diagnostiques qui définissent un épisode dépressif dans le trouble bipolaire sont identiques à ceux définis pour les épisodes dépressifs des autres troubles thymiques (trouble dépressif majeur isolé, trouble dépressif persistant). Dans le DSM-5, les critères symptomatiques sont au nombre de neuf (voir tableau 1). Parmi cette liste de neuf critères, cinq doivent être présents et l'un doit nécessairement être soit l'humeur dépressive, soit la perte d'intérêt (critère A) pour poser le diagnostic.

Tableau 1. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé (critère A, DSM-5, 2013).

Symptômes du critère A de l'épisode dépressif majeur – DSM 5
- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (sentiment de tristesse ou de vide) ou observée par les autres (pleurs).
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
- Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Pour identifier un épisode dépressif évoluant dans le cadre d'un trouble bipolaire le clinicien doit être attentif aux « indices de bipolarité » lors du diagnostic. En d'autres termes, l'évaluation clinique doit considérer les aspects distinctifs entre le trouble dépressif caractérisé et l'épisode dépressif évoluant au cours d'un trouble bipolaire :

- L'épisode dépressif au cours du trouble bipolaire débute à un âge plus précoce que le trouble dépressif caractérisé.

- Le risque de suicide est plus élevé et les symptômes psychotiques sont plus fréquents lors des épisodes dépressifs évoluant au cours d'un trouble bipolaire.
- Des signes somatiques atypiques (hyperphagie, hypersomnie), un ralentissement psychomoteur intense avec émoussement des affects, une difficulté intense à se mettre en route le matin et un virage maniaque sous antidépresseurs sont des éléments qui sont observés dans l'épisode dépressif du trouble bipolaire (Mitchell, Goodwin, Johnson & Hirschfeld, 2008).
- Enfin, les abus de substance, la labilité de l'humeur, la saisonnalité, les troubles du post-partum et les antécédents familiaux de dépression sont également plus souvent observés dans les épisodes dépressifs du trouble bipolaire que dans les troubles dépressifs caractérisés (Azorin, 2011).

En l'absence de consensus concernant l'établissement de critères spécifiques aux dépressions bipolaires, ces indices de bipolarité permettent aux cliniciens d'orienter leur diagnostic vers une dépression évoluant dans le contexte d'un trouble bipolaire.

Les états maniaques, hypomaniaques et les épisodes dépressifs se présentent rarement de façon isolée. En effet, dans la réalité clinique il n'est pas rare de rencontrer des patients qui présentent une symptomatologie maniaque ou hypomaniaque associée à une symptomatologie dépressive : ce sont les états mixtes.

1.4 Etats mixtes

Les états mixtes se caractérisent par la coexistence simultanée de symptômes maniaques ou hypomaniaques et de symptômes dépressifs. Lorsque les symptômes dépressifs sont prédominants, on parle de dépression mixte. Lorsque ce sont les symptômes

maniaques ou hypomaniaques qui sont au premier plan, on parle de manie ou d'hypomanie mixte. Les états mixtes sont très représentés dans la population clinique : la labilité de l'humeur serait par exemple présente chez plus de la moitié des patients en phase maniaque (Goodwin & Jamison, 2007).

La dépression avec caractéristiques mixtes a fait son apparition dans le DSM-5 (APA, 2013) dans les nouvelles spécifications des troubles dépressifs. La dépression mixte se présente comme une dépression classique avec des éléments de tristesse, de perte d'intérêt, de désespoir, d'idées suicidaires, des difficultés de concentration, etc. À cette symptomatologie dépressive s'ajoutent des caractéristiques maniaques ou hypomaniaques (au moins 3 selon le DSM-5) : une humeur expansive élevée, une augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur, le fait de parler plus que d'habitude, la fuite des idées, l'augmentation des activités à haut potentiel de conséquences dommageables et la diminution du besoin de sommeil. La dépression mixte est associée à un risque plus élevé d'idées et de comportements suicidaires que le trouble dépressif caractérisé (Judd et al., 2012). Les épisodes mixtes sont par ailleurs plus longs et nécessitent des hospitalisations d'une durée plus longue que les dépressions sans caractéristique mixte (Maj, Pirozzi, Magliano & Bartoli, 2003).

La présence de symptômes dépressifs durant un épisode maniaque peut prendre le nom de manie mixte, manie dysphorique ou encore manie dépressive. Selon le DSM-5 (APA, 2013), les caractéristiques mixtes sont définies par la présence d'un épisode maniaque (ou hypomaniaque) auquel s'ajoute au moins trois symptômes dépressifs parmi lesquels : dysphorie importante ou humeur dépressive, diminution de l'intérêt ou du plaisir, ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, dévalorisation ou culpabilité excessive, pensées de mort récurrentes, idées suicidaires. La manie mixte est associée à

davantage d'abus de substances et à un risque suicidaire accru comparativement aux épisodes maniaques sans caractéristique mixte (Himmelhoch & Garfinkel 1986 ; Strakowski, McElroy, Keck & West, 1996).

1.5 Périodes intercritiques

La période entre deux épisodes thymiques francs est nommée de différente façon dans la littérature : période d'euthymie, de normothymie, période intercritique ou intervalle libre. Ces différentes appellations sous-entendent l'absence de symptomatologie dépressive ou maniaque durant ces phases. Pourtant, la rémission complète d'un épisode est rare et de nombreux symptômes résiduels persistent.

La notion d'intervalle entre les épisodes thymiques dans le trouble bipolaire est étroitement liée aux notions de récurrence et d'épisodes (Bonin & Trojak, 2009). Dans le DSM 5 (APA, 2013, page 180), la période de rémission entre deux épisodes peut être « partielle » (certains symptômes du dernier épisode thymique sont présents mais les critères ne sont pas remplis ou il y a une absence totale de symptômes sur une période inférieure à deux mois) ou « complète » (aucun symptôme significatif depuis deux mois). On parle de rechute lorsqu'un nouvel épisode thymique est observé après une période de rémission partielle alors qu'on parle de récurrence lorsqu'un épisode thymique survient après une période de rémission complète (Chevrier, 2014).

La symptomatologie résiduelle observée entre deux épisodes thymiques a un impact sur les récurrences. En effet, la présence d'au moins deux symptômes résiduels maniaques augmenterait le risque de récurrence dépressive de 20% et le risque de récurrence maniaque de 31%. Chaque symptôme maniaque supplémentaire augmenterait le risque de récurrence d'un

épisode thymique de 20% (Perlis et al., 2006). Les symptômes résiduels ont également un impact fonctionnel chez les patients. En effet, ces symptômes sont considérés comme un facteur prédictif de troubles relationnels dans le couple et de difficultés pour la reprise d'une activité professionnelle (Marangell et al., 2009). Cet impact fonctionnel semble s'aggraver avec le temps (Coryell, Scheftner, Keller, Endicott, Maser & Klerman, 1993).

À ces symptômes résiduels peuvent s'ajouter un certain nombre de comorbidités psychiatriques (anxiété, abus de substances, troubles des conduites alimentaires, troubles de la personnalité) ainsi qu'un certain nombre d'altérations cognitives (capacités attentionnelles, mnésiques et exécutives). Ces perturbations sont généralement présentes durant la vie entière du patient et peuvent même apparaître avant les premiers épisodes thymiques (Merikangas et al., 2007).

2. Les comorbidités psychiatriques

Selon une étude américaine, plus de 90% des patients bipolaires présentent au moins un autre trouble psychiatrique au cours de leur vie (Merikangas et al., 2007). Les troubles les plus souvent rencontrés sont les troubles anxieux, les troubles de l'usage de substance, le trouble déficit d'attention avec hyperactivité et les troubles de la personnalité (Slama, Etain, Desage et Leduc, 2014).

La prévalence de la comorbidité entre troubles anxieux et trouble bipolaire est relativement variable d'une étude à l'autre. En effet, elle est estimée entre 24% et plus de 50% (Simon et al., 2004 ; Slama et al., 2014). Les comorbidités anxieuses les plus fréquentes sont l'anxiété généralisée et la phobie sociale (McElroy et al., 2001). Notons que la comorbidité anxieuse est fortement liée à l'état thymique des patients au moment de

l'évaluation : les prévalences sont plus basses au cours des manies et des hypomanies comparativement aux épisodes dépressifs et euthymiques (Mantere et al., 2006). Par ailleurs, la présence d'une comorbidité anxieuse est significativement associée à un âge précoce d'apparition du trouble bipolaire, une moins bonne qualité de vie, un niveau de fonctionnement moins bon et à un risque suicidaire accru (Simon et al., 2004 ; Otto, Simon, Wisniewski, Miklowitz & Kogan, 2006).

Chez les patients bipolaires, la prévalence d'abus ou de dépendance de substance est évaluée à 40% (Le Strat, 2010 ; Hasin, Stinson, Ogburn, & Grant, 2007). Le tabac, l'alcool, le cannabis, les amphétamines et la cocaïne sont les substances les plus consommées par les patients bipolaires aux Etats-Unis (Hasin et al., 2007 ; Heffner, Strawn, DelBello, Strakowski & Anthenelli, 2011). La présence de comorbidités addictives entraîne une moins bonne réponse aux traitements médicamenteux (Maremmani, Perugi, Pacini & Akiskal, 2006) ainsi qu'une symptomatologie plus sévère lors des épisodes thymiques, un raccourcissement des phases d'euthymie et un allongement des épisodes thymiques (Frye & Salloum, 2006).

Plusieurs études ont montré que le trouble bipolaire et le trouble déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH) coexistait dans 20% des cas à l'âge adulte (Nierenberg et al., 2005 ; Winokur, Coryell, Endicott & Akiskal, 1993). Le recouvrement symptomatique entre TDAH et TB peut rendre le diagnostic différentiel difficile (agitation motrice, logorrhée, hyperactivité, impulsivité, recherche de nouveauté, créativité). C'est l'évolution des symptômes affectifs qui est déterminante. En effet, les épisodes d'excitation alternant avec les phases de tristesse associés à un sentiment de dévalorisation peuvent être présents dans le TDAH mais la durée ne dépassera pas quelques heures contre plusieurs jours pour le trouble bipolaire (Besnier, 2009). L'association entre TB et TDAH montre un tableau

clinique sévère, avec un impact sur le risque suicidaire, le nombre d'épisodes thymiques, les conduites violentes, un moins bon niveau de fonctionnement ainsi qu'une moindre qualité de vie (Besnier, 2009).

L'association entre trouble bipolaire et troubles de la personnalité est également très fréquente. La prévalence de cette comorbidité est variable entre les études. La plus haute prévalence s'élève à 89% des patients (Fan & Hassel., 2008). Les troubles de la personnalité les plus rencontrés dans le trouble bipolaire sont les troubles du Cluster B du DSM-5 comprenant la personnalité antisociale, borderline, histrionique et narcissique (Gourion & Raffaitin, 2014). Plus spécifiquement, la comorbidité entre trouble bipolaire et personnalité borderline est la plus fréquente parmi les troubles de la personnalité. Elle est estimée entre 35% et 52% (Zanarini et al., 1998). Le trouble de la personnalité borderline comporte par ailleurs de nombreuses caractéristiques communes avec le trouble bipolaire (relations interpersonnelles instables, idéalisation excessives, impulsivité, comportements suicidaires, instabilité affective, réactivité marquée de l'humeur, irritabilité) à tel point que le diagnostic différentiel peut être difficile (Gorwood, 2004).

3. Les caractéristiques neurocognitives du trouble bipolaire

Les troubles cognitifs sont associés au trouble bipolaire durant les phases thymiques de la maladie mais également lors des périodes intercritiques. Ces troubles ont un impact sur le fonctionnement psychosocial des patients. Leur compréhension constitue un enjeu majeur pour l'amélioration de la prise en charge des personnes présentant un trouble bipolaire. De récentes études ont par ailleurs tenté d'établir les corrélats neuroanatomiques

et neurofonctionnels permettant de formuler des modèles neurobiologiques fondés sur une connectivité anormale entre certaines régions cérébrales.

3.1 Troubles cognitifs

Les premières recherches portant sur l'évaluation des fonctions cognitives des patients bipolaires ont été menées lors des phases thymiques de la maladie. Durant les épisodes maniaques et dépressifs, les patients présentent des difficultés cognitives dans de nombreux domaines : capacités attentionnelles, systèmes mnésiques, fonctions exécutives et langage (Basso et al., 2002 ; Clark, Iversen & Goodwin, 2002 ; Malhi et al., 2007 ; Martinez- Aràn et al., 2004 ; Marvel & Paradiso, 2004 ; Quraishi & Frangou, 2002 ; Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000 ; Zarate, Tohen, Land & Cavanagh, 2000). La régulation émotionnelle est également altérée à plusieurs niveaux : difficultés pour identifier ses émotions, difficultés pour mettre en place des stratégies de régulation émotionnelle dans un contexte négatif, difficulté à adopter un comportement adapté dans un contexte émotionnel négatif (Van Rheenen, Murray & Rossel, 2015). Récemment, Bora et al. (2016) a également montré que les patients bipolaires sont significativement moins performants que les participants sains dans différentes tâches de théorie de l'esprit (affectives, verbales, visuelles, de décodage ou de raisonnement sur les états mentaux).

Au cours des épisodes maniaques, ce sont les difficultés d'attention soutenue qui sont au premier plan. Par ailleurs, les processus d'évaluation de la récompense, de prise de décision et de contrôle des impulsions sont altérés durant ces épisodes (Adida et al., 2008 ; Besnier, 2008 ; Clark & Goodwin, 2004 ; Dixon, Kravariti, Frith, Murray & McGuire, 2004). Une hyperactivité émotionnelle et des troubles de l'expérience émotionnelle (valences et intensités émotionnelles inappropriées au contexte) sont également observés

(Besnier, 2008, Henry, Swendsen, Van Den Bulke, Sorbara, Demotes-Mainard & Leboyer, 2003 ; Townsend & Altshuler, 2012). Ces déficits cognitifs et émotionnels concordent avec les caractéristiques cliniques de l'épisode maniaque : distractibilité, discours inapproprié, prises de décisions impulsives, contrôle difficile de l'intensité des affects.

Durant les épisodes dépressifs, un ralentissement de la vitesse de traitement est principalement observé ainsi qu'un déficit de flexibilité mentale (Martinez-Arán et al., 2004 ; Robinson & Ferrier, 2006). Des perturbations sur le plan émotionnel sont également révélées. En effet, les patients en phase dépressive éprouvent des difficultés dans la reconnaissance des émotions et présentent un biais de traitement en faveur des stimuli à valence émotionnelle négative (Murphy et al., 1999). Ces dysfonctionnements cognitifs et émotionnels se traduisent sur le plan clinique par un ralentissement important, des difficultés de concentration et de prise de décision.

Les déficits cognitifs sont également présents durant les phases euthymiques de la maladie. En effet, 12 à 40% des patients en rémission présentent au moins un déficit pour une des fonctions cognitives évaluées parmi les fonctions mnésiques, les fonctions exécutives, les fonctions attentionnelles et la vitesse de traitement (Cullen et al., 2016 ; Mischowiak et al, 2017). Selon méta-analyse de Robinson et al. (2006), ce sont les fonctions exécutives qui sont les plus touchées durant ces périodes intercritiques. Les patients présentent des difficultés de flexibilité spontanée et réactive, des difficultés d'inhibition cognitive et des difficultés dans la résolution de problèmes. D'autres fonctions cognitives sont perturbées (niveau d'efficacité faible à déficitaire) durant les périodes d'euthymie : la mémoire de travail, la mémoire verbale, l'attention soutenue et la vitesse de traitement. Par ailleurs, les tâches cognitives ayant un contenu émotionnel révèlent une perturbation du traitement des émotions : les patients euthymiques accordent une valence

et une intensité émotionnelle plus fortes que les personnes saines à des stimuli neutres (Besnier, 2014 ; M'Bailara, Demotes-Mainard, Swendsen, Mathieu, Leboyer & Henry, 2009).

En résumé, l'exploration des fonctions cognitives dans le trouble bipolaire révèle l'existence de perturbations durant les différentes phases de la maladie. Les fonctions exécutives et la régulation émotionnelle sont des domaines systématiquement touchés bien que les manifestations de ces dysfonctionnements soient différentes en fonction des périodes de la maladie (Henry, Philipps, Leibenluft, M'Bailara, Houenou & Leboyer, 2012 ; Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarré & Vieta, 2007). Par ailleurs, sur le plan émotionnel, on observe un biais de congruence à l'humeur : les patients en phase dépressive manifestent un biais d'interprétation négatif alors que les patients en phase maniaque montre un biais d'interprétation positif (Gray et al., 2006). Enfin, Les études qui ont comparé le fonctionnement cognitif et les troubles de la cognition sociale entre les phases thymiques et les périodes d'euthymie révèlent que les perturbations cognitives sont plus marquées au cours des phases maniaques et dépressives de la maladie qu'en période d'euthymie (Kurtz & Gerraty, 2009 ; Quraishi & Frangou, 2002).

Certaines caractéristiques cliniques du trouble bipolaire ont un impact sur le fonctionnement cognitif des patients. En effet, un âge de début précoce de la maladie serait associé à des déficits plus marqués pour la mémoire verbale et la vitesse de traitement de l'information (Bora, Eryavuz, Kayahan, Sungu, & Veznedaroglu, 2006). Par ailleurs, la sévérité des déficits cognitifs est liée au nombre et à la durée des épisodes thymiques ainsi qu'au nombre d'hospitalisations (Gruber, Rosso & Yurgelen-Todd, 2008). En d'autres termes, la sévérité des troubles cognitifs semble associée à la sévérité du trouble bipolaire.

Bien que le profil cognitif dans le trouble bipolaire se précise au cours de ces dernières décennies grâce au développement de nombreuses études sur le sujet, certaines fonctions cognitives sont bien moins explorées, notamment la mémoire sémantique pouvant avoir un impact sur les perturbations du langage et sur les troubles du cours de la pensée. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail de thèse qui a pour objectif d'identifier les dysfonctionnements de processus spécifiques en mémoire sémantique susceptibles d'être altérés dans le trouble bipolaire de type 1. Le deuxième objectif de ce travail est d'identifier les liens entre ces dysfonctionnements et certaines manifestations symptomatiques de l'épisode maniaque pouvant persister en période d'euthymie : les troubles du cours de la pensée. La compréhension des dysfonctionnements sémantiques pourra dès lors permettre d'intervenir sur les processus altérés et de tenter d'atténuer les symptômes cliniques associés pour améliorer le niveau de fonctionnement des patients bipolaires.

3.2 Troubles du cours de la pensée et du langage

Parmi les fonctions cognitives altérées dans le trouble bipolaire, les fonctions langagières méritent une attention particulière compte tenu du peu d'études sur le sujet à ce jour. Pourtant, dès les premières descriptions cliniques du trouble par Kraepelin, des perturbations du langage associées à des troubles du cours de la pensée ont été identifiées (Haustgen & Sinzelle, 2010). En effet, durant l'épisode maniaque le patient peut présenter un débit de paroles rapide et incessant ainsi qu'un discours globalement incohérent (Gay & Colombani, 2013).

Andreasen (1976, 1986) a montré que ces perturbations de la communication et de la pensée étaient observées tant dans la schizophrénie que durant la phase maniaque du trouble

bipolaire. L'auteure a néanmoins souligné des différences dans l'atteinte de ces dimensions entre les deux pathologies et distingue ainsi deux sous-types de troubles formels de la pensée : les troubles formels de la pensée négatifs et positifs. Les troubles formels de la pensée négatifs désignent la pauvreté du discours et de son contenu. Les troubles de la pensée positifs désignent quant à eux la tangentialité (réponses qui s'éloignent de ce qui est attendu), les déraillements (digressions multiples), l'incohérence (discours qui manque de logique) et la distractibilité du discours (fuite des idées). Les troubles formels négatifs de la pensée seraient spécifiques aux troubles schizophréniques alors que les troubles formels de la pensée positifs se rencontrent dans les troubles schizophréniques et dans l'accès maniaque du trouble bipolaire. Par ailleurs, les résultats issus de la méta-analyse récente de Yalincetin et al., (2017) permettent de préciser qu'en phase aigüe, les troubles formels de la pensée positives sont présents à un même degré d'intensité chez les patients maniaques et les patients schizophrènes. Lorsque les patients sont stabilisés, les troubles formels de la pensée positifs sont plus sévères chez les patients schizophrènes, comparés aux patients bipolaires. Les troubles formels de la pensée négatifs sont quant à eux toujours plus sévères dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire, ce qui corrobore avec les travaux initiaux d'Andreasen (1976, 1986).

L'hypothèse du déficit attentionnel a été suggérée pour expliquer les troubles du langage et de la pensée compte tenu de la distractibilité observée durant l'épisode maniaque. L'atteinte des fonctions attentionnelles pourrait notamment expliquer le phénomène de la tangentialité et le déraillement (Lake, 2007). L'augmentation de la distractibilité entraînerait une désorganisation de la pensée et du comportement et pourrait également conduire aux symptômes psychotiques. Néanmoins, l'étude de Cuesta et Peralta

(2011) ne montre pas d'association entre troubles attentionnels et troubles formels de la pensée.

Pour tenter de comprendre l'altération du langage et de la pensée dans le trouble bipolaire, différentes tâches verbales ont été utilisées dans la littérature. Les fluences verbales ont par ailleurs été largement utilisées pour évaluer les capacités verbales du trouble bipolaire et révèlent une atteinte des deux types de fluences verbales (sémantique et phonémique) avec une atteinte plus marquée des fluences sémantiques pour les patients euthymiques en comparaison aux patients en phase maniaque (Raucher-Chéné et al., 2017). Ces résultats suggèrent que l'atteinte de la mémoire sémantique pourrait contribuer aux perturbations du langage dans le trouble bipolaire.

Récemment, d'autres études se sont intéressées à l'accélération de la pensée (ou tachypsychie) et à l'encombrement des pensées tant dans l'hypomanie que dans la manie. Cette tachypsychie peut entraîner des difficultés verbales telles que la fuite des idées et une incohérence du discours (Piguet, Dayer, Kosel, Deseilles, Vuilleumier, & Bertschy 2010 ; Keizer et al., 2014). L'accélération des pensées se caractérise par des idées qui ne cessent de défiler alors que l'encombrement désigne plutôt l'accumulation de plusieurs pensées (non rapides) que l'individu ne parvient pas à stopper (Benazzi, 2003). De récents travaux de recherche suggèrent que ces pensées accélérées et l'encombrement de celles-ci seraient présentes dans la population vulnérable au trouble bipolaire (Weiner, 2017). Par ailleurs, la tachypsychie a été associée à la présence d'anomalies lexico-sémantiques et exécutives relevées à des tâches de fluences verbales (Weiner, 2017).

Plusieurs arguments semblent donc en faveur d'une atteinte de certains processus en mémoire sémantique dans le trouble bipolaire. Les troubles formels de la pensée ont par

ailleurs été associés aux dysfonctionnements de la mémoire sémantique dans la schizophrénie (Kiefer, Martens, Weisbrod, Hermle, & Spitzer, 2009 ; Kostova, Passerieux, Laurent, & Hardy-Baylé, 2005 ; Marumo et al., 2014 ; Moritz, Woodward, Küppers, Lausen, & Schickel, 2003 ; Spitzer, Braun, Hermle, & Maier, 1993 ; Stirling, Hellewell, Blakey & Daekin, 2006 ; Tallent, Weinberger & Goldberg, 2001). Dans le trouble bipolaire, les résultats sont moins clairs (voir notre revue de la littérature dans le chapitre 3 : Labalestra, Stefaniak, Lefebvre & Besche-Richard, 2018). L'atteinte de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire est par ailleurs un champ de recherche à développer compte tenu de l'intérêt naissant autour de cette thématique et des résultats divergents disponibles à ce jour. C'est dans ce contexte que notre choix s'est porté sur l'étude de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire. L'étude de la mémoire sémantique est cependant complexe, comme toute autre fonction cognitive dans le trouble bipolaire, compte tenu de l'impact des comorbidités psychiatriques et des traitements médicamenteux sur la cognition.

3.3 Impact des comorbidités psychiatriques

La présence de comorbidités psychiatriques semble être associée à des altérations cognitives plus marquées. La présence d'une symptomatologie psychotique au cours des épisodes thymiques peut notamment avoir un impact sur la sévérité des troubles cognitifs. En effet, les patients bipolaires qui présentent une telle symptomatologie présentent des déficits cognitifs plus marqués que les patients ne présentant pas de symptômes psychotiques pour la mémoire de travail, la mémoire verbale et les fonctions exécutives (Bora, Yücel, & Pantelis ; Glahn et al., 2007). La présence de comorbidités addictives actuelles ou passées entraîne des effets délétères sur les fonctions exécutives qui persistent

sur le long terme (Levy, Monzani, Stephansky, & Weiss, 2008). Enfin la présence comorbide d'un TDAH provoquerait des déficits plus marqués pour la mémoire verbale, les capacités attentionnelles et les fonctions exécutives (McClure et al, 2005).

3.4 Impact des traitements

Les traitements thymorégulateurs tels que le sel de lithium pourrait avoir un impact négatif sur les fonctions cognitives bien que ces effets soient considérés comme mineurs (Wingo, Wingo, Harvey & Baldessarini, 2009). Les monothérapies au lithium sont cependant rares et les thymorégulateurs sont régulièrement combinés avec des antipsychotiques atypiques pour une meilleure efficacité (Geoffroy, Etain, Henry & Bellivier, 2012). Les effets secondaires sont alors plus nombreux et plus sévères et affectent significativement les fonctions cognitives. En effet, sur le long terme, les traitements antipsychotiques ont un réel impact négatif sur le fonctionnement cognitif global (Delaloye et al., 2009).

La compréhension et la prévention du déclin cognitif dans le trouble bipolaire sont primordiales compte tenu de l'impact des déficits cognitifs sur le fonctionnement des patients bipolaires. En effet, il existe une forte association entre sévérité des troubles cognitifs et le fonctionnement social et professionnel des patients (Burdick, Goldberg & Harrow, 2010). L'étude approfondie des troubles cognitifs pourrait contribuer à l'adaptation et à l'amélioration des prises en charge des patients visant à améliorer leur niveau de fonctionnement psychologique, social et professionnel.

3.5 Corrélat neuroanatomiques et neurofonctionnels

La revue de la littérature portant sur les aspects cognitifs du trouble bipolaire a mis en évidence des perturbations cognitives pour de nombreux domaines. La régulation émotionnelle et les fonctions exécutives semblent être touchées durant les différentes phases de la maladie. Il est donc probable de retrouver des corrélats neuroanatomiques et neurofonctionnels de ces perturbations cognitives.

Les premières recherches portant sur les aspects d'anatomie et d'imagerie cérébrales ont utilisé les techniques de tomodensitométrie ainsi que l'imagerie par résonance structurale. Ces techniques ont permis de mettre en évidence un élargissement des ventricules latéraux (Kempton, Geddes, Ettinger, Williams & Grasbt, 2008) ainsi qu'une diminution du volume de substance blanche totale dès le premier épisode thymique du trouble bipolaire (Vita, De Peri & Sacchetti, 2009). Les anomalies de la substance blanche se situent en profondeur, dans les régions périventriculaires (Mahon, Burdick & Szesko, 2010). Des changements de volume de la substance grise ont également été observés. Ces anomalies sont observées au niveau des structures impliquées dans le fonctionnement exécutif et le traitement des émotions : le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, l'amygdale, l'insula et le thalamus (Houenou & Sarrazin, 2014).

Les études en imagerie fonctionnelle ont quant à elles révélé une hyperactivité du réseau ventro-limbique impliquant les structures médiales gauches (amygdale et gyrus parahippocampique), le noyau caudé, le thalamus et le cervelet lors du traitement de tâches cognitives émotionnelles (Chen, Suckling, Lennox & Bullmore, 2011). Lorsque les tâches cognitives demandées aux patients n'ont pas de contenu émotionnel, on observe également une augmentation de l'activité des structures ventro-limbiques (Chen et al., 2011) ce qui amène certains auteurs à considérer que les patients bipolaires attribueraient une valence

émotionnelle à des tâches cognitives qui sont pourtant dépourvues de contenu émotionnel (Chen et al., 2011).

La littérature portant sur les aspects anatomiques et fonctionnels du trouble bipolaire a permis de modéliser la dérégulation émotionnelle dans cette pathologie. Ainsi, les anomalies observées au niveau des régions corticales préfrontales ventromédiales et au niveau des régions limbiques constitueraient le socle de l'instabilité thymique des patients bipolaires (Phillips, Ladouceur & Drevets, 2008). Ce modèle postule également l'existence d'une connectivité anormale entre les régions préfrontales/sous-corticales limbiques. Les études récentes de connectivité anatomique et de connectivité fonctionnelle ont suggéré l'existence d'anomalies de connectivité entre ces régions (Houenou & Sarrazin, 2014).

Les caractéristiques neurocognitives et les corrélats neuro-anatomiques et neuro-fonctionnels du trouble bipolaire concernent essentiellement les patients présentant les formes classiques du trouble (trouble bipolaire de type I et II). Pourtant, de récentes recherches montrent que des anomalies cognitives et neuro-fonctionnelles sont aussi observées chez des individus qui présentent des formes atténuées du trouble bipolaire, et notamment, des perturbations de la mémoire sémantique (Raucher-Chéné, 2018 ; Terrien, 2016). L'approche dimensionnelle du trouble allant du normal au pathologique semble donc pertinente pour la compréhension et la prévention des troubles cognitifs dans la pathologie.

4. Les considérations diagnostiques

Dans les formes du trouble avec épisodes thymiques francs, le début du trouble bipolaire se caractérise par un épisode maniaque dans 34 à 79% en fonction des études

(Coryell & Winokur, 1984). D'autres recherches ont montré que le trouble débutait avec épisode dépressif dans environ 30% des cas (Malgat, 2015). Le nombre moyen d'épisodes sur la vie entière chez les patients bipolaires est de 8 à 10 avec une prédominance d'épisodes dépressifs (Angst & Presig, 1995). La durée des épisodes thymiques est très variable selon les individus et peut s'étendre jusqu'à 6 mois en l'absence de traitement pharmacologique thymorégulateur (Coryell et al., 1989). L'intervalle moyen entre les épisodes est très variable : de quelques mois à plusieurs années et tend à diminuer avec le temps alors que la durée des épisodes augmente avec l'âge (Malgat, 2012).

Nous avons présenté, dans les premières sections de ce chapitre, les principales caractéristiques du trouble bipolaire de type I et de type II. Précisons qu'il existe d'autres formes cliniques du trouble bipolaire qui sont atténuées en durée et en intensité et qui sont parfois proches de certains troubles de la personnalité. Pour rendre compte de cette conception clinique hétérogène, certains auteurs ont proposé la notion de « *spectre bipolaire* » afin d'envelopper les formes classiques du trouble bipolaire auxquelles s'ajoutent la cyclothymie et les troubles de la personnalité avec une composante thymique (Akiskal, 1983). Ce spectre bipolaire concernerait 5 à 7% de la population générale (Hantouche et al., 2001) contre 1 à 2.4% si seuls les troubles bipolaires de type I et II sont considérés (Merikangas et al., 2007).

5. Le trouble bipolaire : conceptions dimensionnelles de la maladie

Les classifications nosographiques actuelles adoptent une approche catégorielle des troubles psychiatriques en proposant un certain nombre de critères qui reflètent les

symptomatologies habituellement rencontrées en fonction de chaque pathologie. Cette approche est considérée aujourd'hui comme insuffisante pour cerner les détails et la complexité des maladies mentales (Widakowich, Van Wettere, Jurysta, Linkowski, & Hubain, 2013). L'approche dimensionnelle est venue compléter l'approche catégorielle en apportant une analyse plus fine et plus sensible et correspondrait davantage aux tempéraments et aux prédispositions génétiques supposées des individus (Widakowich et al., 2013). Cette approche permet de nuancer les symptômes par différents degrés d'intensité. C'est dans ce contexte que le concept de spectre bipolaire est apparu.

5.1 Approche dimensionnelle de la sévérité des troubles : notion de spectre bipolaire

Kraepelin fut le premier à suggérer une approche dimensionnelle de la sévérité des troubles de l'humeur en décrivant le continuum allant des fluctuations normales jusqu'à la manie et la dépression (Krapelin, 1922). La notion de spectre bipolaire a quant à elle été proposée par Akiskal (1983) afin de considérer la réalité clinique complexe du trouble bipolaire en tenant compte des variantes d'intensité et d'expressions cliniques. Cette approche dimensionnelle, du normal au pathologique, distingue trois niveaux de sévérité des troubles (Bourgeois, 2014). Le premier niveau est celui des épisodes thymiques francs (troubles dépressifs et maniaques). Le deuxième niveau se caractérise par les formes atténuées de ces épisodes thymiques (dysthymie, hypomanie). Enfin, le dernier niveau correspond aux troubles de la personnalité et aux tempéraments affectifs. Dans cette section, nous abordons la notion de « personnalité hypomaniaque » et de « tempéraments affectifs » afin d'éclairer les arguments en faveur d'une approche dimensionnelle du trouble bipolaire.

5.1.1 Personnalité hypomaniaque

La personnalité hypomaniaque est définie par Eckblad et Chapman (1986) comme un état stable d'allure maniaque d'intensité modérée. Selon cette conception, les personnalités hypomaniaques seraient des personnes exubérantes, optimistes, extraverties, infatigables, joviales, ayant confiance en elles, irritables, dominatrices et irresponsables.

La personnalité hypomaniaque n'est à ce jour pas répertoriée dans les classifications nosographiques actuelles. Les traits de personnalité hypomaniaques sont pourtant présentés de manière prémorbide chez certains patients bipolaires (Arieti, 1974) ainsi que chez des apparentés non atteints de trouble bipolaire (Weissman et al., 1984). Dans le but d'identifier des personnes prédisposées aux épisodes hypomaniaques et au trouble bipolaire, Eckblad et Chapman (1986) ont créé l'Hypomanic Personality Scale (HPS). Cette échelle mesure de multiples traits, tels que l'optimisme, l'irritabilité, l'extraversion, la confiance en soi, l'imprudence, l'irresponsabilité, l'impolitesse et la jovialité. La validation initiale de l'outil (Eckblad & Chapman, 1986) révèle que les participants sains qui obtiennent de hauts scores à la HPS sont ceux qui avaient le plus d'activités sociales et d'ambition, une meilleure estime de soi, plus d'énergie, plus d'idées de grandeur, une humeur plus élevée ainsi qu'un plus haut niveau d'activité. Ils présentaient également davantage d'épisodes dépressifs, de cyclothymie, d'abus d'alcool ou de drogues. Par ailleurs, ces hauts scores d'hypomanie prédisent les épisodes hypomaniaques ce qui a amené les auteurs à considérer que la HPS pourrait constituer une mesure valide de l'hypomanie. Cette échelle est également un indicateur de la vulnérabilité aux troubles affectifs et notamment pour le trouble bipolaire. En effet, 20% des personnes ayant obtenu un haut score à la HPS ont été diagnostiquées comme bipolaires par des psychiatres, contre 1% des personnes ayant obtenu un bas score (Bentall et al., 2011).

L'ensemble de ces résultats suggère que les traits de personnalité hypomaniaques pourraient constituer une vulnérabilité au trouble bipolaire. Au regard du continuum clinique allant de la personnalité hypomaniaque au trouble bipolaire, nous avons jugé intéressant d'explorer le fonctionnement cognitif sous l'angle des traits de personnalité hypomaniaque, ce champ de recherche étant encore peu étudié à ce jour. Avant d'aborder ces aspects cognitifs, nous présentons les tempéraments affectifs qui sont eux-aussi considérés comme étant des facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire.

5.1.2 Tempéraments affectifs

Le tempérament désigne la part biologique de la personnalité et repose sur certaines dimensions telles que la réactivité émotionnelle, motrice et attentionnelle ou les capacités d'autorégulation et de contrôle. Ces dispositions génétiques vont déterminer les traits émotionnels de l'individu et sont présentes de façon précoce chez les enfants. Les tempéraments sont stables à travers le temps malgré une influence relative de l'environnement et de la maturation. Les travaux menés par Akiskal ont permis de distinguer 5 tempéraments affectifs différents (Akiskal & Akiskal, 2005) (voir tableau 2 pour une description des différents tempéraments affectifs).

Tableau 2. Description clinique des tempéraments affectifs (Akiskal, 2005).

	Description clinique
<i>Hyperthymique</i>	Individu exubérant, grégaire, petit dormeur, bavard, enjoué, expansif (hypomaniaques subsyndromiques)
<i>Dépressif</i>	Personne sensible, manquant d'énergie, dévouée, faisant passer l'intérêt des autres avant le sien, tendance à voir uniquement la part négative de choses, n'aime pas les changements (dépressifs intermittents de faible intensité)
<i>Cyclothymique</i>	Personne dont l'humeur est instable, connaissant des variations d'énergie comme des capacités motrices et intellectuelles (= cycles courts intermittents entre hypomanie et dépression)
<i>Anxieux</i>	Personne craintive, ayant souvent peur d'apprendre une mauvaise nouvelle ou qu'un malheur arrive à ses proches
<i>Irritable</i>	Individu pouvant être explosif sans raison apparente, se disputant facilement, bagarreur et impulsif, ayant des ivresses pathologiques

Les critères empiriques utilisés pour définir les différents tempéraments affectifs ont été proposés par Akiskal et Mallya (1987). A partir de ces travaux, un questionnaire sur les 5 tempéraments a été proposé par le projet mondial TEMPS (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego). Il est disponible dans différentes langues (25 versions) et adapté aux populations cliniques et à la population générale. Les études de validation en population générale confirme la typologie en 5 facteurs (Vázquez, Tondo, Mazzarini, & Gonda, 2012). Ces études ont également révélé l'existence d'une donnée universelle liée à l'effet du sexe sur les niveaux de tempéraments : les femmes ont plus de tempéraments anxieux, dépressifs et cyclothymiques et les hommes ont des tempéraments qui sont davantage hyperthymiques et irritables. L'âge ne semble pas influencer les scores ce qui soutient la notion de stabilité des tempéraments.

Akiskal a suggéré que les tempéraments étaient des marqueurs sub-syndromiques d'une vulnérabilité affective. Ceux-ci seraient une expression modérée du trouble, éventuellement préalable à son émergence. Ces hypothèses ont été confirmées par différents travaux qui ont montré que certains tempéraments étaient plus fréquents et plus marqués chez les apparentés de patients souffrant de trouble bipolaire, en particulier les tempéraments cyclothymique et hyperthymique (Chiaroni, Hantouche, Gouvernet, Azorin, & Akiskal, 2005 ; Kesebir et al., 2005). Certains tempéraments affectifs peuvent donc être considérés comme des endophénotypes (ou marqueurs de vulnérabilité) chez les patients et chez les apparentés. La cognition des différents tempéraments affectifs est un domaine très peu exploré à ce jour. Compte tenu des liens étroits entre bipolarité et tempéraments affectifs, il nous a semblé intéressant d'explorer ces tempéraments conjointement à la personnalité hypomaniaque.

La description des tempéraments affectifs a permis d'identifier des formes atténuées du trouble bipolaire et d'élargir le spectre bipolaire du normal vers le pathologique. A côté de la classification d'Akiskal fondée sur la sévérité et l'évolution de la maladie, d'autres classifications ont été proposées en fonction de l'âge de début du trouble, de la dominance des épisodes ou en fonction de la réponse aux traitements (Bellivier, Golmard & Henry, 2001 ; Hantouche, 2014). Le recours aux traitements antipsychotiques pour le traitement de certaines formes de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques a notamment conduit certains auteurs à proposer l'existence d'un continuum allant du trouble bipolaire à la schizophrénie.

5.2 Approche dimensionnelle du pôle affectif au pôle psychotique

La dichotomie entre troubles de l'humeur et troubles schizophréniques proposée par Kraepelin est toujours utilisée dans les classifications nosographiques actuelles. Pourtant, en pratique clinique, il n'est pas rare de rencontrer des patients qui présentent un recouvrement de symptômes psychotiques et de symptômes thymiques (Craddock & Owen, 2010).

En effet, des études épidémiologiques ont révélé que la fréquence de symptômes thymiques chez les patients schizophrènes est estimée entre 40 à 70%. La symptomatologie dépressive est la plus représentée et concerne 50% des patients schizophrènes. La fréquence de symptômes psychotiques chez les patients bipolaires est quant à elle évaluée autour de 50% chez les patients bipolaires (Schüroff, 2014). Ces symptômes concernent le plus souvent ceux définis dans le critère A du DSM-5 de la schizophrénie (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs). Par ailleurs, il existe également une importante instabilité diagnostique : 15 à 30% des patients diagnostiqués comme étant schizophrènes seront diagnostiqués ultérieurement comment étant bipolaires et inversement (Chen, Swann & Johnson, 1998). Pour rendre compte de ce recouvrement de symptômes, une catégorie diagnostique a été proposée : « le trouble schizo-affectif » (Kasanin, 1933 ; cité par De Nayer et al., 2013). Ce trouble est défini dans le DSM-5 comme associant le critère A de la schizophrénie et des signes dépressifs, maniaques ou mixtes, avec présence obligatoire d'idées délirantes ou d'hallucinations pendant au moins deux semaines en l'absence de symptômes thymiques sur l'ensemble de la durée de la maladie (DSM-5, APA, 2013). Deux sous-types de trouble schizo-affectif existent : le type bipolaire (présence d'un épisode maniaque) et le type dépressif (épisodes dépressifs uniquement).

Les études d'épidémiologie génétique et de biologie moléculaire ont également contribué à la remise en cause de la dichotomie proposée par Kraepelin. Les études de jumeaux suggèrent l'existence de facteurs génétiques spécifiques à la schizophrénie et spécifiques au trouble bipolaire alors que d'autres facteurs génétiques seraient communs au trouble schizo-affectif, à la schizophrénie et au trouble bipolaire (Cardno, Rijdsdijk, Sham, Murray & McGuffin, 2002). Les études de biologie moléculaire corroborent les études d'épidémiologie génétique en révélant l'existence de gènes de vulnérabilité communs à la schizophrénie et au trouble bipolaire et d'autres gènes spécifiques à chaque trouble (Craddock, O'Donovan & Owen, 2005). Ces découvertes ont permis à Craddock et Owen (2005) de proposer une modélisation de la relation entre gènes de vulnérabilité et phénotypes cliniques (voir figure 1). Ce lien entre gènes de vulnérabilité et phénotypes cliniques a par ailleurs été suggéré par une étude suédoise réalisée auprès de deux millions de familles (Lichtenstein, Yip, Björk, Pawitan, Cannon et al, 2009).

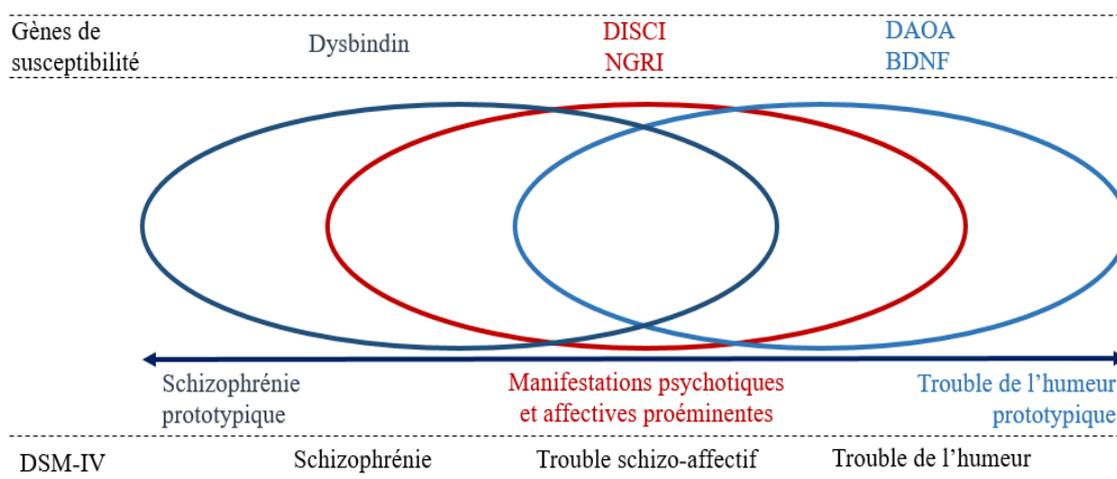


Figure 1. Hypothèse simplifiée de la relation entre gènes de susceptibilité et phénotypes cliniques selon Craddock et Owen (2005).

Le recouvrement observé sur le plan clinique et sur le plan génétique est également observé sur le plan cognitif. En effet, les deux pathologies présentent des patterns cognitifs

similaires, bien que les déficits cognitifs des patients schizophrènes semblent plus marqués que ceux observés chez les patients bipolaires (Lewandowski, Cohen & Öngur, 2011). Les sphères cognitives altérées dans les deux pathologies concernent les capacités attentionnelles, la vitesse de traitement, la mémoire verbale, la mémoire de travail et la cognition sociale (Bora, Eryavuz, Kayahan, Sungu, & Veznedaroglu, 2006 ; Lee et al., 2013).

Des similitudes en neuro-imagerie entre les deux pathologies ont également été observées. Les élargissements ventriculaires, objectivés en schizophrénie, sont également observés dans le trouble bipolaire, avec une moindre sévérité (Arnone et al., 2009).

Le recouvrement symptomatique et cognitif entre les deux pathologies est donc particulièrement intéressant dans le cadre de notre travail. Nous pouvons en effet appréhender l'atteinte de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire en nous référant aux résultats déjà obtenus dans la schizophrénie. Selon le continuum, nous devrions retrouver les mêmes anomalies sémantiques que dans la schizophrénie avec une sévérité moindre.

En résumé, un certain nombre d'arguments émergent de la littérature en faveur d'une approche dimensionnelle du trouble bipolaire et de la schizophrénie (recouvrements symptomatiques, cognitifs, génétiques et neuroanatomiques). Chaque pathologie garde néanmoins ses spécificités sur le plan clinique, génétique ou biologique ce qui ne permet pas de trancher entre approche catégorielle et dimensionnelle. Ces spécificités permettent de considérer l'existence probable de différents sous-types de bipolarité, chaque sous-type pouvant appartenir à différents continuums allant du pôle thymique au pôle psychotique et/ou du normal au pathologique. En d'autres termes, le trouble bipolaire « typique » durant

lequel alternent épisodes maniaques ou hypomaniaques et épisodes dépressifs francs pourraient ne constituer qu'un des nombreux sous-types de bipolarité (voir figure 2).

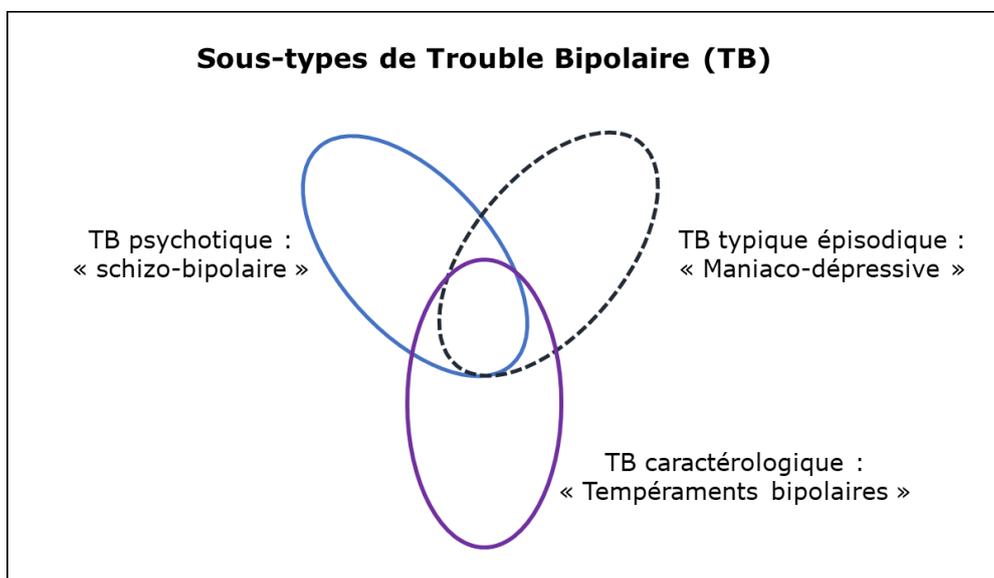


Figure 2. Sous-types de bipolarité selon Hantouche (2014, page 150).

L'existence du recouvrement symptomatique et cognitif entre trouble bipolaire et schizophrénie constitue par ailleurs un argument en faveur d'une nouvelle approche développée récemment basée sur les réseaux de symptômes.

5.3 Approche par réseaux de symptômes

Compte tenu des nombreuses limites adressées aux classifications catégorielles des troubles mentaux, de nouvelles approches ont tenté de conceptualiser ces troubles. Parmi ces approches, la théorie des réseaux de symptômes s'est particulièrement développée durant cette dernière décennie.

Considérant les nombreuses limites des approches catégorielles, Kendler, Zachar et Craver (2011) ont suggéré une approche selon laquelle les problèmes psychopathologiques sont définis par des réseaux complexes de mécanismes causaux qui se renforcent mutuellement. Les mécanismes causaux correspondent à différents niveaux (biologique, psychologique, environnemental, socio-culturel) et les symptômes peuvent entrer en interaction et se renforcer les uns les autres (Van der Linden, 2016). Selon cette conception, les relations entre symptômes et mécanismes sont probabilistes : des mécanismes peuvent changer la probabilité qu'un symptôme (ou un ensemble de symptômes) apparaisse.

Bien que le modèle proposé par Kendler et al. (2011) permette de conduire à de nouvelles propositions de classification des troubles, il sera sans doute impossible de réaliser un appariement simple et unique entre mécanismes et diagnostics compte tenu du nombre important de mécanismes différents, de leurs chevauchements et de leurs interactions.

Un autre modèle, proposé par Borsboom et Cramer (2013) considère les troubles psychopathologiques comme des patterns d'interaction dynamiques entre symptômes. Chez une personne, des symptômes peuvent être activés ou non. Si un symptôme A est activé, il influencera causalement d'autres symptômes en augmentant la probabilité d'apparition du symptôme B qui est relié au symptôme A. Les auteurs proposent la chaîne suivante comme exemple : événement négatif → humeur négative → sentiment de culpabilité → insomnie → fatigue → problèmes de concentration. Ces réseaux de symptômes sont dits « transdiagnostiques » car ils peuvent être retrouvés dans différents troubles. L'insomnie est présente dans la dépression majeure et dans l'anxiété généralisée. Par ailleurs l'insomnie peut à son tour influencer l'humeur dépressive (symptôme de la dépression) ou de l'irritabilité (symptôme de l'anxiété généralisée). Selon Borsboom et

Cramer (2013), l'insomnie établit un pont entre les deux troubles (dépression et anxiété généralisée). Ce type d'approche permet de rendre compte des différences individuelles dans l'expression symptomatique. En effet, en fonction des forces d'association entre les différents symptômes, les réseaux de deux personnes peuvent réagir différemment à un même événement (dépression / anxiété généralisée). Une comorbidité entre les deux troubles est également très probable compte tenu du nombre de « symptômes ponts » entre les deux troubles.

Cette approche semble intéressante compte tenu de l'hétérogénéité clinique du trouble bipolaire. Les premiers travaux sur une approche en réseau des symptômes en fonction de différents profils de trouble bipolaire révèlent par ailleurs des réseaux d'association qui diffèrent en fonction de chaque profil considéré (Koenders, de Kleijin, Giltay, Elzinga, Spinhoven & Spijker, 2015). Le développement de ce type d'approche en réseaux pourraient dès lors permettre de mieux comprendre le recouvrement symptomatique et cognitif entre trouble bipolaire et schizophrénie en phase maniaque ou trouble bipolaire et dépression en phase dépressive. Par ailleurs, les forces d'association entre les différents symptômes pourraient expliquer les formes atténuées des troubles. En effet, les personnes manifestant une personnalité hypomaniaque ou des tempéraments affectifs pourrait refléter une faible activation de symptômes interconnectés appartenant au réseau de symptômes du trouble bipolaire.

Résumé du chapitre 1

Le trouble bipolaire est une pathologie complexe qui se décline en différents sous-types en fonction de l'intensité thymique des épisodes.

Les périodes intercritiques ne sont pas asymptomatiques : une symptomatologie résiduelle peut persister.

Le trouble bipolaire est rarement dépourvu de comorbidités psychiatriques. Celles-ci augmentent la sévérité de la symptomatologie bipolaire.

Le trouble bipolaire se caractérise également par une atteinte des fonctions cognitives qui varie selon l'état thymique dans lequel l'évaluation s'est déroulée.

Parmi les fonctions cognitives altérées, les perturbations du langage et du cours de la pensée constituent un champ de recherche à développer afin d'éclaircir la nature des dysfonctionnements.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement de la mémoire sémantique a par ailleurs été avancée pour expliquer ces perturbations du langage et de la pensée.

Compte tenu du continuum allant du normal au pathologique il semble pertinent d'investiguer le fonctionnement cognitif dans les formes atténuées du trouble bipolaire et notamment, le fonctionnement de la mémoire sémantique.

Le continuum psychotique suggère quant à lui un recouvrement dans l'atteinte des fonctions cognitives dans le trouble bipolaire et dans la schizophrénie. Ce continuum permet d'appréhender l'atteinte de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire en se référant aux résultats déjà disponibles auprès des patients schizophrènes.

Chapitre 2 : La mémoire sémantique

La mémoire humaine est classiquement définie comme la fonction permettant d'encoder, de stocker et de récupérer les informations. Les informations apprises tout au long de la vie d'une personne sont intégrées et organisées dans un réseau de connaissances spécifique à chaque individu appelé « *mémoire sémantique* ». Les propositions de modèle de la mémoire sémantique tentent d'élaborer des représentations cohérentes de l'organisation de ces connaissances. Ces conceptions sont souvent représentées comme un vaste réseau dans lequel des concepts et leurs attributs sont interconnectés.

L'origine et les conceptions théoriques de la mémoire sémantique sont abordées dans les deux premières parties de ce chapitre. Nous précisons que, compte tenu du très grand nombre de conceptions théoriques visant à représenter l'architecture de la mémoire sémantique, nous avons choisi de présenter uniquement les modèles permettant de justifier les choix expérimentaux de nos recherches. Après la présentation de ces modèles, nous poursuivrons avec une troisième partie dédiée à l'amorçage sémantique, technique permettant d'évaluer différents processus au sein de la mémoire sémantique.

1. Les origines de la mémoire sémantique

Bien que la notion de mémoire soit généralement utilisée au singulier, l'existence de différents systèmes mnésiques fait aujourd'hui consensus. Les travaux de Tulving (1972, 1983, 1985) ont marqué un tournant dans la conceptualisation des systèmes de mémoire. Il

distingue 5 types de mémoire fondamentaux qui constituent la base des conceptions actuelles de la mémoire humaine :

- *La mémoire épisodique* : désigne la mémoire des faits uniques définis dans un contexte temporel et spatial.
- *La mémoire sémantique* : renvoie aux connaissances générales sur le monde ;
- *La mémoire procédurale* : désigne l'apprentissage et le stockage des compétences (habiletés motrices, savoir-faire) ;
- *Le système de représentations perceptives* : définie comme la mémoire du percept avant l'identification des stimuli ;
- *La mémoire de travail* : traite et maintient temporairement des informations nécessaires à la réalisation d'activités telles que la compréhension, l'apprentissage ou le raisonnement.

Parmi ces cinq systèmes mnésiques, la mémoire sémantique désigne les connaissances acquises à long terme, stockées sous la forme de concepts permettant de comprendre le langage et le monde qui nous entoure (Laisney, 2011). Ces connaissances concernent aussi bien les caractéristiques des objets (formes, couleurs, textures, contextes d'utilisation, etc.) que les actions, leurs conséquences, les connaissances à propos des personnes qui nous entourent (ou les personnes célèbres), les connaissances apprises à l'école ou les connaissances sociales. L'énumération de ces connaissances acquises ne peut être exhaustive tant ce système est vaste et riche pour chaque individu.

Différents processus opèrent en mémoire sémantique permettant de stocker, d'organiser et de récupérer les connaissances au sein de ce système. Différentes conceptions théoriques ont été proposées dans la littérature tentant de représenter ces

mécanismes. Parmi ces conceptions, celles organisées en réseau de connaissances représentent, à ce jour, la position dominante.

2. Les conceptions théoriques et l'évaluation de la mémoire sémantique

Les tentatives de représentation de l'architecture de nos connaissances en mémoire sémantique se sont multipliées ces dernières décennies. Différents types de modèles ont été proposés (en réseau, componentiels, etc.). Nous choisissons de présenter uniquement les modèles pertinents en rapport avec les choix méthodologiques de nos contributions expérimentales. Nous ciblons donc cette partie sur les modèles en réseau pouvant expliquer les effets d'amorçage sémantique. Nous évoquons ensuite les paradigmes d'amorçage sémantique basés sur ces modèles permettant d'évaluer des processus précis en mémoire sémantique.

2.1 Théories des réseaux sémantiques

Les théories des réseaux sémantiques reposent sur l'existence de nœuds sémantiques, représentant des concepts, reliés entre eux dans un vaste réseau de connaissances. La diffusion d'un nœud à l'autre est automatique ; c'est ce qui est appelé « *la propagation de l'activation* » par Collins et Loftus (1975), pionniers des théories en réseau de la mémoire sémantique.

En se basant sur les travaux initiaux de Collins et Quillian (1969), Collins et Loftus (1975) ont proposé un modèle dans lequel les nœuds (ou concepts représentés par des mots) sont présentés dans des cercles (ex : « chien », « air »). Chaque cercle est relié par une ou plusieurs connexion-s représentée-s par des droites qui précisent la nature des relations

entre les concepts (ex : « est un », « a », « peut »). Ces droites sont de longueurs variables et leur taille est fonction du degré d'association entre les concepts. Plus les concepts sont sémantiquement proches, plus la droite sera courte et inversement (voir figure 3).

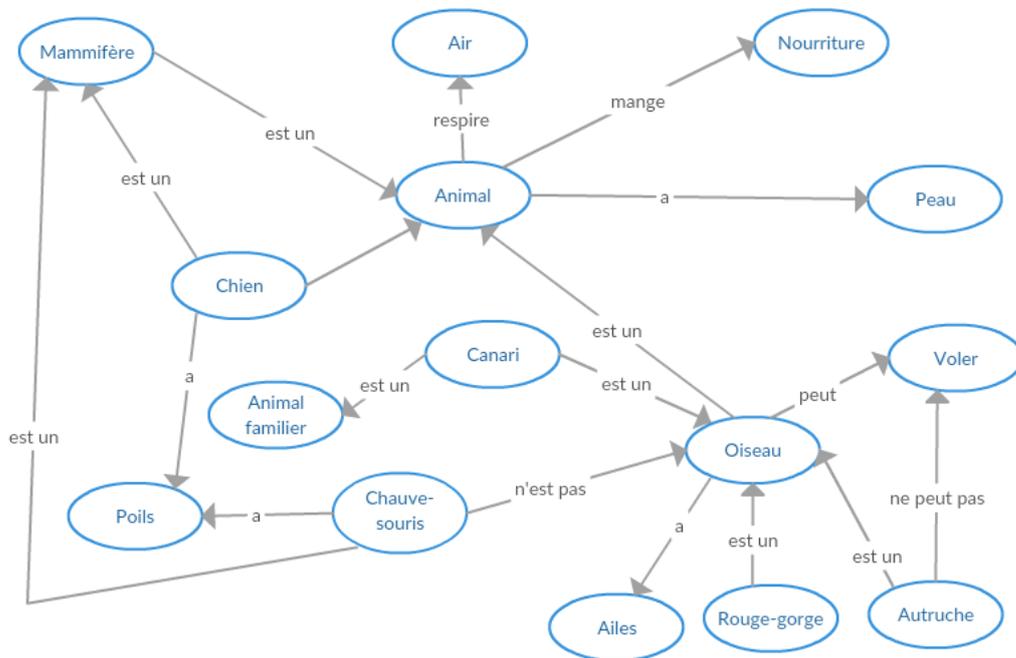


Figure 3. Représentation du modèle en réseau de Collins et Loftus (1975).

L'activation d'un concept est déterminée par le principe de propagation automatique. Ce processus correspond à la diffusion automatique de l'activation qui se répand vers les connexions d'un concept lorsque celui-ci est activé. Cette activation se diffuse dans le réseau de manière automatique et progressive vers les concepts les plus proches, puis vers ceux qui sont les plus éloignés. La propagation de l'activation dépend du nombre de nœuds intermédiaires entre les deux concepts (c'est la notion de distance associative : plus les concepts sont proches, plus l'activation est rapide) et du recouvrement des traits

sémantiques partagés entre les deux concepts (plus il y a de traits en commun, plus l'activation est rapide).

Les paradigmes les plus classiquement utilisés pour évaluer la propagation de l'activation sont ceux qui reposent sur l'amorçage sémantique.

2.2 Evaluation des processus en mémoire sémantique : techniques d'amorçage sémantique

Dans la plupart des expériences dites « *d'amorçage sémantique* », des paires de mots sont présentées sur un écran d'ordinateur. Le premier mot présenté est l'amorce. Généralement, aucun traitement explicite n'est demandé sur ce premier mot. Après un laps de temps variable, un deuxième mot est présenté : la cible. Cette cible peut être un mot ou une chaîne de lettres (non-mot ou pseudo-mot). Si la cible est un mot, celle-ci peut être sémantiquement reliée à l'amorce (condition liée) ou peut être non reliée sémantiquement (condition non-liée). Le traitement est généralement réalisé sur ce mot cible. Le plus souvent, le participant doit décider le plus précisément et le plus rapidement possible si le mot cible est un mot de la langue française ou non (tâche de décision lexicale). L'effet d'amorçage est mis en évidence si le temps de réponse pour la condition liée est plus court que pour la condition non liée (effet facilitateur).

Bien que le modèle de Collins et Loftus (1975) permette d'interpréter les effets facilitateurs en amorçage sémantique, ce modèle ne permet pas à lui seul d'expliquer l'ensemble des processus impliqués dans ces effets d'amorçage.

En se basant sur les travaux de Posner et Snyder (1974), qui distinguaient processus contrôlés et processus automatiques pour expliquer les effets d'amorçage sémantique,

Neely, Keefe et Ross (1989) ont proposé un modèle basé sur trois processus : 1. le processus de propagation automatique de l'activation sémantique 2. le processus contrôlé de génération d'attentes et 3. le processus d'appariement sémantique. Le processus de propagation automatique de l'activation prédit que l'activation d'un concept va automatiquement activer les concepts qui lui sont reliés (c'est la propagation de l'activation décrite par Collins & Loftus, 1975). Le processus de génération d'attentes est, comme le processus de propagation automatique de l'activation sémantique, un processus pré-lexical. Plus précisément, après la présentation d'une amorce, le participant va générer une liste de mots qui pourraient lui succéder (Neely, 1977). Si le mot-cible fait partie de la liste générée, la réponse sera plus rapide que s'il n'en fait pas partie (Shelton & Martin, 1992). Enfin, le processus d'appariement sémantique correspond à un processus post-lexical (Neely et al., 1989). Le participant va déterminer de manière rétrospective s'il existe ou non un lien sémantique entre l'amorce et la cible, après avoir vu la cible (De Groot, 1983 ; Neely, 1977). S'il identifie une relation entre l'amorce et la cible, le participant en déduira que la cible est bien un mot de la langue française et répondra alors plus rapidement que s'il n'existe pas de relation entre les mots.

En faisant varier différents paramètres d'un paradigme d'amorçage sémantique, il est possible de cibler l'intervention d'un ou de plusieurs de ces processus sémantiques précédemment décrits. La durée de l'intervalle de temps entre le début de la présentation de l'amorce et le début de l'apparition de la cible (appelée Stimulus Onset Asynchrony, SOA) et la proportion de paires de mots reliées dans la tâche peuvent influencer les processus impliqués en mémoire sémantique. Un SOA court (inférieur à 400 ms) associé à une faible proportion de mots reliés (inférieur à 25%) favoriserait l'intervention de processus automatiques de propagation de l'activation sémantique alors qu'un SOA long

associé à une proportion élevée de paires de mots reliés impliquerait la mise en place de mécanisme de génération d'attentes (de Groot, 1984).

La longueur du SOA nécessaire pour l'intervention de processus automatiques est cependant discutée dans la littérature. En effet, pour certains chercheurs, même un SOA très court (< 250 ms) peut impliquer l'intervention de processus stratégiques (Cañas, 1990). Pour être certain de solliciter uniquement les processus de propagation automatique de l'activation, certains auteurs ont proposé d'utiliser un SOA nul (l'amorce et la cible sont présentés en même temps) lors d'un paradigme d'amorçage par médiateur. Ce type d'amorçage repose sur la présentation d'une amorce et d'une cible reliées sémantiquement par un 3^e mot qui joue le rôle de médiateur (Chwilla & Kolk, 2002). Nous présentons les détails de ce type de paradigme dans la section suivante.

Le mécanisme stratégique d'appariement sémantique peut quant à lui être mis en évidence en utilisant des paradigmes sollicitant la compétition lexicale de stimuli homonymes. Ce sont alors les processus d'inhibition sémantique qui interviennent (voir section 2.4 de ce chapitre).

2.3 Amorçage par médiateur

L'amorçage sémantique par médiateur repose sur l'utilisation d'amorces et de cibles reliées indirectement par l'intermédiaire d'un autre mot. Par exemple, les mots « *lion* » et « *rayure* » sont liés sémantiquement par l'intermédiaire du mot « *tigre* » qui joue le rôle de médiateur. Ce paradigme se base sur la notion de distance associative développée par McNamara (1992). Les mots « *tigre* » et « *rayure* » sont directement associés et ont une

distance associative d'une étape alors que « lion » et « rayures » sont indirectement associés et ont une distance de deux étapes (voir figure 4).

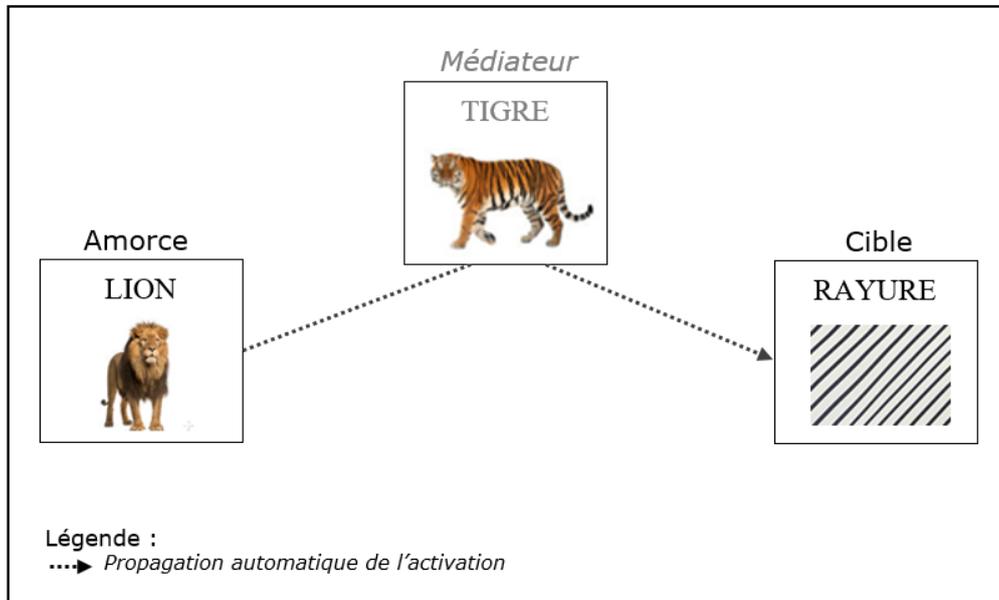


Figure 4. Représentation simplifiée de la propagation automatique de l'activation avec la présence d'un médiateur.

Afin de garantir une évaluation pure des mécanismes automatiques de propagation de l'activation sémantique, le paradigme d'amorçage par médiateur doit respecter un certain nombre de recommandations. En effet, pour favoriser les processus automatiques, il est nécessaire d'utiliser un SOA court. Certaines recherches utilisent par ailleurs un SOA nul en demandant aux participants de réaliser une tâche de double décision lexicale : l'amorce et la cible sont présentées en même temps et le participant doit décider si les deux mots sont des mots de la langue du participant (Chwilla & Kolk, 2002 ; Stefaniak, Meulemans, & Willems, 2010). De plus, ces paradigmes doivent être composés de paires reliées par médiateurs uniquement, c'est-à-dire, qu'il ne doit pas y avoir d'amorçage direct

dans la même tâche, au risque d'impliquer des processus contrôlés de vérification (McNamara & Altarriba, 1988).

2.4 Inhibition sémantique en amorçage

Différents travaux ont montré que l'utilisation de mots homonymes en amorce, suivis de mots cibles reliés au sens dominant ou au sens subordonné entraîne un effet d'amorçage plus fort lorsque la cible est reliée au sens dominant que lorsqu'elle est reliée au sens subordonné de l'amorce (Simpson & Burgess, 1985). Le sens dominant correspond à la signification rapportée la plus spontanément lors de la présentation d'un homonyme dit « *polarisé* » (qui a un sens qui prédomine sur l'autre). Ces résultats suggèrent qu'en l'absence d'informations contextuelles (présentation de mots isolés sans contexte phrastique), seul le sens dominant est immédiatement disponible. Durant ce type de paradigme, le SOA utilisé est de 500 ms. En effet, selon Simpson (1981) cet intervalle permet d'activer les différentes acceptions. Ensuite, l'acception subordonnée sera inhibée au profit de l'acception dominante. Ces propositions de conceptualisation vont dans le sens des modèles de Neely (1977) et West et Stanovich (1982) : la propagation automatique de l'activation sémantique est suivie par l'intervention de processus attentionnels qui traitent la relation sémantique entre l'amorce et la cible (appariement sémantique). Pour les amorces homonymes, la propagation automatique de l'activation rend disponible les différentes acceptions puis, dans un second temps, les processus attentionnels se focalisent préférentiellement sur l'acception dominante puisqu'elle a une probabilité plus grande d'apparaître alors que l'acception subordonnée est inhibée (voir figure 5). L'acception dominante est donc celle qui est préférentiellement activée lorsque les homonymes sont

polarisés. Pour que l'acception subordonnée s'active, l'acception dominante doit à son tour être inhibée.

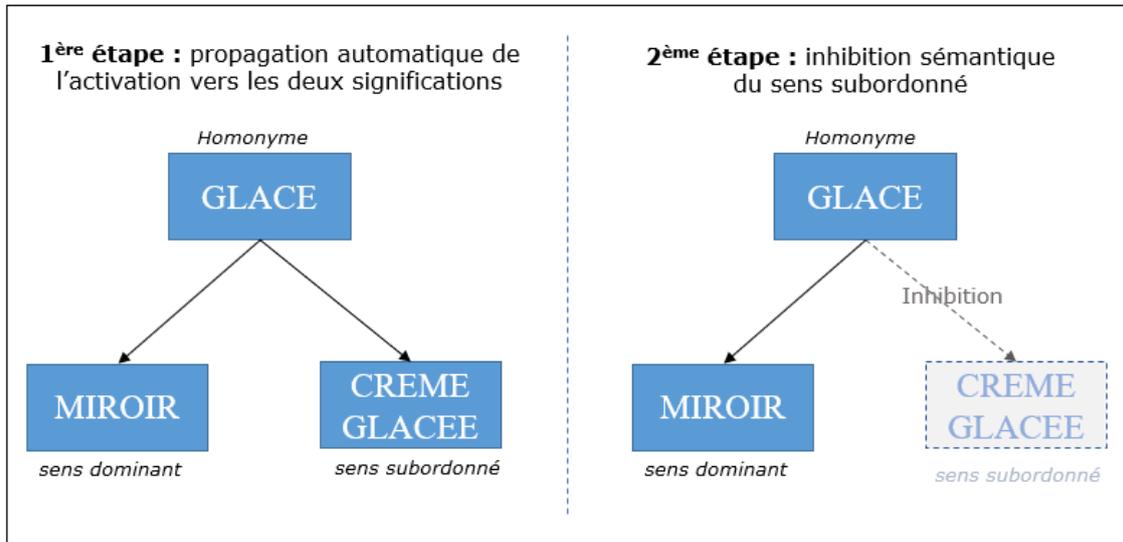


Figure 5. Représentation des processus de compétition lexicale lors de la présentation d'un mot homonyme isolé polarisé.

L'utilisation d'un paradigme d'amorçage implémenté dans une tâche de décision lexicale utilisant des amorces homonymes peut dès lors permettre de calculer l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique. Cet effet est obtenu lorsque le temps de réponse pour la tâche de décision lexicale est plus long lorsque les mots cibles reliés à l'amorce homonyme sont reliés au sens subordonné en comparaison au temps de réponse pour les cibles reliés au sens dominant de l'amorce homonyme. L'allongement du temps de réponse pour les paires reliés au sens subordonné reflèterait le temps nécessaire pour inhiber le sens dominant au profit du sens subordonné qui n'était pas préférentiellement activé (Copland, de Zubicaray, McMahon, & Eastburn, 2007) (voir figure 6).

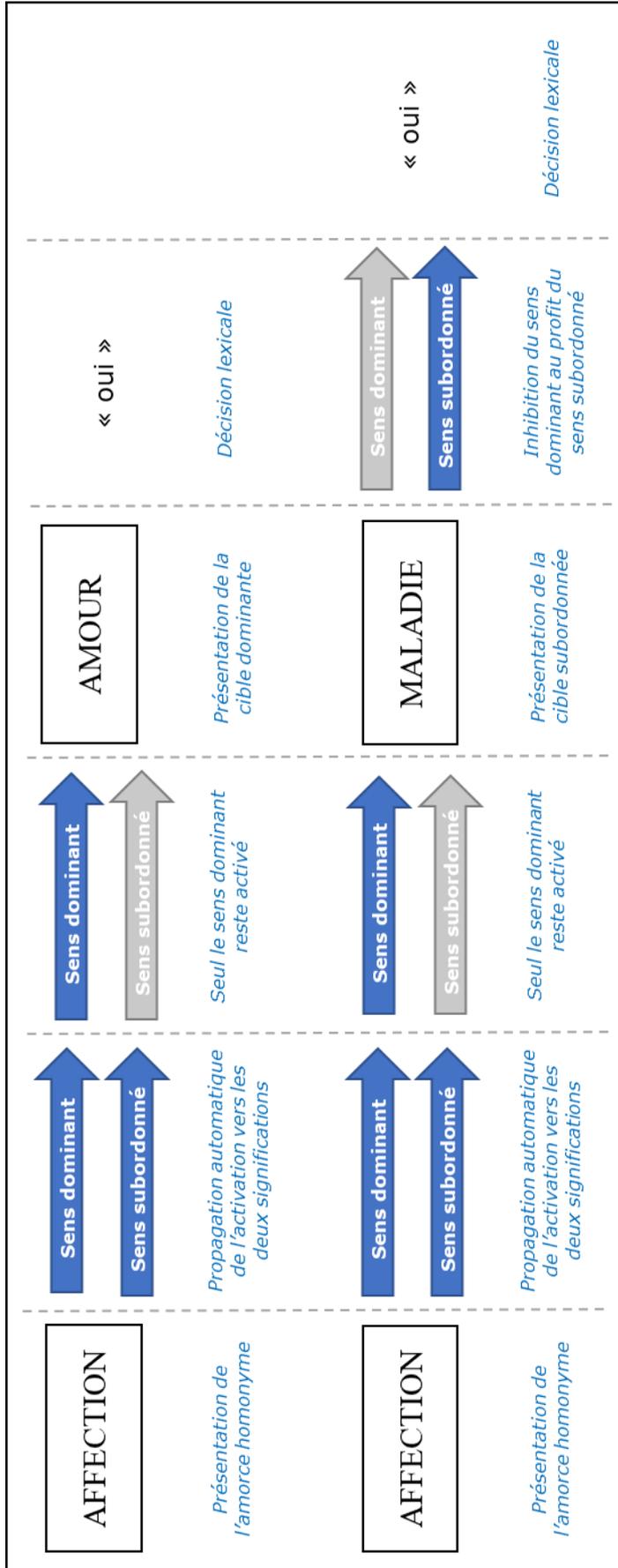


Figure 6. Représentation des processus impliqués durant l'amorçage sémantique avec homonymes.

Résumé du chapitre 2

La mémoire sémantique désigne l'ensemble des connaissances générales que nous possédons sur nous-mêmes et sur le monde qui nous entoure.

Parmi les nombreuses conceptions théoriques de la mémoire sémantique, celles organisées sous forme de réseau représentent la position dominante depuis des décennies.

Dans les modèles en réseau, les connaissances sont stockées sous la forme de concepts interconnectés.

L'activation des concepts repose sur le processus de propagation automatique de l'activation : l'activation va se diffuser vers les concepts sémantiquement proches.

Une des possibilités pour évaluer la propagation automatique de l'activation est l'utilisation de techniques d'amorçage sémantique.

L'amorçage sémantique consiste généralement en la présentation d'un mot amorce et d'un mot cible pouvant être reliés sémantiquement ou non. L'effet d'amorçage est obtenu si le temps de réponse pour une tâche de décision lexicale sur la cible est plus rapide pour les mots reliés sémantiquement (car plus proches dans le réseau des connaissances).

En fonction des paramètres utilisés, l'amorçage sémantique peut évaluer spécifiquement certains processus en mémoire sémantique.

L'amorçage par médiateur est une des techniques les plus valides pour l'évaluation de la propagation automatique de l'activation.

L'utilisation d'homonymes en amorçage permet d'évaluer l'inhibition sémantique en s'appuyant sur les phénomènes de résolution d'ambiguïté sémantique.

Chapitre 3 : La mémoire sémantique dans le trouble bipolaire

Nous avons vu dans les deux premiers chapitres que le trouble bipolaire est une pathologie complexe pouvant se manifester de manière claire et identifiée (épisodes maniaques, hypomaniaques, dépressifs) ou de façon atténuée (personnalité hypomaniaque, tempéraments affectifs). Alors que le profil cognitif se précise compte tenu de l'intérêt grandissant pour la cognition dans le trouble bipolaire, la mémoire sémantique demeure bien moins explorée à ce jour. Pourtant, les premières investigations sur le sujet suggèrent l'existence d'anomalies pour certains processus en mémoire sémantique. En toute logique, ces premières études se sont focalisées sur le trouble bipolaire de type 1 ou de type 2 pour s'assurer que la population clinique était concernée par les perturbations de la mémoire sémantique. Plus récemment, des recherches se développent autour des perturbations de la mémoire sémantique dans les formes atténuées du trouble bipolaire.

Dans la première partie de ce chapitre nous présentons la revue de la littérature portant sur les troubles de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire. Nous poursuivons avec une deuxième partie présentent les récents résultats issus de l'étude de la mémoire sémantique auprès de la population vulnérable au trouble bipolaire.

3. Les troubles de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire

Comme déjà évoqué dans le chapitre 1, plusieurs méta-analyses s'accordent sur l'existence de déficits pour différentes sphères cognitives dans le trouble bipolaire : l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives (Kurtz & Gerraty, 2010 ; Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011 ; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). D'autres études montrent que les compétences verbales sont également altérées (Rossell et al., 2013 ; Sung, Gordon, Vannorsdall, Ledoux, & Schretlen, 2013). Une des hypothèses avancées dans la littérature pour expliquer l'atteinte des capacités verbales dans le trouble bipolaire est l'atteinte de la mémoire sémantique, associée aux troubles formels de la pensée.

L'altération des processus sémantiques dans le trouble bipolaire a été mis en évidence récemment par plusieurs recherches comportementales et neurophysiologiques utilisant des méthodologies variées (Andreou et al., 2013 ; Cermolacce et al., 2014 ; Jamadar et al., 2013 ; Ryu et al., 2012). Nous proposons une revue de la littérature présentant les résultats disponibles à ce jour, et justifiant la nécessité de recherches complémentaires pour comprendre la nature des perturbations sémantiques.

**Article : Les troubles de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire :
une revue de la littérature**

Article accepté (2018) - Revue de Neuropsychologie

La mémoire sémantique dans le trouble bipolaire : une revue de la littérature

Semantic Memory in Bipolar Disorders: A review

Labalestra Mélanie, Stefaniak Nicolas, Lefebvre Laurent, Besche-Richard Chrystel

Résumé

L'existence de similitudes symptomatiques entre la schizophrénie et les épisodes maniaques du trouble bipolaire a mené certains auteurs à émettre l'hypothèse d'une altération de certaines fonctions cognitives dans la schizophrénie qui pourraient également l'être dans le trouble bipolaire. C'est notamment le cas pour la mémoire sémantique. L'origine des dysfonctionnements sémantiques est différente entre les deux troubles. Alors qu'ils sont associés aux troubles formels de la pensée dans la schizophrénie, cela ne semble pas être le cas dans le trouble bipolaire. Par ailleurs, alors que les processus sémantiques altérés sont clairement identifiés dans la schizophrénie, des résultats contradictoires et peu comparables sont obtenus chez les patients bipolaires. Les études semblent néanmoins se diriger vers une atteinte probable des processus d'activation/inhibition sémantique durant les phases maniaques qui pourrait persister durant les périodes de rémission.

Abstract

Symptomatic and cognitive similarities between manic states in bipolar disorder and schizophrenia have led some authors to explore the functioning of semantic memory in bipolar disorder in order to assess whether the semantic memory alterations observed in schizophrenia are found in bipolar disorder. While the dysfunctions of semantic processes are associated with formal thought disorders in schizophrenia, it appears that it is not the case in bipolarity. Moreover, while altered semantic processes are clearly identified in schizophrenia, the results in bipolar disorder are less clear. The discrepancies between studies could be due to the heterogeneity concerning the methodologies used (i.e., verbal fluency tasks, priming paradigms) or concerning clinical characteristics (i.e., types of bipolar disorder, thymic states). The studies suggest a probable impairment of semantic activation / inhibition processes during the manic phases that could persist during periods of remission. During depressive state, there is no evidence of impairment of semantic memory functioning. Furthermore, dysfunctions in semantic memory could also be due to some more general processes dysfunctions such as inhibition and / or emotional processing. Future studies on semantic memory in bipolar disorder should take into account the complexity of clinical variabilities and use more specific tools to more accurately identify impaired processes. These refinements could lead to the development of remediation programs that target bipolar particularities and improve the functioning and the quality of life of bipolar patients.

Mots clés : mémoire sémantique, trouble bipolaire, amorçage sémantique, fluences verbales.

Keywords: semantic memory, bipolar disorder, semantic priming, verbal fluency.

Introduction

L'exploration des particularités cliniques du fonctionnement cognitif dans le trouble bipolaire (TB) constitue un champ de recherche à part entière. L'objectif des études est de comprendre la manière dont certains dysfonctionnements se manifestent dans l'expression clinique des troubles. La littérature sur le fonctionnement cognitif dans le TB permet de dégager que 1) les fonctions cognitives altérées dans le TB sont les mêmes que celles observées dans la schizophrénie – il existe donc une similitude qualitative – 2) L'atteinte des fonctions cognitives est plus sévère chez les patients schizophrènes comparés aux patients bipolaires – il existe donc une différence quantitative – [1]. Ainsi, les similitudes cliniques et cognitives entre TB et schizophrénie suggèrent l'existence d'un continuum entre ces deux troubles [2]. Bien que le profil cognitif dans le TB et la schizophrénie aient été largement explorés, certains domaines, comme la mémoire sémantique, l'ont moins été dans le TB. Pourtant, des altérations de ce système sont connues dans la schizophrénie [3]. En effet, elles sont liées aux troubles formels de la pensée [4], symptômes pouvant être également présents au cours des phases maniaques dans le TB [5]. Pour cette raison, il semble donc probable que la mémoire sémantique soit altérée en phase maniaque dans le TB.

Nous commencerons par développer les arguments en faveur du continuum clinique entre TB et schizophrénie, notamment les caractéristiques cliniques communes, qui étayent l'idée d'une atteinte de la mémoire sémantique (dans son fonctionnement ou dans sa structure). Nous nous intéressons, dans la première section, au TB de type 1 puisqu'il se caractérise par la survenue d'au moins un épisode maniaque contrairement aux autres sous-types de TB. Nous présenterons ensuite les études explorant la mémoire sémantique dans le TB de façon plus générale en précisant les sous-types étudiés dans chacune de ces études.

1. Schizophrénie et TB de type 1 : hypothèse d'un continuum clinique et cognitif

En termes de similitudes cliniques, Schürhoff [6] rappelle que 40 à 70% des patients schizophrènes présentent des symptômes thymiques et que 50% des patients bipolaires présentent des symptômes psychotiques, principalement lors d'épisodes maniaques. Ces similitudes symptomatiques, les troubles formels de la pensée observés dans la schizophrénie sont aussi présents durant les épisodes maniaques.

Au-delà des similitudes cliniques, il existe des similitudes cognitives entre les patients schizophrènes et bipolaires. Dans ces deux populations, des dysfonctionnements sont observés pour la mémoire verbale, la mémoire de travail, l'attention, mais aussi certaines composantes de la cognition sociale [7, 8]. En revanche, les études portant sur la mémoire sémantique révèle des divergences entre les deux troubles. Alors qu'il existe un consensus concernant l'atteinte de la mémoire sémantique dans la schizophrénie, les études explorant la mémoire sémantique dans le TB mènent à des résultats contradictoires. Notre objectif est de faire une synthèse de la littérature pour qui rend compte de l'hétérogénéité de ces résultats dans le TB et de s'interroger sur l'existence possible d'une association entre perturbations de la mémoire sémantique et troubles formels de la pensée, comme dans la schizophrénie.

2. Troubles formels de la pensée : expression clinique des troubles de la mémoire sémantique

Plusieurs hypothèses ont été avancées dans la littérature pour tenter de comprendre les perturbations de la mémoire sémantique dans la schizophrénie. Le résultat le plus

retrouvé à ce jour est l'association entre les perturbations de la mémoire sémantique et les troubles formels de la pensée. Ces troubles formels de la pensée seraient la conséquence de déficits de l'activation ou de l'inhibition des associations en mémoire sémantique [9,10]. Pour d'autres auteurs, les troubles formels de la pensée résulteraient de difficultés pour intégrer des informations contextuelles en mémoire sémantique en raison d'un dysfonctionnement des processus contrôlés d'appariement sémantique [11]. L'organisation de la mémoire sémantique pourrait également être différente de celle d'individus sains [12].

Pour rendre compte des résultats en fonction des différents processus évalués en mémoire sémantique dans la schizophrénie, un modèle intégratif basé sur le modèle attentionnel de Posner et Snyder [13] a été proposé par Callaway et Naghdi [14]. Selon leur modèle, il existerait une dissociation entre les processus automatiques (diffusion automatique de l'activation) et les processus contrôlés (appariement sémantique). Les processus automatiques seraient préservés chez les patients schizophrènes alors que les processus contrôlés seraient déficitaires [14].

Au regard du lien entre perturbations de la mémoire sémantique et les troubles formels de la pensée dans la schizophrénie et du continuum clinique entre schizophrénie et TB, il apparaît pertinent d'analyser les études ayant exploré la mémoire sémantique dans le TB. Notre revue critique considérera les études qui ont tenu compte des différents éléments du continuum psychotique (symptômes positifs, troubles formels de la pensée). Cela implique de distinguer les différents sous-types de TB et leurs différentes phases (maniaque, dépressive, rémission).

3. Exploration de la mémoire sémantique dans le TB

Les premières recherches qui ont suggéré une atteinte de la mémoire sémantique dans le TB se sont appuyées sur le test des fluences verbales qui se divise en deux sous-épreuves : les fluences verbales sémantiques et les fluences verbales phonémiques. Ce test est généralement utilisé pour évaluer les capacités de flexibilité spontanée [15]. Il peut également nous renseigner sur l'intégrité du stock lexico-sémantique ainsi que sur des processus fonctionnels en mémoire sémantique [16]. Plus précisément, les processus de regroupement correspondent à la production de mots appartenant à des sous-catégories sémantiques ou phonémiques (ex : la sous-catégorie des animaux domestiques pour les fluences sémantiques ou la sous-catégorie des mots qui commencent par le son « pa » pour les fluences phonémiques). Ces processus de regroupement impliqueraient la préservation du stock des connaissances sémantiques et du lexique phonologique [17]. La capacité de passer d'un regroupement à un autre impliquerait davantage les processus exécutifs, notamment la mise en place de stratégies de recherche en mémoire sémantique ainsi que la flexibilité spontanée [17].

La méta-analyse de Raucher-Chéné, Achim, Kaladjian et Besche-Richard [18] révèle un fonctionnement moins efficient pour les deux types de fluences dans le TB en comparaison aux groupes de participants sains (taille d'effet $d = .61$). Pour affiner l'analyse et apporter des précisions quant à l'organisation de la mémoire sémantique, Sung, Gordon, Vannorsdall, Ledoux et Schretlen, [19] ont réalisé une analyse qualitative des réponses fournies au test des fluences. Ils ont montré que les catégorisations utilisées par les patients bipolaires étaient moins cohérentes que celles utilisées par les participants sains appariés (âge, genre, niveau socioculturel et QI prémorbide). Selon ces auteurs, ces stratégies non optimales résulteraient d'une atteinte fonctionnelle de la mémoire sémantique pouvant

prendre différentes formes : 1) une atteinte des processus d'activation/inhibition, 2) une propagation de l'activation qui serait insuffisante ou 3) une atteinte des capacités à contrôler ces différentes fonctions.

Ainsi, à ce premier niveau de l'analyse, les fluences verbales suggèrent l'existence d'une atteinte de la mémoire sémantique dans le TB [18,19]. Néanmoins, considérer tous les patients bipolaires comme un même groupe, sans considérer les différents sous-types de la maladie, la période ou les caractéristiques de celles-ci, ne permet pas de déterminer précisément quels sont les symptômes cliniques pouvant être associés aux dysfonctionnements sémantiques. Nous allons donc aborder, lorsqu'ils sont disponibles, les résultats en fonction des différentes phases du TB.

3.1 Dysfonctionnement de la mémoire sémantique durant l'épisode maniaque

La comparaison des performances au test des fluences entre patients en phase maniaque et patients en période d'euthymie révèlent un dysfonctionnement plus marqué chez les patients euthymiques [18]. Ce résultat est surprenant. En effet, au regard du recouvrement symptomatique entre TB et schizophrénie et de la présence d'une difficulté de production dans les tâches de fluences chez les patients schizophrènes, nous nous attendions à des résultats similaires chez les patients en phase maniaque [20]. Cependant, pour les fluences sémantiques, les patients bipolaires en phase maniaque parviennent à produire significativement plus de mots que ceux en phase d'euthymie. L'atteinte plus marquée des fluences sémantiques par rapport aux fluences phonémiques est régulièrement observée dans certaines populations comme les patients atteints de pathologies

neurodégénératives et est interprétée comme le résultat d'une atteinte du stock des connaissances sémantiques [21]. Ici, la différence en termes de production entre l'état maniaque et la période d'euthymie peut s'expliquer par une suractivation en mémoire sémantique durant l'épisode maniaque qui permettrait aux patients de récupérer davantage de mots qu'en période d'euthymie [18].

Bien que les résultats quantitatifs en fluences verbales puissent évoquer l'existence de difficultés sémantiques durant la période d'euthymie, l'ajout d'une analyse qualitative pourrait permettre d'identifier les processus pouvant être altérés. Dans cette optique, Chang, Choi, Ha et al. [22] ont comparé les stratégies de réponse utilisées par des patients présentant un TB de type 1 (TB1) ou un TB de type 2 caractérisé par la survenue d'au moins un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif majeur (TB2) en période d'euthymie. Les résultats montrent que les TB1 utilisent des stratégies de regroupement inhabituelles par rapport aux TB2 et au groupe de participants sains appariés. Ces résultats suggèrent que la symptomatologie maniaque passée (TB1) serait associée à une désorganisation de la mémoire sémantique. Les productions désorganisées en fluences verbales étant associées aux troubles formels de la pensée dans la schizophrénie, il est probable que celles observées dans le TB1 soient aussi liées à ces symptômes.

Le test des fluences verbales a permis d'identifier l'existence probable d'une désorganisation de la mémoire sémantique dans le TB1. Néanmoins, cette tâche sollicite aussi bien les fonctions exécutives que la mémoire sémantique. Elle ne permet donc pas d'identifier clairement les processus en mémoire sémantique susceptibles d'être altérés au contraire d'autres méthodologies plus adaptées pour explorer la mémoire sémantique. C'est le cas du paradigme d'amorçage sémantique qui a été utilisé dans différentes études explorant le fonctionnement de la mémoire sémantique dans le TB.

Parmi ces recherches, la première explore le fonctionnement de la mémoire sémantique de patients bipolaires, de patients schizophrènes et de participants sains en combinant mesures comportementales et électrophysiologiques [23]. La tâche consistait à juger la congruence sémantique entre un mot amorce et un mot cible. Les paires pouvaient être congruentes (ex : aujourd'hui – demain) ou incongruentes (ex : aujourd'hui – forme). Pendant la réalisation de la tâche, l'activité cérébrale était mesurée par électroencéphalographie (EEG) de sorte à pouvoir identifier des composantes de potentiels évoqués, en particulier la N400. La N400 refléterait l'effort nécessaire pour intégrer un mot (cible) à son contexte sémantique (amorce) [24]. Habituellement, l'effet N400 est plus élevé pour des paires non congruentes que pour des paires congruentes. En effet, plus la représentation sémantique du mot cible est pré-activée par la présentation d'un mot amorce relié sémantiquement, moins la quantité d'activation supplémentaire nécessaire au traitement de la cible est importante, ce qui entraîne une réduction de l'amplitude de la N400. Les résultats comportementaux révèlent une absence de différence entre les groupes concernant les capacités de jugement de congruence sémantique dans la schizophrénie et dans le TB. En revanche, les résultats électrophysiologiques révèlent une amplitude de la N400 plus importante pour les paires congruentes dans le TB comparativement au groupe de patients schizophrènes et au groupe de participants sains appariés (âge et genre). Ces résultats suggèrent qu'en phase maniaque, les patients avec un TB traitent les stimuli congruents sémantiquement comme s'ils n'étaient pas liés. En d'autres termes, le contexte (l'amorce) ne semble pas faciliter la récupération du mot cible en mémoire sémantique. Selon ces auteurs, leurs résultats pourraient s'expliquer par une altération des processus de désinhibition et d'impulsivité observés lors des épisodes maniaques et/ou par la diminution des capacités de sélection et de traitements d'informations externes. Les ressources

attentionnelles se focaliseraient sur la cible qui serait traitée comme un stimulus nouveau, indépendamment de l'amorce présentée avant qui ne recevrait plus aucune attention. Selon cette explication, le dysfonctionnement observé pourrait résulter d'une atteinte de la mémoire de travail plutôt que de la mémoire sémantique. Néanmoins, puisque la manière dont le paradigme est construit implique davantage les processus d'appariement sémantique (jugement conscient de la congruence sémantique) plutôt que les processus de propagation automatique de l'activation, et que, au niveau comportemental, l'effet d'amorçage est présent, les capacités attentionnelles devraient être préservées.

Enfin, l'analyse des liens entre troubles formels de la pensée et les différentes mesures réalisées ne révèle pas d'association entre ces symptômes et la mémoire sémantique, que ce soit pour les patients schizophrènes ou le TB. Cependant, cette absence de résultat pourrait s'expliquer par l'échelle de manie de Young qui ne consacre que deux sous scores (« langage » et « troubles de la pensée et contenu ») pour l'évaluation de ces symptômes.

La deuxième étude a utilisé une tâche d'association sémantique en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) auprès de patients schizophrènes, de patients bipolaires présentant des troubles formels de la pensée et des participants sains [25]. La tâche d'association sémantique consiste en la présentation de deux mots sémantiquement reliés qui, ensemble, sont censés évoquer un troisième mot non présenté. La tâche du participant est de décider si les deux mots présentés évoquent un troisième mot ou non. Cette épreuve permet d'évaluer la capacité à rechercher des relations sémantiques entre des paires de mots jusqu'à la convergence vers un troisième mot (processus d'appariement sémantique). Les résultats comportementaux révèlent des difficultés pour les deux groupes de patients, bien qu'elles soient plus marquées chez les patients schizophrènes. Les résultats

électrophysiologiques révèlent quant à eux une réduction de l'activation similaire du lobe pariétal inférieur bilatéral chez les patients schizophrènes et bipolaires. Cette réduction de l'activation refléterait la perte des relations entre les représentations en mémoire sémantique. La réduction de l'activation cérébrale est associée à la sévérité des troubles formels de la pensée uniquement chez les patients schizophrènes, bien que la sévérité de ces troubles formels de la pensée ne diffère pas entre patients schizophrènes et bipolaires.

En résumé, ces deux premières études s'accordent sur l'absence d'association entre troubles formels de la pensée et mémoire sémantique dans le TB. Les dysfonctionnements de la mémoire sémantique dans le TB pourraient donc être d'une nature différente de ceux observés dans la schizophrénie. Cependant, une limite qu'on peut adresser à ces deux études est l'utilisation de protocoles expérimentaux qui s'éloignent de l'utilisation naturelle du langage.

Une étude sur l'exploration de la mémoire sémantique dans un cadre plus écologique a été proposée par Cermolacce, Faugère, Micoulaud-Franchi et al. [26]. La compréhension verbale était évaluée par une écoute passive de phrases se terminant par un mot congruent (ex : « la voiture était conduite par un conducteur") ou non congruent ("Je suis venu pour voir les bateaux sur la porte"). L'objectif de ce protocole était d'explorer les capacités de traitement contextuel en mémoire sémantique. Tout comme dans l'étude de Ryu, An, Ha et al. [18], la mémoire sémantique était également évaluée sur le plan électrophysiologique par la N400. Une attention particulière était également accordée à la composante « Late Positive Component » (LPC) qui est influencée par des traitements cognitifs plus généraux. Les résultats révèlent davantage d'erreurs pour le groupe de patients en période maniaque en comparaison au groupe de participants sains appariés (âge et genre). Cette différence n'est pas retrouvée par les mesures d'amplitude de la N400. En revanche, l'apparition de

la LPC est retardée dans le TB. Selon les auteurs, les différences observées sur le plan comportemental pourraient résulter d'une atteinte de processus cognitifs généraux tels que les processus d'inhibition, et non d'une atteinte spécifique de la mémoire sémantique.

En résumé, au niveau comportemental, les difficultés pour les tâches impliquant la mémoire sémantique ne sont pas systématiquement retrouvées chez les patients bipolaires maniaques. Alors que les capacités d'appariement sémantique semblent préservées dans l'étude de Ryu et al. [23] elles semblent perturbées dans celle de Jamadar, Neil, Pearlson et al. [25]. Des difficultés sont également observées lorsqu'une tâche plus écologique d'écoute de phrases est proposée [26]. Sur le plan électrophysiologique, les résultats sont peu clairs mais il semble que la symptomatologie maniaque ne perturbe pas les traitements sémantiques. Par ailleurs, les patients avec TB ne semblent pas présenter une altération des processus sémantiques identiques à ceux des patients schizophrènes. En effet, dans la schizophrénie les perturbations de la mémoire sémantique pourraient être la conséquence des troubles formels de la pensée, alors que dans le TB il est possible que des processus cognitifs d'ordre plus général soient perturbés durant la manie.

3.2 Dysfonctionnement de la mémoire sémantique durant les périodes dépressives et de rémission

Il existe peu d'études sur le fonctionnement cognitif des patients bipolaires déprimés. Pourtant, les déficits cognitifs durant les épisodes dépressifs majeurs ont quant à eux été largement étudiés ces dernières années. Ces atteintes sont spécifiquement observées lorsque les tâches utilisées sollicitent des processus cognitifs dits « contrôlés » en opposition aux processus « automatiques » qui sont globalement préservés dans la dépression [27]. Cette

dissociation se retrouve aussi au niveau de la mémoire sémantique. En effet, à une tâche de fluences verbales sémantiques (qui implique des processus contrôlés, stratégiques), les patients dépressifs sont moins productifs que des participants sains [28]. En revanche, pour les processus automatiques, évalués par le paradigme d'amorçage sémantique, différentes études suggèrent une préservation de l'effet d'amorçage sémantique chez des patients présentant une dépression unipolaire ou bipolaire [29,30], des patients dépressifs présentant une symptomatologie psychotique [31], et chez des patients dépressifs évalués au début et à la fin de l'épisode dépressif majeur [32].

Comme pour les patients bipolaires déprimés, il existe peu d'études chez les patients en période de rémission ou en période d'euthymie. Chez les patients en période de rémission partielle, une seule étude à ce jour a spécifiquement exploré la mémoire sémantique à l'aide d'un paradigme d'amorçage sémantique classique [33]. Les 14 patients recrutés étaient considérés comme étant en rémission sur base de l'évaluation des symptômes maniaques (score < 10 à la Young Mania Rating Scale [34]) et dépressifs (score < 10 à la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [35]). Un paradigme d'amorçage sémantique qui consistait à décider si le stimulus présenté en cible était un mot ou un pseudo-mot (tâche de décision lexicale) était proposé à des patients bipolaires en période de rémission et à un groupe de participants sains appariés. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre l'amplitude des effets d'amorçage sémantique avec la sévérité des troubles formels de la pensée pouvant être présents de manière résiduelle en période d'euthymie. Les troubles formels de la pensée étant associés à l'hyperamorçage dans la schizophrénie, les auteurs ont fait l'hypothèse de retrouver ce résultat auprès des patients bipolaires. Une réduction de l'effet d'amorçage est observée chez les patients bipolaires par rapport aux participants sains appariés en genre, âge et niveau socioculturel. Pour ces

auteurs, ces résultats étayent l'idée que le dysfonctionnement des processus de propagation automatique de l'activation serait d'une nature différente du dysfonctionnement observé dans la schizophrénie. Cependant, cette interprétation est sujette à caution. En effet, bien que les troubles formels de la pensée aient été évalués, les patients avec TB étaient en période de rémission partielle. Ils présentaient donc peu ces symptômes, qui n'étaient par ailleurs pas associés à la réduction de l'effet d'amorçage.

Une autre étude menée chez les patients en période de rémission (sur base des scores < 7 aux échelles thymiques) a évalué l'influence des émotions sur la propagation automatique en mémoire sémantique [36]. Les auteurs ont utilisé des expressions faciales émotionnelles dans un paradigme d'amorçage durant lequel l'amorce (visage positif, négatif ou neutre) pouvait être présentée de façon subliminale ou supraliminale. La tâche des participants était d'attribuer une valence émotionnelle au stimulus cible qui était toujours un visage neutre. Alors que les auteurs observent un effet d'amorçage uniquement pour la condition subliminale chez les participants sains, les patients TB présentent quant à eux un effet d'amorçage pour les deux conditions. Selon les auteurs l'effet d'amorçage en condition subliminale refléterait une préservation de la propagation automatique alors que le maintien de l'effet d'amorçage en condition supraliminale soulignerait une altération du contrôle cognitif des processus émotionnels dans le TB.

4. conclusions

Compte tenu du continuum clinique et cognitif entre TB et schizophrénie, nous pouvons émettre l'hypothèse de perturbations de la mémoire sémantique similaires dans les deux pathologies. Pourtant, plusieurs études suggèrent une atteinte différente. Alors que les troubles sémantiques sont associés à la sévérité des troubles formels de la pensée dans

la schizophrénie, ce résultat n'est pas retrouvé dans le TB. Néanmoins, les troubles formels ne se manifestent pas de la même manière dans les deux troubles. Il semble donc nécessaire d'examiner les différents facteurs des échelles mesurant ces symptômes plutôt que de réaliser des analyses sur les scores totaux.

Par ailleurs, l'hétérogénéité des résultats obtenus dans le TB peut s'expliquer par les différences méthodologiques et/ou par l'hétérogénéité clinique du TB (voir tableau 1). Les différences dans l'expression clinique des symptômes peuvent en effet résulter du dysfonctionnement de processus distincts en mémoire sémantique. A ce titre, les patients avec davantage d'épisodes dépressifs pourraient présenter des difficultés plus marquées pour l'inhibition sémantique compte tenu du déficit exécutif présent durant ces épisodes. Les patients présentant davantage d'épisodes maniaques pourraient quant à eux présenter une suractivation en mémoire sémantique liée à la suractivation cognitive et comportementale observée durant ces épisodes.

Sur le plan méthodologique, l'utilisation de différents types de paradigmes d'amorçage évaluant différents processus en mémoire sémantique auprès de différents groupes de patients non homogènes ne permet pas de généraliser les résultats. Enfin, au regard des différents résultats, il semble nécessaire d'envisager que les dysfonctionnements sémantiques dans le TB soient dus à une atteinte de processus plus généraux.

Parmi ces processus plus généraux, l'inhibition est un des candidats probables. En effet, des difficultés exécutives sont observées à différents niveaux dans le TB, y compris lors du test de complétion de phrases de Hayling connu pour évaluer les capacités d'inhibition sémantique. Durant cette épreuve, les patients font davantage d'erreurs et sont plus lents dans les deux sous-épreuves du test de Hayling (initiation et inhibition) [37]. Le

ralentissement durant la première phase d'initiation peut s'expliquer par la nécessité de fournir un effort cognitif par les patients pour choisir une réponse adéquate dans leur réseau de connaissances. Durant la deuxième partie, cette stratégie n'est plus suffisante puisque l'intervention des processus d'inhibition et de planification est nécessaire. La mise en place de ces stratégies implique également la mémoire de travail qui peut également être perturbée dans le TB.

Un autre candidat potentiel aux dysfonctionnements sémantiques dans le TB serait la difficulté pour les traitements émotionnels. En effet, à ce jour, une seule étude a testé l'hypothèse d'une influence de l'émotion sur les processus de propagation automatique en mémoire sémantique dans le TB suggérant une atteinte du contrôle cognitif des processus émotionnels [36].

De futures recherches sont dès lors nécessaires afin d'explorer plus finement les processus susceptibles d'être altérés. Par ailleurs, de futures recherches pourront permettre de préciser si les perturbations de la mémoire sémantique dans le TB pourraient apparaître comme un marqueur trait modulé par les différentes périodes de la maladie (manie, dépression, périodes de rémission partielles ou totales).

La présence de déficits cognitifs chez les patients bipolaires étant un des indices les plus solides pour prédire le fonctionnement psychosocial à long terme [38], l'identification des processus altérés constitue un enjeu majeur dans la prise en charge de la maladie. La compréhension des interactions entre mémoire sémantique, processus d'inhibition et processus émotionnels permettra de préciser le profil cognitif des patients bipolaires et contribuera à l'amélioration de leur prise en charge cognitive. Des exercices de remédiation basés sur l'apprentissage de stratégies visant à être plus attentif à un contexte sémantique

ont notamment déjà été développés auprès de patients schizophrènes [39,40] et pourraient être adaptés aux spécificités des patients bipolaires lorsque la nature des perturbations sémantiques sera plus clairement identifiée.

Bibliographie

- [1] Jabben N, Arts B, Van Os J, Krabbendam L. Neurocognitive Functioning as Intermediary Phenotype and Predictor of Psychosocial Functioning Across the Psychosis Continuum: Studies in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71(6) : 764-74.
- [2] Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005 ; 186 : 364-6.
- [3] Chen EYH, Wilkins AJ, McKenna PJ. Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychol Med* 1994 ; 24 : 193-202.
- [4] Spitzer M, Braun U, Hermle L, Maier S. Associative semantic network dysfunction in thought-disordered schizophrenic patients: Direct evidence from indirect semantic priming. *Biol Psychiatry* 1993 ; 34 : 864-77.
- [5] Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders. II. Diagnostic significance. *Arch Gen Psychiatry* 1979 ; 26 : 1325-30.
- [6] Schürhoff F. Troubles bipolaires et schizophrénie : troubles distincts ou continuum. In : Bourgeois M, Henry C, Gay C, Masson M, eds. *Les Troubles Bipolaires*. Paris : Lavoissier, 2014 : 25-32.

- [7] Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: A meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010 ; 36 : 112-25.
- [8] Tsitsipa E, Fountoulakis KN. The neurocognitive functioning in bipolar disorder : A systematic review of data. *Ann Gen Psychiatry* 2015 ; 14 : 1-29.
- [9] Gouzoulis-Mayfrank E, Voss T, Mörth D *et al.* Semantic hyperpriming in thought-disordered patients with schizophrenia: State or trait? - A longitudinal investigation. *Schizophr Res* 2003 ; 65 : 65-73.
- [10] Niznikiewicz M, Mittal MS, Nestor PG *et al.* Abnormal inhibitory processes in semantic networks in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2010 ; 75 : 133-40.
- [11] Besche-Richard C, Passerieux C. Semantic context-processing deficit in thought-disordered schizophrenic patients: Evidence from new semantic priming paradigms. *Cogn Neuropsychiatry* 2003 ; 8 : 173-89.
- [12] Tan EJ, Neill E, Rossell SL. Assessing the relationship between semantic processing and thought disorder symptoms in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2015 ; 21 : 629-38.
- [13] Posner MI, Snyder R. Attention and cognitive control. In: Solso R, ed. *Information Processing and Cognition*. Hillsdale : Erlbaum, 1975 : 55-85.
- [14] Callaway E, Naghdi S. An information processing model for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 339.
- [15] Rende B. Cognitive flexibility: Theory, assesment, and treatment. *Semin Speech Lang* 2000 ; 21 : 121-32.

- [16] Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol* 2014 ; 5 : 1-10.
- [17] Gierski F, Ergis AM. Les fluences verbales: Aspects théoriques et nouvelles approches. *Annee Psychol* 2004 ; 104 : 31-60.
- [18] Raucher-Chéné D, Achim AM, Kaladjian A *et al.* Verbal fluency in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016 ; 207 : 359-66
- [19] Sung K, Gordon B, Vannorsdall TD *et al.* Impaired retrieval of semantic information in bipolar disorder: A clustering analysis of category-fluency productions. *J Abnorm Psychol* 2013 ; 122 : 624-34.
- [20] Chen RYL, Chen EYH, Chan CKY *et al.* Verbal fluency in schizophrenia: Reduction in semantic store. *Aust N Z J Psychiatry* 2000 ; 34 : 43-8.
- [21] Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004 ; 42 : 1212-22.
- [22] Chang JS, Choi S, Ha K *et al.* Differential pattern of semantic memory organization between bipolar I and II disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011 ; 35 : 1053-8.
- [23] Ryu V, An SK, Ha RY, Kim JA *et al.* Differential alteration of automatic semantic processing in treated patients affected by bipolar mania and schizophrenia: An N400 study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2012 ; 38 : 194-200.
- [24] Holcomb PJ. Semantic priming and stimulus degradation: Implications for the role of the N400 in language processing. *Psychophysiology* 1993 ; 30 : 47-61.

- [25] Jamadar S, O'Neil KM, Pearlson GD *et al.* Impairment in semantic retrieval is associated with symptoms in schizophrenia but not bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2013 ; 73 : 555-64.
- [26] Cermolacce M, Faugère M, Micoulaud-Franchi J-A, *et al.* Natural speech comprehension in bipolar disorders: An event-related brain potential study among manic patients. *J Affect Disord* 2014 ; 158 : 161-71.
- [27] Hartlage S, Alloy LB, Vázquez C *et al.* Automatic and effortful processing in depression. *Psychol Bull* 1993 ; 113 : 247-78.
- [28] Fossati P, Guillaume LB, Ergis A-M *et al.* Qualitative analysis of verbal fluency in depression. *Psychiatry Res* 2003 ; 117 : 17-24.
- [29] Manschreck TC, Maher BA, Milavetz JJ *et al.* Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1988 ; 1 : 61-6.
- [30] Kwapil TR, Hegley DC, Chapman LJ *et al.* Facilitation of word recognition by semantic priming in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1990 ; 99 : 215-21.
- [31] Chapin K, Vann LE, Lycaki H *et al.* Investigation of the associative network in schizophrenia using the semantic priming paradigm. *Schizophr Res* 1989 ; 2 : 355-60.
- [32] Besche-Richard C, Passerieux C, Hardy-Baylé MC. Lexical decision tasks in depressive patients: Semantic priming before and after clinical improvement. *Eur Psychiatry* 2002 ; 17 : 69-74.
- [33] Andreou C, Bozikas VP, Ramnalis A *et al.* Semantic priming in remitted patients with bipolar disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2013 ; 44 : 48-52.

- [34] Young RC, Biggs JT, Ziegler VE *et al.* A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978 ; 133 : 429-35.
- [35] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979 ; 134 : 382-9.
- [36] Kim TS, Lee SY, Ha RY *et al.* Emotional priming with facial exposures in euthymic patients with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2011 ; 199 : 971-7.
- [37] Wang K, Song LL, Cheung EFC *et al.* Bipolar disorder and schizophrenia share a similar deficit in semantic inhibition: A meta-analysis based on hayling sentence completion test performance. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2013 ; 46 : 153-60.
- [38] Jaeger J, Berns S, Loftus S *et al.* Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007 ; 9 : 93-102.
- [39] Besche-Richard C, Terrien S, Lesgourgues M *et al.* Remediation of context-processing deficits in schizophrenia: Preliminary data with ambiguous sentences. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014 ; 10 : 2307-12.
- [40] Besche-Richard C, Passerieux C, Hardy-Baylé M-C. Double-decision lexical tasks in thought-disordered schizophrenic patients: A path towards cognitive remediation? *Brain Lang* 2005 ; 95 : 395-401.

Tableau 1 : Synthèse des études sur la mémoire sémantique dans le TB

Auteurs (date)	Tâche(s) / mesure(s)	Groupes comparés	Résultats	Commentaires
Andreou et al (2013)	<ul style="list-style-type: none"> - Tâche de décision lexicale au sein d'un paradigme d'amorçage sémantique - Evaluation des TFP 	<ul style="list-style-type: none"> - 14 TB en rémission - 12 CT appariés (âge, sexe, niveau socioculturel) 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet d'amorçage pour les CT - Pas d'effet d'amorçage pour les TB - Pas d'association avec les TFP (trop peu présents) 	<ul style="list-style-type: none"> - Critères de rémission partielle : YMRS et MADRS < 10
Cermolacce et al (2014)	<ul style="list-style-type: none"> - Tâche de jugement de congruence de phrases pouvant se terminer par un mot congruent ou non - Mesures comportementales et potentiels évoqués cognitifs (N400 et LPC) 	<ul style="list-style-type: none"> - 19 TB maniaques - 19 CT appariés (âge et sexe) 	<ul style="list-style-type: none"> - Les TB font plus d'erreurs et sont plus lents que les CT - N400 préservée - LPC retardée 	<ul style="list-style-type: none"> - Symptomatologie évaluée par YMRS et HDRS
Chang et al (2011)	<ul style="list-style-type: none"> - Fluences verbales (analyses quantitatives et qualitatives) 	<ul style="list-style-type: none"> - 23 TB1 euthymiques - 23 TB2 euthymiques - 23 CT - Groupes appariés en âge, sexe et niveau socioculturel 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence quantitative entre TB1 et TB2 - TB1 : structure sémantique désorganisée comparés aux TB2 - TB2 : stratégies de catégorisation moins sophistiquées que les CT 	<ul style="list-style-type: none"> - Critères d'euthymie : CGI-BP-S < 2
Jamadar et al (2013)	<ul style="list-style-type: none"> - Test SORT - Mesures par IRMf de l'activité du lobe pariétal inférieur bilatéral (LPI) - Evaluation des TFP 	<ul style="list-style-type: none"> - 32 TB dont 27 TB1 et 5 non spécifiés - 74 SZ stabilisés (57 de type paranoïde) - 133 CT 	<ul style="list-style-type: none"> - Précision SORT : - SZ < TB et CT - TR SORT : - SZ et TB > CT - IRMf (LPI) : - SZ < CT ; TB < CT - Association entre activité LPI et TFP pour les SZ mais pas pour les TB 	<ul style="list-style-type: none"> - Scores PANSS : - positif : TB = SZ - négatif TB < SZ - général TB = SZ

<p>Kim et al (2011)</p> <p>Amorçage (subliminal et supraliminal) d'expressions faciales émotionnelles (amorces neutres, positives ou négatives)</p>	<p>- 20 TB1 euthymiques</p> <p>- 20 CT appariés (âge, sexe, niveau socioculturel)</p>	<p>- condition subliminale : effets d'amorçage pour TB1 et CT</p> <p>- condition supraliminaire : l'effet d'amorçage disparaît chez les CT contrairement aux TB</p>	<p>Critères d'euthymie : YMRS et HDRS < 7</p>
<p>Ryu et al (2012)</p> <p>- Tâche de jugement de congruence sémantique dans un paradigme d'amorçage sémantique</p> <p>- Mesures comportementales et potentiels évoqués cognitifs (N400)</p>	<p>- 20 TB maniaques</p> <p>- 20 SZ (score moyen BPRS = 40)</p> <p>- 20 CT appariés (âge, sexe)</p>	<p>- Effet d'amorçage pour TB, SZ et CT.</p> <p>- Amplitudes N400 « congruent » : TB > SZ et CT</p> <p>- Amplitudes N400 « non-congruent » : SZ < TB et CT</p>	<p>Symptomatologie évaluée par YMRS, MADRS, BPRS et BDI</p> <p>BPRS : TB < SZ</p> <p>BDI : TB = SZ</p>
<p>Sung et al (2013)</p> <p>Fluences verbales sémantiques « animaux » et « supermarché »</p> <p>(analyse quantitative et analyse des patterns de catégorisation)</p>	<p>- 98 TB1 (88%) et TB2</p> <p>- 98 CT appariés (âge, sexe, niveau socioculturel et QI prémorbide)</p>	<p>- Analyse quantitative : TB < CT pour « supermarché »</p> <p>- Analyse des patterns de réponse : Catégorisations moins cohérentes que les CT (production d'animaux ou d'items de supermarché moins fréquents)</p>	<p>Symptomatologies non précisées</p>

Légende : TFP : Troubles formels de la pensée ; TB : Patients Bipolaires ; CT : participants contrôles ; YMRS : échelle de manie de Young ; MADRS : échelle de dépression de Montgomery et Asberg ; N400 : onde négative qui reflète l'effort pour intégrer une cible à son contexte sémantique. LPC : onde influencée par des traitements cognitifs plus généraux. HDRS : échelle de dépression d'Hamilton ; TB1 : patients bipolaires de type 1 ; TB2 : patients bipolaires de type 2 ; CGI-BP-S : échelle clinique globale de bipolarité ; SORT : Test d'associations sémantiques ; SZ : patients schizophrènes ; TR : temps de réaction ; IRMF : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle ; BDI : Inventaire de dépression de Beck.

4. Troubles de la mémoire sémantique dans la population vulnérable au trouble bipolaire

L'atteinte de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire a mené certains chercheurs à s'intéresser aux perturbations de la mémoire sémantique dans la population vulnérable au trouble bipolaire. Les capacités d'intégration d'une information langagière émotionnelle contextuelle ont notamment été étudiées chez des participants pour lesquels les dimensions de la personnalité hypomaniaque étaient mesurées par la HPS. Les résultats suggèrent que les participants ayant de hauts scores à la HPS étaient ceux qui présentaient des difficultés pour intégrer les contextes de valence négative alors que l'intégration des contextes à valence positive étaient préservés (Terrien et al., 2015). En d'autres termes, la valence négative peut venir perturber le traitement verbal chez les personnes vulnérables au trouble bipolaire.

Les capacités d'inhibition sémantique ont également été étudiées chez des personnes pour lesquelles la personnalité hypomaniaque était mesurée (Raucher-Chéné, 2018)¹. Les résultats révèlent que plus le score HPS est élevé, plus les participants semblent traiter les items incongruents de la même façon que les items congruents, comme s'ils ne prenaient pas en compte le contexte.

Une des limites pouvant être adressée à ces premières études est l'utilisation d'une méthodologie impliquant plusieurs processus cognitifs en plus du traitement sémantique. En effet, l'utilisation de phrases comme amorces implique des mécanismes de

¹ La procédure utilisée était proche d'un paradigme d'amorçage classique avec résolution d'ambiguïté sémantique où l'amorce était une phrase qui se terminait par un homophone. La cible était un mot pouvant être reliée au sens dominant ou subordonné de l'homophone et pouvait être congruent ou non congruent. La tâche du participant était de décider si le mot cible présenté visuellement allait dans le sens de la phrase présentée oralement.

compréhension verbale et de mémoire de travail pouvant interférer avec les processus en mémoire sémantique. Une évaluation plus directe des processus sémantiques par l'utilisation de mots isolés en amorce et en cible pourrait apporter un éclairage différent sur les perturbations sémantiques dans le trouble bipolaire.

L'exploration de la mémoire sémantique dans la population vulnérable demeure un champ de recherche à développer. C'est une population particulièrement intéressante pour investiguer les facteurs de vulnérabilité cognitifs du trouble bipolaire. Par ailleurs, l'investigation des facteurs cognitifs dans la population non pathologique permet de contourner l'effet des traitements pharmacologiques sur la cognition. Les premières investigations menées auprès de personnes ayant de traits de personnalité hypomaniaque suggèrent des difficultés sur le plan émotionnel et pour l'inhibition sémantique. Les processus de propagation automatique de l'activation ne sont à ce jour pas encore explorés. Par ailleurs l'association entre les perturbations sémantiques et les tempéraments affectifs n'a pas encore été exploré à ce jour.

Résumé du chapitre 3

Les premières études suggérant une atteinte de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire sont celles qui ont utilisé le test des fluences verbales, largement utilisées dans l'étude du profil cognitif de la maladie.

Les fluences verbales sémantiques sont davantage touchées chez les patients euthymiques en comparaison aux patients en phase maniaque suggérant l'utilisation de stratégies compensatoires durant l'épisode maniaque.

L'analyse qualitative des réponses aux fluences verbales soulignent une désorganisation de la mémoire sémantique chez les patients bipolaires.

Les études qui utilisent des techniques d'amorçage suggèrent des anomalies sur le plan comportemental et électrophysiologiques. Cependant, les méthodologies utilisées sont très différentes et les résultats peu généralisables compte tenu des échantillons disparates.

Les résultats sont néanmoins en faveur d'une atteinte de la mémoire sémantique différente de celle observée dans la schizophrénie. En effet, alors que les perturbations de la mémoire sémantique sont associées aux troubles formels de la pensée dans la schizophrénie, cela ne semble pas être le cas pour le trouble bipolaire.

Les premières investigations portant sur l'atteinte de la mémoire sémantique auprès de la population vulnérable au trouble bipolaire suggèrent des perturbations dans le traitement des informations émotionnelles et des difficultés pour l'inhibition sémantique.

Problématique et hypothèses de recherche

La revue de la littérature réalisée au sein de notre partie théorique a permis d'isoler et de circonscrire la thématique de notre travail portant sur l'identification des processus sémantiques altérés dans le trouble bipolaire.

Dans le premier chapitre, nous avons vu que le trouble bipolaire était une pathologie complexe qui pouvait se décliner de différentes manières et présenter des profils symptomatologiques hétérogènes (alternance entre manie, hypomanie, épisodes dépressifs, états mixtes, formes atténuées du trouble). Cette diversité doit être considérée au sein des recherches expérimentales sous peine de ne pas pouvoir identifier clairement les liens entre symptomatologie clinique et troubles cognitifs. Le premier chapitre a également montré que le profil cognitif se précisait au fil des études sur le sujet. Pourtant, certaines fonctions cognitives sont bien moins explorées à ce jour : c'est le cas de la mémoire sémantique. Les modèles de la mémoire sémantique qui permettent de justifier nos choix méthodologiques pour l'évaluation de processus précis en mémoire sémantique sont présentés dans le chapitre 2.

Dans le troisième chapitre, nous avons vu que les perturbations de la mémoire sémantique (notamment l'hyperactivation du processus de propagation automatique de l'activation) étaient associées à la présence de troubles formels de la pensée dans la schizophrénie, ce qui a mené certains auteurs à explorer la possible association entre troubles formels de la pensée et les perturbations de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire de type 1 (Cermolacce et al., 2013 ; Jamadar et al., 2013 ; Ryu et al., 2012).

Cependant, les quelques recherches ayant mesuré la sévérité des troubles formels de la pensée n'ont pas trouvé d'association avec les perturbations sémantiques. Nous avons suggéré que l'absence de lien pouvait résulter du manque de sensibilité des outils utilisés pour l'évaluation de ces symptômes. Par ailleurs, l'utilisation de méthodologies très différentes pour l'évaluation des processus en mémoire sémantique peut expliquer la divergence des résultats entre les études. De plus, le fait de ne pas observer les mêmes résultats entre patients bipolaires et schizophrènes peut également s'expliquer par une atteinte différente de la mémoire sémantique dans les deux pathologies. Une des hypothèses avancées pour rendre compte des troubles sémantiques dans le trouble bipolaire est l'hypothèse du déficit d'inhibition sémantique.

Ce travail s'inscrit dans la continuité des recherches réalisées auprès des patients bipolaires mais également auprès de la population générale dans une perspective dimensionnelle en évaluant les traits de personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs susceptibles de créer des conditions de vulnérabilité au trouble bipolaire. Nous avons vu dans le chapitre 3 que les premières recherches portant sur les aspects sémantiques auprès de cette population sont notamment en faveur d'une perturbation de l'inhibition sémantique chez les individus ayant des traits de personnalité hypomaniaque.

Ces différents éléments théoriques et résultats expérimentaux ont constitué la base de notre réflexion et nous ont amenée à la problématique générale de la thèse qui est la suivante : les perturbations de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire de type 1 et dans la population vulnérable au trouble bipolaire sont, d'une part, associées aux troubles formels de la pensée, et d'autre part, expliquées par un déficit de la propagation automatique de l'activation et/ou par un déficit d'inhibition sémantique.

Pour répondre à cette problématique nous avons recruté des patients bipolaires de type 1 en période d'euthymie, un groupe de participants appariés et un groupe de participants issus de la population générale. Pour ces derniers, nous avons évalué la présence de facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire (personnalité hypomaniaque et tempéraments affectifs). Nous avons construit un protocole expérimental composé de différentes tâches d'amorçage permettant d'évaluer la propagation automatique de l'activation d'une part, et les processus d'inhibition sémantique d'autre part. L'évaluation des troubles formels de la pensée est quant à elle évaluée par la TLC (échelle classiquement utilisée auprès des patients schizophrènes et bipolaires) ainsi par le RCTQ qui est un outil spécifique à l'évaluation de la tachypsychie dans le spectre bipolaire. Il pourrait donc être plus sensible à l'évaluation de ces symptômes en période d'euthymie.

Nous ciblons les patients bipolaires de type 1 car ceux-ci sont susceptibles d'avoir présenté une symptomatologie psychotique (et notamment des troubles formels de la pensée) durant les épisodes maniaques contrairement aux autres sous-types de patients bipolaires. Les patients recrutés sont en période d'euthymie afin de limiter l'impact des perturbations cognitives liées aux épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes. Nous veillons également à recruter des patients dépourvus de comorbidité psychiatrique qui peuvent également interférer avec le fonctionnement cognitif des patients.

Notre partie expérimentale se décline en deux sous-parties (chapitres 4 et 5). La première est dédiée à l'évaluation de la propagation automatique de l'activation sémantique auprès de patients bipolaires et auprès de la population générale en évaluant les traits de personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs. A la lumière des résultats obtenus dans la littérature, nous prédisons une hyperactivation de ce processus chez les patients bipolaires de type 1 en comparaison au groupe de participants appariés. Cette

hyperactivation sera par ailleurs associée aux troubles formels de la pensée chez ces patients. Nous prédisons également que les perturbations seront associées à la présence de traits de personnalité hypomaniaque et aux tempéraments affectifs dans la population générale.

Pour répondre à ces questions de recherche, deux études ont été menées : la première porte sur l'évaluation de ce processus auprès des patients bipolaires de type 1 et du groupe apparié et la seconde étude porte sur la population générale en vue d'évaluer si le dysfonctionnement est associé à la présence de facteurs susceptibles de créer des conditions de vulnérabilité au trouble bipolaire. Ces différentes hypothèses sont reprises dans l'encadré ci-dessous.

Etude 1 : les patients bipolaires de type 1 présentent une hyperactivation du processus de propagation automatique. Ces perturbations sont associées aux troubles formels de la pensée.

Etude 2 : les perturbations du processus de propagation automatique de l'activation sont associées à la présence de facteurs de vulnérabilités dans la population générale.

La deuxième sous-partie de notre partie expérimentale (chapitre 5) est consacrée à l'étude de l'inhibition sémantique auprès des mêmes populations : patients bipolaires (et participants sains appariés) et un groupe issu de la population générale en évaluant les traits de personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs. Les résultats de la littérature nous permettent de poser l'hypothèse selon laquelle les patients bipolaires présenteraient une réduction de l'effet d'inhibition sémantique. Nous faisons l'hypothèse que cette

réduction sera associée à la présence de troubles formels de la pensée. Enfin, nous prédisons que la réduction de l'inhibition sémantique sera associée à la présence de traits de personnalité hypomaniaque et aux tempéraments affectifs dans la population générale.

Pour répondre à ces questions de recherche nous avons réalisé deux autres études : la troisième étude porte sur l'évaluation de ce processus auprès des patients bipolaires de type 1 et du groupe apparié et la dernière étude a été menée auprès de la population générale en vue d'évaluer si le dysfonctionnement de l'inhibition sémantique est associé à la présence de facteurs susceptibles de créer des conditions de vulnérabilité au trouble bipolaire. Ces différentes hypothèses sont reprises dans l'encadré ci-dessous.

Etude 3 : les patients bipolaires de type 1 présentent une réduction de l'inhibition sémantique. Ces perturbations sont associées aux troubles formels de la pensée.

Etude 4 : la présence de facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire est associée à la réduction de l'inhibition sémantique.

Au terme de ces différentes études, nous devrions être capables de mieux cerner l'atteinte des processus sémantiques dans le trouble bipolaire et de déterminer si ces troubles peuvent apparaître comme des marqueurs de vulnérabilité au trouble.

**PARTIE II : CONTRIBUTIONS
EXPÉRIMENTALES**

Chapitre 4 : Evaluation du processus de propagation automatique de l'activation

L'identification des perturbations sémantiques dans le trouble bipolaire constitue un enjeu majeur compte tenu de l'association entre déficits cognitifs et qualité de vie dans le trouble bipolaire (Brissos, Dias & Kapczinski, 2008 ; Dias, Brissos, Frey & Kapczinski, 2008 ; Martinez-Aran et al., 2007). Dans le cadre de notre travail de thèse, nous nous intéressons spécifiquement à la mémoire sémantique compte tenu de la disparité des résultats obtenus à ce jour. Les premiers travaux portant sur l'exploration de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire ont apporté des éléments en faveur d'un dysfonctionnement de certains processus sémantiques dans cette pathologie, notamment la propagation automatique de l'activation.

Dans ce chapitre, nous présentons les 2 premières études expérimentales que nous avons menées pour tenter d'apporter des éléments de compréhension supplémentaires concernant les perturbations de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire. La première étude a pour objectif d'évaluer les processus de propagation automatique de l'activation sémantique dans le trouble bipolaire et d'établir l'existence d'un lien entre des perturbations de ce processus et la présence de troubles formels de la pensée (Etude 1). La deuxième étude a pour objectif d'évaluer ce même processus auprès de la population générale en évaluant les traits de personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs en vue d'évaluer s'il existe une association entre la propagation automatique de l'activation

et ces facteurs de vulnérabilité (étude 2, article en anglais soumis à la revue *Psychiatry Research*).

Etude 1 : Evaluation du processus sémantique de propagation automatique de l'activation dans le trouble bipolaire

1. Introduction

Différentes méta-analyses portant sur les fonctions cognitives dans le trouble bipolaire s'accordent sur l'atteinte des capacités attentionnelles, des fonctions exécutives, des systèmes de mémoire et du langage (Bora, Yücel & Pantelis, 2013 ; Robinson et al., 2006 ; Torres et al., 2007 ; Tsisipia et al., 2015). Pour autant, à ce jour, certaines fonctions cognitives sont bien moins explorées que d'autres, en particulier la mémoire sémantique.

Les premiers travaux qui ont suggéré une atteinte de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire sont ceux qui ont utilisé le test des fluences verbales. Bien que ce test soit généralement utilisé pour évaluer les capacités de flexibilité spontanée (Rende, 2000), il peut également renseigner sur l'intégrité du stock lexico-sémantique ainsi que sur les processus fonctionnels en mémoire sémantique (Shao, Janse, Visser, & Meyer, 2014). La méta-analyse réalisée par Raucher-Chéné et al. (2016) montre une réduction du nombre de mots produits par les patients bipolaires pour les deux types de fluences (phonémiques et sémantique) en comparaison aux participants contrôles (taille d'effet $d = .61$). Lorsque les différentes périodes symptomatiques des patients sont considérées, les résultats révèlent des difficultés plus importantes pour les participants euthymiques en comparaison aux participants en période maniaque pour les fluences sémantiques uniquement. Cette différence de production pourrait s'expliquer par une suractivation en mémoire sémantique durant l'épisode maniaque qui permettrait de récupérer davantage de mots qu'en période

d'euthymie (Raucher-Chéné et al., 2016). Afin d'évaluer plus précisément les processus cognitifs pouvant expliquer les résultats aux fluences verbales, Chang et al. (2011) ont proposé une analyse qualitative des réponses fournies par des patients présentant un TB de type 1 (TB1) ou un TB de type 2 (TB2) en période d'euthymie à celles fournies par un groupe de participants sains appariés. Les résultats ont montré que les patients TB1 utilisent des stratégies de regroupement inhabituelles par rapport aux TB2 et au groupe de participants sains. Ainsi, la mémoire sémantique présenterait une désorganisation uniquement chez les patients qui ont présenté une symptomatologie maniaque (TB1).

Bien que les fluences permettent de suggérer l'existence de perturbations de la mémoire sémantique dans le TB1, il est difficile d'identifier les processus sémantiques responsables de ces perturbations à l'aide de cette tâche. En effet, le test sollicite plusieurs fonctions cognitives (capacités de flexibilité spontanée, recherche et sélection d'informations dans le stock lexico-sémantique, mémoire de travail, etc.) ce qui ne permet pas d'associer les perturbations observées à des processus sémantiques particuliers.

Jamadar et al. (2013) et Ryu et al. (2012) ont exploré la mémoire sémantique en comparant les résultats entre patients bipolaires maniaques, patients schizophrènes et participants de contrôle. Ces études ont exploré spécifiquement le processus de propagation automatique de l'activation en mémoire sémantique qui est connu pour être de plus grande ampleur dans la schizophrénie (hypermaorçage) et en lien avec les troubles formels de la pensée dans cette dernière pathologie. Ils ont fait l'hypothèse que le même profil de résultat puisse être observé dans le trouble bipolaire compte tenu du continuum clinique et cognitif entre schizophrénie et trouble bipolaire. Pourtant, si ces deux études s'accordent sur l'existence de perturbations du processus de propagation sémantique dans le trouble bipolaire, ces perturbations ne semblent pas être associées aux troubles formels de la

pensée. Néanmoins, ces études présentent certaines limites méthodologiques pouvant expliquer l'absence d'effet. En premier lieu, les outils utilisés pour évaluer la propagation automatique de l'activation n'étaient pas les plus adaptés. En effet, Ryu et al. (2012) ont utilisé une tâche de congruence sémantique (c'est-à-dire une tâche pour laquelle il faut décider si l'amorce et la cible appartiennent au même champ sémantique). Cette tâche de congruence implique davantage le processus d'appariement sémantique plutôt que le processus automatique de propagation de l'activation. En effet, le fait de juger la congruence sémantique demande une stratégie consciente et contrôlée de la part du participant contrairement au processus de propagation qui est automatique et ne nécessite pas de ressources attentionnelles. Dans la deuxième étude (Jamadar et al., 2013), les auteurs ont utilisé une tâche d'association sémantique (le participant voit deux mots qui, ensemble, sont censés évoquer ou non un troisième mot). Comme pour Ryu et al. (2013), la réalisation de cette tâche demande un jugement conscient et fait appel au processus d'appariement sémantique plutôt qu'au processus automatique d'activation sémantique. En d'autres termes, les déficits observés pourraient être dus à d'autres processus que la propagation automatique de l'activation. Par ailleurs, l'évaluation des troubles formels de la pensée dans les deux études peut également être discutée. Dans l'étude de Ryu et al. (2012), les troubles formels de la pensée sont évalués par la Young Mania Rating Scale (Young et al., 1978) qui consacre seulement deux sous-scores « langage » et « troubles de la pensée et contenu » pour l'évaluation de ces symptômes. Dans l'étude de Jamadar (2013) l'échelle utilisée est l'index des troubles de la pensée (Thought Disorder Index). Bien que ce questionnaire semble plus adapté pour l'évaluation des troubles formels de la pensée, il a été conçu pour évaluer les troubles de la pensée dans la schizophrénie (Jonhston & Holzman, 1979). Comme les troubles formels de la pensée ne semblent pas s'exprimer tout à fait de la même

façon dans le trouble bipolaire et dans la schizophrénie (Andreasen, 1979), il est possible que l'outil ne soit pas suffisamment sensible pour détecter les spécificités des symptômes dans le trouble bipolaire.

En vue d'évaluer la propagation automatique de l'activation chez des patients bipolaires en période de rémission partielle, Andreou et al. (2013) ont proposé un paradigme d'amorçage sémantique classique, basé sur la présentation de paires de mots amorce-cible reliés sémantiquement ou non. Les troubles formels de la pensée étant associés à l'hyperamorçage dans la schizophrénie, les auteurs ont fait l'hypothèse de retrouver ce résultat auprès des patients bipolaires en considérant le continuum clinique et cognitif entre les deux pathologies. Une réduction de l'effet d'amorçage est observée chez les patients bipolaires par rapport aux participants sains appariés en genre, âge et niveau socioculturel. Pour ces auteurs, ces résultats étayaient l'idée que le dysfonctionnement des processus de propagation automatique de l'activation serait d'une nature différente du dysfonctionnement observé dans la schizophrénie. Néanmoins, une des limites que nous pouvons adresser à cette étude est l'utilisation d'un intervalle inter-stimulus (aussi appelé Stimulus Onset Asynchrony : SOA) de 250 ms pouvant être considéré comme trop long pour évaluer le processus de propagation automatique de l'activation (Cañas, 1990). Il en effet probable que d'autres processus contrôlés de génération d'attentes puissent intervenir. En d'autres termes, la réduction de l'effet d'amorçage observée par Andreou et al. (2013) peut ne pas résulter d'une altération du processus de propagation automatique de l'activation mais de difficultés pour d'autres processus plus contrôlés.

Notre étude a pour objectif d'évaluer le processus de propagation automatique de l'activation auprès de patients bipolaires de type I en période d'euthymie. Nous souhaitons également évaluer l'association entre ce processus et les troubles formels de la pensée chez

ces patients. Pour faire face aux limites méthodologiques soulignées dans notre analyse de la littérature, nous proposons d'évaluer la propagation automatique de l'activation à l'aide d'un paradigme d'amorçage sémantique par médiateur. L'amorçage par médiateur consiste en la présentation d'un mot amorce et d'un mot cible qui sont reliées sémantiquement par un troisième mot intermédiaire (ex : « LION » en mot amorce est relié au mot cible « RAYURES » grâce au mot médiateur « TIGRE »). Ce type d'amorçage basé sur la notion de distance associative (McNamara, 1992) permet de s'assurer que l'effet d'amorçage observé soit dû à l'intervention de la propagation automatique de l'activation. Enfin, pour évaluer les troubles formels de la pensée, nous utilisons la Thought Language and Communication scale (TLC) développée par Andreasen (1979) et l'auto-questionnaire Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (RCTQ) développé par Weiner et al. (2018). L'utilisation combinée de l'évaluation clinique par la TLC et de l'évaluation subjective par le RCTQ devrait permettre une évaluation plus fine des symptômes. Le RCTQ est par ailleurs un outil développé spécifiquement pour l'évaluation du cours de la pensée dans le spectre bipolaire (Weiner et al., 2018) contrairement aux autres outils, qui sont principalement développés pour l'évaluation des troubles formels de la pensée dans la schizophrénie. De plus, l'outil semble particulièrement adapté à l'évaluation des symptômes durant la période d'euthymie comparativement aux autres outils axés sur les manifestations cliniques des symptômes au cours des épisodes thymiques francs.

Au regard de la suractivation des processus sémantiques suggérée par les fluences verbales durant l'épisode maniaque et des résultats obtenus à l'aide de procédures d'amorçage axées sur le processus de propagation automatique de l'activation dans le trouble bipolaire et la schizophrénie, nous faisons l'hypothèse d'une suractivation de ce processus dans le trouble bipolaire de type 1. Cette suractivation peut être mise en évidence

par le phénomène d'hyperamorçage qui est obtenu lorsque les effets d'amorçage observés pour les patients sont plus importants que ceux obtenus par les participants de contrôle. Enfin, compte tenu du continuum clinique et cognitif entre bipolarité et schizophrénie, nous faisons l'hypothèse que, comme dans la schizophrénie, l'hyperamorçage sera associé à l'intensité des troubles formels de la pensée.

2. Méthode

2.1 Participants

Nous avons recruté 24 patients bipolaires de type 1 en période d'euthymie (sur base des scores aux échelles Young Mania Rating Scale (Young et al., 1978) et Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (Montgomery et Asberg, 1979) strictement inférieurs à 5.

La sélection des patients est réalisée en fonction d'un ensemble de critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients devaient avoir un âge compris entre 18 et 60 ans au moment de la passation et avoir le français comme langue maternelle. Ils ne devaient pas présenter de comorbidités psychiatriques évaluées par le Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) de Lecrubier al. (1999) et ne devaient pas présenter d'antécédents neurologiques/psychiatriques autre que le trouble bipolaire. Les habiletés psychomotrices, visuelles et auditives et le niveau de lecture devaient être préservés.

Sur les 24 patients rencontrés, 17 ont été inclus dans l'étude. Deux des patients exclus de l'étude présentaient des scores trop élevés aux échelles thymiques, trois d'entre eux présentaient des comorbidités révélées par le M.I.N.I, un patient n'a pas pu réaliser la tâche d'amorçage compte tenu des tremblements importants suite à un changement de traitement récent et le dernier patient n'a pas été inclus compte tenu de la présence probable d'une

déficience intellectuelle mise en avant par des difficultés d'adaptation resuggérées par le patient durant l'anamnèse et une intelligence cristallisée très faible estimée par le quotient intellectuel verbal < 70 (test de vocabulaire de Mill-Hill de Deltour, 1998).

Les patients ont principalement été recrutés dans différents centres de santé mentale et au sein de groupes de parole ou de réinsertion de Wallonie. Tous ont été informés des objectifs de l'étude et ont signé un formulaire de consentement éclairé avant de débiter la passation du protocole expérimental. Pour encourager les participants, ils recevaient un défraiement sous la forme de deux bons d'achat de 10€ à utiliser sur un site de e-commerce en défraiement. Pour faciliter le recrutement, la passation se déroulait sur le lieu habituel de consultation / dans les locaux habituels des groupes de paroles en collaboration avec les équipes soignantes. Nous demandions de pouvoir disposer d'un local calme avec le moins de nuisance sonore possible. A la fin de la passation, nous proposons au participant un retour oral sur les principaux résultats obtenus. Un compte rendu est adressé au psychologue ou au psychiatre de chaque patient si ces derniers donnaient leur accord pour que ce retour facultatif soit fait.

Les caractéristiques cliniques des 17 patients recrutés sont synthétisés dans le tableau 3.

Tableau 3. Moyenne (écart-type) ou pourcentage des caractéristiques cliniques des patients bipolaires de type 1 recrutés.

	Patients N =17
Age au moment du diagnostic	26,82 (3,45)
Nombre d'épisodes dépressifs	5,35 (2,85)
Nombre d'épisodes maniaques	4,76 (3,11)
Nombre d'épisodes mixtes	2,41 (2,15)
Durée moyenne des périodes d'euthymie (mois)	21,06 (11.66)
Nombre hospitalisations	2,71 (1,72)
Présence d'au moins un épisode psychotique	29,41%
<u>Traitements :</u>	
Lithium	64,28%
Antipsychotiques	38,46%
Anxiolytiques	46,15%
Antiépileptiques	28,57%

Chaque patient peut bénéficier d'une ou plusieurs classes thérapeutiques

Un groupe de 16 participants de contrôle appariés aux patients bipolaires a été recruté à l'aide d'un pré-questionnaire anonyme en ligne recueillant les informations permettant de réaliser l'appariement : l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, le niveau de vocabulaire et la latéralité. Ce questionnaire a été diffusé aux étudiants et membres du personnel de l'Université de Mons. Une fois la pré-sélection réalisée, les participants ont été contactés pour la passation du protocole expérimental réalisée dans les locaux de testing du Service de Psychologie Cognitive et Neuropsychologie de l'Université de Mons. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que pour les patients : un âge compris entre 18 et 60 ans, avoir le français comme langue maternelle, ne pas présenter d'antécédent de maladie grave, ne pas prendre de traitement pouvant impacter les fonctions cognitives et ne pas présenter de difficultés psychomotrices, ou d'atteintes visuelles ou auditives non corrigées (voir tableau 4 pour un récapitulatif des critères d'inclusion/exclusion en fonction

des patients et des contrôles). Pour encourager la participation, un défraiement sous forme d'un bon d'achat de 10€ à utiliser sur un site de e-commerce était proposé.

Tableau 4 : Récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion pour les patients bipolaires et contrôles appariés.

	Participants sains	Patients bipolaires
Critères d'inclusion		
Homme ou femme, droitier, âgé de 18 à 65 ans	✓	✓
Trouble bipolaire de type 1 selon les critères du DSM-IV (M.I.N.I.)	-	✓
Patients en période d'euthymie	-	✓
Accord de participation par écrit	✓	✓
Critères d'exclusion		
Diagnostic actuel ou passé (M.I.N.I.) d'un trouble de l'axe I du DSM-IV hors trouble bipolaire pour les patients)	X	X
Toute pathologie pouvant interférer avec la symptomatologie ou les fonctions cognitives (ex : hyperthyroïdie, diabète,)	X	X
Antécédant de traumatisme crânien ou perturbations neurologiques (ex : épilepsie)	X	X
Présence de déficiences sensorielles non corrigées (audition/vision)	X	X
Niveau de lecture insuffisant pour les tests cognitifs / tâches d'amorçage	X	X

Avant de débiter la passation, chaque participant contrôle était informé des objectifs de l'étude et a signé un formulaire de consentement éclairé. Un retour sur leurs résultats était proposé à la fin de la passation. Les participants de contrôle sont avertis avant la passation que, si un des outils cliniques ou neuropsychologiques révèle des résultats en

faveur d'un trouble clinique ou cognitif, celui-ci serait averti et encouragé à contacter un centre de consultation adapté.

L'ensemble des participants ont été évalués sur le plan clinique et neuropsychologique afin de s'assurer que les participants de contrôle ne présentent pas de difficulté sur le plan clinique et cognitif et pour s'assurer que les patients bipolaires correspondent aux critères d'inclusion sur le plan clinique.

2.2 Evaluation clinique et neuropsychologique

L'évaluation clinique a pour objectif de s'assurer, d'une part, que les patients bipolaires présentent un trouble bipolaire de type 1 et sont en période d'euthymie, et d'autre part, de s'assurer que les participants contrôles ne présentent pas de trouble psychiatrique. Cette évaluation est réalisée à l'aide du Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) de Lecrubier al. (1999). L'évaluation neuropsychologique concerne les compétences verbales (par la version francophone de l'échelle de vocabulaire de Mill-Hill de Deltour, 1998), la mémoire de travail (par l'empan endroit et envers de l'échelle d'intelligence de Wechsler, 2011 – 4e édition ECPA), l'attention (test du D2, Brickenkamp, 2007), et les fonctions exécutives (test de fluences verbales et test de Stroop du GREFEX ; voir Godefroy, 2008 ; test de complétion de phrases de Hayling de Burgess et Shallice, 1997).

2.2.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)

Le M.I.N.I (Lecrubier al., 1999) est un entretien structuré qui explore de façon standardisée les principaux troubles de l'Axe I du Manuel Diagnostique et Statistique des

Troubles Mentaux (DSM-IV-TR, APA, 2003). Il se subdivise en 17 modules qui correspondent chacun à une catégorie diagnostique. Chaque module se compose de plusieurs questions fermées (réponse « oui » ou « non ») qui permettent d'évaluer les différents critères de chaque catégorie diagnostique.

2.2.2 Echelle de vocabulaire de Mill-Hill

La version utilisée est la partie B de l'adaptation francophone réalisée par Deltour (1998). Elle se compose de 44 mots cibles pour lesquels le participant doit choisir un synonyme parmi six propositions dont le synonyme du mot cible, trois mots choisis au hasard et deux mots qui ont un rapport d'assonance avec le mot cible. Nous utilisons la version « senior » où les 10 premiers items (les plus faciles) sont considérés comme réussis d'office. Cette échelle permet d'évaluer les compétences verbales des participants, notamment l'intégrité du stock de connaissances sémantiques.

2.2.3 Empan de chiffres endroit et envers

Ce test est issu du de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes – 4e édition (WAIS-IV – Wechsler, 2011). La version utilisée se compose de séries de chiffres de longueur croissante lues au participant au rythme d'un chiffre par seconde. Le participant doit répéter la série de chiffres exactement dans le même ordre (empan endroit) ou exactement dans le sens inverse (empan envers). Le test est constitué de palier croissant. Chaque palier se compose de deux essais comprenant le même nombre de chiffres. Si le participant réussit au moins un des deux essais, il passe au palier suivant composé d'un chiffre en plus par rapport au dernier palier réussi. Il évalue les capacités de stockage de la

boucle phonologique en mémoire de travail (empan endroit) et l'administrateur central (empan envers).

2.2.4 D2 - Test d'attention concentrée

Dans cette épreuve, le participant est invité à barrer la lettre "d" accompagnée de deux traits parmi des "d" et des "p" pouvant être accompagnés d'un à quatre traits. Le test se compose de 14 lignes composées de 47 items. Le participant dispose de 20 secondes par ligne pour retrouver le plus grand nombre de "d" avec deux traits.

L'épreuve du D2 nécessite une aptitude à la concentration (Brickenkamp, 2007). Sa réalisation est due à la coordination individuelle de fonctions de stimulation et de contrôle qui se manifestent sous la forme de trois composantes de comportements :

- Le rythme et la quantité, qui réfèrent au volume d'informations traitées dans une unité de temps donnée.
- La qualité positive, qui tient compte du soin et de la précision de la prestation réalisée.
- Le déroulement temporel de l'action, qui permet de tirer des conclusions sur les spécificités du comportement, telles que la constante ou l'instabilité, la saturation précoce, la fatigue ou la motivation.

2.2.5 Fluences verbales

Le test se divise en deux sous-épreuves : les fluences phonémiques et les fluences sémantiques. Les fluences phonémiques consistent à produire le plus de mots possibles

commençant par une lettre donnée alors que fluences sémantiques consistent à produire le plus de mots possibles d'une catégorie sémantique donnée. La version proposée provient de l'adaptation francophone du GREFEX (Godefroy 2008), initialement créé par Cardebat, Doyon, Puel, Goulet et Joannette (1990). Les participants doivent produire le plus possible de mots commençant par la lettre P et le plus possible d'animaux. Les fluences verbales (phonémiques et sémantiques) évaluent les capacités de flexibilité spontanée.

2.2.6 Test de Stroop

La version utilisée (issue du GREFEX, Godefroy, 2008) se compose de trois subtests composés chacun de 100 items.

- 1) Dénomination : le participant dénomme le plus rapidement possible la couleur de rectangles (rouge, bleu, vert).
- 2) Lecture : le participant lit le plus rapidement possible des noms de couleur (rouge, bleu, vert) écrits en noir.
- 3) Interférence : le participant dénomme le plus rapidement possible la couleur d'impression de noms de couleurs différents de celle avec laquelle ils sont imprimés (par exemple « Rouge » écrit en bleu).

Les deux premiers subtests sont des conditions contrôles permettant d'estimer la vitesse de traitement de l'information du participant. Le subtest Interférence permet d'évaluer les capacités d'inhibition. En effet, cette condition nécessite d'inhiber la lecture au profit de la tâche moins automatique de dénomination (Stroop, 1935).

2.2.7 Test de Complétion de phrases de Hayling

Nous utilisons la version francophone révisée de Bayard et al. (2017) qui se compose de deux parties. Dans une première partie, le participant doit compléter des phrases par un mot congruent (condition contrôle) avec chacune des phrases alors que dans la seconde partie, le participant doit compléter chaque phrase avec un mot qui est non congruent avec la phrase et non lié sémantiquement à la cible attendue (condition d'inhibition). Deux catégories d'erreur sont relevées : les erreurs sémantiques et les autres erreurs (nom propre, erreur grammaticale, répétition, etc). Ce test évalue les capacités d'inhibition sémantique ainsi que la capacité à mettre en place une stratégie visant à éviter la production d'une réponse prépondérante. En d'autres termes, il évalue les capacités d'inhibition de réponses sur-appriées en mémoire sémantique.

2.3 Evaluation de la symptomatologie des patients bipolaires

La symptomatologie maniaque et dépressive des patients est évaluée par la Brief Psychiatric Rating Scale (Overall & Gorham, 1962) ; la Young Mania Rating Scale (Young et al., 1978) ; et la Montgomery et Asberg Rating Scale, (Montgomery et Asberg, 1979). L'évaluation de la symptomatologie était réalisée en autoévaluation et en hétéroévaluation à l'aide de l'équipe soignante qui accueillait chaque patient.

2.3.1 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

L'échelle est classiquement utilisée pour le diagnostic et le suivi de la symptomatologie du trouble bipolaire (Haute Autorité de Santé, 2015). Elle est composée de 24 items représentant 24 symptômes pour lesquels le degré de sévérité doit être

sélectionné (de 1 « absent » à 6 « extrêmement important »). La structure de l'échelle se décline en trois facteurs : le premier pour les symptômes positifs – désorganisation, le deuxième pour l'anxiété-dépression et le dernier pour les symptômes négatifs. Cette échelle vient compléter les informations fournies par la M.I.N.I en adoptant une approche dimensionnelle des symptômes.

2.3.2 Young Mania Rating Scale (YMRS)

L'échelle de Young et al. (1978) évalue la symptomatologie maniaque en 11 items. Chaque item est évalué sur une échelle en 5 points représentant le degré de sévérité des symptômes (de 0 « absente » à 4 « symptômes extrêmes »). Pour chaque degré de sévérité, une brève description est fournie afin de simplifier la cotation. L'interprétation de l'échelle se réalise de la façon suivante : un score inférieur à 6 reflète une période d'euthymie, un score compris entre 7 et 20 reflète un épisode hypomaniaque et un score supérieur à 20 suggère un épisode maniaque.

2.3.3 Montgomery et Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

L'échelle de Montgomery et Asberg (1979) évalue la symptomatologie dépressive en 10 items. Chaque item est évalué sur une échelle de 0 à 6 (de 0 « absente » à 6 « symptômes extrêmes »). Pour chaque degré de sévérité une brève description est fournie afin de simplifier la cotation. L'interprétation de l'échelle se réalise de la façon suivante : un score inférieur à 6 reflète une période d'euthymie, un score compris entre 7 et 19 reflète une dépression légère, un score compris entre 20 et 34 suggère une dépression modérée et un score supérieur à 20 suggère une dépression sévère.

2.4 Evaluation des troubles formels de la pensée

Les troubles formels de la pensée sont évalués par l'échelle Thought Language Communication scale (Andreasen, 1979) et l'auto-questionnaire Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (Weiner et al., 2018).

2.4.1 Thought Language and Communication scale (TLC)

L'échelle d'Andreasen (1979) évalue la désorganisation en se concentrant sur l'analyse du discours du patient. La désorganisation est censée refléter les troubles du cours de la pensée. L'échelle se compose de 18 items partagés en trois facteurs : les troubles du cours de la pensée, les troubles du langage et les troubles de la communication. La sévérité des symptômes est évaluée en 4 ou 5 points (de 0 « absent » à 4 « extrême » pour les 9 premiers items et de 0 « absent » à 3 « sévère »). L'échelle a été validée en français auprès de patients schizophrènes (Bazin et al., 2002).

2.4.2 Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (RCTQ)

Pour compléter l'évaluation des troubles de la pensée, nous avons choisi un outil adapté à une population bipolaire ou vulnérable au trouble bipolaire : l'auto-questionnaire RCTQ (Weiner et al., 2018) qui évalue la tachypsychie et l'accumulation des pensées. Le questionnaire comprend 34 items évalués de 0 « pas du tout » à 4 « tout à fait ». Cette échelle est composée de trois facteurs : suractivation des pensées (vitesse des pensées, surnombre), le poids de la suractivation des pensées, et l'excitabilité des pensées (distractibilité).

2.5 Données sociodémographiques et latéralité

Les données sociodémographiques des participants sont recueillies par un bref questionnaire proposé durant l'anamnèse permettant de vérifier si les critères d'inclusion et d'exclusion sont respectés. Nous recueillons l'âge, le sexe et le niveau d'études des participants. Le questionnaire de latéralité d'Edinburgh (Oldfield, 1971) est également proposé aux participants. Ce questionnaire rapide (10 questions) permet de passer en revue diverses activités courantes (unimanuelles et bimanuelles), et de préciser, pour chacune, la main dominante. Le quotient de latéralité obtenu permet de déterminer la latéralité dominante des participants. Ce test permet d'adapter le matériel en fonction de la latéralité du participant : la touche de réponse « oui » pour les tâches d'amorçage sera toujours proposée du côté de la main dominante du participant. Ce questionnaire est proposé avant le début du protocole expérimental.

2.6 Tâche d'amorçage sémantique par médiateur

Nous avons choisi d'utiliser un paradigme d'amorçage par médiateur implémenté dans une tâche de décision lexicale pour évaluer la propagation automatique de l'activation sémantique. Nous nous sommes appuyée sur le matériel préexistant de Stefaniak, Meulemans et Willems (2010) que nous avons adapté.

Pour créer les paires reliées, 200 triplets de mots ont été générés a priori (amorce – médiateur – cible). Afin de déterminer la distance sémantique entre l'amorce et la cible pour chaque triplet, un total de 100 étudiants de premier cycle - non impliqués dans les différentes études expérimentales - ont été invités à effectuer une tâche de libre association. On a demandé à la moitié des étudiants d'énumérer les cinq premiers mots qui leur venaient à l'esprit en pensant au mot amorce. L'autre moitié des étudiants était invitée

à effectuer la même tâche de libre association sur le mot médiateurs. Cette dissociation visait à éviter que les réponses pour les mots médiateurs soient influencées par les mots amorces. Les triplets ont été choisis en fonction de critères de sélection proposés par Anaki et Henik (2003) : le médiateur devait être fourni avec une fréquence moyenne supérieure à 0,20 ou devait être le mot le plus souvent fourni en réponse à l'amorce dans la tâche de libre association. La cible devait répondre aux mêmes critères en réponse au mot médiateur et ne devait pas être produite en réponse à l'amorce. À partir des 200 triplets initiaux, 58 répondaient aux critères de sélection et étaient répartis entre les deux versions de la tâche (soit 29 triplets dans chaque version de la tâche).

La tâche se compose de 356 paires de mots amorce-cible. Au total, 712 chaînes de lettres ont été utilisées. Parmi ces 712 chaînes de lettres, 532 étaient des mots français et 180 étaient des pseudo-mots. Les pseudo-mots ont été construits en fonction des contraintes phonotactiques de la langue française. Deux versions de la tâche ont été créées avec chacune 29 paires de mots reliées indirectement par un médiateur ; 29 paires non-reliées contrebalancées (les paires reliées de l'autre version sont réarrangées pour que celles-ci n'entretiennent plus de lien sémantique) ; 30 paires de remplissage non reliées et 90 paires avec un pseudo-mot. Les paires non reliées ont été appariées en fonction de leur fréquence et de leur longueur. La proportion de paires reliées est de 0.16. Les stimuli utilisés sont disponibles en Annexe 1.

Les paires de mots amorce-cible sont présentées de façon aléatoire au centre de l'écran d'ordinateur (50% des pseudo-mots sont en amorce et 50% en cible). Pour chaque paire, la présentation se fait de la façon suivante : un point de fixation est présenté au milieu de l'écran pendant 500 ms, ensuite, l'amorce et la cible sont présentées en même temps

durant 400 ms puis un écran blanc apparaît jusqu'à réponse (voir figure 7) Le SOA est donc de 0 ms.

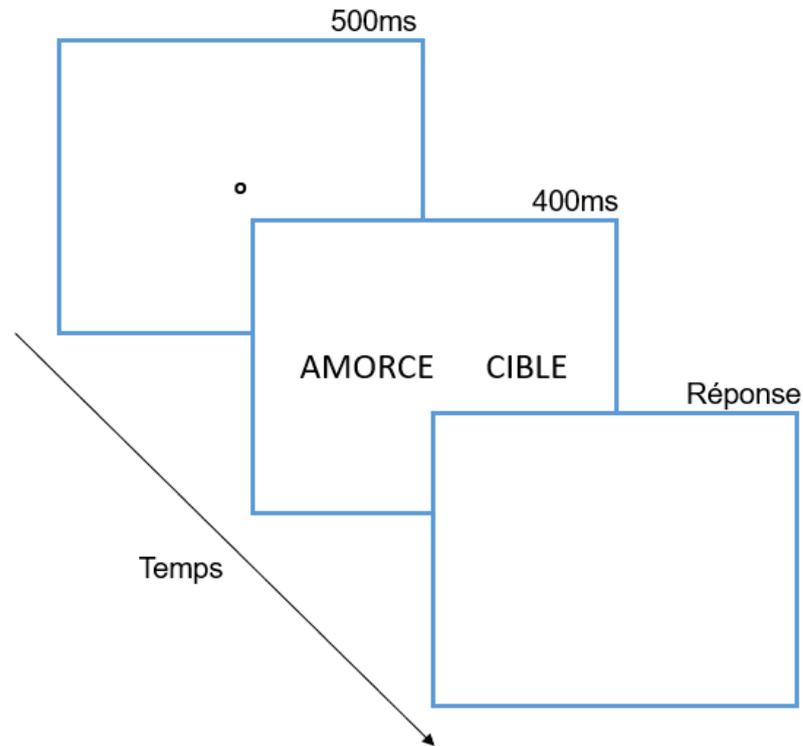


Figure 7. Procédure de la tâche d'amorçage par médiateur.

Le participant appuie sur la touche étiquetée d'un « oui » (lettre M du clavier AZERTY pour les droitiers ou lettre Q pour les gauchers) si les deux chaînes de lettres présentées sont des mots français ou sur la touche étiquetée d'un « non » (lettre Q du clavier pour les droitiers ou lettre M pour les gauchers) si une des deux chaînes de lettres ne constitue pas un mot français (tâche de double décision lexicale). La durée de la passation est d'environ 6 minutes, comprenant les 5 items d'essai permettant aux participants de réaliser une phase d'entraînement. Une pause est proposée au milieu de la tâche afin de limiter la fatigue attentionnelle.

La tâche d'amorçage a été programmée à l'aide d'OpenSesame version 2.9.7 disponible en open source (Mathôt, Schreij & Theeuwes, 2012). L'outil exploite les fonctionnalités du logiciel PsychoPy version 1.90.1 (Peirce, 2009). L'ordinateur utilisé pour la programmation et pour la passation est un ordinateur portable SONY PCG-7186M.

2.7 Organisation du protocole expérimental

L'ensemble du protocole expérimental (paradigme d'amorçage, tests cognitifs et auto-questionnaires) se compose de deux sessions de 45 minutes séparées par une ou deux pauses de 10 à 20 minutes en fonction des besoins et demandes de chaque participant. Un questionnaire rapide permettait de recueillir les données sociodémographiques et un autre d'évaluer la latéralité du participant par le questionnaire de latéralité d'Edinburgh (Oldfield, 1971). Nous poursuivons avec la passation de l'entretien clinique et anamnestique pour les patients ou avec le M.I.N.I pour les participants contrôles / sains afin de s'assurer que les participants présentent les critères attendus. Nous poursuivons l'entretien par la passation des questionnaires, tests neuropsychologiques et tâches d'amorçage. La durée de passation de l'ensemble du protocole est estimée à environ deux heures.

L'ensemble des études de ce manuscrit a été mené dans le respect des bonnes pratiques cliniques et en accord avec la Déclaration d'Helsinki avec avis favorable du Comité d'Ethique interne de la Faculté de Psychologie et de l'Education de l'Université de Mons.

2.8 Analyses statistiques

Les analyses sont réalisées sur le logiciel R version 3.1.5 à l'aide du Metapackage EasieR (Stefaniak, 2018).

Nos analyses de temps de réaction sont réalisées sur les médianes des temps de réaction, afin de limiter le rôle de la variance sur l'effet d'amorçage. Ces médianes sont calculées pour les bonnes réponses uniquement. Par ailleurs, nous avons éliminé des analyses les temps de réaction qui étaient supérieurs à plus de trois écarts-types au-dessus de la moyenne du participant.

L'analyse des temps de réaction ont été réalisé par une ANOVA mixte avec une variable intergroupe « Participants » à 2 niveaux : patients, contrôles et une variable intragroupe « Type de Paires » à 4 niveaux : reliées, contrebalancées, remplissage et pseudomots.

Les analyses par contrastes permettent de comparer le temps de réaction moyen pour les paires reliées au temps de réaction pour les paires contrebalancées afin d'évaluer la présence d'effets d'amorçage. Un temps moyen plus court pour les paires reliées reflète la présence d'un effet d'amorçage sémantique.

L'amplitude de l'effet d'amorçage est calculée en soustrayant le temps de réaction pour les paires non reliées au temps de réaction pour les paires reliées. Un résultat positif souligne l'existence d'un effet d'amorçage. La comparaison de l'amplitude des effets d'amorçage pour les deux groupes est réalisée par le test t de Student.

Le test t de Student est également utilisé pour comparer les données sociodémographiques et les résultats aux échelles cliniques et tests neuropsychologiques.

Enfin, pour évaluer l'association entre les troubles formels de la pensée et les effets d'amorçage, nous réaliserons des corrélations entre les scores obtenus aux échelles TLC et RCTQ et l'amplitude des effets d'amorçage. Les conditions d'utilisation de tests paramétriques n'étant pas réunies pour les distributions des scores du RCTQ, nous utilisons comme corrélations des Rho de Spearman.

Les analyses sont complétées par les facteurs bayésiens (FB) permettant d'interpréter les résultats obtenus de la façon suivante (Dienes, 2011) :

- Un FB supérieur à 3 confirme la présence d'une corrélation significative ;
- Un FB inférieur à .33 reflète une absence de corrélation significative ;
- Un FB compris entre .33 et 3 est reflète une corrélation manquant de sensibilité.

L'intérêt d'une telle approche bayésienne est que ces analyses sont moins sensibles à la multiplication de l'erreur de type 1. Ces analyses sont réalisées à l'aide du package R « BayesFactor » (Morey & Rouder, 2018)

3. Résultats

3.1 Données sociodémographiques et caractéristiques cliniques et neuropsychologiques

Les données sociodémographiques et les résultats obtenus aux différentes échelles cliniques et tests neuropsychologiques sont disponibles dans le tableau 5. La comparaison de l'âge, du niveau socioculturel et de l'estimation du QI verbal confirme l'appariement entre les patients et le groupe de contrôle. Les scores obtenus aux échelles cliniques révèlent

des plus hauts scores pour les patients bipolaires comparés aux participants de contrôle pour les différentes échelles utilisées, excepté pour le score total au RCTQ et le deuxième facteur de cette échelle correspondant au fardeau provoqué par l'accumulation des pensées. Sur le plan neuropsychologique, les patients bipolaires ont des résultats significativement plus faibles pour l'ensemble des tests utilisés, hormis pour le nombre d'erreurs au test du D2, l'empan indirect, et la tâche d'initiation (partie A) du test de complétion de phrases de Hayling.

Tableau 5. Moyenne et écart-type des données sociodémographiques et des caractéristiques cliniques et neuropsychologiques des patients bipolaires et des contrôles appariés.

	Bipolaires (N = 17)	Contrôles (N = 16)	<i>p</i>
Sexe	12F / 5H	12F / 4H	
Age	36.65 (7.37)	36.13 (6.67)	.833
Education (années d'étude)	13.65 (1.00)	14.13 (2.25)	.523
Mill-Hill (estimation QI verbal)	100.29 (5.72)	100.63 (7.04)	.883
YMRS	1.59 (0.87)	0.25 (0.45)	< .001
MADRS	1.94 (1.19)	0.56 (0.63)	< .001
BPRS - total	28.71 (3.04)	24.25 (0.44)	< .001
- positif	17.35 (1.27)	16.06 (0.25)	< .001
- dép-anx	7.53 (1.84)	5.19 (0.40)	< .001
- négatif	3.82 (3.00)	3.00 (0.00)	.003
TLC	3.00 (1.46)	0.50 (0.82)	< .001
RCTQ - total	43.35 (33.34)	24.81 (24.93)	.063
- F1	10.12 (6.07)	7.88 (6.07)	.257
- F2	10.65 (10.59)	4.38 (5.51)	.025
- F3	14.88 (12.12)	4.19 (7.38)	.001
BDI	5.94 (2.51)	2.13 (1.20)	.001
HPS - Total	18.82 (7.72)	13.50 (3.22)	.001
- Excitation	2.53 (1.01)	1.25 (0.93)	< .001
- Hypomanie	6.82 (3.80)	5.63 (2.31)	.043
- Vitalité sociale	9.53 (3.80)	6.63 (1.82)	.002
TEMPS-A - Hyperthymie	3.12 (1.62)	1.06 (1.89)	< .001
- Irritable	1.71 (0.69)	0.69 (0.70)	.003
- Dépressif	3.47 (1.62)	2.13 (1.93)	.030
- Cyclothymie	5.76 (2.49)	2.44 (1.71)	< .001
- Anxieux	2.41 (0.62)	1.63 (0.96)	.008
Fluences -phonologiques(nb total)	23.71 (6.04)	31.19 (6.41)	.002
- sémantiques (nb total)	32.41 (5.72)	43.38 (5.72)	< .001
D2 - GZ	461.24 (56.52)	550.31 (36.32)	< .001
- F2	31.35 (11.48)	25.75 (15.03)	.236
- KL	158.77 (29.28)	214.5 (19.53)	< .001
- SB	12.06 (3.21)	6.81 (2.81)	.071
Empan - direct (WAIS-IV)	6.29 (0.59)	6.75 (0.68)	.048
- indirect (WAIS-IV)	5.53 (0.62)	6.25 (1.73)	.133
Stroop - dénomination (secondes)	58.71 (8.88)	51.25 (8.34)	.018
- lecture (secondes)	44.48 (7.75)	39.69 (4.38)	.037
- interférence (secondes)	104.00 (15.71)	83.13 (15.85)	.001
- interférence (erreur)	0.59 (0.98)	0.19 (0.88)	.058
Hayling - partie A (secondes)	0.41 (0.87)	0.06 (0.25)	.129
- partie B (secondes)	76.53 (51.19)	51.19 (16.41)	.001
- erreurs sémantiques	4.35 (2.50)	1.81 (1.05)	.003

Légende : YMRS : Young Mania Rating Scale, MADRS : Montgomery et Asberg Rating Scale, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, TLC : Thought Language and Communication, RCTQ : Racing and Crowded Thoughts Questionnaire, HPS : Hypomanic Personality Scale, TEMPS-A : Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire.

3.2 Effet d'amorçage par médiateur

L'ANOVA révèle un effet principal du type de paires : $F(1,31) = 145.23$; $CMe = 1281$; $p < .001$; $\eta^2_p = .82$ et l'absence d'effet du facteur groupe : $F(1,31) = 2.41$; $CMe = 32752$; $p = .13$; $\eta^2_p = .07$ (voir figure 8). L'effet d'interaction Groupe x Type de Paires n'est pas significatif : $F(1,31) = 1.17$; $CMe = 1281$; $p = .33$; $\eta^2_p = .04$. Le contraste d'interaction entre paires reliées et paires contrebalancées n'est pas significatif $t(93) = 1.30$, $p = .20$, $d = .45$. Les statistiques descriptives des temps de réaction sont disponibles en Annexe 2.

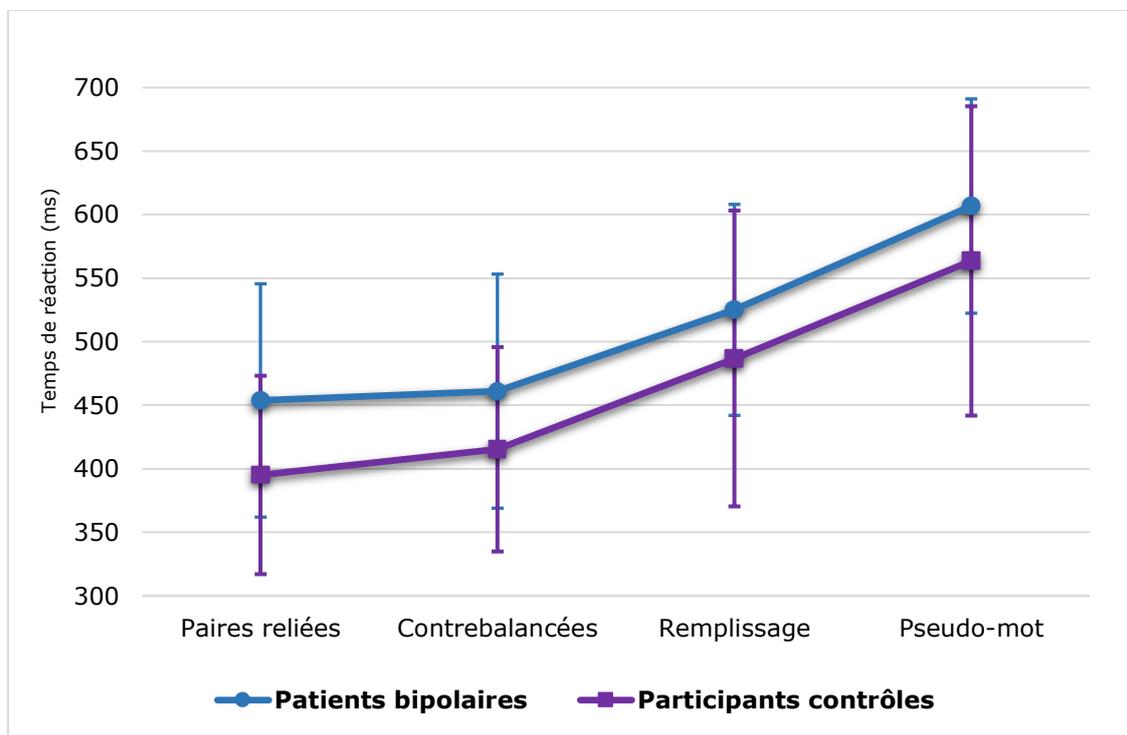


Figure 8. Temps de réaction (en ms) pour chaque type de paires de l'amorçage par médiateur.

La comparaison des amplitudes moyennes des effets d'amorçage entre patients bipolaires ($M = 7.31$; $\sigma = 12.65$) et participants contrôles ($M = 30.21$; $\sigma = 26.50$) révèle

une différence significative entre les deux groupes : $t(31) = -3.20$; $p = .003$; $d = 1.12$; $FB = 12.3$.

3.3 Association entre troubles formels de la pensée et effets d'amorçage par médiateur

Les analyses corrélationnelles entre l'amplitude des effets d'amorçage et les résultats obtenus aux échelles qui évaluent les troubles formels de la pensée (TLC et RCTQ) sont synthétisées dans le tableau 6.

Tableau 6. Analyses corrélationnelles (Spearman) entre l'amplitude des effets d'amorçage (EAS) et les scores aux échelles TLC et RCTQ.

	Patients bipolaires N = 17			
	EAS	<i>p</i>	<i>p</i> ajusté*	FB
TLC	.02	.943	.943	0.42
RCTQ Total	-.76	<.001	.005	7.61
RCTQ F1 suractivation	-.42	.091	.182	0.89
RCTQ F2 poids de la suractivation	-.66	.004	.012	3.13
RCTQ F3 surexcitabilité	-.78	<.001	.005	9.89

*Correction de Holm

Ces analyses montrent une association négative entre l'amplitude de l'effet d'amorçage par médiateur et le score total du RCTQ chez les patients bipolaires. Plus l'amplitude de l'effet d'amorçage est faible et plus le score total du RCTQ est élevé. L'analyse des 3 facteurs du RCTQ révèle que l'association négative observée chez les patients est observée avec le deuxième et le troisième facteur correspondant respectivement à la surcharge des pensées et l'excitabilité de celles-ci.

Les corrélations entre les scores au RCTQ et les effets d'amorçage restent significatives lorsque l'âge, le niveau socio-culturel et le niveau de vocabulaire sont contrôlés (RCTQ total : $r = -.85$; $p < .001$, $FB = 37.02$; RCTQ F2 : $r = -.79$: $p = .001$, $FB = 7.89$; RCTQ F3 : $r = -.84$, $p < .001$, $FB = 19.19$).

4. Discussion

Le premier objectif de cette étude était d'évaluer si le processus de propagation automatique de l'activation était amplifié dans le trouble bipolaire en comparaison à des participants contrôles appariés. Les résultats montrent que les patients bipolaires de type 1 présentent un effet d'amorçage sémantique de moindre amplitude que les participants de contrôle. Ce résultat infirme l'hypothèse d'un hyperamorçage chez les patients bipolaires de type 1. En effet, nos analyses suggèrent un ralentissement de la propagation automatique de l'activation chez les patients en comparaison au groupe contrôle. Ce ralentissement de la propagation automatique de l'activation n'est pas compatible avec l'hypothèse de la suractivation pourtant suggérée dans la littérature.

Le ralentissement de la propagation automatique de l'activation semble en faveur d'une dispersion de l'activation différente chez les patients bipolaires en comparaison aux participants contrôles appariés. Alors que la propagation automatique de l'activation se dirige de façon automatique de l'amorce vers la cible par l'intermédiaire du mot médiateur chez les participants contrôles, il est possible que le chemin de l'activation soit différent ou perturbé chez les patients bipolaires. Dans la population non pathologique, lorsqu'un mot isolé est présenté, la propagation automatique de l'activation se diffuse vers l'ensemble des concepts qui lui sont associés dans notre réseau sémantique de connaissances (Collins &

Loftus, 1975). C'est de cette façon qu'un mot cible relié sémantiquement à une amorce peut être pré-activé et être traité plus rapidement que deux mots non reliés lors d'un paradigme d'amorçage implémenté dans une double tâche de décision lexicale. Dans le trouble bipolaire de type 1, il semble que la pré-activation des concepts reliés sémantiquement à un mot amorce ne soit pas suffisamment efficace pour entraîner un bénéfice significatif de temps de réaction. En d'autres termes, la propagation automatique qui s'est diffusée vers les concepts reliés à l'amorce a permis de pré-activer un certain nombre de cibles potentielles, cependant, la présentation d'une de ces cibles ne permet pas aux patients de la traiter plus rapidement qu'un mot non-relié. Ces résultats peuvent s'expliquer par des difficultés d'inhibition sémantique : dans la population non-pathologique lorsqu'un mot cible relié sémantiquement à l'amorce apparaît, les processus d'inhibition permettent d'éliminer les autres cibles potentielles activées préalablement pour que l'activation se diffuse uniquement vers la cible présentée. Dans le trouble bipolaire, ces processus inhibiteurs ne semblent pas opérer efficacement.

Des perturbations de l'inhibition sémantique ont par ailleurs déjà été suggérées dans la littérature. Les premières recherches suggérant des difficultés d'inhibition sémantique sont celles qui se sont basées sur le test de complétion de phrases de Hayling. La méta-analyse de Wang et al. (2013) montre que les patients bipolaires manifestent des difficultés à ce test. Ils sont en effet plus lents et font plus d'erreurs que les participants de contrôle, soulignant selon les auteurs des difficultés d'inhibition sémantique. Plus récemment, les travaux de Raucher-Chéné (2018) et de Scheegans et al. (2018) ont montré des difficultés d'inhibition sémantique sur le plan électrophysiologique ainsi qu'en neuroimagerie en utilisant des procédures basées sur la compétition lexicale lors de la présentation de mots homophones et/ou homographes.

Le second objectif de notre étude était d'évaluer si les perturbations du processus de propagation automatique de l'activation étaient associées aux troubles formels de la pensée. Nous avons utilisé deux outils pour évaluer ces symptômes : la TLC classiquement utilisée pour évaluer les troubles formels de la pensée dans la schizophrénie et le RCTQ adapté aux formes atténuées du trouble bipolaire et susceptible d'être plus sensible que la TLC pour l'évaluation des troubles du cours de la pensée durant la période d'euthymie. Les analyses descriptives des scores obtenus par les patients à la TLC révèlent des scores plus faibles que ce qui est généralement rapporté dans la littérature auprès de patients bipolaires en période d'euthymie. Ces scores faibles peuvent s'expliquer par le profil clinique particulier des patients recrutés. Nous avons en effet ciblé des patients dépourvus de comorbidité psychiatrique et/ou de maladie grave autre que le trouble bipolaire. Ce sont donc des patients bipolaires euthymiques avec un bon niveau de fonctionnement général qui ont été recrutés pour cette recherche. Les symptômes résiduels sont donc très peu présents, y compris les troubles formels de la pensée.

L'analyse de l'association entre les perturbations du cours de la pensée à l'aide du RCTQ et les perturbations du processus de propagation automatique de l'activation révèlent que plus les scores sont élevés au RCTQ, moins grande est l'ampleur de l'effet d'amorçage. Cette association négative est observée pour le score total et pour les 2^e et 3^e facteurs du questionnaire. Ces résultats suggèrent que plus les patients se sentent affectés par l'accumulation des pensées (facteur 1) et la surexcitabilité de celles-ci (facteur 3), plus la propagation automatique de l'activation est ralentie. En d'autres termes, ce n'est pas tant le nombre ou la vitesse des pensées qui affecte la propagation automatique de l'activation mais plutôt les conséquences qui sont ressenties : le fardeau et la distractibilité qu'elles entraînent.

Ces résultats viennent appuyer certains témoignages de patients rencontrés dans le cadre du recrutement qui ont déclaré avoir régulièrement des mots qui « s’activent dans leur tête » tout au long de la journée sans raison particulière, sans lien logique entre ces mots ou idées associées et avec des difficultés pour les faire disparaître et passer à autre chose. La sensation d’envahissement par les pensées et l’incapacité de pouvoir les chasser semblent compatibles avec un défaut d’inhibition sémantique. Le fil des pensées ne peut être freiné malgré la volonté des patients qui ne parviennent pas à contrôler l’accumulation de celles-ci.

Enfin, nos résultats sont en faveur d’une altération de la propagation automatique de l’activation d’une nature différente nature de celle observée dans la schizophrénie, allant dans le sens des travaux précédents portant sur différents aspects de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire (Andreou et al., 2013 ; Jamadar et al., 2013 ; Ryu et al., 2012).

En conclusions, notre étude met en évidence une réduction de l’effet d’amorçage sémantique par médiateur. Ce résultat ne va pas dans le sens de l’hyperamorçage qui était prédit. Les perturbations sont associées à des dimensions particulières des troubles du cours de la pensée dans le trouble bipolaire : les phénomènes de tachypsychie évalués par le RCTQ. L’ensemble de ces résultats semble compatible avec l’hypothèse d’une perturbation de l’inhibition sémantique dans le trouble bipolaire.

Etude 2 : Evaluation du processus de propagation automatique de l'activation dans la population générale

Cette étude a pour objectif d'évaluer la propagation automatique dans la population générale dans une perspective dimensionnelle en évaluant des traits de personnalité et les tempéraments affectifs susceptibles de créer des conditions de vulnérabilité au trouble bipolaire.

Les résultats obtenus dans notre première étude a révélé une réduction de l'effet d'amorçage auprès de patients bipolaires de type 1. Dans une perspective dimensionnelle allant du normal au pathologique, nous faisons l'hypothèse qu'une réduction de l'effet d'amorçage sera associée à la présence de traits de personnalité hypomaniaques et aux tempéraments affectifs dans la population générale.

Pour mettre à l'épreuve cette hypothèse nous avons recruté 61 participants issus de la population générale pour lesquels nous avons évalué les traits de personnalité hypomaniaque, la symptomatologie dépressive et les tempéraments affectifs. La propagation automatique de l'activation est évaluée par l'amorçage par médiateur utilisé dans l'étude 1.

Les résultats révèlent une association négative entre l'amplitude de l'effet d'amorçage sémantique et les tempéraments hyperthymiques et irritables. Plus les scores sont élevés pour ces tempéraments, plus l'effet d'amorçage est réduit.

L'altération du processus de propagation automatique de l'activation pourrait apparaître comme un facteur de vulnérabilité cognitif au trouble bipolaire.

Article: Influence of psychological vulnerability factors to bipolar disorders on a semantic mediated priming task

Submitted - Psychiatry Research

Influence of psychological vulnerability factors to bipolar disorders on a semantic mediated priming task

Mélanie Labalestra ^{a, b}, Nicolas Stefaniak ^a, Laurent Lefebvre ^b, Chrystel Besche-Richard ^{a*}

^a Cognition, Santé, Société – C2S, University of Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

^b Cognitive Psychology and Neuropsychology, University of Mons, Mons, Belgium

Abstract

Hypomanic personality, hyperthymic temperament and irritable temperament are considered as psychological vulnerability factors to bipolar disorders. Given that, it is known that semantic memory is impaired in bipolar patients, it is possible that semantic memory could present some abnormalities in individuals with the high level of vulnerability factors to bipolar disorders. Although, processes impaired are not clearly identified due to heterogeneity in methods and samples in bipolar disorder studies, spreading activation is among the probable candidates for accounting this impairment. The aim of this study was to assess spreading activation according to vulnerability factors continuum to determine whether it could be a factor of vulnerability to bipolar disorders. A sample of 61 healthy

² * **Corresping author :**

Pr Chrystel Besche Richard : chrystel.besche@univ-reims.fr

N°: +33 (0)3 26 91 37 76 / +33 (0)6 83 06 03 36

Fax number: +33 (0)3 26 91 37 19

volunteers was recruited. Spreading activation was assessed by semantic mediated priming implemented in a double lexical decision task. Psychological vulnerability factors were estimated by the TEMPS-A, the HPS, and the BDI. Results shown that semantic mediated priming was negatively associated to hyperthymic temperament and irritable temperament. Impairment in semantic memory, and more specifically spreading activation, appear to be a cognitive factor of vulnerability to bipolar disorders. Our results can contribute to a better understanding of semantic impairment in vulnerable population and in bipolar disorder.

Key words: semantic memory, spreading activation, affective temperaments, hypomanic personality.

1. Introduction

Bipolar disorders (BD) are characterized by a succession of manic (or hypomanic) and depressive episodes with remission periods between symptomatic ones. Several cognitive functions are also impaired, independently of patient's thymic state. Indeed, cognitive dysfunctions in BD have been shown in verbal memory (Jabben et al., 2010), attention (Arts et al., 2007), executive functions (Bora and Pantelis, 2015), social cognition (Bora, Bartholomeusz, & Pantelis, 2016), and in verbal skills (Bortolato et al., 2015). Indeed, several studies have shown deficits in verbal association, semantic contents, discrepant prosody and verbal fluency (Andreou et al., 2013; Radanovic et al., 2013). One of the hypotheses to explain these language disabilities is the impairment of spreading activation in semantic memory (Andreou et al., 2013), which refers to the fact that, when a concept is activated in memory, some of this activation automatically spreads to semantically related concepts in semantic memory (Collins and Loftus, 1975). The process

of automatic spreading activation is one of the processes that have been proposed to account semantic priming (SP). SP corresponds to the fact that a target word (i.e., cat) is processed faster and more accurately when it is preceded by a semantically related word (i.e., dog) than when it is preceded by an unrelated word (i.e., chair). The SP effect has already been investigated in BD and the priming effect was reduced in comparison to control participants (Andreou et al., 2013). Although, the results have been interpreted as an automatic spreading activation impairment, this interpretation can be challenged. Indeed, due to methodological choices in Andreou et al.'s (2013) study, it is not sure that the processes that are impaired in BD are only the automatic spreading activation. Indeed, if for some authors (e.g., Moritz et al., 1999), spreading activation can be explored by SP task as long as the SOA does not exceed 250 ms, others consider that the SOA must be shorter if one ensures that other explanations of SP (e.g. expectancy generation which controlled process) are not involved in the realization of the task (Cañas, 1990). In Andreou et al. (2013), the SOA lasted 250 ms. Thus, according to Cañas's (1990) view, we cannot exclude that Andreou et al.'s (2013) results might be explained by an impairment of expectancy generation. In order to cope with these limitations, some authors used a task a mediated priming paradigm in which the semantic relationship is not direct but requires a mediated word (Chwilla and Kolk, 2002; Stefaniak et al., 2010). For instance, for the pair "*lion*" and "*stripes*", there is no direct association between both these words, but they are semantically related to "*tiger*" which is the mediated word. The SOA used in the tasks are equal to 0ms. The advantage of using a SOA of 0ms during mediated priming is that it limits the involvement of strategic processes. By adopting this approach, we could stage more accurately whether spreading activation is impaired on the BD spectrum, and can explain some of the semantic and language disabilities. Moreover, three aspects of Andreou et al.'s

(2013) samples deserve attention. First, both sample sizes for patients and control participants are small (i.e., 14 outpatients and 12 controls); Second, the sex ratio is not respected in their study since there only two males while the prevalence is quite similar in both sex; third, although patients are euthymic, they are undergoing medical treatment in order to ensure their stabilization, and these drugs could have a negative impact on their cognitive abilities (Delaloye et al., 2009). One of the ways to circumvent the impact of these treatment is the recruitment of nonclinical individuals with psychological vulnerability factors to BD. Indeed, the heterogeneity in expression of symptoms (severity, forms) had led some authors to propose the notion of bipolar spectrum (Akiskal & Mallya, 1987). This dimensional approach considers BD as a continuum from non-pathological forms of BD to pathological ones. In the non-pathological side there are different profiles of personality (i.e. hypomanic personality) or affective temperament (i.e. hyperthymic or irritable temperaments) that were considered as psychological vulnerability factors to BD. In other words, these profiles of personality and affective temperaments are subclinical and phenotypical manifestations of BD disorders (Akiskal & Akiskal, 2005, Bentall et al., 2011; Perugi et al., 2012). Among these psychological vulnerability factors to BD, we focused on hypomanic personality and affective temperaments. Concerning hypomanic personality, it corresponds to individuals who are cheerful, optimistic, extraverted, self-confident, energetic and sometimes irritable, rude and irresponsible (Eckblad and Chapman, 1986). Concerning affective temperament, 5 different dimensions have been described: cyclothymic, hyperthymic, depressive, irritable, and anxious temperaments. The characteristics of each of these temperaments are provided in table 1.

Table 1. Description of affective temperaments (Akiskal & Akiskal, 2005).

Affective temperaments	Description
Cyclothymic	unstable mood and fluctuations of energy (motor and cognitive abilities).
Depressive	sensitive, with lack of energy, putting the interest of others before his own, tendency to see only the negative part of things.
Hyperthymic	exuberant, gregarious, talkative, cheerful, expansive.
Irritable	explosive for no apparent reason, brawler, impulsive, could have pathological drunkenness.
Anxious	fearful, afraid to learn bad news about loved ones.

To the best of our knowledge, only two studies had explored semantic processes in vulnerable population to BD. Both studies showed abnormalities in semantic inhibition processing (Raucher-Chéné et al., 2017; Raucher-Chéné et al., 2018), i.e. controlled processes. Thus, semantic memory seems impaired in hypomanic individuals for controlled processes, but nothing is known about automatic semantic spreading activation in vulnerable populations. Moreover, only one side (i.e., the hypomanic one) has been explored in these studies, but not the other one which are the affective temperaments. Our aim is to explore how individual variability on psychological vulnerability factors (hypomanic personality and affective temperaments) affects the process of automatic spreading activation. Andreou et al. (2013) have shown reduced priming in BD patients during euthymic state. Although methodological differences, we expect also reduced priming effect for individual with higher levels of vulnerability factors to BD.

2. Methods

2.1 Participants

Sixty-one healthy individuals (35 women and 26 men) took part in the study. They were students and staff members from University of Reims Champagne Ardennes (France) and from University of Mons (Belgium). All participants were French native speaker and they had normal or corrected-to normal vision, normal hearing, and reported no past or present history of reading disabilities. Based on the assessment of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I, French version 5.0) (Sheenan et al., 1998), no participant reported past or present neurological or psychiatric disorders. Moreover, none of them takes any psychotropic drugs. Brief neuropsychological assessment suggest that participants did not have cognitive impairment that could interfere with experimental tasks (verbal fluency, direct and reverse span, Stroop test, Hayling test). Verbal IQ was assessed with the Mill Hill Vocabulary Test (Deltour, 1998). Subclinical characteristics were assessed by the short French version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire (TEMPS-A) (Krebs et al., 2006) ; the French version of Hypomanic Personality Scale (Terrien, et al., 2015) and the Beck Depression Inventory (BDI, Beck et al., 1961).

Sociodemographic data, scores at the different personality and temperament scales and neuropsychological assessment are presented in table 2.

Table 2. Mean and standard deviation (SD) for sociodemographic data, different personality and temperament scales and neuropsychological assessment (N=61).

	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
Age (years)	30.49	12.41
Education (years of education)	14.80	2.55
Mill-Hill (IQ estimation)	103.52	11.08
BDI	4.57	3.71
HPS Total	15.95	4.94
HPS Excitation	1.39	0.82
HPS Hypomania	5.85	2.97
HPS Social Vitality	8.69	1.03
TEMPS-A Hyperthymic	3.77	1.82
TEMPS-A Irritable	1.03	1.45
TEMPS-A Depressive	1.82	1.30
TEMPS-A Cyclothymic	2.59	1.94
TEMPS-A Anxious	0.89	0.82
Phonological fluency (total number)	27.52	5.02
Semantic fluency (total number)	35.38	5.99
Direct span (WAIS-IV subscore)	10.85	1.91
Reverse span (WAIS-IV subscore)	9.61	1.61
Stroop denomination (seconds)	54.20	7.23
Stroop denomination (error)	0.16	0.42
Stroop reading (seconds)	40.10	5.69
Stroop reading (error)	0.10	0.35
Stroop interference (seconds)	88.13	14.18
Stroop interference (error)	1.61	1.56
Hayling task part A (seconds)	1.39	0.82
Hayling task part A (error)	0.08	0.33
Hayling task part B (seconds)	4.84	2.10
Hayling task part B (error)	2.21	1.25

BDI: Beck Depression Inventory, HPS: Hypomanic Personality Scale, TEMPS-A: Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire.

This research was approved by the local ethics committee from University of Mons. All participants gave their written informed consent before inclusion in the study.

2.2 Semantic mediated priming task

The semantic mediated priming used in the study is a revised version from Stefaniak et al. (2010). The stimuli consisted of 356 prime-target word pairs presented at the center of a computer screen. A total of 712 letter strings were used. Among these 712 letter strings, 532 were French words and 180 were pseudowords. The pseudowords were built according to the phonotactic constraints of French language (for details of stimuli selection, see Stefaniak et al., 2010). Two versions of the task have been constructed. Each version contained 29 related pairs, 29 counterbalanced pairs (control pairs), 30 unrelated filler pairs and 90 pairs with a pseudo-word. For the pairs with a pseudoword, the pseudoword occurred as often in the prime position as in the target position. The counterbalanced pairs were built by rearranging the related pairs of one version to become unrelated in the other version. The unrelated pairs (counterbalanced and filler pairs) were matched for frequency and length. The proportion of related pairs was .163.

To create related pairs, 200 triplets (i.e., prime – mediator – target) were generated *a priori*. In order to determine assess the semantic distance between the prime and the target for each triplet, a total of 100 undergraduate students - not involved in the experimental part of the research - were asked to perform a free association task. Half of the students were asked to list the first five words that came to mind when thinking of the prime word. The other half of students were asked to perform the same free association task on the mediated word from the triplets. This dissociation aimed to avoid that the responses to the mediated words were influenced by the prime words. Triplets were chosen depending on

selection criteria inspired by Anaki and Henik (2003): The mediator should be provided with a mean frequency superior to .20 or should be the word the most often given in response to the prime in the free association task. The target had to meet the same criteria in response to the mediator and should not be produced in response to the prime word. From the 200 initials, 58 met the selection criteria and were equally distributed between the two versions of the task (i.e., 29 items in each version of the task).

The computer used for the study was a SONY PCG-7186M and priming task was programmed on OpenSesame software, 2.9.7 version (Mathôt, Schreij & Theeuwes, 2012). Each experimental trial began with a fixation cross displayed for 500ms at the middle of the computer screen. The fixation cross was followed by the prime and the target stimulus (i.e., two letter strings) that were presented together for 400ms to the left and right of the screen. The simultaneous presentation of the prime and the target means that the Stimulus Onset Asynchrony (SOA) was equal to zero. After the presentation of the letter strings, a blank screen appeared, and participants were asked to decide as fast and as accurately as possible whether both letter strings were or not French words. Stickers with “yes” and “no” were pasted on the “M” and on the “Q” keys of an AZERTY keyboard respectively. Response keys were reversed for left-handed participants to respond “yes” with the dominant hand. Participants had to press the “yes” key if both letter strings were French words or “no” if one of the two letter strings was not a French word. The proportion of expected “yes” responses was .51. The stimuli were randomly presented. The experimental session was preceded by 5 practice items. In the middle of the experimental session a break was proposed to participants. Participants were randomly assigned to one of the two versions.

3. Results

3.1 Statistical analyses

In order to determine whether semantic priming occurred, we performed an ANOVA to compare mean reaction times (RTs) of the correct responses for the Type of pairs (4 levels: related, counterbalanced, filler, pseudo-word). Contrasts analyses were conducted to determine whether the related pairs were processed faster than the counterbalanced ones. In order to investigate the link between the level of vulnerability factors to BD and priming effect, we performed both null hypothesis test and Bayes Factor (BF) correlation analyses between mediated priming effect and the score of the different scales used for the assessment of vulnerability factors. BF are interpreted as follows: $BF > 3$ suggest the presence of correlation; $BF < 0.33$ suggest the absence of correlation; And $0.33 < BF < 3$ is considered as lacking of sensitivity (Dienes, 2011). The interest of BF is that they are less sensitive to multiplication of first type error. BF are obtained using the BayesFactor R package (Morey & Rouder, 2018).

3.2 Semantic priming

The analysis of variance revealed a main effect of the Type of pairs, $F(3,125) = 134.15$, $p < .001$, $\eta^2_p = .69$, $MSE = 6897.83$. Contrasts analyses show that RTs are shorter for mediated related pairs than for counterbalanced ones, meaning that semantic priming occurred. This is confirmed by the $BF > 1000$. The other conditions are also processed slower than the related pairs. These analyses are summarized in Table 3.

Table 3. Mean (SD) of RTs for each of Type of pairs and contrast analysis (and BF) that compare each type of words to the semantically related pairs.

	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	Mean difference with related pairs	<i>t</i>	<i>p</i>	BF
Related pairs	459.00	131.34	-		-	
Counterbalanced pairs	501.30	40.48	-42.30	7.71	< .001	> 1000
Filler pairs	592.97	184.83	-133.97	8.69	< .001	> 1000
Pseudo-word pairs	683.62	209.29	-278.22	15.65	< .001	> 1000

3.2 Association between vulnerability factors to bipolar disorder and spreading activation

Correlational analyses are summarized in Table 4.

Table 4. Correlational analysis between mediated priming effect and vulnerability factors to BD.

	Pearson <i>r</i>	<i>p</i>	Adjusted <i>p</i> (Holm)	BF
BDI total	-.10	.46	1	0.33
HPS total	-.27	.04	.29	1.70
HPS Social vitality	-.27	.04	.29	1.74
HPS Hypomanic	-.21	.11	.67	0.77
HPS Excitation	-.16	.22	1	0.50
TEMPS Cyclothymic	-.10	.46	1	0.33
TEMPS Depression	-.03	.85	1	0.26
TEMPS Irritability	-.39	.002	.02	19.20
TEMPS Hyperthymic	-.48	< .001	.001	226.8
TEMPS Anxious	-.10	.44	1	0.34

The correlation analyses revealed significant negative correlations between mediated priming effect and the subscale of social vitality of the HPS scale, and the irritable and the hyperthymic temperaments of the TEMPS-A scale. These results remain significant when

age, education and verbal IQ estimation (Mill-Hill score) levels were controlled in the analysis (social vitality: $r = -.27$, $p = .04$; irritability: $-.39$, $p = .003$; hyperthymic: $r = -.47$, $p < .001$). However, when Holm corrections are applied, the association between social vitality and priming effect is no longer significant ($p = .29$). This absence of association is confirmed by the $BF < 3$.

4. Discussion

The aim of the current study was to explore the SP effect in individuals with vulnerability factors to BD. We hypothesize that higher levels of vulnerability factors to BD are associated to less efficient semantic memory functioning, similarly to what is observed in BD.

We showed that mediated priming effect occurred which allows to interpret our results in term of spreading activation. Indeed, semantic mediated priming tasks are considered as especially relevant for the measure of spreading activation in semantic memory since, as semantic activation from the prime must spread beyond the mediated word to activate the target word, the intervention of strategic processes is unlikely in the occurrence of the semantic priming effect.

Our results show negative associations between the mediated priming effect and two affective temperaments: Irritable and hyperthymic. Thus, spreading activation seems to be less operant in individuals with higher levels of vulnerability factors to BD.

Previous studies showed that controlled processes are impaired in vulnerable population to BD (Raucher-Chéné et al., 2018, 2017). Our study shows that, in addition to an alteration of these controlled processes, the automatic processes of spreading activation is also less efficient. The impairment of both automatic and controlled processes in semantic memory

could contribute to the difficulty for vulnerable population to use compensation strategies for the semantic processing. If both automatic and controlled processes are impaired in semantic memory, that could lead to difficulties to process contextual information, difficulties for comprehension of a situation (automatic process deficits) with an inadequate selection of information and/or a hyperactivation of many information in the same time (controlled process deficits). Taken together, these language perturbations can be observed in subclinic manic symptomatology such as the hyperthymic and irritable temperaments. Indeed, these temperaments are associated with impulsivity or exuberant behavior that could be the result of a lack of inhibition. However, the characteristics of individuals who present controlled processes deficit seems to be different from those who present a deficit on automatic ones. In previous studies, controlled process deficits were found for vitality facet of hypomanic personality that correspond to social potency and vivaciousness. In the current study only irritable and hyperthymic temperaments were associated with automatic processes perturbations. These temperaments correspond to exuberant or inappropriate behaviors. These results suggest that the consequences of different semantic impairments are revealed differently in the expression of symptoms.

In our study, hypomanic personality and affective temperaments were assessed by self-report that could lead to over or underestimation of symptoms. However, previous studies showed that the HPS and the TEMPS-A provided a good estimation of the quantitative and qualitative extent of symptoms (Akiskal et al., 2005; Kwapil et al., 2000). Otherwise, our study is the first that shows automatic semantic perturbation in hyperthymic and irritable populations. Futures studies are needed to replicate the results. Furthermore, studies are needed to state about other cognitive functions in these populations for which

only few studies exist to date. It could also be interesting to carry out a comparative study between the irritable temperament and the hyperthymic temperament to identify the impact of processes on each other.

In conclusion, the present study shows a reduced automatic spreading activation in individuals with higher levels on scales that measures vulnerability factors to BD. Characteristics of these psychological vulnerability factors to BD are present during manic state of BD and this suggests that semantic abnormalities could be manic-specific. Indeed, by investigating the continuum of the psychological vulnerability factors to BD, our results suggest that spreading activation process could appear as a cognitive vulnerability factor to BD. Our study does not take into account the genetic part in the estimation of vulnerability factors. Thus, if first-degree relatives had alterations in the spreading activation, this could corroborate the results of our study. Furthermore, due to the impact of language disturbance in functioning, it is important to clarify the nature and the extent of the semantic dysfunctions in BD, and more generally, in bipolar spectrum. Our study helps to show that the disturbances of semantic memory in BD is not due to illness *per se* but is on the contrary a possible factor that could increase the conversion rate to BD in individuals when it is more disturbed.

Acknowledgments:

This research was carried out with a doctoral contract funding in international co-supervision between university of Mons (Belgium) and University of Reims Champagne-Ardenne (France).

References

- Akiskal, H.S., Akiskal, K.K., Haykal, R.F., Manning, J.S., Connor, P.D., 2005. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire. *J. Affect. Disord.* 85, 3–16. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2004.12.001>
- Akiskal, H.S., Mallya, G., 1987. Criteria for the ‘soft’ bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacol. Bull.* 23, 68–73.
- Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2005. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J. Affect. Disord.* 85, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002>
- Andreou, C., Bozikas, V.P., Ramnalis, A., Giannakou, M., Fokas, K., 2013. Semantic priming in remitted patients with bipolar disorder. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 44, 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2012.07.014>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2007. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771–85. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Bora, E., Bartholomeusz, C., Pantelis, C., 2016. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol. Med.* 46, 253–264. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001993>
- Bora, E., Pantelis, C., 2015. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: Comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr. Bull.* 41, 1095–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>

- Bortolato, B., Miskowiak, K.W., Köhler, C.A., Vieta, E., Carvalho, A.F., 2015. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 3111–25.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S76700>
- Cañas, J.J., 1990. Associative Strength Effects in the Lexical Decision Task. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. A* 42, 121–145. <https://doi.org/10.1080/14640749008401211>
- Chwilla, D.J., Kolk, H.H.J., 2002. Three-step priming in lexical decision. *Mem. Cognit.* 30, 217–225. <https://doi.org/10.3758/BF03195282>
- Collins, A., Loftus, E., 1975. A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychol. Rev.* 82, 407–428.
- Delaloye, C., Moy, G., Baudois, S., de Bilbao, F., Remund, C.D., Hofer, F., Ragno Paquier, C., Campos, L., Weber, K., Gold, G., Moussa, A., Meiler, C.C., Giannakopoulos, P., 2009. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord.* 11, 735–43. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00741.x>
- Dienes, Z., 2011. Bayesian Versus Orthodox Statistics: Which Side Are You On? *Perspect. Psychol. Sci.* 6, 274–290. <https://doi.org/10.1177/1745691611406920>
- Eckblad, M., Chapman, L.J., 1986. Development and validation of a scale for hypomanic personality. *J. Abnorm. Psychol.* 95, 214–222.
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.95.3.214>
- Terrien, S., Stefaniak, N., Morvan, Y., Besche-Richard, C., 2015. Factor structure of the French version of the Hypomanic Personality Scale (HPS) in non-clinical young adults. *Compr. Psychiatry* 62, 105–113.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.07.001>

- Jabben, N., Arts, B., Van Os, J., Krabbendam, L., 2010. Neurocognitive Functioning as Intermediary Phenotype and Predictor of Psychosocial Functioning Across the Psychosis Continuum: Studies in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 716. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04837yel>
- Krebs, M.-O., Kazes, M., Olié, J.-P., Loo, H., Akiskal, K., Akiskal, H., 2006. The French version of the validated short TEMPS-A: The temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego, *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.001>
- Kwapil, T.R., Miller, M.B., Zinser, M.C., Chapman, L.J., Chapman, J., Eckblad, M., 2000. A longitudinal study of high scorers on the Hypomanic Personality Scale. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 222–226. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.2.222>
- Morey, R. D., Rouder, J. N., & Jamil, T. (2015). Computation of Bayes Factors for Common Designs. R Package Version 0.9. 12-2.
- Moritz, S., Andresen, B., Domin, F., Martin, T., Probsthein, E., Kretschmer, G., Krausz, M., Naber, D., Spitzer, M., 1999. Increased automatic spreading activation in healthy subjects with elevated scores in a scale assessing schizophrenic language disturbances. *Psychol. Med.* 29, 161–70. <https://doi.org/10.1017/S0033291798007831>
- Radanovic, M., Nunes, P.V., Forlenza, O.V., Braga Ladeira, R., Gattaz, W.F., 2013. Cognitive-linguistic deficits in euthymic elderly patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 150, 691–4. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.035>
- Raucher-Chéné, D., Terrien, S., Gierski, F., Obert, A., Caillies, S., Besche-Richard, C., Kaladjian, A., 2018. Neural correlates of semantic inhibition in relation to hypomanic traits: An fMRI study. *Front. Psychiatry* 9.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00108>

Raucher-Chéné, D., Terrien, S., Gobin, P., Gierski, F., Kaladjian, A., Besche-Richard, C., 2017. Modulation of the N400 component in relation to hypomanic personality traits in a word meaning ambiguity resolution task. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 71, 637–646. <https://doi.org/10.1111/pcn.12534>

Stefaniak, N., Meulemans, T., Willems, S., 2010. Semantic hyperpriming in normal aging: a consequence of instructions? *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging. Neuropsychol. Cogn.* 17, 615–32. <https://doi.org/10.1080/13825585.2010.492205>

Résumé du chapitre 4

La littérature semble en faveur d'une suractivation de la propagation automatique de l'activation dans le trouble bipolaire, bien que ce résultat ne soit pas systématiquement retrouvé.

Cependant, les méthodologies utilisées ne permettent pas d'affirmer que ce soit le processus de propagation automatique de l'activation qui soit sollicité dans ces études.

Nous avons donc utilisé un paradigme d'amorçage par médiateur implémenté dans une double tâche de décision lexicale permettant d'évaluer plus finement ce processus. Cette tâche a été proposée à des patients bipolaires de type 1 euthymiques (**Etude 1**) et un groupe d'individus issus de la population générale pour lesquels la personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs étaient évalués (**Etude 2**).

Les résultats révèlent une réduction de l'amplitude de l'effet d'amorçage dans le trouble bipolaire. Cette réduction est associée à l'intensité de la tachypsychie. Les résultats vont dans le sens d'un défaut d'inhibition en mémoire sémantique plutôt que dans le sens d'une suractivation du processus.

Dans la population générale, la réduction de l'amplitude de l'effet d'amorçage est associée aux tempéraments irritables et hyperthymique. Ces résultats sont en faveur d'une approche dimensionnelle du trouble bipolaire et vont dans le sens d'une probable vulnérabilité cognitive.

Chapitre 5 : Evaluation du processus d'inhibition sémantique

Nos deux premières études présentées dans le chapitre 4 ont montré une réduction du processus de propagation automatique dans l'activation dans le trouble bipolaire ainsi qu'une association entre tempéraments affectifs et réduction de cet effet. Ces résultats ne vont pas dans le sens d'une suractivation des processus en mémoire sémantique. Cette hypothèse avait été formulée à plusieurs reprises dans la littérature compte tenu du continuum clinique et cognitif entre trouble bipolaire et schizophrénie. Les troubles formels de la pensée étant associés à la suractivation du processus de propagation automatique de l'activation dans la schizophrénie, la même association aurait pu être observée dans le trouble bipolaire. Pourtant, nos études s'accordent avec les résultats issus de la littérature : les perturbations de la mémoire sémantique dans le trouble sont d'une nature différente de celles observées dans la schizophrénie.

Parmi les candidats possibles pouvant expliquer les perturbations du langage et de la pensée dans le trouble bipolaire, l'inhibition sémantique semble particulièrement compatible avec nos résultats et ceux issus de la littérature. Nous avons donc proposé une tâche comportementale qui explore l'inhibition sémantique auprès des mêmes participants que ceux des études 1 (patients bipolaires de type 1 et participant de contrôle appariés) et 2 (groupe issu de la population générale pour lequel la personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs sont évalués).

Ce chapitre présente les études 3 et 4 portant respectivement sur l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire et l'inhibition sémantique dans la population générale. Au regard de nos résultats et de la littérature, nous prédisons une réduction de l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire en comparaison au groupe de contrôle apparié. Nous faisons également l'hypothèse d'une association négative entre l'inhibition sémantique et les scores obtenus aux échelles évaluant la personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs.

Etude 3 : Evaluation de l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire

1. Introduction

Le trouble bipolaire se caractérise par des perturbations de l'humeur au cours de la vie d'une personne. Certains symptômes thymiques de la maladie sont associés à une atteinte des fonctions cognitives. Durant les épisodes maniaques, les patients bipolaires présentent des difficultés attentionnelles, exécutives et mnésiques pouvant persister de façon résiduelle durant les périodes d'euthymie (Robinson et al., 2006 ; Torres et al., 2007).

Les perturbations de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire sont suggérées par différentes études qui se sont principalement focalisées sur le processus de propagation automatique de l'activation en mémoire sémantique (Ryu et al., 2012 ; Jamadar et al., 2013 ; Cermolacce et al., 2013). La première étude que nous avons réalisée montre une réduction de ce processus, associée à des perturbations du cours de la pensée. Cette réduction de l'activation est compatible avec l'hypothèse d'un défaut d'inhibition en mémoire sémantique.

Un déficit d'inhibition le trouble bipolaire a déjà été suggéré dans la littérature. Néanmoins, les différentes recherches sur le sujet incluent le plus souvent des tâches d'inhibition cognitive tels que les paradigmes Go/No-Go, de Stop-signal, ou le test de Stroop (Lappin & Eriksen, 1966 ; Logan & Cowan, 1984 ; Trommer, Hoepnner ; Stroop, 1935). La méta-analyse la plus récente portant sur l'inhibition dans le trouble bipolaire révèle une efficacité moindre d'inhibition cognitive dans le trouble bipolaire de type 1 en

comparaison aux groupes contrôles (Dickinson, Becerra & Coombes, 2017) Cependant, le mélange des différentes tâches considérées (tâches d'interférence, d'inhibition cognitive et d'inhibition comportementale) ne permet pas de repérer les spécificités de l'inhibition sémantique. Les difficultés d'inhibition dans le trouble bipolaire ont également été envisagée au niveau sémantique pour expliquer les perturbations du langage du cours de la pensée.

Les premières recherches suggérant des difficultés d'inhibition sémantique sont celles qui se sont basées sur le test de complétion de phrases de Hayling. Dans la condition d'inhibition de ce test, une phrase à laquelle il manque le dernier mot est énoncée aux participant. Celui-ci doit inhiber le mot qui est attendu par la phrase et fournir un mot qui n'a rien à voir avec le contexte de la phrase et qui n'a pas de lien sémantique avec le mot attendu. La méta-analyse de Wang et al. (2013) montre que les patients bipolaires manifestent des difficultés à ce test. Ils sont en effet plus lents et font plus d'erreurs que les participants de contrôle, soulignant selon les auteurs des difficultés d'inhibition sémantique. Néanmoins la réalisation de cette tâche est sous-tendue par d'autres processus tels que la mémoire de travail ou la mise en place de stratégies de réponse. L'intervention de plusieurs processus ne permet pas d'être certain que les résultats reflètent uniquement une atteinte de l'inhibition sémantique. Plus récemment, les travaux de Raucher-Chéné (2018) et de Scheegans et al. (2018) ont montré des difficultés d'inhibition sémantique sur le plan électrophysiologique ainsi qu'en neuroimagerie en utilisant des procédures basées sur la compétition lexicale lors de la présentation de mots homophones et/ou homographes. Ces mots ont la particularité d'avoir au moins deux significations : l'une est considérée comme dominante (celle qui est spontanément donnée dans la majorité des cas), l'autre est considérée comme subordonnée. Ainsi, en présentant une amorce

homophone/homographe, il est possible d'activer le sens dominant ou le sens subordonné en fonction de la cible utilisée. Les modèles explicatifs de la compétition lexicale s'accordent sur le fait que les deux acceptions sont activées au même moment par la propagation automatique de l'activation sémantique. Dans un second temps, les mécanismes attentionnels vont automatiquement se focaliser sur l'acception dominante (Simpson, 1981, Simpson & Burgess, 1985, Copland et al., 2007). Pour accéder au sens subordonné, des mécanismes d'inhibition doivent intervenir pour que l'acception dominante ne reçoive plus d'activation, au profit de l'activation de l'acception subordonnée.

Bien que des difficultés d'inhibition sémantique soient suggérées dans le trouble bipolaire, le lien entre ces perturbations et les troubles formels de la pensée sont peu explorés. Les résultats issus des travaux de Raucher-Chéné (2018) montrent une association négative entre les scores obtenus à l'échelle Thought Language and Communication (TLC) et l'activation de zones cérébrales impliquées dans le traitement de l'inhibition sémantique ainsi qu'une réduction de l'effet N400 sur le plan électrophysiologique associé aux scores de la Young Mania Rating Scale (YMRS). Ces résultats vont dans le sens d'une association entre perturbations du traitement de l'inhibition sémantique et certaines manifestations symptomatiques, telles que les troubles du cours de la pensée. Cependant, dans les travaux de Raucher-Chéné (2018), les résultats issus des analyses électrophysiologiques et des analyses de neuroimagerie ne montrent pas de difficultés d'inhibition sémantique sur le plan comportemental. Cette absence d'effet sur le plan comportemental peut s'expliquer par la nature de la tâche utilisée. En effet, la tâche se compose de phrases à écouter, suivies d'un mot cible. Le mot cible est présenté visuellement et peut être ou non congruent avec la phrase. Le dernier mot des phrases entendues peut être ambigu (= homophone) ou non

ambigu. Le participant doit réaliser une tâche de congruence sémantique en décidant si le mot cible présenté visuellement va dans le sens de la phrase entendue. La présentation d'un mot cible reliée au sens subordonné de l'homophone entendu permettrait d'évaluer l'inhibition sémantique. Néanmoins, dans ce type de procédure, d'autres processus que l'inhibition sémantique interviennent : la nécessité de comprendre la phrase orale et de la garder en mémoire de travail, décider ensuite s'il y a une congruence sémantique.

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence des difficultés d'inhibition sémantique sur le plan comportemental en utilisant une tâche basée sur la compétition lexicale de mots homonymes vrais (homophones et homographes). La présentation de mots isolés sans contexte phrastique permet de limiter l'intervention des processus autres que celui de l'inhibition sémantique. Le second objectif de notre étude est d'évaluer si ces perturbations de l'inhibition sémantique sont associées aux troubles du cours de la pensée pouvant être observés dans certaines formes du trouble bipolaire. Pour évaluer ces symptômes nous utilisons l'échelle d'évaluation Thought Language and Communication (TLC, Andreasen, 1978) ainsi que l'auto-questionnaire Racing and Crowded Thought Questionnaire (RCTQ, Weiner et al., 2018) permettant une évaluation clinique et subjective des symptômes.

Nous faisons l'hypothèse que l'effet d'inhibition sémantique sera réduit chez les patients bipolaires. Cette réduction se traduit par des difficultés pour inhiber le sens dominant d'un homonyme lorsque le sens subordonné est activé en présentant un mot cible relié au sens subordonné d'un mot amorce homonyme. Nous faisons l'hypothèse que l'effet d'inhibition sémantique sera réduit chez les patients bipolaires. Cette réduction se traduit par des difficultés pour inhiber le sens dominant d'un homonyme lorsque le sens subordonné est activé en présentant un mot cible relié au sens subordonné d'un mot amorce

homonyme. Nous faisons également l'hypothèse que les capacités d'inhibition sémantique sont associées aux scores de la TLC et du RCTQ. Plus précisément, nous faisons la prédiction d'une association négative entre les scores aux échelles et l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique.

2. Méthode

La méthode utilisée dans cette étude est la même que celle de l'étude 1 (page 113). Seul le paradigme d'amorçage est différent et décrit ci-dessous.

2.1 Tâche d'inhibition sémantique par amorçage

Nous avons choisi d'induire l'inhibition sémantique en utilisant un paradigme d'amorçage comprenant des paires amorce-cible contenant une ambiguïté sémantique : les mots homonymes. Pour créer cette tâche nous nous sommes appuyés sur les protocoles imaginés par Copland et al. (2007) et Bilenko, Grindrod, Myers & Blumstein (2008).

La première étape consistait à sélectionner des mots homonymes de la langue française qui partagent exactement la même orthographe et exactement la même prononciation (aussi appelées « homonymes vrais ») de sorte à assurer une compétition lexicale lors de la présentation visuelle des stimuli. Les mots homonymes ont été choisis parmi les normes de libre association de 162 homonymes publiées par Théroouanne et Denhière (2004). Parmi ces homonymes, nous avons sélectionné ceux dont la fréquence dans la langue française était supérieure à 2 dans Lexique.org (New, Pallier, Brysbaert & Ferrand, 2004). En nous référant aux normes de fréquences relatives des acceptions dominantes et subordonnées de Théroouanne et Denhière (2004), nous avons ensuite

sélectionné des homonymes polarisés pour lesquels l'acceptation dominante était donnée dans au moins 60% des cas lors de la tâche de libre association et l'acceptation subordonnée dans 10 à 40 % des cas. Cette sélection a permis de retenir 44 homonymes. Pour chaque homonyme, un mot relié au sens dominant et un mot relié au sens subordonné étaient retenus pour constituer des paires amorce homonyme – cible dominante et des paires amorce homonyme – cible subordonnée. En nous référant à la procédure créée par Bilenko et al. (2009), nous avons également intégré des paires de mots amorce-cible ne comportant pas d'homonyme (voir figure 9). Nous avons donc associées des amorces non-homonymes aux cibles dominantes et subordonnées des paires contenant une amorce homonyme. Ces amorces non-homonymes ont été associées aux cibles en utilisant l'analyse sémantique latente (Landauer, Foltz & Laham, 1998) qui est un algorithme de distance sémantique permettant de générer une liste de mots appartenant au même espace sémantique qu'un mot sélectionné. Pour choisir les amorces reliées, nous avons choisi un pourcentage de similarité supérieur à 60% avec chaque mot cible.

Dans sa version finale, la tâche comporte 88 paires amorce-cible reliées avec un homonyme en amorce et une cible reliée au sens dominant ou au sens subordonné de l'amorce, 88 paires amorce-cible reliées où l'amorce n'est pas un homonyme mais où les cibles utilisées sont les mêmes que celles utilisées avec les mots homonymes (condition contrôle). Ces paires ont été réparties dans 4 versions de la tâche pour que chaque mot n'apparaisse qu'une fois dans chaque version (voir figure 9).

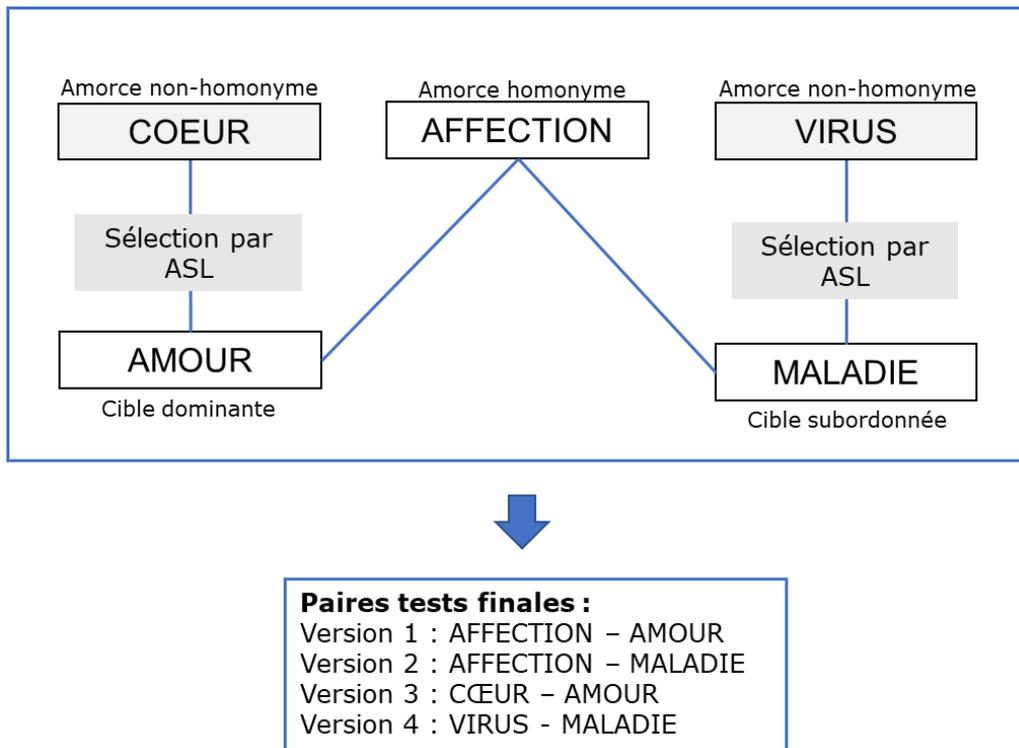


Figure 9. Construction de la tâche d'inhibition sémantique : exemple "AFFECTION".

Les 4 versions sont composées chacune de 22 paires reliées avec une amorce homonyme (11 paires avec une cible reliée à l'acception dominante de l'amorce homonyme / 11 paires avec une cible reliée à l'acception secondaire de l'amorce homonyme) ; 22 paires reliées sans amorce homonyme avec les mêmes cibles que les paires ayant une amorce homonyme ; 44 paires non reliées contrebalancées, 44 paires non reliées de remplissage et 132 paires avec un pseudo-mot. Les stimuli utilisés sont disponibles en Annexe 3.

L'ordre de présentation des paires est aléatoire. Pour chaque paire, la présentation des stimuli est réalisée de la façon suivante : un point de fixation apparaît durant 500 ms, l'amorce apparaît ensuite durant 500 ms, suivie d'un écran blanc durant 500 ms et enfin la cible apparaît jusqu'à ce que le participant donne sa réponse (voir figure 10).

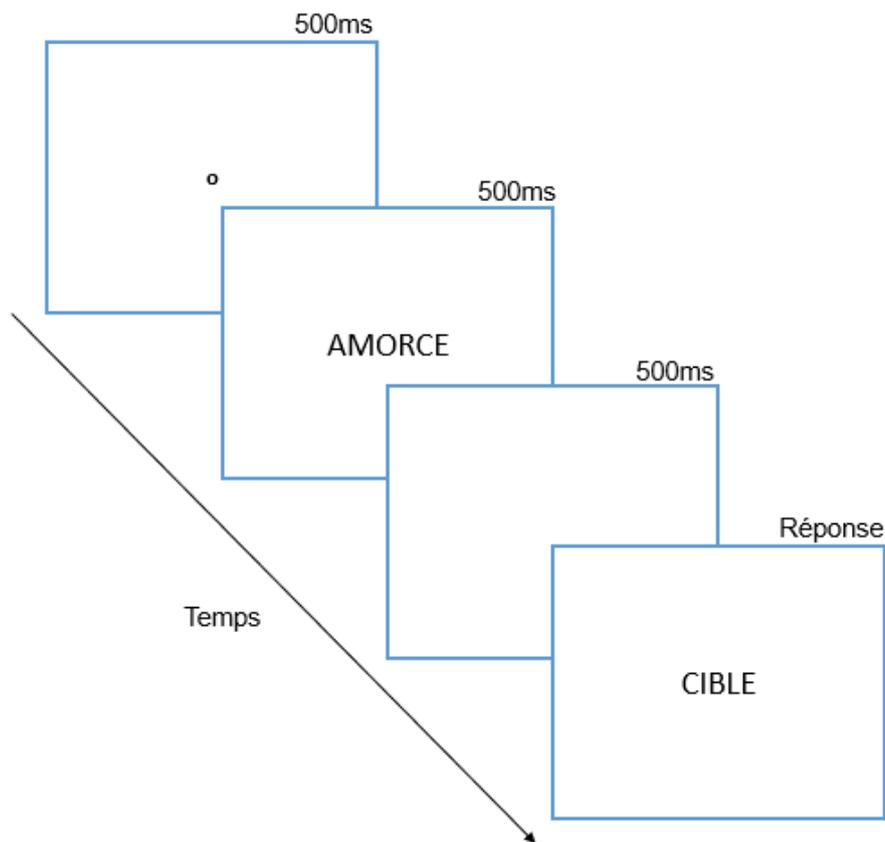


Figure 10. Procédure de la tâche d'amorçage d'inhibition sémantique.

Le participant appuie sur la touche « oui » (lettre M du clavier AZERTY pour les droitiers ou lettre Q pour les gauchers) si la cible présentée est un mot appartenant au français ou sur « non » (lettre Q du clavier pour les droitiers ou lettre M pour les gauchers) s'il s'agit d'un pseudo-mot (tâche de décision lexicale). La durée de la passation est d'environ 13 minutes. Deux pauses sont proposées durant la tâche afin de limiter la fatigue attentionnelle.

2.2 Analyses statistiques

Les analyses sont réalisées sur le logiciel R version 3.1.5 à l'aide du Metapackage EasieR (Stefaniak, 2018).

Nos analyses de temps de réaction sont réalisées sur les médianes des temps de réaction, afin de limiter le rôle de la variance sur l'effet d'amorçage. Ces médianes sont calculées pour les bonnes réponses uniquement. Par ailleurs, nous avons éliminé des analyses les temps de réaction qui étaient supérieurs à plus de trois écarts-types au-dessus de la moyenne du participant.

Une ANOVA mixte est réalisée sur les temps de réaction moyen pour les différentes conditions (variable intergroupe à 5 niveaux : paires reliées cible dominante, paires reliées cibles subordonnées, paires contrebalancées, paires de remplissage et paires de pseudo-mot) entre les deux groupes (variable intragroupe à 2 niveaux). Les contrastes permettent ensuite d'évaluer l'effet d'amorçage en comparant le temps réaction moyens entre les paires reliées et les autres types de paires. Si le temps moyen est plus court pour les paires reliées que les paires contrebalancées, cela reflète la présence d'un effet d'amorçage. Les contrastes permettent également d'évaluer la présence d'un effet d'inhibition sémantique. Cet effet est mis en évidence en comparant le temps de réaction pour les cibles reliées au sens dominant au temps de réaction pour les cibles reliées au sens subordonné. Si le temps de réaction est plus long pour les cibles reliées au sens subordonné, cela signifie qu'un effet d'inhibition est présent (l'acception dominante a été inhibée au profit de l'acception subordonnée).

Enfin, pour évaluer l'association entre les troubles formels de la pensée et les effets d'inhibition sémantique, des corrélations entre les scores obtenus aux échelles TLC et

RCTQ et l'amplitude des effets d'amorçage sont réalisées. Les conditions d'utilisation de tests paramétriques n'étant pas réunies pour les distributions des scores du RCTQ, nous utilisons les Rho de Spearman.

Comme pour l'étude 1, ces analyses sont complétées par les facteurs bayésiens (FB).

3. Résultats

3.1 Données sociodémographiques et caractéristiques cliniques et neuropsychologiques

L'échantillon de patients et de participants de contrôle étant le même que l'étude 1, nous renvoyons le lecteur page 129 pour l'analyse des données sociodémographiques ainsi que l'analyse des données cliniques et neuropsychologiques.

3.2 Effet d'inhibition sémantique

L'analyse ANOVA révèle un effet principal du type de paires : $F(1,31) = 116.89$; $CMe = 919$; $p < .001$; $\eta^2_p = .79$ et l'absence d'effet du facteur groupe : $F(1,31) = 0.005$; $CMe = 14896$; $p = .95$; $\eta^2_p = < .001$ (figure 11). L'effet d'interaction Groupe \times Type de paires est significatif : $F(1,31) = 2.74$; $CMe = 919$; $p = .03$; $\eta^2_p = .08$. Le contraste d'interaction entre paires reliées et paires contrebalancées n'est pas significatif : $t(93) = 1.13$, $p = .26$, $d = .39$. Les statistiques descriptives des temps de réaction sont disponibles en Annexe 4.

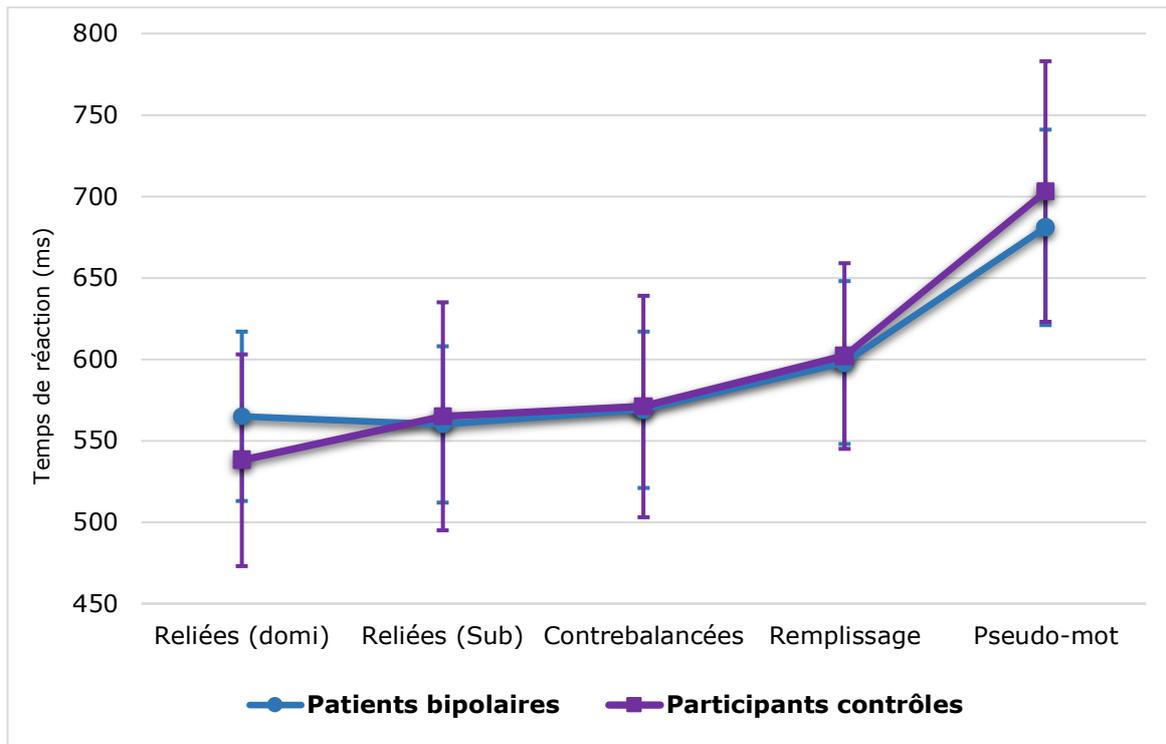


Figure 11. Temps de réaction (en ms) pour chaque type de paires de la tâche d'inhibition sémantique.

La comparaison des amplitudes moyennes des effets d'amorçage entre patients bipolaires ($M = 4.42 ; \sigma = 24.17$) et participants contrôles ($M = 22.16 ; \sigma = 28.64$) ne révèle pas de différence significative : $t(31) = -1.92 ; p = .06, d = .67 ; FB = 1.32$. La comparaison des amplitudes moyennes des effets d'inhibition sémantique entre patients bipolaires ($M = -4.54 ; \sigma = 11.34$) et participants contrôles ($M = 26.83 ; \sigma = 22.83$) révèle que les patients bipolaires ont un effet d'inhibition réduit en comparaison aux participants contrôles : $t(31) = -5.05, p < .001 ; d = 1.76 ; FB = 899$.

3.3 Association entre troubles formels de la pensée et inhibition sémantique

Les résultats montrent une association négative entre l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique et les scores obtenus au RCTQ pour l'échelle totale ainsi que les différents sous facteurs chez les patients bipolaires (voir tableau 7). Plus les effets d'inhibition sont réduits, plus les scores au RCTQ sont élevés. Aucune corrélation significative n'est observée avec les scores obtenus à la TLC.

Tableau 7. Analyses corrélationnelles (Spearman) entre l'amplitude des effets d'inhibition sémantique (EIS) et les scores aux échelles TLC et RCTQ

	Patients bipolaires N = 17			
	EIS	<i>p</i>	<i>p</i> ajusté*	FB
TLC	-.18	.483	.483	0.72
RCTQ Total	-.70	.002	.005	32.24
RCTQ F1 suractivation	-.75	<.001	.003	38.67
RCTQ F2 poids de la suractivation	-.73	.001	.004	30.90
RCTQ F3 surexcitabilité	-.64	.005	.010	11.64

*Correction de Holm

Les corrélations entre les scores au RCTQ et les effets d'inhibition sémantique restent significatives lorsque l'âge, le niveau socio-culturel et le niveau de vocabulaire sont contrôlés (RCTQ total : $r = -.66$; $p = .010$, BF = 31.04 ; RCTQ F1 $r = -.73$; $p = .002$; BF = 136.81 ; RCTQ F2 : $r = -.70$; $p = .005$, BF = 11.18 ; RCTQ F3 : $r = -.60$, $p = .023$, BF = 6.20).

4. Discussion

L'objectif de cette étude était double : tester l'hypothèse de difficultés d'inhibition sémantique chez les patients bipolaires de type 1 sur le plan comportemental et évaluer si ces difficultés étaient associées à certaines dimensions des troubles du cours de la pensée.

Les résultats révèlent que les patients bipolaires présentent une réduction significative de l'effet d'inhibition en comparaison au groupe de contrôle apparié. Ce résultat est en accord avec les récentes études explorant l'inhibition sémantique sur le plan électrophysiologique et en neuroimagerie chez les patients bipolaires (Raucher-Chéné et al., 2018 ; Scheegans et al., 2018). La réduction de l'effet d'inhibition sémantique chez les patients bipolaires est négativement associée aux scores du RCTQ. Les corrélations révèlent une association négative entre l'effet d'inhibition sémantique et les trois facteurs du questionnaire : la suractivation des pensées, le fardeau ressenti de cette suractivation et la surexcitabilité des pensées. Ainsi, plus les patients sont envahis par la tachypsychie, moins ils semblent avoir d'inhibition sémantique. Ce résultat est cohérent dans le sens où il est facilement concevable que l'accumulation des pensées pourrait résulter de difficultés d'inhibition de ces pensées. L'activation semble se propager de manière anarchique vers différentes représentations en mémoire sémantique, provoquant une accumulation d'idées sans lien entre elles. L'absence d'inhibition sur le plan sémantique ne permet pas de freiner cette tachypsychie. Alors que les scores à la TLC chez les patients sont faibles et semblent révéler l'existence d'une symptomatologie résiduelle très limitée des troubles formels de la pensée, le RTCQ met en évidence des scores bien plus élevés que les contrôles durant la période d'euthymie et souligne l'importance de prendre en compte ces symptômes.

Notre étude corrobore les résultats issus de la littérature portant sur les difficultés d'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire. Des perturbations de l'inhibition cognitive étaient déjà suggérées par la méta-analyse de Dickinson et al. (2017) auprès des patients bipolaires de type 1 mais la considération de différents types d'inhibition et l'utilisation de tâches non ciblées sur la mémoire sémantique ne permettait pas de repérer les spécificités de l'inhibition sémantique. Nos résultats montrent que pour les processus de compétition lexicale en mémoire sémantique, l'inhibition opère de façon moins optimale que pour les participants de contrôle. Ces résultats semblent donc en faveur d'une altération de l'inhibition à différents niveaux dans le trouble bipolaire (inhibition sémantique, inhibition cognitive, inhibition comportementale).

Les difficultés d'inhibition sont généralement associées à la notion d'impulsivité. L'impulsivité peut être définie comme « *une prédisposition à réagir rapidement et sans planification à des stimuli internes ou externes, sans égard aux conséquences possibles pour l'individu impulsif ou les autres* » (Joyal & Dumais, 2013). L'impulsivité est par ailleurs un des critères diagnostiques de l'accès maniaque dans la classification internationale des troubles mentaux (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013). Il serait dès lors intéressant d'intégrer dans les travaux futurs une évaluation des dimensions de l'impulsivité dans l'étude de l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire.

Enfin, les travaux de Raucher-Chéné (2018) suggèrent l'existence de perturbations de l'inhibition sémantique sur plan électrophysiologique et de neuroimagerie chez des individus considérés comme vulnérable au trouble bipolaire. Il semble donc pertinent d'évaluer l'inhibition sémantique avec notre tâche comportementale afin de tester l'hypothèse d'une altération de l'inhibition sémantique dans la population générale en

mesurant les dimensions considérées comme étant des facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire.

Etude 4 : Evaluation de l'inhibition sémantique dans la population générale

1. Introduction

Le trouble bipolaire est une pathologie cyclique de l'humeur durant laquelle différentes épisodes thymiques (manie, hypomanie, dépression, épisodes mixtes) alternent avec des périodes de rémission qui sont rarement totales.

La manie se caractérise sur le plan clinique par une humeur élevée et par des idées de grandeur. Les patients rapportent également une accélération des pensées et un encombrement de celles-ci (Kendler, 2017). Le discours est quant à lui désorganisé et marqué par de fréquentes digressions (Andreasen, 1979). Plusieurs études récentes ont été menées afin de comprendre les mécanismes cognitifs qui sous-tendent ces perturbations du langage et de la pensée (Andreou et al., 2013 ; Cermolacce et al., 2014 ; Jamadar et al., 2012 ; Ryu et al., 2012). Ces différentes études s'accordent sur l'existence de perturbations de la mémoire sémantique allant dans le sens d'un dysfonctionnement de la propagation automatique de l'activation. Les résultats de nos études 1 et 3 menées auprès de patients bipolaires de type 1 corroborent ceux de la littérature en révélant l'existence d'une réduction du processus de propagation automatique de l'activation ainsi qu'une réduction de l'inhibition sémantique. Notre deuxième étude a évalué la possibilité que la réduction de la propagation automatique de l'activation soit associée à des facteurs de vulnérabilité au trouble dans la population générale : la personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs. Les résultats montrent que, plus les scores sont élevés aux échelles évaluant ces

dimensions, plus grande était la réduction du processus de propagation automatique de l'activation. Ces résultats sont en faveur d'une approche dimensionnelle du trouble bipolaire allant du normal au pathologique dans l'atteinte des fonctions cognitives.

La présente étude s'inscrit dans la continuité de nos trois précédentes recherches. L'objectif est d'évaluer s'il existe une association entre la diminution de l'effet d'inhibition sémantique et l'intensité de traits de personnalité hypomaniaque et de tempéraments affectifs dans la population générale. Les capacités d'inhibition sémantique ont déjà été étudiées chez des personnes pour lesquelles les traits de personnalité hypomaniaque était mesurés (Raucher-Chéné, 2018). Les résultats révèlent que plus le score est élevé, plus les participants semblent traiter les items incongruents de la même façon que des items congruents, sans considérer le contexte d'une phrase préalablement présentée. L'utilisation de phrases comme amorces impliquent cependant des mécanismes de compréhension verbale et de mémoire de travail. Ces processus peuvent interférer avec les processus en mémoire sémantique. Une évaluation plus directe des processus sémantiques par l'utilisation de mots isolés en amorce et en cible pourrait apporter un éclairage supplémentaire sur l'existence de perturbations de l'inhibition sémantique.

Pour évaluer l'association entre réduction de l'inhibition sémantique et facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire, nous avons utilisé la tâche d'inhibition sémantique basée sur la compétition lexicale des acceptions dominantes et subordonnées de mots homonymes que nous avons présenté dans l'étude 3 (voir section « Méthode » page 164). La présence de conditions susceptibles de refléter la présence d'un facteur de vulnérabilité au trouble bipolaire est évaluée par l'Hypomanic Personality Scale (HPS) et l'auto-questionnaire Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego (TEMPS-A, Krebs et al., 2006).

Au regard de l'association négative entre réduction de propagation automatique de l'activation et facteurs de vulnérabilité mise en évidence dans notre étude 2, nous prédisons une association négative entre réduction de l'inhibition sémantique et ces mêmes facteurs de vulnérabilité.

2. Méthode

2.1 Participants

Nous avons recruté 61 participants issus de la population générale (il s'agit du même échantillon que celui de l'étude 2). Les participants ont été recrutés par annonces publiques diffusées par mail et sur des groupes de réseaux sociaux en ligne. L'inclusion des participants dans l'étude est réalisée en fonction des critères suivants : les participants devaient être âgés de 18 à 60 ans et avoir le français comme langue maternelle ; les participants ne devaient pas présenter de déficience auditive ou visuelle non corrigée, ne pas présenter d'antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques et ne pas être sous traitement médicamenteux pouvant interférer avec les fonctions cognitives. Tous les participants ont été informés sur l'objectif de l'étude et ont signé un formulaire de consentement éclairé avant de débiter le testing.

2.2 Evaluation clinique et cognitive

L'évaluation clinique a pour objectif de s'assurer que les participants ne présentent pas de trouble psychiatrique. Cette évaluation est réalisée à l'aide du Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) Lecrubier et al., (1997). L'évaluation neuropsychologique des connaissances sémantiques (par la version francophone de

l'échelle de vocabulaire de Mill-Hill de Deltour, 1998), de la mémoire de travail (par l'empan endroit et envers de l'échelle d'intelligence de Wechsler – 4^e édition ECPA, 2012) et des fonctions exécutives (test de fluences verbales et test de Stroop du GREFEX voir Godefroy, 2008 ; test de complétion de phrases de Hayling de Burgess et Shallice, 1997) permet également de s'assurer que ces fonctions cognitives pouvant interférer avec les processus sémantiques soient préservées chez les participants.

2.3 Evaluation des facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire

L'évaluation des facteurs de vulnérabilité a été réalisée à l'aide de 3 auto-questionnaires : l'échelle de personnalité hypomaniaque (Hypomanic Personality Scale, Terrien, Stefaniak, Morvan & Besche-Richard, 2015), le questionnaire de tempéraments affectifs Auto-questionnaire of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego (Akiskal et al., 2005) et l'inventaire de dépression de Beck (Beck Depression Inventory, Beck, Steer & Brown, 1996).

2.3.1 Hypomanic Personality Scale (HPS)

La HPS (Eckblad & Chapman, 1986) est un outil permettant d'explorer les traits de personnalité hypomaniaque. Elle évalue trois facteurs : la vitalité sociale, l'humeur hypomaniaque et l'excitation. Elle se compose de 48 affirmations pour lesquelles le participant est invité à cocher la réponse « vrai » ou « faux ». Nous utilisons la version traduite en français (Terrien et al., 2015).

2.3.2 Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego (TEMPS)

L'échelle TEMPS permet d'évaluer les dimensions et les spécificités des tempéraments affectifs, notamment dans le cadre du trouble bipolaire. Elle évalue 5 facteurs : tempérament cyclothymique, dépressif, irritable, hyperthymique et anxieux. Nous utilisons une version francophone abrégée sous forme d'auto-questionnaire (Krebs et al., 2006) composée de 39 affirmations pour lesquelles les participants doivent répondre par « oui » ou « non ».

2.3.3 Beck Depression Inventory (BDI)

Cette échelle permet d'évaluer la présence et la sévérité de la symptomatologie dépressive (Beck, Steer & Brown, 1996). Elle se compose de 21 groupes d'énoncés ayant chacun 4 affirmations. Le participant doit entourer l'affirmation qui lui correspond le mieux. L'échelle permet d'évaluer la sévérité de la symptomatologie dépressive (scores 0-9 : pas ou peu de symptômes dépressifs, scores 10-18 : troubles bénins de l'humeur, scores 19-29 : cas limite de dépression clinique ou « dépression subsyndromique », scores : 30-63 : dépression sévère).

2.4 Evaluation de l'inhibition sémantique

La tâche d'inhibition sémantique est la même que celle utilisée dans l'étude 3 (voir section 2.1 page 164)

2.5 Analyses statistiques

Les analyses sont réalisées sur le logiciel R version 3.1.5 à l'aide du Metapackage EasieR (Stefaniak, 2018).

Nos analyses de temps de réaction sont réalisées sur les médianes des temps de réaction, afin de limiter le rôle de la variance sur l'effet d'amorçage. Ces médianes sont calculées pour les bonnes réponses uniquement. Par ailleurs, nous avons éliminé des analyses les temps de réaction qui étaient supérieurs à plus de trois écarts-types au-dessus de la moyenne du participant.

Nous utilisons une ANOVA pour comparer les temps de réaction pour chaque condition (reliées, contrebalancées, remplissage et pseudo-mots). L'analyse par contrastes permet de tester la présence d'un effet d'amorçage sémantique en comparant le temps de réaction pour les paires reliées au temps de réaction pour les paires contrebalancées.

L'effet d'inhibition sémantique est quant à lui mis en évidence en comparant le temps de réaction moyen pour la condition « cible reliée au sens dominant » au temps de réaction pour la condition « cible reliée au sens subordonné ». Le temps de réaction plus long pour les cibles reliées au sens subordonné reflète l'inhibition sémantique. Les deux conditions sont comparées par un test t de Student après avoir vérifié les conditions d'application (homogénéité des variances et normalité des distributions).

Pour tester l'association entre l'effet d'inhibition sémantique et les facteurs de vulnérabilité nous utilisons des analyses corrélationnelles entre l'amplitude de l'effet d'inhibition et les scores obtenus à la HPS et au TEMPS-A.

Comme pour les précédentes études, ces analyses sont complétées par les facteurs bayésiens (FB).

3. Résultats

3.1 Effets d'amorçage et d'inhibition sémantique

La comparaison des temps de réaction pour chaque condition révèle un effet principal du type de paires $F(3, 180) = 134.41, p < .001, CMe = 2989, \eta^2_p = .69$. L'analyse des contrastes révèle que l'effet d'amorçage entre les paires reliées et contrebalancées est significatif (voir tableau 8).

Tableau 8. Moyenne et écart-type des temps de réaction pour la tâche d'inhibition sémantique pour N=61 participants issus de la population générale.

		<i>M</i>	<i>ET</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	FB
Amorçage sémantique	Reliées	621.63	106.42	-	-	-
	Contrebalancées	648.76	121.20	-4.70	<.001	> 1000
	Remplissage	685.86	133.53	-7.74	<.001	> 1000
	Pseudo-mot	805.61	163.78	-13.79	<.001	> 1000
Inhibition sémantique	Reliées sens dominant	607.97	108.21	-	-	-
	Reliées sens subordonné	636.72	107.18	-4.28	.001	493.37

La comparaison entre le temps de réaction pour les paires reliées au sens dominant et le temps de réaction pour les paires reliées au sens subordonné révèle la présence d'un effet d'inhibition sémantique. Le temps de réaction pour les paires reliées au sens dominant est plus court que pour les paires reliées au sens subordonné.

3.2 Association entre effet d'inhibition sémantique et scores aux échelles de vulnérabilité

Les analyses corrélationnelles sont synthétisées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Analyses corrélationnelles entre l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique et les scores BDI, HPS et TEMPS-A.

	Spearman <i>r</i>	<i>p</i>	<i>p</i> ajusté (Holm)	FB
BDI total	-.30	.020	.20	2.74
HPS total	-.08	.557	1	0.30
HPS vitalité sociale	-.13	.351	1	0.38
HPS Hypomanie	-.08	.553	1	0.30
HPS Excitation	.10	.450	1	0.33
TEMPS Cyclothymie	.10	.458	1	0.27
TEMPS Dépression	-.10	.453	1	0.27
TEMPS Irritabilité	-.25	.052	1	1.33
TEMPS Hyperthymie	.04	.758	1	0.27
TEMPS Anxieux	-.16	.206	1	0.52

Les analyses révèlent une association négative uniquement entre l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique et le score obtenu à la BDI. Néanmoins, la corrélation n'est pas confirmée par l'ajustement de Holm, ni par le $FB < 3$. Une tendance est également observée pour le tempérament irritable, cependant la corrélation n'est pas significative.

4. Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer si la présence de facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire était associée à la réduction de l'effet d'inhibition sémantique. Les résultats montrent cependant qu'une telle association n'est pas mise en évidence dans notre échantillon issus de la population générale.

L'effet d'inhibition sémantique mesuré en comparant le temps de réaction pour les cibles reliées au sens dominant d'une amorce au temps de réaction pour les cibles reliées au sens subordonné est significatif dans notre échantillon. Cet effet n'est pas corrélé aux

scores des différentes échelles évaluées pour l'évaluation des facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire. Une tendance est cependant observée pour le score de dépression à l'inventaire de Beck (BDI). Il semble que, plus le score de dépression est élevé, plus l'inhibition sémantique serait réduite. Ce résultat serait compatible avec la littérature portant sur le déficit d'inhibition présent chez les individus déprimés (Fossati, Ergis & Allilaire, 2002 ; Joormann, 2010). Une deuxième tendance est observée entre l'effet d'inhibition sémantique et le tempérament irritable. Bien que les résultats ne soient pas significatifs, il semble que plus les individus sont irritables, plus l'effet d'inhibition est réduit. Cette possible association a du sens compte tenu du lien entre impulsivité et défaut d'inhibition cognitive et comportementale (Malloy-Diniz, Funetes, Leite, Correa & Bechara, 2007 ; Vigil-Colet & Codorniu-Raga, 2004).

Des difficultés d'inhibition sémantique avaient été révélées sur le plan électrophysiologique et par neuroimagerie chez des individus présentant des scores élevés à l'échelle HPS mesurant les traits de personnalité hypomaniaque lors d'une tâche de résolution sémantique (Raucher-Chéné et al., 2018). Plus précisément, les mesures électrophysiologiques ont révélé des difficultés à gérer l'incongruence. Le sous-score « vitalité sociale » de l'échelle était positivement associé à l'amplitude de l'onde N400 reflétant l'intervention de processus sémantique permettant d'intégrer un contexte. Plus le score pour ce facteur était élevé, plus les participants traitaient les items congruents de la même façon que les items incongruents, sans prendre en compte le contexte phrastique présenté préalablement. En d'autres termes, il semble que les individus avec un haut score de vitalité sociale présentent des difficultés pour inhiber le sens inapproprié lors d'une tâche de résolution d'ambiguïté sémantique. Le facteur « vitalité sociale » de l'échelle était également associé à des activations cérébrales de plus grande ampleur au niveau des régions

cérébrales connues pour être activées lors de traitements sémantiques (gyrus frontal supérieur gauche, lobule pariétal intérieur et gyrus cingulaire antérieur). Selon l'auteure, l'activité plus marquée de ces zones cérébrales refléterait une réponse neurale compensatoire qui permettrait la résolution de l'ambiguïté sémantique sur le plan comportemental. En d'autres termes, le coût cognitif pour résoudre l'ambiguïté semble plus important pour les individus ayant un score élevé au facteur de vitalité sociale.

L'absence de lien avec ce sous-score dans notre étude semble compatible avec l'hypothèse d'une intervention de stratégies compensatoires permettant de résoudre l'ambiguïté sémantique malgré la présence de difficultés d'inhibition. Le coût cognitif plus important pour résoudre cette ambiguïté ne serait donc pas visible sur le plan comportemental.

Au regard de nos résultats, il est nécessaire de développer une approche plus complète de l'inhibition dans la population vulnérable au trouble bipolaire. En effet, dans le trouble bipolaire il semble que d'autres types d'inhibition soient altérées : inhibition cognitive et inhibition comportementale (Christodoulou et al., 2012 ; Frangou et al., 2005). Il serait intéressant d'investiguer si ces autres types d'inhibition sont altérés chez les individus qui présentent des facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire. Il serait également intéressant de coupler l'évaluation comportementale de l'inhibition sémantique par notre tâche à une investigation électrophysiologique ou par neuroimagerie afin de déterminer si le même profil d'activation est observé que pour les études de Raucher-Chéné et al. (2018). L'utilisation de mots isolés pourrait permettre d'isoler plus finement les activations cérébrales de l'inhibition sémantique contrairement aux précédentes investigations impliquant davantage de processus de nature différente compte tenu des traitements impliqués dans la compréhension de phrases.

Résumé du chapitre 5

Les résultats de nos deux premières études, associés à ceux de la littérature, sont en faveur de perturbations de l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire.

Néanmoins, peu d'études existent à ce jour et les résultats disponibles sur le plan comportemental ne permettent pas d'isoler précisément le fonctionnement de l'inhibition sémantique.

Nous avons construit une tâche qui cible l'inhibition sémantique, basée sur le processus de compétition lexicale lors de la présentation de mots qui présentent une ambiguïté sémantique. La tâche a été proposée à des patients bipolaires de type 1 (**Etude 3**) et à un groupe de personnes issues de la population générale pour lesquelles la personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs étaient évalués (**Etude 4**).

Les résultats montrent une réduction de l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire. Cette réduction est associée à l'intensité de la tachypsychie. Dans la population générale, des tendances sont observées et vont dans le sens d'une réduction de l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique associée à l'intensité de la symptomatologie dépressive. L'absence d'association avec la symptomatologie maniaque subsyndromique peut s'expliquer par l'intervention de stratégies cognitives compensatoires lorsque les processus sont contrôlés.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le principal objectif de notre travail de thèse était d'éclaircir la nature des dysfonctionnements de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire et de comprendre les liens entre ces dysfonctionnements et les troubles formels de la pensée.

La revue de littérature que nous avons réalisée a mis en évidence la complexité de l'évaluation des processus en mémoire sémantique dans le trouble bipolaire. Cette complexité est due, d'une part, à l'hétérogénéité des tableaux cliniques présentés par les patients, et d'autre part, aux nombreux d'outils existants pour l'évaluation des processus sémantiques. Malgré le manque de consensus entre les études, deux processus sémantiques ont été identifiés comme candidats probables pouvant sous-tendre les troubles du cours de la pensée dans le trouble bipolaire : la propagation automatique de l'activation et l'inhibition sémantique.

Pour évaluer ces deux processus nous avons choisi deux tâches de décision lexicale basées sur l'amorçage sémantique. L'amorçage sémantique a largement été employé auprès de patients schizophrènes en vue d'établir un lien entre dysfonctionnements sémantiques et troubles du langage et de la pensée. Les résultats issus des études sur le sujet vont dans le sens d'un hyperfonctionnement des mécanismes automatiques de propagation de l'activation, associé aux troubles formels de la pensée (Lecardeur, Giffard, Eustache & Dolfus, 2006 ; Minzenberg, Ober & Vonogradov, 2002 ; Pomarol-Clotet, Oh, Laws & McKennaet, 2008). L'hypothèse d'un hyperfonctionnement des mécanismes automatiques de propagation automatique de l'activation a également été suggérée dans le trouble bipolaire compte tenu du continuum clinique et cognitif entre ce trouble et la schizophrénie (Craddock et Owen, 2010 ; Lewandowski et al., 2011). A ce jour, une seule étude a utilisé une tâche d'amorçage sémantique classique (décision lexicale) auprès de patients bipolaires (Andreou et al., 2012). Pour rappel, les auteurs s'attendaient à observer un hyperamorçage

chez les patients, reflétant un hyperfonctionnement de la propagation automatique de l'activation. Ils s'attendaient également à observer une association entre cet hyperfonctionnement et l'intensité des troubles formels de la pensée, comme observé dans la schizophrénie. Pourtant, les résultats suggèrent une réduction de l'effet d'amorçage qui n'est pas associée aux troubles formels de la pensée. Néanmoins, il est possible que la méthodologie utilisée par les auteurs puisse expliquer les résultats. En effet, il est possible que la tâche d'amorçage sémantique utilisée par les auteurs n'ait pas évalué le processus de propagation automatique de l'activation en raison de l'intervalle inter-stimulus de 250 ms utilisé. Selon Cañas (1990) un intervalle inter-stimulus de 250ms est déjà considéré comme trop long pour assurer l'intervention spécifique des processus automatiques en mémoire sémantique. Il est en effet possible que des processus attentionnels permettent aux participants d'élaborer des stratégies de réponse pour cet intervalle (Cañas 1990). Pour être tout à fait certain d'évaluer la propagation automatique de l'activation, nous avons choisi un paradigme d'amorçage particulier : l'amorçage sémantique par médiateur. Le paradigme d'amorçage implémenté dans une double tâche de décision lexicale permet d'utiliser un intervalle nul ce qui limite fortement l'intervention de processus contrôlés. Par ailleurs, le fait d'utiliser des paires de mots reliées par un mot médiateur, associé à une faible proportion de paires reliées, permet de s'assurer que l'effet mesurer résulte d'une propagation automatique de l'activation.

Concernant l'évaluation de l'inhibition sémantique, notre choix s'est porté sur un paradigme d'amorçage basé sur la compétition lexicale lors du processus de résolution d'ambiguïté sémantique. Ce choix s'est appuyé sur la littérature portant sur l'évaluation de l'inhibition sémantique dans la population générale puisqu'au début de notre projet de recherche, l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire était essentiellement évaluée à

l'aide du test de complétion de phrases de Hayling (Burgess & Shallice, 1997). Bien que le test soit créé pour évaluer l'inhibition sémantique, ce n'est pas le seul processus sollicité. En effet, la production de réponses inappropriées implique différents processus exécutifs ainsi que la mise en place de stratégies ne permettant pas d'isoler l'inhibition sémantique. Parmi les autres épreuves existantes sollicitant spécifiquement l'inhibition sémantique, notre choix s'est dirigé vers une tâche permettant de mesurer l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique lors du processus de compétition lexicale. Pour solliciter ce processus, nous avons choisi de présenter des paires de mots reliées avec un homonyme polarisé en amorce suivi d'une cible pouvant être reliée au sens dominant ou au sens subordonné de cette amorce.

En parallèle de notre travail de thèse, d'autres chercheurs se sont intéressés à l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire. En effet, récemment, Raucher-Chéné et al. (2018) et Schneegans et al. (2018) ont proposé des tâches d'inhibition sémantique proches de la nôtre, basées sur la résolution d'ambiguïté sémantique. Les mesures comportementales étaient complétées par des mesures électrophysiologiques et/ou de neuroimagerie. La principale différence entre ces tâches et celle que nous avons utilisée est la présence d'un élément contextuel qui précède la présentation de l'amorce et de la cible dans les études de Raucher-Chéné et al. (2018) et Schneegans et al. (2018). Ce n'est donc pas exclusivement l'inhibition sémantique qui est évaluée dans ces études mais également les capacités d'intégration contextuelles.

Les deux tâches utilisées pour évaluer, d'une part, la propagation automatique de l'activation et, d'autre part, l'inhibition sont donc inédites pour l'évaluation de ces processus dans le trouble bipolaire.

Pour évaluer le fonctionnement de ces deux processus dans le trouble bipolaire, nous avons recruté des patients bipolaires en respectant un certain nombre de critères bien précis. Nous souhaitons rencontrer des patients qui ont possiblement été concernés par des troubles psychotiques durant un ou plusieurs épisodes maniaques, et plus particulièrement, par des troubles formels de la pensée. Nous avons donc ciblé des patients bipolaires de type 1.

Les études 1 et 3 ont respectivement évalué la propagation automatique de l'activation et l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire. La première étude a révélé une réduction de la propagation automatique de l'activation. Cette réduction a été mise en évidence par une réduction de l'effet d'amorçage par médiateur. Cette étude révèle que les patients bipolaires ont tendance à traiter les paires reliées sémantiquement par un médiateur comme des paires non reliées. La vitesse de traitement des paires reliées n'étant pas facilitée par la présence d'une relation sémantique, il semble que la propagation automatique de l'activation soit dysfonctionnelle chez les patients bipolaires. Une des hypothèses pouvant être avancée pour expliquer ces résultats est la présence d'un défaut d'inhibition des « distracteurs » présents dans le réseau sémantique au moment de l'activation d'un mot isolé suivi d'une cible reliée sémantiquement. Lorsqu'un mot isolé est présenté, les concepts qui lui sont reliés sémantiquement vont s'activer automatiquement. Parmi ces concepts pré-activés, il y a le mot cible qui est, selon les normes d'association verbales, considéré comme étant le plus probable pour apparaître après la présentation de l'amorce. Cette forte association entre les deux mots va faciliter le traitement de la cible lorsqu'elle va apparaître. Lorsque la cible pré-activée est présentée, les autres mots qui étaient activés à un moindre degré sont alors inhibés pour que la propagation automatique de l'activation se dirige préférentiellement vers la cible. Chez les patients bipolaires, il semble que les

processus impliqués soient dysfonctionnels : le temps de réponse n'est pas facilité pour les paires de mot reliées. Une des raisons pouvant expliquer cette réduction de l'effet d'amorçage est que la propagation automatique de l'activation se dirigerait vers d'autres candidats. Ainsi, la cible définie par les normes d'association verbale n'est peut-être pas celle qui est la plus pré-activée dans le trouble bipolaire. En d'autres termes, le réseau sémantique pourrait avoir une organisation différente. Une autre interprétation possible est que la réduction de l'effet d'amorçage résulte d'un défaut d'inhibition des « distracteurs » qui sont activés par le mot amorce. L'inhibition de ces distracteurs pourrait être particulièrement difficile chez les patients bipolaires, ce qui entraînerait un délai dans la vitesse de traitement pour la tâche de décision lexicale. Cette interprétation est compatible avec les résultats obtenus dans notre troisième étude qui met en évidence une réduction de l'effet d'inhibition sémantique chez les patients bipolaires lors d'une tâche de résolution d'ambiguïté sémantique. Pour cette tâche, les patients bipolaires ne répondent pas plus rapidement lorsque la cible est reliée au sens dominant d'une amorce homonyme. Cette absence de facilitation souligne l'existence de perturbations dans la propagation automatique de l'activation : il semble que le sens dominant ne soit pas plus activé que le sens subordonné lorsque la cible est présentée. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'incapacité pour les patients bipolaires d'inhiber le sens subordonné d'un mot homonyme présenté de façon isolé au profit du sens dominant. Lorsque la cible apparaît, les deux acceptions sont toujours activées avec un même degré d'intensité, ne permettant pas d'observer une facilitation pour le sens dominant. En d'autres termes, il est possible que les homonymes considérés comme polarisés dans la population générale ne soient pas polarisés de la même manière chez les patients bipolaires. Une des possibilités pour tester cette

hypothèse serait de proposer une tâche d'association verbale libre auprès de patients bipolaires en utilisant des mots homonymes.

Sur le plan clinique, ces difficultés d'inhibition sémantique pourraient être en lien avec la désorganisation du discours observée durant l'épisode maniaque : langage incompréhensible, des associations d'idées décousues, une pensée illogique, de la logorrhée et de la distractibilité (Andreasen, 1979). Bien que le discours soit plutôt bien préservé en période d'euthymie, nos travaux ont montré qu'un défaut d'inhibition pouvait persister et être mis en évidence par des tâches expérimentales peu écologiques. Il est possible qu'en condition naturelle du langage, d'autres processus interviennent pour compenser le défaut d'inhibition durant les périodes d'euthymie, permettant aux patients de garder un bon niveau de communication. Ce défaut d'inhibition en période d'euthymie semble plutôt perturber le discours interne et le fil des pensées des patients. Les scores au RCTQ ont par ailleurs montré que les patients se sentaient envahis par l'accumulation des pensées et par l'excitabilité de celles-ci. De fortes corrélations négatives ont été observées entre ces dimensions et l'amplitude de l'effet d'inhibition sémantique. Ces résultats suggèrent que plus le défaut d'inhibition sémantique est important, plus les patients se sentent submergés par leurs pensées qui défilent.

Pour évaluer l'éventualité d'une vulnérabilité cognitive vous avons également recruté un groupe de participants issus de la population générale en évaluant la personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs. Les résultats montrent que plus les personnes sont irritables ou hyperthymiques, plus l'amplitude de l'effet d'amorçage est réduite. Cette association suggère que plus l'humeur est « haute » et proche de l'hypomanie, moins il y a d'effet d'amorçage. Pourtant, les dimensions de la personnalité hypomaniaque (vitalité sociale, hyperthymie et excitation) ne sont pas associées à cette réduction. Une tendance

est néanmoins observée pour le facteur de vitalité sociale qui pourrait être associé à une réduction de l'amplitude de l'effet d'amorçage. Si cette association est établie dans de futurs travaux réalisés auprès d'échantillons plus grands, ce résultat irait dans le sens de précédentes études qui suggèrent des perturbations de l'intégration contextuelle sémantique chez les individus qui présentent des hauts scores pour ce facteur (Raucher-Chéné, 2018 ; Terrien, 2016). Ce facteur refléterait les traits de personnalité en lien avec la symptomatologie maniaque (Stanton et al., 2017). Des modifications de l'inhibition sémantique ont été mises en évidence en ERP et en IRMf chez les individus ayant de hauts scores pour ce facteur. Ces modifications ont été suggérées par l'activation plus marquée du cortex cingulaire antérieur chez les personnes ayant un haut score de vitalité sociale lors d'une tâche de résolution d'ambiguïté sémantique. L'association n'était pourtant pas observée sur le plan comportemental. Le cortex cingulaire antérieur joue un rôle central lors de la réalisation de tâches qui sollicitent les capacités d'inhibitions telles que le test de Stroop. Selon l'auteure, l'activation plus marquée de cette région pourrait refléter un phénomène de compensation chez les personnes qui présentent des traits hypomaniaques qui ne serait pas visible sur le plan comportemental mais uniquement au niveau cérébral. Selon cette hypothèse, les résultats comportementaux seraient altérés uniquement à partir d'un seuil symptomatique considéré comme pathologique (Raucher-Chéné, 2018). Cette hypothèse semble compatible avec les résultats que nous avons obtenus dans l'étude 4 qui évalue l'inhibition sémantique dans la population générale en évaluant les traits de personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs. L'absence d'association entre réduction de l'inhibition sémantique et les scores aux échelles évaluant les facteurs de vulnérabilité au trouble bipolaire peut refléter la mise en place de stratégies de compensation lorsque les processus sont contrôlés. Dans l'étude 2, durant laquelle les

processus de propagation automatique de l'activation sont évaluées, les processus sont automatiques et trop rapides pour pouvoir mettre en place des stratégies de compensation. Dans l'étude 4, les processus d'inhibition sont plus tardifs et les participants peuvent utiliser ce délai pour solliciter d'autres capacités, et donc, d'autres régions cérébrales (dont le cortex cingulaire antérieur), pour parvenir à répondre et à fournir des temps de réaction similaires proches des individus ne présentant pas de facteurs de vulnérabilité.

L'ensemble des résultats issus de nos études suggèrent l'existence de perturbations de l'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire. Par ailleurs, des anomalies d'ordre sémantique sont associées à la présence de tempéraments affectifs susceptibles de créer des conditions de vulnérabilité au trouble bipolaire dans la population générale. Ces anomalies sont compatibles avec l'hypothèse de perturbations de l'inhibition sémantique suggérée par les travaux de Raucher-Chéné (2018).

La présence de perturbations sémantique allant dans le sens d'un défaut d'inhibition sémantique dans le trouble bipolaire et chez les individus ayant des tempéraments affectifs irritable et/ou hyperthymique est en faveur d'un marqueur de vulnérabilité cognitif. L'évaluation de l'inhibition sémantique auprès de personnes apparentées au premier degré de patients bipolaires pourra permettre de conclure sur la possibilité pour que l'inhibition sémantique soit considérée comme un marqueur de vulnérabilité.

Une des hypothèses avancées au début de ce projet consistait à considérer les perturbations sémantiques dans le trouble bipolaire comme étant de même nature que celles observées dans la schizophrénie. Cette hypothèse découle du continuum clinique et cognitif entre trouble bipolaire et schizophrénie suggéré dans la littérature (Craddock et al., 2005). Le recouvrement cognitif concerne plusieurs fonctions cognitives : fonctions exécutives,

fonctions attentionnelles, systèmes de mémoire (Jabben, Arts, Van Os, & Krabbendam, 2010). L'intensité des perturbations cognitives est néanmoins différente dans les deux troubles : la littérature suggère que les perturbations cognitives sont plus sévères dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire (Altshuler et al., 2004 ; Costafreda et al., 2011 ; Garcia-Laredo et al., 2015; Martinez-Aran et al., 2008 ; Simonsen et al., 2011 ; Vöhringer et al., 2013). Au-delà des perturbations cognitives, un recouvrement symptomatique est également présent entre les deux troubles. En effet, des symptômes psychotiques, tels que les troubles formels de la pensée peuvent être observés dans la schizophrénie et durant l'épisode maniaque du trouble bipolaire. Les troubles formels de la pensée étant associés à une hyperactivation de la propagation automatique de l'activation dans la schizophrénie (Pomarol-Clotet et al., 2008 ; Lecadeur et al., 2007), plusieurs auteurs ont fait l'hypothèse de retrouver une hyperactivation de ce processus dans le trouble bipolaire. Pourtant, les résultats obtenus auprès de patients bipolaires vont dans le sens d'une réduction de ce processus plutôt que vers un hyperfonctionnement. Par ailleurs, les perturbations sémantiques n'étaient pas associées aux troubles formels de la pensée dans le trouble bipolaire. Néanmoins, nous avons vu que les méthodologies utilisées ne permettaient pas d'être certain que ce soit le processus de propagation automatique de l'activation qui était sollicité dans ces travaux de recherche. Nous avons également mis en avant les difficultés pour évaluer les troubles formels de la pensée avec des outils principalement développés pour évaluer ces symptômes dans la schizophrénie et qui pourraient donc être moins sensibles aux spécificités des troubles formels de la pensée du trouble bipolaire, notamment en période d'euthymie. Pour contourner ces limites méthodologiques nous avons utilisé une méthodologie ciblant, d'une part, le processus de propagation automatique de l'activation à l'aide d'une double tâche de décision lexicale en amorçage par médiateur, et d'autre part,

une échelle clinique et un auto-questionnaire évaluant différentes dimensions des troubles formels de la pensée dans le trouble bipolaire. Les résultats ont montré une réduction de la propagation automatique de l'activation, associée à la tachypsychie chez les patients. Bien que les troubles formels de la pensée soient présents dans le trouble bipolaire et dans la schizophrénie, il semble que les atteintes sémantiques qui sous-tendent ces symptômes soient de nature différente. Par ailleurs, les troubles formels de la pensée ne s'expriment pas tout à fait de la même façon dans les deux troubles (Andreasen, 1979). En effet, dans la schizophrénie on observe des troubles positifs et négatifs alors que dans le trouble bipolaire, seuls les troubles positifs sont observés. Ces différences dans l'expression de ces symptômes peuvent être expliquées par l'atteinte de processus distincts en mémoire sémantique dans les deux troubles.

La présence du recouvrement clinique et cognitif entre trouble bipolaire et schizophrénie remet en question les classifications nosographiques actuelles. Une des approches proposées pour prendre en considération les recouvrements cliniques et cognitifs se base sur la notion de symptômes (Borsboom et Cramer, 2013). Cette approche considère les troubles psychopathologiques comme des patterns d'interaction dynamiques entre symptômes (symptômes transdiagnostiques). Cette approche nous semble particulièrement intéressante pour considérer les similitudes symptomatiques entre les deux troubles ainsi que les spécificités de chacun d'entre eux. En effet, ce type de modèle permet de rendre compte des différences individuelles dans l'expression symptomatique. Ainsi, les troubles formels de la pensée peuvent constituer un symptôme « pont » entre trouble bipolaire et schizophrénie, bien que ces troubles soient sous-tendus par des difficultés distinctes en mémoire sémantique. Par ailleurs, ce type d'approche permet de considérer les formes dites atténuées du trouble par les forces d'association entre les symptômes : les personnes

manifestant une personnalité hypomaniaque ou des tempéraments affectifs pourrait refléter une faible activation de symptômes interconnectés appartenant au réseau de symptômes du trouble bipolaire, tels que des troubles du cours de la pensée associés aux difficultés d'inhibition sémantique.

Limites et perspectives

Une des principales limites de nos travaux est l'impossibilité de généraliser nos résultats pour deux raisons : les effectifs de patients bipolaires sont faibles et les patients recrutés ne constituent qu'une infime partie des tableaux cliniques pouvant être observés dans le large spectre du trouble bipolaire.

Pour nos études 1 et 3 qui portent sur les aspects sémantiques dans le trouble bipolaire, 17 patients bipolaires de type 1 ont été recrutés. La présence de critères d'inclusion et d'exclusion strictes a fortement limité nos possibilités de recrutement. Le critère le plus difficile à respecter était celui de trouver des patients dépourvus de comorbidités psychiatriques. En effet, selon les études, le taux de comorbidités psychiatriques s'élève jusqu'à 90% chez les patients bipolaires (Merikangas et al., 2007). Ce critère était néanmoins nécessaire pour pouvoir interpréter les données, compte tenu de l'impact de ces comorbidités sur la cognition (Levy et al., 2008 ; McClure et al., 2005). Par ailleurs, les patients devaient être en période d'euthymie afin de limiter l'impact des perturbations cognitives liées à la symptomatologie des épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes. Ce critère a également limité le recrutement des patients bipolaires. Bien que nous ayons été en contact avec différentes institutions psychiatriques ainsi qu'avec des psychiatres et psychologues indépendants, le recrutement de patients euthymiques en ambulatoire fut particulièrement difficile (peu de patients répondaient aux critères et très peu de patients étaient volontaires pour revenir sur le lieu habituel de consultation pour les entretiens et les testings). Nous nous sommes donc dirigée vers des groupes de parole, groupes de psychoéducation et groupes de réinsertion qui réunissent des patients qui présentent des troubles bipolaires et/ou des troubles apparentés (et/ou leurs proches). Les

participants de ces groupes étant invités à revenir à fréquence régulière (tous les mois généralement), il était possible d'informer les patients lors d'une première séance et de leur proposer de participer à l'étude lors d'une des séances suivantes. Douze des 17 patients recrutés sont issus de ces groupes d'écoute et d'entraide.

Au-delà du nombre de patients bipolaires qui est relativement faible, le fait d'avoir recruté spécifiquement des patients bipolaires dépourvus de comorbidité, répondant aux critères du trouble bipolaire de type 1 et étant en période d'euthymie ne permet pas de généraliser les résultats à l'ensemble des tableaux cliniques qui composent le trouble bipolaire. En effet, c'est un profil de patients particulier, qui au regard des éléments anamnestiques, pouvait présenter un bon niveau de fonctionnement général en période d'euthymie. Il semble probable que les formes plus graves de trouble bipolaire puissent impliquer des perturbations sémantiques plus sévères. Par ailleurs, bien que nous ayons ciblé des patients bipolaires de type 1 pour recruter des personnes ayant possiblement manifesté une symptomatologie psychotique (notamment des troubles formels de la pensée), seuls 5 des patients ont été concernés par une telle symptomatologie. Les patients ayant été recrutés en période d'euthymie, il n'était pas possible d'obtenir plus d'informations sur les manifestations de cette symptomatologie et sur la présence/l'intensité des troubles formels de la pensée. Le fait de les rencontrer via des associations ne permettait pas de rencontrer l'ensemble des psychologues ou psychiatres ayant suivis les patients durant les périodes thymiques de la maladie.

Les résultats que nous avons obtenus dans les études 2 et 4 sont en faveur d'un continuum allant du normal au pathologique. Néanmoins, entre les facteurs de vulnérabilité

(troubles de la personnalité, tempéraments affectifs) et le trouble bipolaire de type 1, il existe des formes de trouble bipolaire qui pourraient également être concernées par des perturbations du cours de la pensée et par des difficultés d'ordre sémantique. De futurs travaux sont dès lors nécessaires pour évaluer l'inhibition sémantique et les troubles du cours de la pensée dans le trouble bipolaire de type 2 ou chez les patients cyclothymiques pour confirmer ce continuum d'intensité.

Enfin, le fait d'avoir testé nos patients en période d'euthymie ne permet pas d'être certains que les troubles du cours de la pensée soient sous-tendus par les mêmes perturbations sémantiques au cours des différentes périodes de la maladie. En effet, il n'est pas exclu que la polarité du trouble puisse avoir un effet sur l'atteinte des processus. Selon cette hypothèse, l'épisode maniaque pourrait être marqué par un hyperfonctionnement du processus automatique de l'activation, comme observé pendant la schizophrénie (la symptomatologie maniaque se rapprochant davantage de la symptomatologie schizophrène contrairement aux autres périodes du trouble bipolaire). Durant les périodes dépressives, c'est le déficit d'inhibition qui serait le plus marqué, en lien avec le déficit exécutif déjà connu dans les épisodes dépressifs caractérisés (Fossati et al., 2002). En période d'euthymie, une symptomatologie résiduelle pourrait persister et être liée au dernier épisode thymique ou au nombre plus important d'épisodes maniaques ou dépressifs. De futurs travaux, notamment des études longitudinales, pourraient permettre de considérer ces éléments afin d'éclaircir la compréhension des atteintes sémantiques dans le trouble bipolaire.

Une autre limite pouvant être adressée à notre travail est l'absence de l'évaluation de la tachypsychie dans l'échantillon issu de la population générale par le Racing and Crowded Thought Questionnaire (Weiner, 2018). Le recrutement des participants ayant débuté avant

la validation du questionnaire, il n'a pas été possible d'inclure l'outil dans notre protocole expérimental pour ces individus. Pourtant, celui-ci aurait été particulièrement intéressant pour analyser, d'une part, l'association entre les scores de traits de personnalité hypomaniaque et/ou tempéraments affectifs et les scores obtenus au questionnaire, et d'autre part, l'association entre l'amplitude des effets d'amorçage et d'inhibition sémantique et les scores obtenus au questionnaire. Ces analyses complémentaires pourraient apporter des preuves supplémentaires en faveur d'un continuum d'intensité symptomatique allant des formes subsyndromiques jusqu'au trouble bipolaire.

Le protocole expérimental que nous avons créé comporte également certaines limites. La première concerne le temps nécessaire aux divers entretiens et testings. La passation complète du protocole était estimée à environ deux heures, comprenant deux pauses de 10 minutes. Malgré les pauses proposées, certains participants (patients ou participants de contrôle) ont montré des signes de fatigue qui ont très probablement impacté les résultats aux tâches d'amorçage et/ou aux tests cognitifs. Malgré un contrebalancement des tâches cognitives pour limiter les effets d'ordre, les tâches d'amorçage était toujours présentée dans le même ordre pour chaque participant. En effet, la tâche d'amorçage par médiateur était toujours proposée en premier puisque la rapidité de présentation des stimuli et la faible proportion de mots reliés permettaient d'éviter que le participant élabore des stratégies de réponses pour les paires reliées. Les participants avaient en effet très peu de temps pour se rendre compte de la relation entre l'amorce et la cible, ce qui permettait de s'assurer de l'intervention spécifique de processus automatiques. La tâche d'inhibition sémantique est, quant à elle, paramétrée de façon à laisser un délai aux participants pour que l'inhibition sémantique s'opère. Tous les participants ont donc le temps de remarquer la relation sémantique entre l'amorce et la cible lors de leur présentation. Si cette tâche est proposée

en premier, il est possible que les participants se rendent compte plus aisément de la relation sémantique entre amorces et cibles durant la tâche par amorçage sémantique par médiateur pouvant entraîner l'intervention de processus attentionnels. Ce choix dans l'ordre de présentation des tâches n'est cependant pas sans conséquences. En effet, la tâche d'inhibition sémantique est de ce fait plus sujette aux effets fatigue que l'amorçage par médiateur. Une de façon d'éviter ce biais dans de futures recherches serait de proposer une tâche par patient seulement, malgré les difficultés de recrutement.

Une autre limite concerne l'analyse des temps de réaction pour les tâches d'amorçage sémantique. Nous avons réalisé nos analyses sur la médiane des temps de réaction pour chaque condition des paradigmes et nous avons supprimé les outliers afin de limiter les effets des valeurs extrêmes. Nous aurions également pu transformer nos temps de réaction afin de considérer les différences de traitement de l'information inter-sujets. Il existe en effet plusieurs possibilités dans la littérature pour contrôler le biais de vitesse de traitement. Une des possibilités est de transformer les scores bruts en score « z ». (Faust, Balota, Spieler & Ferraro, 1999 ; Hutchison, Balota, Cortese, & Watson, 2008). Pour chaque participant, des scores z sont calculés en utilisant le temps de réaction moyen et l'écart-type obtenu par le même participant, pour les paires reliées et les paires non-reliées. Une autre possibilité proposée par Balota, Watson, Duchek et Ferraro (1999) consiste à estimer l'effet d'amorçage en proportion d'amorçage en calculant un pourcentage de la façon suivante :
$$\left[\frac{\text{Temps de réaction moyen pour les paires reliées} - \text{Temps de réaction moyen pour les paires non-reliées}}{\text{Temps de réaction moyen pour les paires non-reliées}} \right] \times 100$$
. Au regard des écart-types obtenus dans nos études pour les temps de réaction, une telle méthode de transformation pourrait augmenter la puissance statistique de nos résultats.

Enfin, une des dernières limites que nous pouvons adresser à notre travail de thèse est l'impact probable des effets des traitements pharmacologiques sur la cognition des patients bipolaires. Tous les patients bipolaires recrutés étaient sous traitement durant la passation du protocole expérimental. Plus de 64% prennent un traitement à base de lithium et 38% des patients prennent un antipsychotique. Bien que les effets du sel de lithium sur la cognition soient considérés comme mineurs (Wingo et al., 2009), les antipsychotiques ont un réel impact négatif sur le fonctionnement cognitif global (Delaloye et al., 2009). L'ajout de variables quantitatives concernant les traitements pharmacologiques dans le trouble bipolaire semble néanmoins complexe compte tenu de la diversité des traitements utilisés dans le trouble bipolaire.

Nos travaux de recherches sont axés sur les processus cognitifs qui sous-tendent les troubles formels de la pensée dans le trouble bipolaire. Un des aspects que nous n'avons pas directement pris en compte dans nos travaux est l'impact des aspects émotionnels sur ces processus.

Des techniques d'amorçage basées sur des dimensions émotionnelles existent dans la littérature : ce sont des paradigmes d'amorçage affectif (ou émotionnel). Ces techniques s'inspirent de l'amorçage sémantique classique (Fazio et al, 1986). La tâche de décision lexicale peut être gardée ou remplacée par une tâche de décision affective (évaluer la valence des stimuli présentés) en faisant varier la valence affective des paires amorces-cibles. La valence émotionnelle des couples amorces-cibles peut alors être congruente (la cible et l'amorce partagent une valence positive ou négative) ou incongruente (amorce positive et cible négative, par exemple). La différence de temps de réponse entre des paires

de mots affectivement congruents ou non est appelée l'effet d'amorçage affectif. Il est admis que la congruence émotionnelle (amorces et cibles de la même valence positive ou négative) entraîne un effet facilitateur sur les temps de réponse en décision lexicale contrairement à l'incongruence qui entraîne un ralentissement du temps de réponse (Corson, 2002). L'effet facilitateur des émotions peut être expliqué par les théories de propagation automatique de l'activation (Berthet & Kop, 2010). En effet, les nœuds de concepts qui partagent la même valence seraient reliés entre eux. Ainsi, la présentation de l'amorce active sa représentation sémantique et se propage automatiquement vers les nœuds partageant la même valence, ce qui facilite le temps de réponse. Dans le trouble bipolaire, deux recherches ont à ce jour investigué l'impact de stimuli émotionnels sur la propagation automatique de l'activation (Kim et al., 2011 ; Redhead, Jordan, Ferrier & Meryer, 2016). Dans la première étude (Kim et al., 2011) les auteurs utilisent des Expressions Faciales Emotionnelles (EFE) en amorces et en cibles. La tâche demandée aux participants est de juger l'émotion du visage présenté en cible (dont l'expression faciale est toujours neutre). Les différentes expressions faciales présentées en amorces peuvent être de valence positive (heureux) négative (triste) ou neutre. Deux conditions sont créées en fonction du temps de présentation du visage amorces : subliminale (17ms) et supraliminale (1000ms). Les résultats suggèrent qu'en situation subliminale, les patients bipolaires et les contrôles sains jugent le visage cible comme étant plus déplaisant quand l'amorce présentée était une EFE négative. En situation supraliminale, le même résultat est observé pour les patients bipolaires mais pas pour les contrôles sains. Les auteurs interprètent ce maintien de l'effet d'amorçage émotionnel négatif chez les patients bipolaires comme un déficit pour le contrôle cognitif des émotions négatives plutôt qu'une altération des processus automatiques de diffusion de l'information. Ce maintien de l'effet d'amorçage

émotionnel négatif pourrait également résulter d'un déficit d'inhibition : lorsqu'une émotion négative est activée, le patient aurait des difficultés pour supprimer cette émotion, même avec un traitement conscient (condition supraliminale). Ces résultats peuvent donc apparaître comme une preuve supplémentaire concernant les perturbations de l'inhibition dans le trouble bipolaire, qui pourraient s'étendre aux processus émotionnels. Dans la deuxième étude (Redhead et al., 2013) des images pouvant être de valence neutre, positive ou négative sont implémentées dans un paradigme d'amorçage. Comme pour Kim et al., (2011), deux conditions de timing sont utilisées pour la présentation de l'amorce : subliminale (17ms) et supraliminale (1000ms). La tâche du participant était d'évaluer la valence émotionnelle de la cible. Les résultats montrent que les temps de réaction étaient ralentis pour les patients bipolaires lorsque l'amorce et la cible étaient de valence négative, en comparaison au groupe contrôle. Ces résultats soulignent un biais de traitement pour les stimuli émotionnels négatifs. Néanmoins les patients inclus dans l'étude présentaient une symptomatologie dépressive (Score moyen au Quick Inventory of Depressive Symptomatology Scale³ de 9.1). Il semble donc possible que le biais de négativité soit associé à cette symptomatologie (Dannowski et al., 2006 ; Watkins, Vache, Vernez & Mathews, 1996). Par ailleurs, il n'est pas exclu que le biais de négativité dans la dépression pourrait également résulter d'un déficit d'inhibition (Goeleven, De Raedt, Baert & Koster, 2006 ; Joormann, 2004 ; Joormann & Gotlib, 2010)

Nos tâches d'amorçage sémantique ne comportent pas suffisamment de stimuli ayant une intensité émotionnelle forte permettant d'analyser l'impact des émotions sur la propagation automatique de l'activation ou sur l'inhibition sémantique. Le développement

³ Echelle de dépression en 16 items (Rusch et al., 2003). Un score supérieur à 6 suggère la présence d'une dépression légère.

d'une tâche d'amorçage affectif en utilisant des mots isolés avec une valence neutre, positive ou négative devrait permettre de mettre en lumière l'éventualité d'une perturbation de l'inhibition des aspects émotionnels dans le trouble bipolaire. Une tâche de ce type est par ailleurs en développement par notre équipe de recherche. Au regard des premiers résultats de la littérature, il semble que l'amorçage émotionnel pourrait particulièrement être sensible à la polarité du trouble bipolaire (symptômes dépressifs prédominants vs. symptomatologie maniaque prédominante).

Conclusions

Au cours de ce travail de thèse, nous avons investigué les perturbations de la mémoire sémantique dans le trouble bipolaire afin d'apporter des éléments de compréhension à propos des processus sémantique pouvant être altérés.

L'analyse de la littérature a révélé l'existence d'un continuum clinique et cognitif entre trouble bipolaire et schizophrénie. Ce continuum symptomatique a permis de poser l'hypothèse d'une altération de la mémoire sémantique d'une nature similaire entre les deux troubles. L'hypothèse d'un hyperfonctionnement du processus de propagation automatique associée aux troubles formels de la pensée dans le trouble bipolaire fut donc proposée. Pourtant, nos études, associées aux résultats issus de la littérature, sont en faveur de perturbations d'un autre processus associé aux troubles formels de la pensée dans le trouble bipolaire : l'inhibition sémantique.

Les analyses menées au niveau conceptuel ont également révélé l'existence d'un continuum d'intensité allant du normal au pathologique. La présence de traits de personnalité hypomaniaque et de tempéraments affectifs sont en effet susceptibles de créer des conditions de vulnérabilité au trouble bipolaire. Nous avons montré que des perturbations sémantiques allant dans le sens d'un défaut d'inhibition sont associées à la présence de certains de ces facteurs de vulnérabilité.

L'inclusion de différents groupes de patients bipolaires (trouble bipolaire de type 2, patients cyclothymiques) et schizophrènes (trouble schizoaffectif, troubles schizoïformes, troubles schizotypiques) pourra permettre de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un continuum d'intensité. Dans l'attente de futurs travaux sur le sujet, nous avons construit un

modèle en considérant les résultats des travaux menés dans le cadre de ce travail de thèse et en considérant les résultats disponibles à ce jour dans la littérature (voir figure 12).

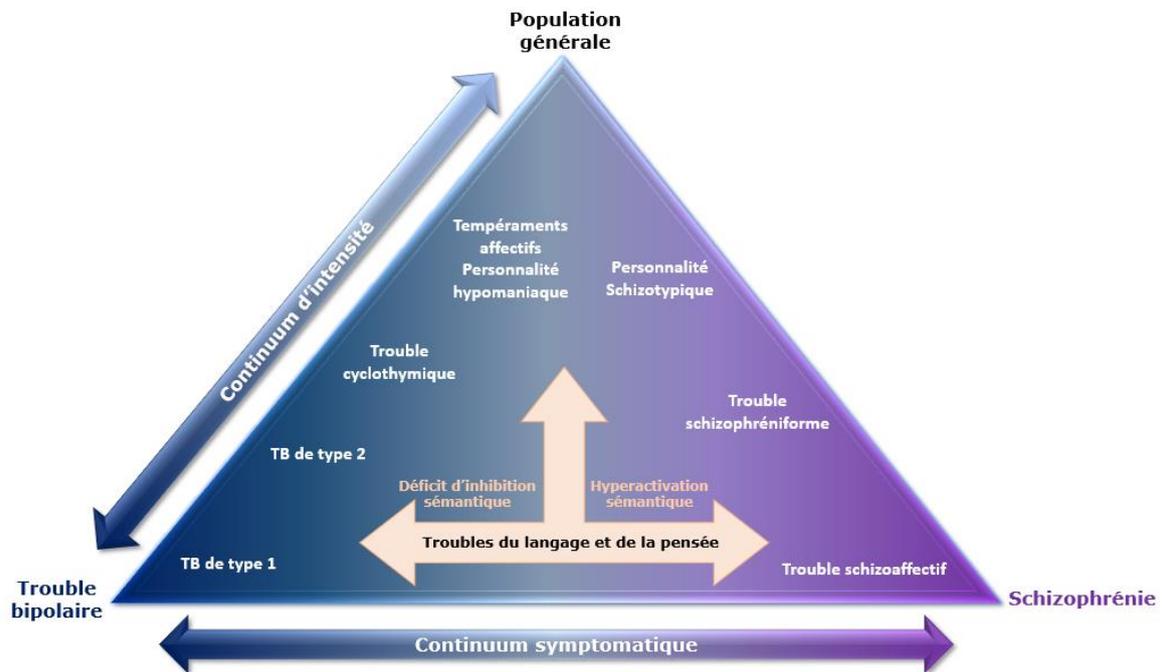


Figure 12. Modèle dimensionnel des troubles du langage et de la pensée dans le trouble bipolaire et dans la schizophrénie.

Le modèle considère l'existence d'un double continuum autour du trouble bipolaire. Le continuum d'intensité et le continuum symptomatique d'autre part. Le continuum d'intensité allant de la population générale vers le trouble bipolaire permet de rendre compte de la présence de perturbations sémantiques associés aux tempéraments affectifs révélés dans notre étude 2. L'utilisation du questionnaire RCTQ pourra dès lors permettre d'évaluer si ces perturbations sémantiques sont associées aux mêmes dimensions de la tachypsychie que chez les patients bipolaires en période d'euthymie (études 1 et 3). Ce modèle met en évidence l'existence d'une symptomatologie commune entre trouble bipolaire et schizophrénie : les troubles du langage et de la pensée qui sont sous-tendus par des perturbations de la mémoire sémantique d'une différente nature.

En conclusion, nos travaux soulignent l'importance d'une approche dimensionnelle en psychopathologie, tant au niveau de l'intensité qu'au niveau du recouvrement symptomatique. Dans le cadre du trouble bipolaire, l'approche dimensionnelle permet de

rendre compte de l'hétérogénéité clinique du trouble et permet de considérer l'existence d'une symptomatologie subsyndromique. Les résultats de nos études montrent que l'abandon progressif des classifications catégorielles au profit d'approches dimensionnelles pourra permettre un dépistage plus précoce des personnes considérées comme étant à haut risque de développer une pathologie psychiatrique. Les symptômes sont dès lors au centre de ces approches dimensionnelles ce qui permet de considérer la variabilité interindividuelle de chaque patient. Par ailleurs, nos travaux montrent qu'un même symptôme peut être sous-tendu par des dysfonctionnements différents, ce qui souligne l'importance de développer des prises en charge individualisées afin d'améliorer leur efficacité.

Références bibliographiques

1. Adida, M., Clark, L., Pomietto, P., Kaladjian, A., Besnier, N., Azorin, J. M., ... & Goodwin, G. M. (2008). Lack of insight may predict impaired decision making in manic patients. *Bipolar disorders*, 10(7), 829-837.
2. Akiskal H. S. (1983). The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In : L Grinspoon. *Psychiatry Update*. Washington, American Psychiatry Press, vol. II: 271-292.
3. Akiskal, H. S. (1987). Criteria for the " soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*, 23, 68-73.
4. Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders*, 85(1-2), 231-239.
5. Akiskal, H. S., Akiskal, K. K., Haykal, R. F., Manning, J. S., & Connor, P. D. (2005). TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of affective disorders*, 85(1-2), 3-16.
6. Akiskal, H. S., & Mallya, G. (1987). Criteria for the 'soft' bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacology Bulletin*, 23(1), 68-73.
7. Altshuler, L. L., Ventura, J., Van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 56(8), 560-569.
8. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition* (DSM-5). Washington, DC: Author.

9. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR). Washington DC: APA.
10. Anaki, D., & Henik, A. (2003). Is there a “strength effect” in automatic semantic priming?. *Memory & Cognition*, 31(2), 262-272.
11. Andreasen, N. C. (1979). Thought, language, and communication disorders: I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Archives of general Psychiatry*, 36(12), 1315-1321.
12. Andreasen, N.C., (1986). Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophrenia. Bulletin*. 12 (3), 473.
13. Andreasen, N.C., Grove, W.M., (1986). Thought, language, and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis. *Schizophrenia. Bulletin*. 12 (3), 348.
14. Andreou, C., Bozikas, V. P., Ramnalis, A., Giannakou, M., & Fokas, K. (2013). Semantic priming in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44(1), 48–52.
15. Angst, J., & Gamma, A. (2002). A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar disorders*, 4(s1), 11-14.
16. Arieti, S. (1974). Affective disorders: Manic-depressive psychosis and psychotic depression. In S. Arieti & E. B. Erode (Eds.), *American handbook of psychiatry*. New York, NY : Basic Books.
17. Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S. M., Ebmeier, K. P., & McIntosh, A. M. (2009). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(3), 194-201.

18. Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*, 38(6), 771-785.
19. Azorin, J. M. (2011). Major depression: features indicative of bipolarity?. *L'Encephale*, 37, S163-8.
20. Basso, M. R., Lowery, N., Neel, J., Purdie, R., & Bornstein, R. A. (2002). Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*, 16(1), 84.
21. Bayard, S., Gély-Nargeot, M. C., Raffard, S., Guerdoux-Ninot, E., Kamara, E., Gros-Balthazard, F., ... & Collège des Psychologues Cliniciens spécialisés en Neuropsychologie du Languedoc Roussillon (CPCN-Languedoc Roussillon). (2017). French version of the Hayling Sentence Completion Test, Part I: Normative data and guidelines for error scoring. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(5), 585-591.
22. Bearden, C. E., Shih, V. H., Green, M. F., Gitlin, M., Sokolski, K. N., Levander, E., ... & Altshuler, L. L. (2011). The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar disorders*, 13(4), 323-333.
23. Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory-II*. San Antonio, 78(2), 490-498.
24. Bellivier, F., Golmard, J. L., Henry, C., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2001). Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 510-512.
25. Benazzi, F. (2003). Depression with racing thoughts. *Psychiatry research*, 120(3), 273-282.

26. Bentall, R. P., Myin-Germeys, I., Smith, A., Knowles, R., Jones, S. H., Smith, T., & Tai, S. J. (2011). Hypomanic Personality, Stability of Self-Esteem and Response Styles to Negative Mood. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 18(5), 397–410.
27. Berthet, V., & Kop, J.-L. (2010). L'Amorçage affectif: Données empiriques et modèles théoriques. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale*, 64(3), 165–179.
28. Besche-Richard, C., & Passerieux, C. (2003). Semantic context-processing deficit in thought-disordered schizophrenic patients: evidence from new semantic priming paradigms. *Cognitive neuropsychiatry*, 8(3), 173-189.
29. Besche-Richard, C., Passerieux, C., & Hardy-Baylé, M. C. (2002). Lexical decision tasks in depressive patients: semantic priming before and after clinical improvement. *European Psychiatry*, 17(2), 69-74.
30. Besche-Richard, C., Passerieux, C., & Hardy-Baylé, M. C. (2005). Double-decision lexical tasks in thought-disordered schizophrenic patients: A path towards cognitive remediation?. *Brain and Language*, 95(3), 395-401.
31. Besche-Richard, C., Terrien, S., Lesgourgues, M., Béchiri-Payet, C., Gierski, F., & Limosin, F. (2014). Remediation of context-processing deficits in schizophrenia: preliminary data with ambiguous sentences. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 2307.
32. Besnier, N. (2008). Le trouble bipolaire: pathologie des cognitions et des émotions. *L'information psychiatrique*, 84(2), 129-135.

33. Besnier, N. (2009). Trouble bipolaire et trouble déficit d'attention avec hyperactivité. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 167, No. 10, pp. 810-813). Elsevier Masson.
34. Bilenko, N. Y., Grindrod, C. M., Myers, E. B., & Blumstein, S. E. (2008). Neural correlates of semantic competition during processing of ambiguous words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(5), 960-975.
35. Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... & Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), 156-160.
36. Bora, E., Bartholomeusz, C., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychological medicine*, 46(2), 253-264.
37. Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu, G., & Veznedaroglu, B. (2006). Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry research*, 145(2-3), 95-103.
38. Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 43(10), 2017-2026.
39. Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1095-1104.

40. Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of affective disorders*, 127(1-3), 1-9.
41. Borsboom, D., & Cramer, A. O. (2013). Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, 9, 91-121.
42. Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 3111.
43. Bourgeois, M. L. (2014). 8. Hypomanie. In M.-L. Bourgeois, C. Gay, C. Henry & M. Masson (Eds.), *Les troubles bipolaires* (pp 52-58). Paris, France: Lavoisier.
44. Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (2007). *The d2 test of attention* (p. 86). Seattle, WA: Hogrefe & Huber.
45. Brissos, S., Dias, V. V., & Kapczinski, F. (2008). Cognitive performance and quality of life in bipolar disorder. *The Canadian journal of psychiatry*, 53(8), 517-524.
46. Burdick, K. E., Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(6), 499-506.
47. Burgess P. & Shallice, T. (1997) *The Hayling and Brixton Tests. Test manual*. . St Edmunds,UK: Thames Valley Test Company.
48. Callaway E, Naghdi S. (1982) An information processing model for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* ; 39 : 339.

49. Cañas, J. J. (1990). Associative Strength Effects in the Lexical Decision Task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 42(1), 121–145.
50. Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta neurologica belgica*, 90(4), 207-217.
51. Cardno, A. G., Rijdsdijk, F. V., Sham, P. C., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 539-545.
52. Carlson, G. A., & Goodwin, F. K. (1973). The stages of mania: A longitudinal analysis of the manic episode. *Archives of general psychiatry*, 28(2), 221-228.
53. Cermolacce, M., Faugère, M., Micoulaud-Franchi, J.-A., Belzeaux, R., Maurel, M., Naudin, J., ... Vion-Dury, J. (2014). Natural speech comprehension in bipolar disorders: An event-related brain potential study among manic patients. *Journal of Affective Disorders*, 158, 161–171.
54. Chang, J. S., Choi, S., Ha, K., Ha, T. H., Cho, H. S., Choi, J. E., ... & Moon, E. (2011). Differential pattern of semantic memory organization between bipolar I and II disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 1053-1058.
55. Chapin, K., Vann, L. E., Lycaki, H., Josef, N., & Meyendorff, E. (1989). Investigation of the associative network in schizophrenia using the semantic priming paradigm. *Schizophrenia Research*, 2(4), 355-360.
56. Chen, R. Y., Chen, E. Y., Chan, C. K., Lam, L. C., & Lieh-Mak, F. (2000). Verbal fluency in schizophrenia: reduction in semantic store. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(1), 43-48.

57. Chen, C. H., Suckling, J., Lennox, B. R., Ooi, C., & Bullmore, E. T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 13(1), 1-15.
58. Chen, Y. R., Swann, A. C., & Johnson, B. A. (1998). Stability of diagnosis in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 186(1), 17-23.
59. Chen EYH, Wilkins AJ, McKenna PJ. (1994). Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychol Med* ; 24 : 193-202.
60. Chevrier, F. (2014). La période intercritique : une phase d'euthymie ?. In M. Bourgeois, C. Gay & M. Masson (Eds), *Les troubles bipolaires* (pp. 199-204). Paris: Lavoisier.
61. Chiaroni, P., Hantouche, E.-G., Gouvernet, J., Azorin, J.-M., & Akiskal, H. S. (2005). The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? *Journal of Affective Disorders*, 85(1-2), 135-145
62. Christodoulou, T., Messinis, L., Papatanasopoulos, P., & Frangou, S. (2012). Dissociable and common deficits in inhibitory control in schizophrenia and bipolar disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(2), 125-130.
63. Chwilla, D. J., & Kolk, H. H. J. (2002). Three-step priming in lexical decision. *Memory & Cognition*, 30(2), 217-225.
64. Clark, L., & Goodwin, G. M. (2004). State-and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 254(2), 61-68.

65. Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 313-319.
66. Collins, A. M., & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological review*, 82(6), 407.
67. Collins, A. M., & Quillian, M. R. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 8(2), 240-247.
68. Copland, D. A., de Zubicaray, G. I., McMahon, K., & Eastburn, M. (2007). Neural correlates of semantic priming for ambiguous words: An event-related fMRI study. *Brain Research*, 1131(1), 163–172.
69. Corson, Y. (2002). Effects of positive, negative, and neutral moods on associative and semantic priming. *Cahiers de psychologie cognitive*. 21(1), 33-62.
70. Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., & Klerman, G. L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *The American journal of psychiatry*. 150(5), 720.
71. Costafreda, S. G., Fu, C. H. Y., Picchioni, M., Touloupoulou, T., McDonald, C., Kravariti, E., ... McGuire, P. K. (2011). Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 11(1), 18.
72. Craddock, N., O'donovan, M. C., & Owen, M. J. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of medical genetics*, 42(3), 193-204.
73. Craddock, N., & Owen, M. J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 186(5), 364–6.

74. Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy—going, going... but still not gone. *The British Journal of Psychiatry*, 196(2), 92-95.
75. Cuesta, M. J., & Peralta, V. (2011). Testing the hypothesis that formal thought disorders are severe mood disorders. *Schizophrenia bulletin*, 37(6), 1136-1146.
76. Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 205, 165-181.
77. Daban-Huard, C., Raust, A., Cochet, B., & Torrent, C. (2014). Remédiation cognitive. In M. Bourgeois, C. Gay & M. Masson (Eds), *Les troubles bipolaires* (pp. 527-533). Paris: Lavoisier.
78. Dannlowski, U., Kersting, A., Lalee-Mentzel, J., Donges, U. S., Arolt, V., & Suslow, T. (2006). Subliminal affective priming in clinical depression and comorbid anxiety: a longitudinal investigation. *Psychiatry Research*, 143(1), 63-75.
79. de Groot, A. M. B. B. (1983). The range of automatic spreading activation in word priming. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 22(4), 417–436.
80. de Groot, A. M. B. (1984). Primed lexical decision: Combined effects of the proportion of related prime-target pairs and the stimulus-onset asynchrony of prime and target. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 36(2), 253–280.
81. de Nayer, A., Masson, A., Delatte, B., Dubois, V., Floris, M., Gillain, B., ... & Detraux, J. (2013). Place du trouble schizo-affectif dans la nosographie psychiatrique. *Supplement à Neurone*; Vol 18(7), 5-14.

82. Delaloye, C., De Bilbao, F., Moy, G., Baudois, S., Weber, K., Campos, L., ... & Scheltens, P. (2009). Neuroanatomical and neuropsychological features of euthymic patients with bipolar disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(12), 1012-1021.
83. Deltour, J. J. (1998). Echelle de vocabulaire Mill-Hill de J.-C. Raven, adaptation française. *Echelle de vocabulaire Mill-Hill de J.-C. Raven, adaptation française*, EAP, Paris.
84. Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D., & Patterson, T. L. (2012). Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar disorders, 14*(3), 217-226.
85. Dias, V. V., Brissos, S., Frey, B. N., & Kapczinski, F. (2008). Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 110*(1-2), 75-83.
86. Dickinson, T., Baccerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders, 218*, 407-427.
87. Dienes, Z. (2011). Bayesian versus orthodox statistics: Which side are you on?. *Perspectives on Psychological Science, 6*(3), 274-290.
88. Dixon, T., Kravariti, E., Frith, C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2004). Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychological medicine, 34*(5), 811-821.
89. Eckblad, M., & Chapman, L. J. (1986). Development and validation of a scale for hypomanic personality. *Journal of Abnormal Psychology, 95*(3), 214–222.

90. Fan, A. H., & Hassell, J. (2008). Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology: a review of the literature. *The Journal of clinical psychiatry*.
91. Fazio, R. H., Sanbonmatsu, D. M., Powell, M. C., & Kardes, F. R. (1986). On the automatic activation of attitudes. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(2), 229–238.
92. Faust, M. E., Balota, D. A., Spieler, D. H., & Ferraro, F. R. (1999). Individual differences in information-processing rate and amount: implications for group differences in response latency. *Psychological bulletin*, 125(6), 777.
93. Fiedorowicz, J. G., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., Keller, M. B., & Coryell, W. H. (2011). Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 40-48.
94. Fossati, P., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: a review. *L'encéphale*, 28(2), 97-107.
95. Fossati, P., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (2003). Qualitative analysis of verbal fluency in depression. *Psychiatry research*, 117(1), 17-24.
96. Fouilhoux, N. (2006). Troubles bipolaires et suicide. *L'Encéphale*, 32(3), 6-9.
97. Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005). The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological Psychiatry*, 58(11), 859-864.
98. Frye, M. A., & Salloum, I. M. (2006). Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar disorders*, 8(6), 677-685.

99. Garcia-Laredo, E., Maestu, F., Castellanos, M. Á. A., Molina, J. D., Perez-Moreno, E., E., G.-L., ... Pérez-Moreno, E. (2015). The Relationship Between Educational Years and Phonemic Verbal Fluency (PVF) and Semantic Verbal Fluency (SVF) Tasks in Spanish Patients Diagnosed With Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Psychotic Bipolar Disorder. *Medicine*, 94(39), e1596.
100. Gay, C., & Colombani, M. (2013). *Manuel de psychoéducation - Troubles bipolaires*. Dunod.
101. Geoffroy, P. A., Etain, B., Henry, C., & Bellivier, F. (2012). Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS neuroscience & therapeutics*, 18(12), 957-964.
102. Gierski, F., & Ergis, A. M. (2004). Les fluences verbales: aspects théoriques et nouvelles approches. *L'année psychologique*, 104(2), 331-359.
103. Glahn, D. C., Bearden, C. E., Barguil, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C. L., ... & Velligan, D. I. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 62(8), 910-916.
104. Godefroy, O. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : évaluation en pratique clinique*. Groupe de Boeck.
105. Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S., & Koster, E. H. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 149-157.
106. Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression* (Vol. 1). Oxford University Press.
107. Gorwood, P. (2004). Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 30(2), 182-193.

- 108.** Goudemand, M. (2014). 10. Troubles unipolaires. In M.-L. Bourgeois, C. Gay, C. Henry & M. Masson (Eds.), *Les troubles bipolaires* (pp. 73-87). Paris, France: Lavoisier.
- 109.** Gourion, D., & Raffaitin, F. (2014). 38. Bipolarité et troubles de la personnalité. In M.-L. Bourgeois, C. Gay, C. Henry & M. Masson (Eds.), *Les troubles bipolaires* (pp. 280-288). Paris, France: Lavoisier.
- 110.** Gouzoulis-Mayfrank, E., Voss, T., Mörth, D., Thelen, B., Spitzer, M., & Meincke, U. (2003). Semantic hyperpriming in thought-disordered patients with schizophrenia: state or trait?—a longitudinal investigation. *Schizophrenia Research*, *65*(2-3), 65-73.
- 111.** Gray, J., Venn, H., Montagne, B., Murray, L., Burt, M., Frigerio, E., ... & Young, A. H. (2006). Bipolar patients show mood-congruent biases in sensitivity to facial expressions of emotion when exhibiting depressed symptoms, but not when exhibiting manic symptoms. *Cognitive Neuropsychiatry*, *11*(6), 505-520.
- 112.** Gruber, S. A., Rosso, I. M., & Yurgelun-Todd, D. (2008). Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, *105*(1-3), 253-260.
- 113.** Hantouche, E. (2014). *Les tempéraments affectifs – L’architecture naturelle de nos émotions*. J.Lyon : Paris.
- 114.** Hartlage, S., Alloy, L. B., Vázquez, C., & Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychological bulletin*, *113*(2), 247.

- 115.** Hasin, D. S., Stinson, F. S., Ogburn, E., & Grant, B. F. (2007). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, *64*(7), 830-842.
- 116.** Haustgen, T., & Sinzelle, J. (2010). Emil Kraepelin (1856–1926)–2. Le Traité. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 168, No. 9, pp. 716-719). Elsevier Masson.
- 117.** Haute Autorité de Santé (2015). *Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire*. [online] Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2560925/en/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire [Accessed 2 Jul. 2018].
- 118.** Heffner, J. L., Strawn, J. R., DelBello, M. P., Strakowski, S. M., & Anthenelli, R. M. (2011). The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar disorders*, *13*(5-6), 439-453.
- 119.** Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(9), 1212-1222.
- 120.** Henry, C., Phillips, M., Leibenluft, E., M'bailara, K., Houenou, J., & Leboyer, M. (2012). Emotional dysfunction as a marker of bipolar disorders. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, *4*, 2722.
- 121.** Henry, C., Swendsen, J., Van den Bulke, D., Sorbara, F., Demotes-Mainard, J., & Leboyer, M. (2003). Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *European Psychiatry*, *18*(3), 124-128.

122. Himmelhoch, J. M., & Garfinkel, M. E. (1986). Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacology bulletin*, 22(3), 613.
123. Holcomb PJ. (1993). Semantic priming and stimulus degradation: Implications for the role of the N400 in language processing. *Psychophysiology*; 30 : 47-61.
124. Houenou, J., & Sarrazin, S. (2014). 49. Anatomie et imagerie cérébrales du trouble bipolaire. In M.-L. Bourgeois, C. Gay, C. Henry & M. Masson (Eds.) *Les troubles bipolaires* (pp. 365-375). Lavoisier.
125. Hutchison, K. A., Balota, D. A., Cortese, M. J., & Watson, J. M. (2008). Predicting semantic priming at the item level. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(7), 1036-1066.
126. Jabben N, Arts B, Van Os J, Krabbendam L. (2010). Neurocognitive Functioning as Intermediary Phenotype and Predictor of Psychosocial Functioning Across the Psychosis Continuum: Studies in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 71(6) : 764-74.
127. Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., & Czobor, P. (2007). Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 93-102.
128. Jamadar, S., O'Neil, K. M., Pearlson, G. D., Ansari, M., Gill, A., Jagannathan, K., & Assaf, M. (2013). Impairment in semantic retrieval is associated with symptoms in schizophrenia but not bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 73(6), 555–564.
129. Joormann, J. (2004). Attentional bias in dysphoria: The role of inhibitory processes. *Cognition and emotion*, 18(1), 125-147.

- 130.** Joormann, J. (2010). Cognitive inhibition and emotion regulation in depression. *Current Directions in Psychological Science*, *19*(3), 161-166.
- 131.** Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion*, *24*(2), 281-298.
- 132.** Joyal, C., & Dumais, A. (2013). Impulsivité et psychiatrie: de nouveaux outils pour mieux la définir, l'évaluer, la prévenir et la traiter. *Psychiatrie et violence*, *12*(1).
- 133.** Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., ... & Keller, M. B. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of general psychiatry*, *62*(12), 1322-1330.
- 134.** Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H., Coryell, W., Fawcett, J., Fiedorowicz, J. G., ... & Keller, M. B. (2012). Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes. *Journal of affective disorders*, *138*(3), 440-448.
- 135.** Keizer, I., Piguet, C., Favre, S., Aubry, J. M., Dayer, A., Gervasoni, N., ... & Bertschy, G. (2014). Subjective experience of thought overactivation in mood disorders: beyond racing and crowded thoughts. *Psychopathology*, *47*(3), 174-184.
- 136.** Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C., & Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, *65*(9), 1017-1032.
- 137.** Kendler, K. S. (2017). The clinical features of mania and their representation in modern diagnostic criteria. *Psychological medicine*, *47*(6), 1013-1029.

138. Kendler, K. S., Zachar, P., & Craver, C. (2011). What kinds of things are psychiatric disorders?. *Psychological medicine*, *41*(6), 1143-1150.
139. Kesebir, S., Vahip, S., Akdeniz, F., Yüncü, Z., Alkan, M., & Akiskal, H. (2005). Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives: a controlled study. *Journal of Affective Disorders*, *85*(1–2), 127–133.
140. Kiefer, M., Martens, U., Weisbrod, M., Hermle, L., & Spitzer, M. (2009). Increased unconscious semantic activation in schizophrenia patients with formal thought disorder. *Schizophrenia Research*, *114*(1-3), 79-83.
141. Kim, T. S., Lee, S. Y., Ha, R. Y., Kim, E., Kyoon, S., Ha, K., & Cho, H. S. (2011). Emotional priming with facial exposures in euthymic patients with bipolar disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, *199*(12), 971-977.
142. Kleist K. (1953) Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen. *Monatsschr Psychiatr Neurol.*, *125* : 526-554
143. Koenders, M. A., De Kleijn, R., Giltay, E. J., Elzinga, B. M., Spinhoven, P., & Spijker, A. T. (2015). A network approach to bipolar symptomatology in patients with different course types. *PLoS One*, *10*(10), e0141420.
144. Kostova, M., Passerieux, C., Laurent, J. P., & Hardy-Baylé, M. C. (2005). N400 anomalies in schizophrenia are correlated with the severity of formal thought disorder. *Schizophrenia Research*, *78*(2-3), 285-291.
145. Kraepelin, E. (1899). *La folie maniaco-dépressive*. In Million (Ed.) *Traité de psychiatrie*. Grenoble.

- 146.** Kraepelin, E. (1922). Einführung in die psychiatrische Klinik. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 55(1), 74.
- 147.** Krebs, M. O., Kazes, M., Olié, J. P., Loo, H., Akiskal, K., & Akiskal, H. (2006). The French version of the validated short TEMPS-A: the temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *Journal of affective disorders*, 96(3), 271-273.
- 148.** Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5), 551.
- 149.** Kwapil, T. R., Hegley, D. C., Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1990). Facilitation of word recognition by semantic priming in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 99(3), 215.
- 150.** Kwapil, T. R., Miller, M. B., Zinser, M. C., Chapman, L. J., Chapman, J., & Eckblad, M. (2000). A longitudinal study of high scorers on the Hypomanic Personality Scale. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 222.
- 151.** Labalestra, M., Stefaniak, N., Lefebvre, L. & Besche-Richard, C. (2018, accepted). La mémoire sémantique dans le trouble bipolaire : une revue de la littérature. *Revue de Neuropsychologie*.
- 152.** Laisney, M. (2011). L'évaluation et l'organisation de la mémoire sémantique. *Revue de neuropsychologie*, 3(3), 176-180.
- 153.** Lake, C. (2007). Disorders of thought are severe mood disorders: the selective attention defect in mania challenges the Kraepelinian dichotomy—a review. *Schizophrenia bulletin*, 34(1), 109-117.

- 154.** Landauer, T. K., Foltz, P. W., & Laham, D. (1998). An introduction to latent semantic analysis. *Discourse processes*, 25(2-3), 259-284.
- 155.** Lappin, J. S., & Eriksen, C. W. (1966). Use of a delayed signal to stop a visual reaction-time response. *Journal of Experimental Psychology*, 72(6), 805.
- 156.** Le Strat, Y. (2010, October). Trouble bipolaire et comorbidités addictives. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 168, No. 8, pp. 584-587). Elsevier Masson.
- 157.** Lecardeur, L., Giffard, B., Eustache, F., & Dollfus, S. (2006). Schizophrenia and semantic priming effects. *L'Encephale*, 32(1 Pt 1), 75-82.
- 158.** Lecrubier, Y., Sheehan, D. V., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. H., ... & Dunbar, G. C. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European psychiatry*, 12(5), 224-231.
- 159.** Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D. C., Miklowitz, D. J., Ochsner, K., & Green, M. F. (2013). Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 334-341.
- 160.** Levy, B., Monzani, B. A., Stephansky, M. R., & Weiss, R. D. (2008). Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry research*, 161(1), 28-35.
- 161.** Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Öngur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological medicine*, 41(2), 225-241

- 162.** Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder: a population-based study of 2 million nuclear families. *Lancet*, *373*(9659).
- 163.** Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological review*, *91*(3), 295.
- 164.** M'Bailara, K., Demotes-Mainard, J., Swendsen, J., Mathieu, F., Leboyer, M., & Henry, C. (2009). Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, *11*(1), 63-69.
- 165.** Mahon, K., Burdick, K. E., & Szeszko, P. R. (2010). A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(4), 533-554.
- 166.** Maj, M., Pirozzi, R., Magliano, L., & Bartoli, L. (2003). Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome. *American Journal of Psychiatry*, *160*(12), 2134-2140.
- 167.** Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar disorders*, *9*(1-2), 114-125.
- 168.** Malloy-Diniz, L., Fuentes, D., Leite, W. B., Correa, H., & Bechara, A. (2007). Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(4), 693-698.
- 169.** Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar disorders*, *13*(4), 334-342.

- 170.** Manschreck, T. C., Maher, B. A., Milavetz, J. J., Ames, D., Weisstein, C. C., & Schneyer, M. L. (1988). Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, *1*(1), 61-66.
- 171.** Mantere, O., Melartin, T. K., Suominen, K., Rytsälä, H. J., Valtonen, H. M., Arvilommi, P., ... & Isometsä, E. T. (2006). Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *67*(4), 584-593
- 172.** Marangell, L. B., Dennehy, E. B., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Bauer, M. S., Rapaport, M. H., & Allen, M. H. (2009). The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *Journal of affective disorders*, *114*(1-3), 58-67.
- 173.** Maremmani, I., Perugi, G., Pacini, M., & Akiskal, H. S. (2006). Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm. *Journal of affective disorders*, *93*(1), 1-12.
- 174.** Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *The Journal of clinical psychiatry*, *69*(2), 233-239.
- 175.** Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *161*(2), 262-270.
- 176.** Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., ... & Fountoulakis, K. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders*, *9*(1-2), 103-113.

- 177.** Marumo, K., Takizawa, R., Kinou, M., Kawasaki, S., Kawakubo, Y., Fukuda, M., & Kasai, K. (2014). Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage*, *85*, 518-526.
- 178.** Marvel, C. L., & Paradiso, S. (2004). Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatric Clinics*, *27*(1), 19-36.
- 179.** Mathôt, S., Schreij, D., & Theeuwes, J. (2012). OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behavior research methods*, *44*(2), 314-324.
- 180.** McClure, E. B., Treland, J. E., Snow, J., Dickstein, D. P., Towbin, K. E., Charney, D. S., ... & Leibenluft, E. (2005). Memory and learning in pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *44*(5), 461-469.
- 181.** McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Suppes, T., Keck Jr, P. E., Frye, M. A., Denicoff, K. D., ... & Rush, A. J. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *158*(3), 420-426.
- 182.** McNamara. (1992). Priming and Constrains it places on theories of memory and retrieval. *Psychological Review*, *99*(4), 650–662.
- 183.** McNamara, T. P., & Altarriba, J. (1988). Depth of spreading activation revisited: Semantic mediated priming occurs in lexical decisions. *Journal of Memory and Language*, *27*(5), 545–559.

- 184.** Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, *64*(5), 543-552.
- 185.** Minzenberg, M. J., Ober, B. A., & Vinogradov, S. (2002). Semantic priming in schizophrenia: a review and synthesis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*(5), 699-720.
- 186.** Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar disorders*, *10*(1p2), 144-152.
- 187.** Montgomery, S. A., & Åsberg, M. A. R. I. E. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, *134*(4), 382-389.
- 188.** Morey RD, Rouder JN (2018). *BayesFactor: Computation of Bayes Factors for Common Designs*. R package version 0.9.12-4.2, <https://CRAN.R-project.org/package=BayesFactor>
- 189.** Moritz, S., Andresen, B., Domin, F., Martin, T., Probsthein, E., Kretschmer, G., ... & Spitzer, M. (1999). Increased automatic spreading activation in healthy subjects with elevated scores in a scale assessing schizophrenic language disturbances. *Psychological Medicine*, *29*(1), 161-170.
- 190.** Moritz, S., Woodward, T. S., Küppers, D., Lausen, A., & Schickel, M. (2003). Increased automatic spreading of activation in thought-disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *59*(2-3), 181-186.

- 191.** Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2007). Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *The Journal of clinical psychiatry*.
- 192.** Murphy, F. C., Sahakian, B. J., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological medicine*, 29(6), 1307-1321.
- 193.** Neely, J. H. (1977). Semantic priming and retrieval from lexical memory: Roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention. *Journal of Experimental Psychology. General*, 106(3), 226–254.
- 194.** Neely, J. H., Keefe, D. E., & Ross, K. L. (1989). Semantic priming in the lexical decision task: roles of prospective prime-generated expectancies and retrospective semantic matching. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 15(6), 1003–1019.
- 195.** New, B., Pallier, C., Brysbaert, M., & Ferrand, L. (2004). Lexique 2: A new French lexical database. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 36(3), 516-524.
- 196.** Nierenberg, A. A., Miyahara, S., Spencer, T., Wisniewski, S. R., Otto, M. W., Simon, N., ... & Sachs, G. S. (2005). Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biological psychiatry*, 57(11), 1467-1473.
- 197.** Niznikiewicz, M., Mittal, M. S., Nestor, P. G., & McCarley, R. W. (2010). Abnormal inhibitory processes in semantic networks in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 75(2), 133-140.

- 198.** Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- 199.** Organisation Mondiale de la Santé (2018). *Classification Internationale des Maladies (CIM-11/ ICD-11)*. Available online from: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>.
- 200.** Otto, M. W., Simon, N. M., Wisniewski, S. R., Miklowitz, D. J., Kogan, J. N., Reilly-Harrington, N. A., ... & Weiss, R. D. (2006). Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 189(1), 20-25.
- 201.** Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*, 10(3), 799-812.
- 202.** Peirce, J. W. (2007). PsychoPy—psychophysics software in Python. *Journal of neuroscience methods*, 162(1-2), 8-13.
- 203.** Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., ... & Reilly-Harrington, N. A. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 217-224.
- 204.** Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(9), 829.
- 205.** Piguet, C., Dayer, A., Kosel, M., Desseilles, M., Vuilleumier, P., & Bertschy, G. (2010). Phenomenology of racing and crowded thoughts in mood disorders: A theoretical reappraisal. *Journal of affective disorders*, 121(3), 189-198.

- 206.** Pomarol-Clotet, E., Oh, T. M. S. S., Laws, K. R., & McKenna, P. J. (2008). Semantic priming in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *192*(2), 92-97.
- 207.** Posner, M. I., & Snyder, C. R. R. (1974). Facilitation and inhibition in the processing of signals. In P. M. A. Rabbitt & S. Dornic (Eds.). *Attention and performance*. New York: Academic Press.
- 208.** Posner MI, Snyder R. (1975). Attention and cognitive control. In: Solso R, ed. *Information Processing and Cognition*. Hillsdale : Erlbaum, : 55-85.
- 209.** Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of affective disorders*, *72*(3), 209-226.
- 210.** Radanovic, M., Nunes, P. V., Forlenza, O. V., Ladeira, R. B., & Gattaz, W. F. (2013). Cognitive–linguistic deficits in euthymic elderly patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, *150*(2), 691-694.
- 211.** Raucher-Chéné, D. (2018). *Corrélatifs cognitifs et cérébraux des troubles du langage et de la pensée : étude du trouble bipolaire et des traits de personnalité hypomaniaque* (Doctoral thesis). University of Reims Champagne Ardenne.
- 212.** Raucher-Chéné, D., Achim, A. M., Kaladjian, A., & Besche-Richard, C. (2017). Verbal fluency in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *207*, 359-366.
- 213.** Raucher-Chéné, D., Terrien, S., Gierski, F., Obert, A., Caillies, S., Besche-Richard, C., & Kaladjian, A. (2018). neural correlates of semantic inhibition in relation to hypomanic Traits: an fMRI study. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 108.

- 214.** Redhead, A., Jordan, G., Ferrier, I. N., & Meyer, T. D. (2016). Automatic processing of emotional stimuli in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, *203*, 339-346.
- 215.** Rende B. (2000). Cognitive flexibility: Theory, assesment, and treatment. *Semin Speech Lang* ; *21* : 121-32.
- 216.** Robinson, L. J., & Nicol Ferrier, I. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar disorders*, *8*(2), 103-116.
- 217.** Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, *93*(1-3), 105-115.
- 218.** Rosa, A. R., González-Ortega, I., González-Pinto, A., Echeburúa, E., Comes, M., Martínez-Àran, A., ... & Vieta, E. (2012). One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(4), 335-341.
- 219.** Rossell, S. L., Van Rheenen, T. E., Groot, C., Gogos, A., O'Regan, A., & Joshua, N. R. (2013). Investigating affective prosody in psychosis: a study using the comprehensive affective testing system. *Psychiatry research*, *210*(3), 896-900.
- 220.** Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., ... & Thase, M. E. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry*, *54*(5), 573-583.

- 221.** Ryu, V., An, S. K., Ha, R. Y., Kim, J. A., Ha, K., & Cho, H.-S. (2012). Differential alteration of automatic semantic processing in treated patients affected by bipolar mania and schizophrenia: An N400 study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38(2), 194–200.
- 222.** Schneegans, H., Hoenig, K., Ruchow, M., Spitzer, M., Connemann, B. J., & Kiefer, M. (2018). Semantic Ambiguity Resolution in Patients With Bipolar Disorder—An Event-Related Potential Study. *Frontiers in psychology*, 9, 270.
- 223.** Schürhoff, F. (2014). Trouble bipolaire et schizophrénie : troubles distincts ou continuum. In M. Bourgeois, C. Henry, C. Gay, & M. Masson (Eds.), *Les troubles bipolaires* (pp 25:32). Lavoissier, Paris.
- 224.** Scott, J., & Henry, C. (2014). 7. Troubles bipolaires de type II. In M.-L. Bourgeois, C. Gay, C. Henry & M. Masson (Eds.), *Les troubles bipolaires* (pp 52-58). Paris, France: Lavoisier.
- 225.** Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, 5, 772.
- 226.** Shelton, J. R., & Martin, R. C. (1992). How semantic is automatic semantic priming? *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 18(6), 1191–210.
- 227.** Simon, N. M., Otto, M. W., Wisniewski, S. R., Fossey, M., Sagduyu, K., Frank, E., ... & STEP-BD Investigators. (2004). Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2222-2229.

- 228.** Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., ... Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(1), 73-83
- 229.** Simpson, G. B. (1981). Meaning dominance and semantic context in the processing of lexical ambiguity. *Journal of Memory and Language*, *20*(1), 120.
- 230.** Simpson, G. B., & Burgess, C. (1985). Activation and selection processes in the recognition of ambiguous words. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *11*(1), 28–39.
- 231.** Slama, F., Étain, B., & Henry, C. (2014). 25. Anxiété, troubles anxieux et troubles bipolaires. In J-P Boulenger and J-P Lépine (Eds.) *Les troubles anxieux* (pp. 269-276). Lavoisier.
- 232.** Spitzer, M., Braun, U., Hermle, L., & Maier, S. (1993). Associative semantic network dysfunction in thought-disordered schizophrenic patients: direct evidence from indirect semantic priming. *Biological Psychiatry*, *34*(12), 864-877.
- 233.** Stanton, K., Daly, E., Stasik-O'Brien, S. M., Ellickson-Larew, S., Clark, L. A., & Watson, D. (2017). An integrative analysis of the Narcissistic Personality Inventory and the Hypomanic Personality Scale: Implications for construct validity. *Assessment*, *24*(6), 695-711.
- 234.** Stefaniak, N. (2018). *easieR: An R metapackage*. Retrieved from <https://github.com/NicolasStefaniak/easieR>
- 235.** Stefaniak, N., Meulemans, T., & Willems, S. (2010). Semantic hyperpriming in normal aging: a consequence of instructions? *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *17*(5), 615–32.

- 236.** Stirling, J., Hellewell, J., Blakey, A., & Deakin, W. (2006). Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function. *Psychological Medicine*, *36*(4), 475-484.
- 237.** Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, *18*(6), 643.
- 238.** Sung, K., Gordon, B., Vannorsdall, T. D., Ledoux, K., & Schretlen, D. J. (2013). Impaired retrieval of semantic information in bipolar disorder: A clustering analysis of category-fluency productions. *Journal of abnormal psychology*, *122*(3), 624.
- 239.** Sweeney, J. A., Kmiec, J. A., & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological psychiatry*, *48*(7), 674-684.
- 240.** Tallent, K. A., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2001). Associating semantic space abnormalities with formal thought disorder in schizophrenia: use of triadic comparisons. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(3), 285-296.
- 241.** Tan, E. J., Neill, E., & Rossell, S. L. (2015). Assessing the relationship between semantic processing and thought disorder symptoms in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *21*(8), 629-638.
- 242.** Terrien, S. (2016). *Approche psychopathologique dimensionnelle de la schizophrénie et du trouble bipolaire* (Doctoral thesis). University of Reims Champagne Ardenne.
- 243.** Terrien, S., Gobin, P., Coutté, A., Thuaire, F., Iakimova, G., Mazzola-Pomietto, P., & Besche-Richard, C. (2015). Emotional meaning in context in relation to hypomanic personality traits: an ERP study. *PloS one*, *10*(9), e0138877.

- 244.** Terrien, S., Stefaniak, N., Morvan, Y., & Besche-Richard, C. (2015). Factor structure of the French version of the Hypomanic Personality Scale (HPS) in non-clinical young adults. *Comprehensive psychiatry*, *62*, 105-113.
- 245.** Thérouanne, P., & Denhière, G. (2004). Normes d'association libre et fréquences relatives des acceptions pour 162 mots homonymes. *L'année psychologique*, *104*(3), 537-595.
- 246.** Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 17-26.
- 247.** Torres, I. J., DeFreitas, C. M., DeFreitas, V. G., Bond, D. J., Kunz, M., Honer, W. G., ... & Yatham, L. N. (2011). Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychological medicine*, *41*(5), 971-982.
- 248.** Townsend, J., & Altshuler, L. L. (2012). Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar disorders*, *14*(4), 326-339.
- 249.** Trommer, B. L., Hoepfner, J. A. B., Lorber, R., & Armstrong, K. J. (1988). The Go—No-Go paradigm in attention deficit disorder. *Annals of Neurology*, *24*(5), 610-614.
- 250.** Tsitsipa E, Fountoulakis KN. (2015). The neurocognitive functioning in bipolar disorder : A systematic review of data. *Ann Gen Psychiatry* ; *14* : 1-29.
- 251.** Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, *1*, 381-403
- 252.** Tulving, E. (1984). Precis of Element of Episodic Memory. *Canadian Psychology*, *26*(3), 351.

- 253.** Tulving, E. (1985). Memory and Consciousness *Canadian Psychology*, 26(1), 1-12.
- 254.** Van der Linden, M. (2016). S'affranchir du DSM ou d'une vision essentialiste des problèmes psychologiques. In J-L Monestès et C Baeyens (Eds.) *L'approche transdiagnostique en psychopathologie* (pp.11-32). Paris : Dunod.
- 255.** Van Rheenen, T. E., Murray, G., & Rossell, S. L. (2015). Emotion regulation in bipolar disorder: profile and utility in predicting trait mania and depression propensity. *Psychiatry Research*, 225(3), 425-432.
- 256.** Vázquez, G. H., Tondo, L., Mazzarini, L., & Gonda, X. (2012). Affective temperaments in general population: A review and combined analysis from national studies. *Journal of Affective Disorders*, 139(1), 18–22.
- 257.** Vigil-Colet, A., & Codorniu-Raga, M. J. (2004). Aggression and inhibition deficits, the role of functional and dysfunctional impulsivity. *Personality and individual differences*, 37(7), 1431-1440.
- 258.** Vita, A., De Peri, L., & Sacchetti, E. (2009). Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar disorders*, 11(8), 807-814.
- 259.** Vöhringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 87.

- 260.** Wang, K., Song, L. L., Cheung, E. F., Lui, S. S., Shum, D. H., & Chan, R. C. (2013). Bipolar disorder and schizophrenia share a similar deficit in semantic inhibition: a meta-analysis based on Hayling Sentence Completion Test performance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *46*, 153-160.
- 261.** Watkins, P. C., Vache, K., Verney, S. P., & Mathews, A. (1996). Unconscious mood-congruent memory bias in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *105*(1), 34.
- 262.** Wechsler, D. (2011). *WAIS-IV Nouvelle version de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes – quatrième édition*. Paris : les éditions du centre de psychologie appliquée
- 263.** Weiner, L. (2018). *Les mécanismes psychopathologiques et cognitifs de la tachypsychie* (Doctoral thesis). University of Strasbourg.
- 264.** Weiner, L., Weibel, S., Keizer, I., Gex-Fabry, M., Giersch, A., & Bertschy, G. (2018). Measuring racing thoughts in healthy individuals: The Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (RCTQ). *Comprehensive psychiatry*, *82*, 37-44.
- 265.** Weissman, M. M., Gershon, E. S., Kidd, K. K., Prusoff, B. A., Leckman, J. F., Dibble, E., ..., Guroff, J. J. (1984). Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University--National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Archives of General Psychiatry*, *41*(1), 13-21.
- 266.** West, R. F., & Stanovich, K. E. (1982). Source of inhibition in experiments on the effect of sentence context on word recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *8*(5), 385.
- 267.** Widakowich, C., Van Wettere, L., Jurysta, F., Linkowski, P., & Hubain, P. (2013, June). L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le

- diagnostic psychiatrique: aspects historiques et épistémologiques. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 171, No. 5, pp. 300-305). Elsevier Masson.
- 268.** Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry, 70*(11), 1588.
- 269.** Winokur, G., Coryell, W., Endicott, J., & Akiskal, H. (1993). Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *American Journal of Psychiatry, 150*, 1176-1176.
- 270.** Yalincetin, B., Bora, E., Binbay, T., Ulas, H., Akdede, B. B., & Alptekin, K. (2017). Formal thought disorder in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research, 185*, 2-8.
- 271.** Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry, 133*(5), 429-435.
- 272.** Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Dubo, E. D., Sickel, A. E., Trikha, A., Levin, A., & Reynolds, V. (1998). Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry, 155*(12), 1733-1739.
- 273.** Zarate, C. A., Tohen, M., Land, M., & Cavanagh, S. (2000). Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatric Quarterly, 71*(4), 309-329.

Annexes

Annexe 1 : Stimuli de la tâche d'amorçage par médiateur.

Version	Type paire	Amorce	Cible
1	lié	CHAISE	MANGER
1	lié	ÉCRIRE	TIMBRE
1	lié	PAIX	MORT
1	lié	INDIQUER	DOIGT
1	lié	POU	LONG
1	lié	GIGOT	BREBIS
1	lié	BAGUE	BONHEUR
1	lié	MARCHE	CHAUSSURE
1	lié	CHOU	ROSE
1	lié	ÉPLUCHER	FRITE
1	lié	NUAGE	PARAPLUIE
1	lié	CALIBRE	TUER
1	lié	ALLUMER	BRÛLER
1	lié	SERRURE	MAISON
1	lié	MIRAGE	PLAGE
1	lié	BANNIÈRE	PAYS
1	lié	ARBRE	CRAYON
1	lié	CANCÉREUX	LIT
1	lié	ROBOT	LAVER
1	lié	CELLULE	SCIENCE
1	lié	RAMER	MER
1	lié	CHAPEAU	ÉTÉ
1	lié	TONNERRE	CHOCOLAT
1	lié	LION	RAYURE
1	lié	PATRON	CUISINIER
1	lié	HORAIRE	ÉLÈVE
1	lié	PORTE	FAMILLE
1	lié	BOUCHER	ANIMAL
1	lié	SOLIDE	EAU

Version	Type paire	Amorce	Cible
2	lié	BALAI	MAGIE
2	lié	TAXE	BIJOU
2	lié	ENCHÈRE	ACHETER
2	lié	PANIER	BANANE
2	lié	KAKI	GUERRE
2	lié	QUANTITÉ	DÉFAUT
2	lié	GRENADINE	TOUX
2	lié	MARTEAU	VIS
2	lié	COU	PERLE
2	lié	FIL	CHEVAL
2	lié	OIGNON	TRISTE
2	lié	CAMBRIOLER	OISEAU
2	lié	ARAIGNÉE	PEINTURE
2	lié	SINGE	FRUIT
2	lié	CHAMPAGNE	SAVON
2	lié	BÂTON	MOUTON
2	lié	ARÈNE	CORNE
2	lié	CAPTIVANT	CINÉMA
2	lié	SANG	VERT
2	lié	CENSURÉ	SENS
2	lié	REQUIN	DENTISTE
2	lié	CHAT	MORDRE
2	lié	VIPÈRE	SONNETTE
2	lié	TIGRE	ROI
2	lié	PORTABLE	COMMUNICATION
2	lié	IDENTITÉ	JEU
2	lié	PORTE-MANTEAU	FROID
2	lié	CALCIUM	SQUELETTE
2	lié	TAUREAU	LAIT

Version	Type paire	Amorce	Cible
1 et 2	Remplissage	LOYAL	SIX
1 et 2	Remplissage	COLIS	PÉTROLE
1 et 2	Remplissage	CACHOT	ÉPAIS
1 et 2	Remplissage	PARI	OMBRE
1 et 2	Remplissage	MESURE	MAILLOT
1 et 2	Remplissage	TEMPLE	MAGASIN
1 et 2	Remplissage	LÉGITIME	COMTE
1 et 2	Remplissage	MÂT	ARDEUR
1 et 2	Remplissage	MAIGRE	CAPABLE
1 et 2	Remplissage	BANQUIER	CŒUR
1 et 2	Remplissage	DIVINITÉ	DIX
1 et 2	Remplissage	SANGLIER	HARPE
1 et 2	Remplissage	BEAU	AVION
1 et 2	Remplissage	ÉMAIL	MARI
1 et 2	Remplissage	DÉTERMINÉ	ÉCORCE
1 et 2	Remplissage	LUCIDE	MÊME
1 et 2	Remplissage	VIVIFIER	AGIR
1 et 2	Remplissage	DONNÉ	LIEU
1 et 2	Remplissage	CAPORAL	BUISSON
1 et 2	Remplissage	CLAMEUR	REÇU
1 et 2	Remplissage	ANGE	BOUGIE
1 et 2	Remplissage	CALCULER	DIVERGENT
1 et 2	Remplissage	MANIFESRER	BALLON
1 et 2	Remplissage	NETTETÉ	AMANT
1 et 2	Remplissage	AIMER	IMITATRICE
1 et 2	Remplissage	FEUTRÉ	VULGAIRE
1 et 2	Remplissage	AGÉ	LUBIE
1 et 2	Remplissage	PATTE	CARRE
1 et 2	Remplissage	MAILLET	BOUTEILLE
1 et 2	Remplissage	AVRIL	MARCHAND

Version	Type paire	Amorce	Cible
1 et 2	pseudo	EUTHANASIEU	HASARDEUX
1 et 2	pseudo	IDIOT	STACE
1 et 2	pseudo	AGISSANT	ONSTIGATEUR
1 et 2	pseudo	DONSULAT	GÉNIAL
1 et 2	pseudo	PÉRIPÉTIE	VISQUEUR
1 et 2	pseudo	ALCALINE	TROMENEUR
1 et 2	pseudo	PIRE	TERRITOIRO
1 et 2	pseudo	COLLECTION	PENDRI
1 et 2	pseudo	PIANO	EXCLUSIVO
1 et 2	pseudo	NENER	ONDULANT
1 et 2	pseudo	EMPORTÉ	RIBÂCHER
1 et 2	pseudo	PRIORITÉ	INNOCENS
1 et 2	pseudo	BOUCER	NAUFRAGE
1 et 2	pseudo	FATIGUÉ	VATIEMMENT
1 et 2	pseudo	CHAÎNE	NOIRCEUE
1 et 2	pseudo	ROUX	PROSESSE
1 et 2	pseudo	BICOLORE	CRÔNE
1 et 2	pseudo	FÉCOND	PHAR
1 et 2	pseudo	FONDUI	JUSTIFIABLE
1 et 2	pseudo	FÉÉVALUATION	BUTÉ
1 et 2	pseudo	PROVIDENTIEL	UNIJAMBISTA
1 et 2	pseudo	GRONTAL	NOUNOU
1 et 2	pseudo	SUJEL	ISSU
1 et 2	pseudo	AJOUTER	MÉFINR
1 et 2	pseudo	TROMPE	MALAPPRIX
1 et 2	pseudo	REHAUSSER	MAUVIETTA
1 et 2	pseudo	PENSIR	CANAILLE
1 et 2	pseudo	KIDNAPPER	BABOU
1 et 2	pseudo	CONTRE	BAPE
1 et 2	pseudo	LÉGÈRETO	MÉTÉO
1 et 2	pseudo	TÉPRAVÉ	PERFORÉ
1 et 2	pseudo	DÉLICAU	OSIER
1 et 2	pseudo	SOCIAL	HÉMISPÈTE
1 et 2	pseudo	LUBRIFIR	GAGNANT
1 et 2	pseudo	NÉCROLOGIQUI	ENVIRONNANT
1 et 2	pseudo	PLACEI	BRODER
1 et 2	pseudo	DÉPOSER	EUTRAGE
1 et 2	pseudo	MONDIAL	PRÉCIEUSEMENI
1 et 2	pseudo	OTAGÈRE	VROMBIR
1 et 2	pseudo	ÉBARER	PELTON
1 et 2	pseudo	MOINEAU	MESSIU
1 et 2	pseudo	NÉCESSITO	AÉROPLANE
1 et 2	pseudo	ATROPHIER	IDENTITO

1 et 2	pseudo	ÉLÉE	RAFFOLER
1 et 2	pseudo	POLAIRO	STOP
1 et 2	pseudo	INNOCENTER	DOUCLER
1 et 2	pseudo	INTIMIDANT	PIVERGENT
1 et 2	pseudo	NOTAMMENT	RÉCOMPOSER
1 et 2	pseudo	RIXEUR	TÂTONNER
1 et 2	pseudo	QUEUE	ERMITAGI
1 et 2	pseudo	DÉPLACEU	RÉMUNÉRATION
1 et 2	pseudo	CLAIROU	JURY
1 et 2	pseudo	TRANSFERT	BOUR
1 et 2	pseudo	CERCEAU	VAINCO
1 et 2	pseudo	LAU	LACER
1 et 2	pseudo	RELEVER	INDIGNI
1 et 2	pseudo	RUSTRE	TÉMÉRAIRA
1 et 2	pseudo	JUSTE	STATUR
1 et 2	pseudo	ILLUSOIRE	THERMOSTAP
1 et 2	pseudo	BALEUX	ESQUIVER
1 et 2	pseudo	POMAIN	CHASSE
1 et 2	pseudo	ONTRÉPIDE	BASKET-BALL
1 et 2	pseudo	DÉPOSITIOU	MUSETTE
1 et 2	pseudo	MIROBOLANT	ORRÊTER
1 et 2	pseudo	ORIGINAL	FRILEUP
1 et 2	pseudo	ÉCERVELÉ	IFFOLÉ
1 et 2	pseudo	GARÇON	RIND
1 et 2	pseudo	ORRÉPRESSIBLE	COMPLIMENT
1 et 2	pseudo	VUPRÉMATIE	TIMBRÉ
1 et 2	pseudo	CRUSTRATION	SORNETTE
1 et 2	pseudo	CRAINTIC	DÉCALQUE
1 et 2	pseudo	ISOLÉ	GNAPILLER
1 et 2	pseudo	FEMME	POTT
1 et 2	pseudo	RUMINER	CHYSIOLOGIQUE
1 et 2	pseudo	OPPRÉCIATION	ÉVIER
1 et 2	pseudo	RÉVOLUTIONNAIRE	RIL
1 et 2	pseudo	LIGAMENT	FROIDEMANT
1 et 2	pseudo	DERRIÈRE	SCHIZOPHRÈNU
1 et 2	pseudo	LÉGITIMEU	QUINCAILLERIE
1 et 2	pseudo	MONP	DIPLÔMÉ
1 et 2	pseudo	PITOI	FLANQUER
1 et 2	pseudo	MODÈLE	OGRAFEUSE
1 et 2	pseudo	VÉREMPTOIREMENT	GÉNÉRATION
1 et 2	pseudo	PSAUME	CHALUMEAI
1 et 2	pseudo	CONTOURNER	VÉHÉMENTI
1 et 2	pseudo	LEÇON	RESTAMENTAIRE
1 et 2	pseudo	DORTOIR	AVISI

1 et 2	pseudo	LAS	MANSARDO
1 et 2	pseudo	TÉVÉRITÉ	MINISTÈRE
1 et 2	pseudo	SUIVANT	INNA

Annexe 2 : Statistiques descriptives des temps de réaction pour la tâche d’amorçage par médiateur

Type de paires	Groupe	n	Moyenne	Ecart-type	Médiane	min	max
Paires reliées	Patients	17	453.7424	91.81754	494.09	299.28	578.95
	Contrôles	16	385.0806	78.07089	395.95	269.38	547.93
Paires contrebalancées	Patients	17	461.0541	92.10079	500.29	325.12	591.24
	Contrôles	16	415.2950	90.44045	405.47	301.18	627.36
Paires de remplissage	Patients	17	525.0129	83.04494	559.39	358.36	612.94
	Contrôles	16	486.7581	116.41961	440.89	378.85	744.28
Paire de pseudo-mot	Patients	17	606.7306	84.34943	612.78	421.32	725.35
	Contrôles	16	563.5525	121.74879	543.69	402.51	796.36

Annexe 3 : Stimuli de la tâche d'inhibition sémantique.

Version	Type de paire	Mot amorce	Mot cible
1	Lié – dominant	ACCÈS	ENTRÉE
2	Lié-subordonné	ACCÈS	DOULEUR
1	Lié – dominant	ARTIFICE	FEU
2	Lié-subordonné	ARTIFICE	SUPERFICIEL
1	Lié – dominant	RÉFLEXION	PENSÉE
2	Lié-subordonné	RÉFLEXION	REFLET
1	Lié – dominant	TRAFIC	VOITURE
2	Lié-subordonné	TRAFIC	DROGUE
1	Lié – dominant	AFFECTION	AMOUR
2	Lié-subordonné	AFFECTION	MALADIE
1	Lié – dominant	BIDET	LAVABO
2	Lié-subordonné	BIDET	ÂNE
1	Lié – dominant	SOLUTION	PROBLÈME
2	Lié-subordonné	SOLUTION	CHIMIE
1	Lié – dominant	TUTEUR	PARENT
2	Lié-subordonné	TUTEUR	PLANTE
1	Lié – dominant	AMPOULE	LUMIÈRE
2	Lié-subordonné	AMPOULE	CLOQUE
1	Lié – dominant	PUPILLE	ŒIL
2	Lié-subordonné	PUPILLE	NATION
1	Lié – dominant	TIMBRE	POSTE
2	Lié-subordonné	TIMBRE	VOIX
2	Lié – dominant	CLICHÉ	PHOTO
3	Lié-subordonné	CLICHÉ	STÉRÉOTYPE
2	Lié – dominant	FILATURE	DÉTECTIVE
3	Lié-subordonné	FILATURE	TISSU
2	Lié – dominant	NOTE	EXAMEN
3	Lié-subordonné	NOTE	MUSIQUE
2	Lié – dominant	VASE	FLEUR
3	Lié-subordonné	VASE	BOUE
2	Lié – dominant	ENTRETIEN	EMBAUCHE
3	Lié-subordonné	ENTRETIEN	MÉNAGE
2	Lié – dominant	FLÉAU	PESTE
3	Lié-subordonné	FLÉAU	ARME
2	Lié – dominant	PALAIS	CHÂTEAU
3	Lié-subordonné	PALAIS	BOUCHE
2	Lié – dominant	AVOCAT	JUGE
3	Lié-subordonné	AVOCAT	FRUIT

2	Lié – dominant	FACULTÉ	UNIVERSITÉ
3	Lié-subordonné	FACULTÉ	CAPACITÉ
2	Lié – dominant	GARROT	SANG
3	Lié-subordonné	GARROT	CHEVAL
2	Lié - dominant	PIEU	VAMPIRE
3	Lié-subordonné	PIEU	LIT
3	Lié – dominant	BIDE	VENTRE
4	Lié-subordonné	BIDE	NUL
3	Lié – dominant	CANAPÉ	FAUTEUIL
4	Lié-subordonné	CANAPÉ	APÉRITIF
3	Lié – dominant	PERCHE	SAUT
4	Lié-subordonné	PERCHE	POISSON
3	Lié – dominant	STADE	FOOTBALL
4	Lié-subordonné	STADE	ÉTAPE
3	Lié – dominant	BRETELLE	PANTALON
4	Lié-subordonné	BRETELLE	AUTOROUTE
3	Lié – dominant	CHENILLE	PAPILLON
4	Lié-subordonné	CHENILLE	CHAR
3	Lié – dominant	PLONGEUR	MER
4	Lié-subordonné	PLONGEUR	VAISSELLE
3	Lié – dominant	ARÊTE	OS
4	Lié-subordonné	ARÊTE	CARRÉ
3	Lié – dominant	CALCUL	MATHÉMATIQUE
4	Lié-subordonné	CALCUL	REIN
3	Lié – dominant	COMTÉ	FROMAGE
4	Lié-subordonné	COMTÉ	RÉGION
3	Lié - dominant	SOUPIR	SOUFFLE
4	Lié-subordonné	SOUPIR	SILENCE
4	Lié – dominant	CAFARD	INSECTE
1	Lié-subordonné	CAFARD	ANGOISSE
4	Lié – dominant	MOTIF	RAISON
1	Lié-subordonné	MOTIF	DESSIN
4	Lié – dominant	PARQUET	SOL
1	Lié-subordonné	PARQUET	JUSTICE
4	Lié - dominant	ADRESSE	MAISON
1	Lié-subordonné	ADRESSE	HABILETÉ
4	Lié - dominant	COUETTE	COUVERTURE
1	Lié-subordonné	COUETTE	CHEVEUX
4	Lié – dominant	PERCEPTION	VISION
1	Lié-subordonné	PERCEPTION	IMPÔT

4	Lié - dominant	AUBE	MATIN
1	Lié-subordonné	AUBE	PRÊTRE
4	Lié - dominant	LÉGENDE	HISTOIRE
1	Lié-subordonné	LÉGENDE	EXPLICATION
4	Lié - dominant	PAGE	LIVRE
1	Lié-subordonné	PAGE	MÉNESTREL
4	Lié - dominant	RECETTE	CUISINE
1	Lié-subordonné	RECETTE	ARGENT
1	Lié (non homonyme)	CORDE	SAUT
1	Lié (non homonyme)	LARVE	PAPILLON
1	Lié (non homonyme)	RESPIRATION	SOUFFLE
1	Lié (non homonyme)	ALGÈBRE	MATHÉMATIQUE
1	Lié (non homonyme)	ÉQUIPE	FOOTBALL
1	Lié (non homonyme)	MOUETTE	MER
1	Lié (non homonyme)	SOFA	FAUTEUIL
1	Lié (non homonyme)	CHEMISE	PANTALON
1	Lié (non homonyme)	PAIN	FROMAGE
1	Lié (non homonyme)	POIDS	VENTRE
1	Lié (non homonyme)	CARTILAGE	OS
1	Lié (non homonyme)	ARGILE	BOUE
1	Lié (non homonyme)	INTELLIGENCE	CAPACITÉ
1	Lié (non homonyme)	MEURTRE	ARME
1	Lié (non homonyme)	SELLE	CHEVAL
1	Lié (non homonyme)	CORVÉE	MÉNAGE
1	Lié (non homonyme)	LANGUE	BOUCHE
1	Lié (non homonyme)	MOQUERIE	STÉRÉOTYPE
1	Lié (non homonyme)	VÊTEMENT	TISSU
1	Lié (non homonyme)	ENDORMI	LIT
1	Lié (non homonyme)	MÉLODIE	MUSIQUE
1	Lié (non homonyme)	SALADE	LÉGUME
2	Lié (non homonyme)	ASPERGE	CAROTTE
2	Lié (non homonyme)	COUSSIN	COUVERTURE
2	Lié (non homonyme)	GUÊPE	INSECTE
2	Lié (non homonyme)	POURQUOI	RAISON
2	Lié (non homonyme)	BIBLIOTHÈQUE	LIVRE
2	Lié (non homonyme)	DÉJEUNER	MATIN
2	Lié (non homonyme)	PLAFOND	SOL
2	Lié (non homonyme)	VÉRANDA	MAISON
2	Lié (non homonyme)	CORNÉE	VISION
2	Lié (non homonyme)	ÉPOQUE	HISTOIRE
2	Lié (non homonyme)	POÊLE	CUISINE
2	Lié (non homonyme)	BOISSON	APÉRITIF
2	Lié (non homonyme)	PARADE	CHAR

2	Lié (non homonyme)	RECTANGLE	CARRÉ
2	Lié (non homonyme)	VOIE	AUTOROUTE
2	Lié (non homonyme)	COUVERT	VAISSELLE
2	Lié (non homonyme)	PAUSE	SILENCE
2	Lié (non homonyme)	TRUITE	POISSON
2	Lié (non homonyme)	BIEN	NUL
2	Lié (non homonyme)	GÉOGRAPHIE	RÉGION
2	Lié (non homonyme)	SUCCESSION	ÉTAPE
2	Lié (non homonyme)	URINE	REIN
3	Lié (non homonyme)	PROGÉNITURE	PARENT
3	Lié (non homonyme)	SENTIMENT	AMOUR
3	Lié (non homonyme)	RÉTINE	ŒIL
3	Lié (non homonyme)	CACHET	POSTE
3	Lié (non homonyme)	FLAMME	FEU
3	Lié (non homonyme)	PARKING	VOITURE
3	Lié (non homonyme)	SOMBRE	LUMIÈRE
3	Lié (non homonyme)	COULOIR	ENTRÉE
3	Lié (non homonyme)	IDÉE	PENSÉE
3	Lié (non homonyme)	RÉSOLUTION	PROBLÈME
3	Lié (non homonyme)	TUYAU	LAVABO
3	Lié (non homonyme)	CAMÉRA	FILM
3	Lié (non homonyme)	DEXTÉRITÉ	HABILETÉ
3	Lié (non homonyme)	RÉCITATION	MÉNESTREL
3	Lié (non homonyme)	INDICE	EXPLICATION
3	Lié (non homonyme)	CONTRIBUABLE	IMPÔT
3	Lié (non homonyme)	ÉGLISE	PRÊTRE
3	Lié (non homonyme)	SHAMPOING	CHEVEUX
3	Lié (non homonyme)	TRIBUNAL	JUSTICE
3	Lié (non homonyme)	CROQUIS	DESSIN
3	Lié (non homonyme)	PIÈCE	ARGENT
3	Lié (non homonyme)	STRESS	ANGOISSE
4	Lié (non homonyme)	PELLICULE	PHOTO
4	Lié (non homonyme)	DIPLÔME	UNIVERSITÉ
4	Lié (non homonyme)	ÉPIDÉMIE	PESTE
4	Lié (non homonyme)	RECHERCHE	DÉTECTIVE
4	Lié (non homonyme)	ARTÈRE	SANG
4	Lié (non homonyme)	DONJON	CHÂTEAU
4	Lié (non homonyme)	ÉTUDIANT	EXAMEN
4	Lié (non homonyme)	ACCUSÉ	JUGE
4	Lié (non homonyme)	TERREUR	VAMPIRE
4	Lié (non homonyme)	EMPLOYÉ	EMBAUCHE
4	Lié (non homonyme)	PÉTALE	FLEUR
4	Lié (non homonyme)	BRAIMENT	ÂNE
4	Lié (non homonyme)	PROFOND	SUPERFICIEL

4	Lié (non homonyme)	TIGE	PLANTE
4	Lié (non homonyme)	MORPHINE	DROGUE
4	Lié (non homonyme)	MIROIR	REFLET
4	Lié (non homonyme)	SYMPTÔME	MALADIE
4	Lié (non homonyme)	TONALITÉ	VOIX
4	Lié (non homonyme)	PHYSIQUE	CHIMIE
4	Lié (non homonyme)	PEAU	CLOQUE
4	Lié (non homonyme)	SOULAGÉ	DOULEUR
4	Lié (non homonyme)	UNION	NATION
1,2,3,4	Remplissage	GENTIL	TÉLÉPHONE
1,2,3,4	Remplissage	MOTEUR	POTAGE
1,2,3,4	Remplissage	POULET	BILLET
1,2,3,4	Remplissage	SENSATION	MAQUETTE
1,2,3,4	Remplissage	PIQUET	DANSEUR
1,2,3,4	Remplissage	ESCARPIN	POUBELLE
1,2,3,4	Remplissage	MANETTE	STATUE
1,2,3,4	Remplissage	PIRATE	ÉTAGÈRE
1,2,3,4	Remplissage	ROUGE	PILOTE
1,2,3,4	Remplissage	ÉPONGE	ANGLAIS
1,2,3,4	Remplissage	ÉCHARPE	LOUTRE
1,2,3,4	Remplissage	LOGIQUE	FILTRE
1,2,3,4	Remplissage	PROMESSE	MOUSTIQUE
1,2,3,4	Remplissage	RAGE	CONDITION
1,2,3,4	Remplissage	ZODIAQUE	PLASTIQUE
1,2,3,4	Remplissage	JONGLEUR	MÉTAL
1,2,3,4	Remplissage	URGENCE	AUTRE
1,2,3,4	Remplissage	QUILLE	BISOU
1,2,3,4	Remplissage	CORPS	GOURDE
1,2,3,4	Remplissage	CASQUE	ACTION
1,2,3,4	Remplissage	GRAVE	BANC
1,2,3,4	Remplissage	MOUCHE	CRATÈRE
1,2,3,4	Remplissage	PRÉNOM	CHOSE
1,2,3,4	Remplissage	SIESTE	LIGNE
1,2,3,4	Remplissage	CÂBLE	CAPSULE
1,2,3,4	Remplissage	GARAGE	FARDEAU
1,2,3,4	Remplissage	MODE	SOURCE
1,2,3,4	Remplissage	PLANÈTE	RIDEAU
1,2,3,4	Remplissage	ROULETTE	FLÈCHE
1,2,3,4	Remplissage	ÉLÉGANT	MISÈRE
1,2,3,4	Remplissage	LUNE	ENJEU
1,2,3,4	Remplissage	PIÈGE	UTOPIE
1,2,3,4	Remplissage	OREILLE	OUVERTURE
1,2,3,4	Remplissage	BAGUETTE	NUIT
1,2,3,4	Remplissage	DOUCHE	PAYSAGE

1,2,3,4	Remplissage	LAVOIR	VIE
1,2,3,4	Remplissage	PÉDIATRE	LOYER
1,2,3,4	Remplissage	RADIO	COPAIN
1,2,3,4	Remplissage	VILLAGE	ANTIDOTE
1,2,3,4	Remplissage	CHALLENGE	FOURCHETTE
1,2,3,4	Remplissage	IMPURETÉ	CRAVATE
1,2,3,4	Remplissage	PANCARTE	VIANDE
1,2,3,4	Remplissage	PRINCIPAL	ÉPINE
1,2,3,4	Remplissage	SUCRE	POLITIQUE
1,2,3,4	Pseudomot	JUPE	FACTARE
1,2,3,4	Pseudomot	ANALYSE	RUTHME
1,2,3,4	Pseudomot	TRÈFLE	MOUCTACHE
1,2,3,4	Pseudomot	CAFÉ	PYRIMIDE
1,2,3,4	Pseudomot	SABLE	HOLTE
1,2,3,4	Pseudomot	SOUCHE	CLIVOGE
1,2,3,4	Pseudomot	SYMPATHIE	DIVARSITÉ
1,2,3,4	Pseudomot	TEMPÉRATURE	LUTIGE
1,2,3,4	Pseudomot	CHIEN	VÉRUTÉ
1,2,3,4	Pseudomot	FOCALE	PULITESSE
1,2,3,4	Pseudomot	RADIATEUR	GINOU
1,2,3,4	Pseudomot	PAVILLON	BRUCELET
1,2,3,4	Pseudomot	RELIGION	FARAVENT
1,2,3,4	Pseudomot	GARANTIE	CHALPIGNON
1,2,3,4	Pseudomot	RÉCIF	MILANGE
1,2,3,4	Pseudomot	DIGESTIF	TRICHARIE
1,2,3,4	Pseudomot	MIEL	VINUIT
1,2,3,4	Pseudomot	SÉANCE	CHEMUNÉE
1,2,3,4	Pseudomot	SIGNE	PARTICUNE
1,2,3,4	Pseudomot	ZOMBIE	SALUIRE
1,2,3,4	Pseudomot	OFFICIEL	ISALANT
1,2,3,4	Pseudomot	LIVREUR	CABARAT
1,2,3,4	Pseudomot	ÉCAILLE	PAXIENCE
1,2,3,4	Pseudomot	PUBLICITÉ	DINTIER
1,2,3,4	Pseudomot	TRIMESTRE	NOCTIRNE
1,2,3,4	Pseudomot	CROYANCE	TALLETTE
1,2,3,4	Pseudomot	FIGURINE	GÉNÉPAL
1,2,3,4	Pseudomot	BOUTON	GRATITUDE
1,2,3,4	Pseudomot	MESSAGE	TAMBOIR
1,2,3,4	Pseudomot	MALICE	DOSOUR
1,2,3,4	Pseudomot	RÉVEILLON	IMPRUMANTE
1,2,3,4	Pseudomot	OPTICIEN	GÉTITEUR
1,2,3,4	Pseudomot	EMPIRE	ACCOBATE
1,2,3,4	Pseudomot	BRONZAGE	COQUALLE
1,2,3,4	Pseudomot	UNIVERSEL	GÉLAGINE

1,2,3,4	Pseudomot	BRASSERIE	CLEVASSE
1,2,3,4	Pseudomot	HERBE	CITOYAN
1,2,3,4	Pseudomot	PRIMATE	CAULEUR
1,2,3,4	Pseudomot	LETTRE	CARNOGE
1,2,3,4	Pseudomot	CRÉPI	ROUDINE
1,2,3,4	Pseudomot	LAMELLE	SOUROUPE
1,2,3,4	Pseudomot	RISQUE	FANTOISIE
1,2,3,4	Pseudomot	ÉVASION	MÉTHIDE
1,2,3,4	Pseudomot	ÉNIGME	SAGENSE
1,2,3,4	Pseudomot	CHARLATAN	CONFURT
1,2,3,4	Pseudomot	VOYOU	SÉVATIF
1,2,3,4	Pseudomot	ÉCONOMIE	PÉRAPLE
1,2,3,4	Pseudomot	MOUTARDE	SÉCURIDÉ
1,2,3,4	Pseudomot	CROQUETTE	TRANSPERT
1,2,3,4	Pseudomot	ÉPUISETTE	CORAMEL
1,2,3,4	Pseudomot	DESTIN	ÉPIGARD
1,2,3,4	Pseudomot	RÉACTION	PIAUVRE
1,2,3,4	Pseudomot	MATIÈRE	RITRAITE
1,2,3,4	Pseudomot	BISCUIT	SPÉVIALE
1,2,3,4	Pseudomot	LIMONADE	SARAPACE
1,2,3,4	Pseudomot	DÉTENTE	RÉCALTE
1,2,3,4	Pseudomot	CACHETTE	RÉSONARCE
1,2,3,4	Pseudomot	LESSIVE	NAID
1,2,3,4	Pseudomot	POMPE	MARSURE
1,2,3,4	Pseudomot	CHOIX	PRIFIL
1,2,3,4	Pseudomot	ENTRACTE	ÉVINCELLE
1,2,3,4	Pseudomot	REPTILE	COLVE
1,2,3,4	Pseudomot	PHOQUE	BAUCLIER
1,2,3,4	Pseudomot	ÉVIDENCE	CAPRITE
1,2,3,4	Pseudomot	CLOU	BUDGIT
1,2,3,4	Pseudomot	TÉLÉVISION	ÉPENTAIL
1,2,3,4	Pseudomot	COURAGE	REPÈGE
1,2,3,4	Pseudomot	HURLEMENT	MESU
1,2,3,4	Pseudomot	AIDE	MIPEUR
1,2,3,4	Pseudomot	VITESSE	PUDOUR
1,2,3,4	Pseudomot	CAPE	OPTIMISSE
1,2,3,4	Pseudomot	FORMULE	SIGRATURE
1,2,3,4	Pseudomot	EMBOUT	PRÉCÉDEND
1,2,3,4	Pseudomot	CLÉMENTINE	SCONDALE
1,2,3,4	Pseudomot	ZÈBRE	CERTOTUDE
1,2,3,4	Pseudomot	PAILLASSON	FETELLE
1,2,3,4	Pseudomot	SOIN	AVENTUDE
1,2,3,4	Pseudomot	GAMELLE	BIRDURE
1,2,3,4	Pseudomot	COMPOSANT	ESCARGAT

1,2,3,4	Pseudomot	PLAQUAGE	VOLNÉRABLE
1,2,3,4	Pseudomot	SAVANE	BLOUILLON
1,2,3,4	Pseudomot	STANDARD	CAMIQUE
1,2,3,4	Pseudomot	TRICOT	NOLTALGIE
1,2,3,4	Pseudomot	PLUME	BRÉVISION
1,2,3,4	Pseudomot	AMATEUR	BEUTRE
1,2,3,4	Pseudomot	SORTIE	DIAPOPAMA
1,2,3,4	Pseudomot	RÉVISION	CARRILAGE
1,2,3,4	Pseudomot	PASSION	CONSAIL
1,2,3,4	Pseudomot	FLAQUE	OZODE
1,2,3,4	Pseudomot	CLASSEUR	FEFOUIL
1,2,3,4	Pseudomot	STYLE	DÉTANTIEN
1,2,3,4	Pseudomot	DENSITÉ	OBSTRAIT
1,2,3,4	Pseudomot	PRIMITIF	INVINIBLE
1,2,3,4	Pseudomot	INNOCENT	LODION
1,2,3,4	Pseudomot	DÉMISSION	SAZIVE
1,2,3,4	Pseudomot	TURQUOISE	ÉBOÏSME
1,2,3,4	Pseudomot	ASSURANCE	COMYTE
1,2,3,4	Pseudomot	COIFFURE	FOULÈRE
1,2,3,4	Pseudomot	ÉQUILIBRE	COTÉDIE
1,2,3,4	Pseudomot	CANARD	FIRAGE
1,2,3,4	Pseudomot	LUTIN	PALORIE
1,2,3,4	Pseudomot	VOYAGEUR	CURQUE
1,2,3,4	Pseudomot	BALAIS	CHUC
1,2,3,4	Pseudomot	COMPACT	CONZEXION
1,2,3,4	Pseudomot	CLIENT	OFFICHAGE
1,2,3,4	Pseudomot	ÉPAULE	GRELUT
1,2,3,4	Pseudomot	NORMAL	FUBIBLE
1,2,3,4	Pseudomot	WAGON	NULSION
1,2,3,4	Pseudomot	NOYAU	DRAINAVE
1,2,3,4	Pseudomot	PROPRIÉTÉ	SOUMON
1,2,3,4	Pseudomot	ACTEUR	SYLFÈGE
1,2,3,4	Pseudomot	VALSE	SETAINE
1,2,3,4	Pseudomot	RICOCHET	FICOTINE
1,2,3,4	Pseudomot	VESTIGE	MONSUEUR
1,2,3,4	Pseudomot	VERMINE	SAUPE
1,2,3,4	Pseudomot	ENDROIT	ÉCHINGE
1,2,3,4	Pseudomot	BERCEUSE	URBAIT
1,2,3,4	Pseudomot	DIABLE	CENVEAU
1,2,3,4	Pseudomot	SEL	BANJE
1,2,3,4	Pseudomot	LABEUR	SOLMET
1,2,3,4	Pseudomot	AVOINE	RIMANCE
1,2,3,4	Pseudomot	CAMION	GRIDIN
1,2,3,4	Pseudomot	POLLUTION	TELUCHE

1,2,3,4	Pseudomot	RANCUNE	SURFICE
1,2,3,4	Pseudomot	PRÉFACE	SONNURIE
1,2,3,4	Pseudomot	NAISSANCE	CHARBAN
1,2,3,4	Pseudomot	VANILLE	ENVENTION
1,2,3,4	Pseudomot	JUELLE	MENTEUL
1,2,3,4	Pseudomot	RÉSEAU	ESPOIL
1,2,3,4	Pseudomot	RIDE	CANDUITE
1,2,3,4	Pseudomot	PIZZA	FONVATION
1,2,3,4	Pseudomot	ARMOIRE	MANTAGNE

Annexe 4 : Statistiques descriptives des temps de réaction pour la tâche d'inhibition sémantique

Type de paires	Groupe	n	Moyenne	Ecart-type	Médiane	min	max
Paires reliées <i>cible dominante</i>	Patients	17	565.1988	52.92959	575.220	465.45	655.28
	Contrôles	16	538.7200	65.58446	542.630	412.20	623.38
Paires reliées <i>cible subordonnée</i>	Patients	17	560.6553	48.30493	548.410	481.02	652.14
	Contrôles	16	565.5538	70.16061	558.915	436.98	691.61
Paires contrebalancées	Patients	17	569.4653	48.33902	559.780	497.21	652.78
	Contrôles	16	571.7894	68.87373	558.735	436.87	682.50
Paires de remplissage	Patients	17	598.9353	50.40965	617.880	485.30	665.24
	Contrôles	16	602.4894	57.61725	607.950	490.79	714.65
Paire de pseudo-mot	Patients	17	681.6759	60.33818	702.220	532.98	758.70
	Contrôles	16	703.7850	80.86840	698.095	553.55	913.70

Les troubles formels de la pensée et de la mémoire sémantique : modèle de vulnérabilité au trouble bipolaire

La désorganisation du discours est couramment observée en phase maniaque du trouble bipolaire. Elle peut se manifester par un langage incompréhensible, des idées décousues ou illogiques. Les premières études qui ont exploré les processus cognitifs sous-tendant ces perturbations du langage et du cours de la pensée dans le trouble bipolaire semblent en faveur de perturbations sémantiques. Pour déterminer la nature de ces perturbations, nous avons réalisé plusieurs études portant sur deux processus spécifiques : la propagation automatique de l'activation sémantique et l'inhibition sémantique. Pour évaluer ces processus nous avons construit deux tâches de décision lexicale basées sur l'amorçage sémantique. Celles-ci sont proposées à 17 patients bipolaires euthymiques ainsi qu'à un groupe de 61 personnes issues de la population générale pour lesquelles les traits de personnalité hypomaniaque et les tempéraments affectifs sont évalués. Les résultats montrent une moindre efficacité pour les deux processus dans le trouble bipolaire. Ces perturbations sont associées aux troubles du cours de la pensée. Dans la population générale, les résultats montrent que seule l'atteinte de la propagation automatique de l'activation est associée aux tempéraments hyperthymique et irritable. Cette association n'est pas retrouvée pour le processus d'inhibition sémantique, suggérant la mise en place de stratégies cognitives compensatoires lorsque les processus sont contrôlés. Nos résultats, associés à ceux de la littérature, semblent en faveur d'une approche dimensionnelle du trouble bipolaire et soulignent l'intérêt d'investiguer davantage la cognition dans les formes atténuées du trouble.

Mots clés : trouble bipolaire ; mémoire sémantique ; trouble du cours de la pensée ; tempéraments affectifs, personnalité hypomaniaque.

Formal Thought and semantic disorders: vulnerability model to bipolar disorder

Disorganization of speech is commonly observed in the manic phase of bipolar disorder as incomprehensible language, disjointed or illogical ideas. Recent studies had explored the cognitive processes that underlie these disturbances of language and formal thought disorders in bipolar trouble. These studies appear to be in favor of semantic abnormalities. To determine the nature of these disturbances, we carried out studies which focus on two specific processes: the automatic spreading activation and the semantic inhibition. To assess these processes, two lexical decision tasks based on semantic priming were built. These tasks are proposed to 17 euthymic bipolar patients as well as to a group of 61 people from the general population for whom hypomanic personality traits and affective temperaments are evaluated. The results show lower efficacy for both processes in bipolar disorder. These disturbances are associated with the disturbances of formal thought disorders. In the general population, the results show that only the dysfunction of the automatic spreading activation is associated with hyperthymic and irritable temperaments. This association is not found for semantic inhibition, suggesting the intervention of compensatory cognitive strategies when the processes are controlled. Our results, combined with those of the literature, seem to be in favor of a dimensional approach to bipolar disorder and underline the interest of investigating cognition in the attenuated forms of the disorder.

Keywords: bipolar disorder, semantic memory, formal thought disorders, affective temperaments, hypomanic personality.

Discipline : PSYCHOLOGIE

Université de Mons
Service de Psychologie Cognitive
et Neuropsychologie
Place du Parc, 18
B-7000 MONS

Université de Reims Champagne Ardenne
C2S – EA 6261
UFR Lettres et Sciences humaines
57 rue Pierre Taittinger
51096 REIMS Cedex

