



HAL
open science

Risque vasculaire et apparition de dépression chez des personnes âgées de plus de 65 ans sur une période de 8 ans et présentant une plainte mnésique.

Estelle Pieretti

► To cite this version:

Estelle Pieretti. Risque vasculaire et apparition de dépression chez des personnes âgées de plus de 65 ans sur une période de 8 ans et présentant une plainte mnésique.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01732413

HAL Id: hal-01732413

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732413>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
NANCY

FACULTE DE MEDECINE DE

2012

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Estelle Pieretti

Le

02 octobre 2012

**Risque vasculaire et apparition de dépression chez des personnes
âgées de plus de 65 ans sur une période de 8 ans et présentant une
plainte mnésique.**

Examineurs de la thèse:

M J.P. KAHN	Professeur	Président
M B. KABUTH	Professeur	Juge
Mme C. PERRET-GUILLAUME	Professeur	Juge
M B. BOUVEL	Docteur	Juge et Directeur

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Président de cette thèse, M. le Professeur Jean-Pierre Kahn, professeur de psychiatrie d'adultes, pour m'avoir fait l'honneur de présider le Jury de cette thèse.

Le Professeur Bernard Kabuth, professeur de pédopsychiatrie et Mme le Professeur Ch. Perret- Guillaume, professeur de Gériatrie et biologie du vieillissement, ont accepté d'être les juges de cette thèse, et je les en remercie, de même que pour leur participation au Jury.

Mes remerciements vont également au directeur de cette thèse, Docteur Bruno Bouvel, docteur en psychiatrie adultes, gériatopsychiatre, pour m'avoir fait confiance malgré les connaissances plutôt légères que j'avais en juin 2011 sur la dépression "vasculaire", puis pour m'avoir guidé, encouragé, et conseillé pendant toute une année.

Je remercie le Professeur Anathase Benetos, professeur de Gériatrie et biologie du vieillissement, qui m'a proposé la participation à l'étude ADELAHYDE 2, sans laquelle ce travail n'aurait pas été possible.

Je remercie tous ceux sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est : aussi bien par les discussions que j'ai eu la chance d'avoir avec eux, leurs suggestions ou contributions. Je pense ici en particulier au Dr Anna Kearney Schwartz, praticien hospitalier au sein du service de gériatrie du CHU de Nancy, et à Annie Peireira, psychologue au sein du service de gérontopsychiatrie au CPN à Laxou.

Je remercie le personnel du Centre d'investigation clinique et le centre d'épidémiologie clinique du CHU de Nancy, leur assistance matérielle m'a permis de faire cette thèse dans de bonnes conditions. Je remercie en particulier M. Renaud Fay, statisticien du CIC, pour l'aide que j'ai eu l'honneur de recevoir de sa part.

Je remercie particulièrement Laure, ma meilleure amie pour avoir relu ma thèse. Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis, qui avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final. Enfin, je remercie mon cher époux pour son soutien quotidien indéfectible, et pour sa relecture et ses conseils toujours très pertinents.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre
MUTZENHARDT**

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1er Cycle : **Professeur Bruno CHENUÉL**

- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »

M. Christophe NÉMOS

- 2ème Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**

- 3ème Cycle :

« *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »

« *DES Spécialité Médecine Générale* »

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Paolo DI PATRIZIO

- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**

- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**

- Commission de Prospective : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**

- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

Assesseurs Relations Internationales Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE -
Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude
BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE
- Gérard DEBRY - Jean-Pierre
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean
DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre
HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT -
Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -
Michel MERLE - Denise MONERETVAUTRIN
- Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis
PENIN - Gilbert
PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON -
Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD -
Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta
TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET -
Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3ème sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI –

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur
Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

**4ème sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie
médicale*)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine
ANGIOI

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur
Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT
DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE,
PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET
HYGIÈNE**

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine

ALAUZET

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric
BAUMANN

2ème sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3ème sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4ère sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de
communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE,
IMMUNOLOGIE**
**2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte :
biologique)*)**

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE
D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et
CHIRURGIE PLASTIQUE**

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE
GÉNÉRALE**

**1ère sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;
médecine générale ; addictologie*)**

Docteur Laure JOLY

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3ème sous-section :

Docteur Olivier MOREL

**5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ;
gynécologie médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE
GÉNÉRALE**
Docteur Elisabeth STEYER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

**61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT
DU SIGNAL**
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick
RAMALANJONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS -
Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard
BARROCHE

Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel
BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur
Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur
Henri LAMBERT

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur
Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert
THIBAUT

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

« When I was younger I could remember anything,
whether it happened or not »

Mark Twain

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Sommaire :

A. Première partie : Concepts théoriques	21
1. Introduction	21
1.1 Le cerveau de l'homme âgé	21
1.2 Les facteurs du vieillissement cérébral	22
2. Vieillesse frontale	25
2.1 Généralités	25
2.2 Notions anatomiques	26
2.3 Expression clinique	27
2.4 Imagerie cérébrale et vieillissement	29
2.5 Physiopathologie	30
3. Dépression à l'âge avancé	31
3.1 Généralités	31
3.2 Données épidémiologiques	32
3.3 Hypothèses étiologiques	34
3.3.1 Syndrome dysexécutif et atteinte striato-frontale	34
3.3.2 Facteurs psychosociaux	35
3.3.3 Comorbidités somatiques	35
3.3.4 Médicaments	37
3.3.5 Hérité	37
3.4 Clinique de la dépression à l'âge avancé	38
3.4.1 Sémiologie de la dépression chez le sujet âgé	38
3.4.2 Formes particulières	41
3.4.3 Dépressions masquées	42
3.5 Evolution et complications de la dépression à l'âge avancé	43
3.5.1 Dépression et troubles cognitifs	43

3.5.2	Rechute, récurrence et vulnérabilité à la dépression	47
3.5.3	Suicide chez la personne âgée	50
3.5.4	Dépression et pathologie vasculaire	51
4.	Dépression « vasculaire »	52
4.1	Généralités	52
4.2	Dépression post AVC	53
4.3	Relation bidirectionnelle entre maladie vasculaire et dépression	54
4.4	Etiologies et mécanismes physiopathologiques	55
4.4.1	Hypothèse cérébro-vasculaire	55
4.4.2	Hypothèse génétique	56
4.4.3	Hypothèse inflammatoire	57
4.5	Imagerie cérébrale et dépression vasculaire	58
4.6	Présentation clinique	60
4.6.1	Atteinte des fonctions exécutives	61
4.6.2	Affects dépressifs	62
4.6.3	Apathie	63
4.7	Critères diagnostiques	65
4.8	Evolution clinique de la dépression vasculaire	65
4.8.1	A court terme	66
4.8.2	A long terme	67
4.9	Prévention primaire, secondaire et tertiaire	68
4.10	Prise en charge	69
4.10.1	Approche psychothérapeutique interpersonnelle	70
4.10.2	Rencontre avec l'entourage	70
4.10.3	Approche médicamenteuse	70
4.10.4	Facteurs de mauvais pronostic	72
4.10.5	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive	72

B. Deuxième partie : Risque vasculaire et dépression chez le sujet âgé présentant une plainte mnésique	74
1. Présentation de l'étude	74
1.1 Modalité générale de l'étude	74
1.2 Objectifs	74
1.3 Matériels et Méthode	75
1.3.1 Population étudiée	75
1.3.2 Modalités de recueil des données	76
1.3.3 Les données étudiées	76
2. L'analyse statistique	84
3. Résultats de l'étude	85
3.1 Les données sociodémographiques	85
3.2 Les données cliniques	87
3.3 Résultats des tests psychométriques	92
3.4 Antécédents vasculaires et dépression	96
3.5 Les résultats de l'imagerie par résonance magnétique	96
3.6 Comparaison ADELAHYDE 1 et 2	98
3.7 Synthèse des résultats	101
4. Discussion	104
5. Conclusion	126
6. Bibliographie	129
7. Annexes	136
8. Abréviations	154

A. Première partie : L'hypothèse de la dépression « vasculaire », concepts théoriques, intérêts et limites

1. Introduction

La dépression est une pathologie fréquente chez la personne âgée et l'incidence de l'état dépressif majeur est la même que chez l'adulte jeune. Un des facteurs de risque le plus fréquemment associé à la dépression est la comorbidité somatique, les facteurs psychosociaux et culturels sont moins documentés dans les études. Néanmoins chez la personne âgée les dépressions sont plus souvent à symptomatologie atténuée et évoluent plus fréquemment vers la chronicité et la récurrence. On note une grande fréquence de troubles cognitifs associés à la dépression chez les sujets de plus de 60 ans. L'hypofrontalité secondaire au vieillissement se traduit cliniquement par un syndrome dysexécutif et s'associe fréquemment à la dépression. La dépression entraîne sédentarité, et des difficultés à réaliser certaines tâches et facilite les chutes à répétition et l'incapacité dans les gestes de la vie quotidienne. Au cours de notre internat et notamment durant nos semestres de gérontopsychiatrie, nous nous sommes souvent interrogés sur la dépression du sujet âgé. Nous avons été particulièrement interpellés par la difficulté de prise en charge d'un syndrome dépressif chez le sujet âgé. De ce fait, nous avons choisi pour notre travail de thèse, de nous focaliser sur la dépression « vasculaire », ayant comme objectif de mettre en évidence son incidence dans la cohorte ADELAHYDE, de sujets âgés, hypertendus et indemnes de démence. Notre étude caractérise les sujets souffrant de dépression « vasculaire » au plan sociodémographique, clinique, neuropsychologique et radiologique, de manière longitudinale.

1.1 Le cerveau de l'homme âgé

Les facteurs du vieillissement du cerveau humain ont longtemps été imaginés ou supposés. Galien (129- 190) parlait de perte de « la chaleur innée » et de déshydratation. Au XVIIIe siècle la vieillesse était assimilée à une chandelle qui se consume, à l'épuisement d'une lampe à l'huile qui s'éteint.

Au début du XIXe siècle, au temps du vitalisme, elle fut interprétée comme l'affaissement de la force vitale. Avec Elie Metchnikov (1845- 1916) vint l'idée que la sénescence serait due à une intoxication chronique lente par des toxines produites par des bactéries intestinales. Il préconisait l'ingestion de yaourt. D'autres affirment qu'elle résulte de la diminution de la capacité de régénération (Lazorthes G. « Histoire du cerveau » 1999).

1.2 Les facteurs du vieillissement

De manière générale, les facteurs du vieillissement du cerveau sont partiellement élucidés à ce jour. Le vieillissement apparaît dans le génome. Il est spécifique à chaque individu. L'étude du vieillissement cérébral reste cependant très complexe.

Il est souvent difficile de distinguer le vieillissement normal d'une pathologie neurodégénérative au stade infraclinique (Delacourte A. « Le vieillissement cérébral » 2002). Quel est l'aspect du cerveau du sujet âgé « sain » ? Les données quantitatives suggèrent une atrophie cérébrale avec une perte progressive de neurones. Les circonvolutions cérébrales deviennent plus étroites et les sillons plus larges suite à une atrophie de l'écorce cérébrale.

La substance blanche est moins épaisse et il en résulte un élargissement des ventricules ou une dilatation des espaces sous arachnoïdiens. Ce phénomène est visuellement harmonieux et proportionnel (Manolio et al, 1994). Il débute à partir de la cinquantaine et il est quasi certain à la soixantaine. L'atrophie cérébrale est également plus marquée chez l'homme que chez la femme. Elle prédomine à gauche par rapport à la droite (Coffey et al, 1992).

A l'aide d'une tomographie par densitométrie céphalique ou idéalement l'imagerie par résonance magnétique, on découvre des ventricules dilatés et des sillons corticaux élargis. Ces deux éléments traduisent l'atrophie cérébrale (Lazorthes G. « Histoire du cerveau » 1999). Il est important d'évoquer l'hypothèse de la « réserve » cérébrale.

Pour une atrophie corticale identique l'atteinte cognitive est moins sévère chez les sujets ayant un niveau d'éducation plus élevé (Coffey et al, *Relation of education to brain size in normal aging. Implication of the reserve hypothesis*, 1999). Il existe une certaine chronologie d'atteinte dans l'atrophie cérébrale, l'insula, les lobes frontaux et pariétaux sont atteints avant les lobes temporaux et occipitaux (Coffey et al, 1992).

Lazorthes (Lazorthes G. « Histoire du cerveau » 1999) parle de l'augmentation de la névroglie avec l'âge particulièrement dans certaines régions cérébrales (pariétale et visuelle). Les cellules gliales, à la différence des neurones, prolifèrent toute la vie. Si le métabolisme du neurone décline celui de l'astrocyte augmente. Cela s'accompagne d'importantes modifications vasculaires. Rappelons que les astrocytes entourent les capillaires cérébraux avec leurs podocytes. Cet ensemble constitue la barrière hémato-encéphalique. L'interaction entre neurones et astrocytes intervient dans l'équilibre cérébral métabolique. L'astrocyte apporte au neurone son « carburant », le glucose. Il assure l'homéostasie ionique de la synapse. Il intervient aussi dans l'élimination des toxines comme le glutamate et l'ammoniaque. L'astrocyte fait partie de la barrière hémato encéphalique. La conséquence de ces modifications vasculaires est d'abord mécanique.

Le gonflement des pieds des astrocytes réduit la lumière capillaire et augmente la résistance vasculaire. Avec cette augmentation du seuil de la pression artérielle nécessaire pour assurer la perfusion de la substance blanche.

Ainsi, même en dehors d'un contexte d'hypertension artérielle chez le sujet âgé on peut observer des zones d'hypoperfusion de la substance blanche, appelées « leucoaraïose » (Moody et al, 1990).

L'hypothèse artérielle est un des modèles qui explique la leucoaraïose. Les troubles de la coagulation (Chung et al, 1993) et l'hypothèse veineuse (Moody et al, 1995) participent probablement à la formation de ces microlésions. On note l'épaississement du collagène de la paroi veineuse périventriculaire, des sténoses veineuses, un drainage veineux perturbé, et une diminution de la pression de perfusion (Moody et al, 1995).

La conséquence est aussi métabolique car la paroi capillaire est altérée et il y a moins d'apports de glucose et d'oxygène vers le neurone. Il en résulte le ralentissement du flux axonal. Ensuite, il y a altération des dendrites, puis de l'axone puis du corps cellulaire (Lazorthes G « Histoire du cerveau » 1999). Cliniquement ces modifications se traduisent par une diminution de la vitesse de traitement des informations. Cette modification est particulièrement sensible aux facteurs de risque vasculaires.

La plasticité cérébrale baisse également avec l'âge. On note des processus histochimiques mais pas de processus neurodégénératif. Les modifications de neurones seraient plus marquées en certaines zones du cerveau comme l'hippocampe et le cortex fronto-temporal. Les données qualitatives nous suggèrent une diminution de la potentialisation de l'hippocampe. Il y a modification des récepteurs NMDA (ceux du glutamate, excitateur des neurones du cerveau). L'augmentation du temps de traitement de l'information est due à l'altération membranaire cellulaire. Les attaques radicalaires modifient la structure des lipides ou des lipoprotéines constituant la membrane des neurones.

Les neurotransmetteurs comme les catécholamines, noradrénaline, la dopamine et la sérotonine sont modifiés. Leur synthèse diminue et leur catabolisme augmente. Or, ils sont les moteurs des facultés de vigilance, d'apprentissage, de mémoire et d'inventivité (Lazorthes G « Histoire du cerveau » 1999).

2. Le vieillissement frontal et le syndrome microvasculaire fronto sous cortical

2.1 Généralités

Selon Pugh et Lipsitz (« The microvascular frontal subcortical syndrome of aging », 2002) au cours du vieillissement du lobe frontal, et de ses projections sous corticales, apparaît un certain nombre de déficits moteurs et cognitifs. Ces déficits se regroupent en syndromes gériatriques.

Les symptômes qu'on peut rencontrer au cours de cette variété d'atteinte frontale sont des difficultés du raisonnement abstrait, une réduction de l'attention et de la mémoire de travail, des difficultés à utiliser des stratégies et un ralentissement à la vitesse de réponse. L'atteinte striato-frontale est la résultante d'une part du vieillissement frontal et d'autre part de la micro angiopathie ischémique. Cette micro angiopathie ischémique se développe le plus souvent chez les personnes aux facteurs de risque cardio-vasculaires. Ces facteurs de risque vasculaires sont l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, le tabagisme et la dyslipidémie.

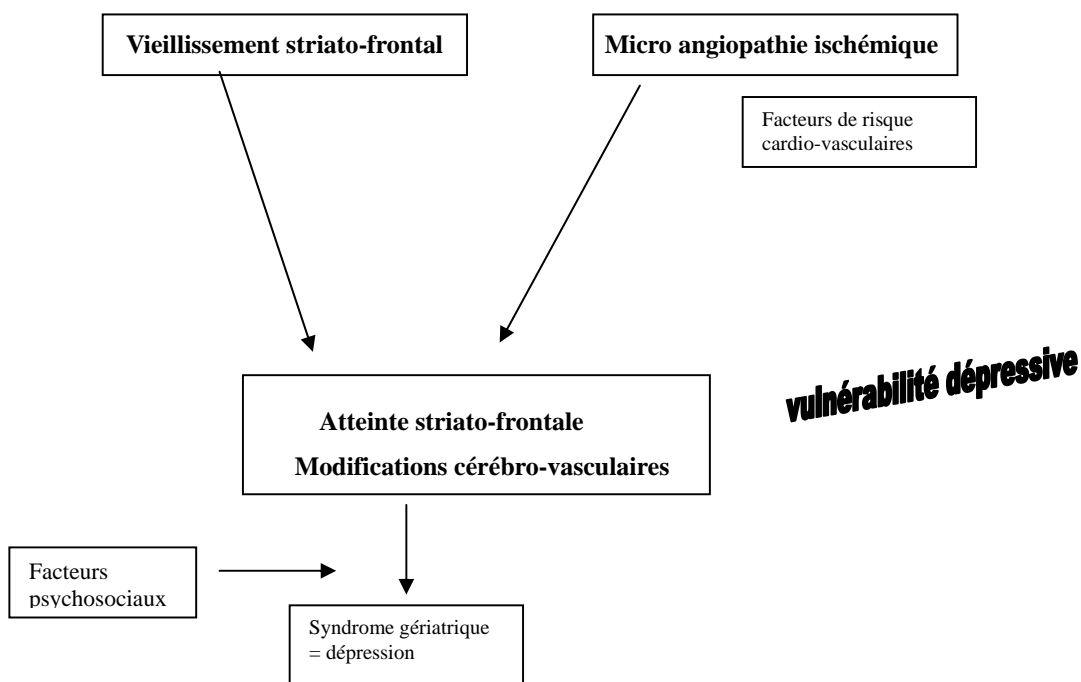


Schéma 1 : Vulnérabilité dépressive et atteinte striatofrontale

L'atteinte ischémique vasculaire des petites artérioles cérébrales est commune chez la personne âgée. Nous notons des lésions de la substance blanche sous corticale et des noyaux gris profonds.

Ces lésions, Pugh et Lipsitz les regroupent sous le terme de microangiopathie ischémique souscorticale. Quand les lésions dépassent un certain seuil, elles s'expriment cliniquement. Le terme de leucoaraïose, qui est un terme radiologique, est choisi quand l'atteinte est lacunaire et prédominante au niveau de la substance blanche (Pugh et Lipsitz « The microvascular frontal subcortical syndrome of aging », 2002).

2.2 Notions anatomiques

Dans la majorité des cas, les lésions de leucoaraïose sont infracliniques lorsqu'elles surviennent dans le cadre du vieillissement normal. Néanmoins lorsqu'elles se trouvent au niveau des voies fronto sous corticales, elles peuvent se traduire par une symptomatologie précise.

On note cinq voies cortico-frontales, soit la voie motrice, la voie motrice accessoire, la voie orbito-frontale, la voie dorsolatérale et la voie cingulaire antérieure. Ces voies partent toutes du lobe cortico-frontal pour traverser les noyaux gris centraux puis revenir vers le lobe frontal. L'atteinte de ces voies à n'importe quel endroit du circuit induit probablement une même symptomatologie clinique (selon Pugh et Lipsitz « The microvascular frontal subcortical syndrome of aging », 2002). Il s'agit des circuits striato-frontaux qui sont le siège anatomique des fonctions exécutives.

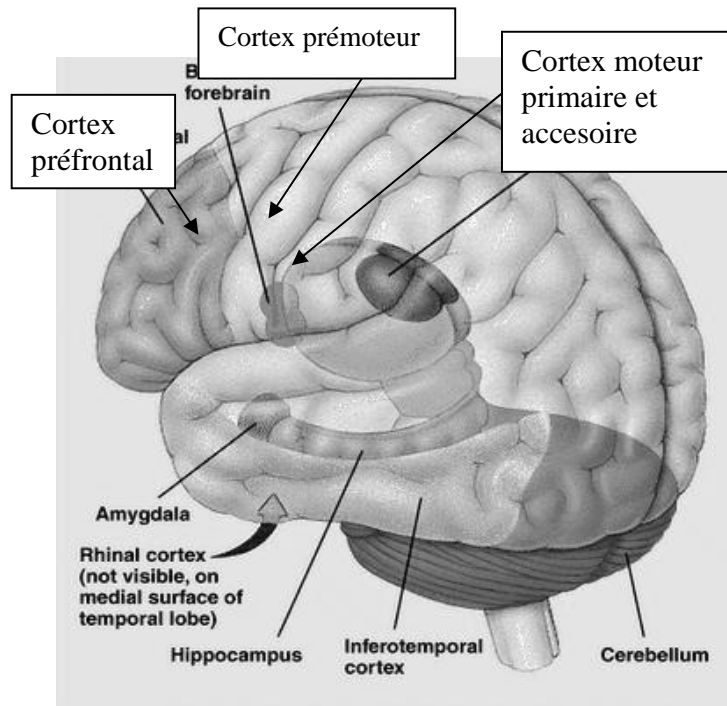


Schéma2 : Les circuits striatofrontaux et les fonctions exécutives

Le cortex préfrontal reçoit deux types de messages. Il reçoit les messages environnementaux des cortex sensoriels et des aires associatives. Il reçoit aussi des messages internes du système limbique c'est-à-dire du complexe hippocampo-amygdalien. Le cortex préfrontal intègre ces messages et transmet au cortex moteur pour l'exécution des tâches (Deslandre E, « Les fonctions exécutives »2004).

2.3 Expression clinique

L'atteinte des circuits striato-frontaux s'exprime par un syndrome dysexécutif. L'atteinte des fonctions exécutives fait partie du syndrome frontal. Les fonctions exécutives ont deux composantes, l'une cognitive et l'autre comportementale.

« Le système exécutif est un ensemble de processus dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles, et ce notamment lorsque les routines d'action, c'est-à-dire des habiletés cognitives automatisées, ne peuvent plus suffire. » (Deslandre E, « Les fonctions exécutives »2004). On parle de fonctions exécutives à chaque fois qu'un comportement en cours doit être interrompu et réorienté.

Les différentes composantes des fonctions exécutives sont :

- ⇒ **La stratégie** : composante permettant d'effectuer le choix des moyens les plus appropriés pour atteindre le but attendu.
- ⇒ **La planification** : composante qui permet l'agencement temporel en terme de priorités des différentes étapes nécessaires à la mise en place de la stratégie.
- ⇒ **L'inhibition** : composante qui donne la capacité à résister aux interférences et à renoncer à tout comportement inadapté ou automatique.
- ⇒ **La flexibilité mentale** : composante qui permet de passer d'une tâche à une autre.
- ⇒ **Le maintien de l'attention** : composante qui permet l'activation et le maintien de l'attention jusqu'à la réalisation complète de la tâche.

La diminution de l'activité spontanée, la démotivation, l'apathie et l'inaptitude à planifier et mettre en place des stratégies font volontiers partie du syndrome frontal.

Tous ces signes cliniques s'accompagnent d'un désengagement social, majorent la dépendance et exposent au risque de dénutrition. La sédentarité, des difficultés à réaliser certaines tâches du quotidien et l'agitation sont fréquemment associés à l'atteinte des fonctions exécutives. Pour de nombreux auteurs, il existe plusieurs types de syndromes frontaux en fonction de la topographie lésionnelle. A ce jour aucune étude ne permet avec certitude d'affirmer ces données (Thomas P, Thomas CH « Depression and frontal dysfunction : risks for the elderly? » 2008).

Ainsi le syndrome latéral est plus volontiers lié aux structures motrices. Il s'accompagne de persévérations et de difficultés à coordonner et initier les actions. Les aires orbitales et médianes sont d'avantage liées au système limbique et réticulaire et conduisent à une désinhibition et des perturbations émotionnelles. Ces symptômes ont été décrits à partir d'éléments cliniques, neuropathologiques et neuroradiologiques et confirment que l'atteinte striato-frontale contribue à la dépression et à l'atteinte dysexécutive et perpétue le syndrome dépressif dans le temps (Thomas P, Thomas CH « Depression and frontal dysfunction: risks for the elderly? » 2008).

La cognition, le contrôle moteur et les affects ne seraient pas les seuls à être sous la dépendance de l'intégrité des structures fronto sous-corticales. Des études montrent que la continence urinaire est également sous le contrôle des fonctions exécutives (Thomas P, Thomas CH « Depression and frontal dysfunction : risks for the elderly ? » 2008).

2.4 Imagerie cérébrale et vieillissement

Il est difficile de distinguer le vieillissement « normal » de la pathologie neurodégénérative au stade précoce. Les structures cérébrales fronto-souscorticales sont particulièrement sensibles au vieillissement. Certaines études montrent une perte neuronale surtout du striatum et de la substance blanche et grise frontale (Pugh et Lipsitz « The microvascular frontal subcortical syndrome of aging », 2002).

Les microlésions de la substance blanche qu'on regroupe sous le terme radiologique de « leucoaraiose » sont communes chez les sujets âgés. Leur fréquence et leur intensité augmentent avec l'âge.

L'IRM, et dans une plus faible proportion le scanner permettent de les mettre en évidence. Classiquement on note, en séquence T2 ou FLAIR, les lésions qui apparaissent en hypersignal au niveau de la substance blanche souscorticale. La définition d'Hachinski de la leucoaraiose en 1987 est la suivante : « *Hypodensités ou hypersignaux périventriculaires et/ou de la substance blanche profonde avec moins de trois lacunes identifiables* » (Hachinski et al, 1987).

La plupart du temps ces lésions sont silencieuses sur le plan clinique (Gunning FM, « Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression » 2009).

La neuro-imagerie fonctionnelle fournit des preuves pour une atteinte fronto-striatale. Le PET-Scan note un hypo métabolisme préfrontal. Cette baisse du métabolisme préfrontal s'initie très tôt dans la deuxième partie de la vie.

La leucoaraïose, en particulier frontale, peut aussi se traduire par un syndrome dysexécutif. Ces lésions vasculaires peuvent affecter l'intégrité des circuits fronto-souscorticaux. Cet « état de déconnexion » prédispose et entretient la dépression à l'âge avancé. Les patients qui ont de nombreuses lésions de la substance blanche peuvent avoir des lésions des noyaux gris centraux et du thalamus.

Certaines lésions de leucoaraïose sont dilatées et constituent ce qu'on appelle les espaces de Virchow-Robin ou un « état criblé ». Il est possible de distinguer les microinfarctus lacunaires silencieux et les espaces de Virchow-Robin selon des critères radiologiques de taille et d'aspect (Kenneth G. Pugh, Lewis A. Lipsitz, « The microvascular frontal subcortical syndrome of aging », 2001).

La distribution des lésions de la substance blanche nous permet aussi de distinguer la leucoaraïose liée au vieillissement de la leucoaraïose liée à la pathologie vasculaire cérébrale. Au cours du vieillissement, on note une distribution des lésions dans la substance blanche périventriculaire et semi ovale alors que dans la pathologie vasculaire cérébrale les lésions sont localisées au niveau des circuits striato-frontaux et des structures limbiques. Les lésions de leucoaraïose du vieillissement sont aussi classiquement moins nombreuses (Benoit M, « Récurrence dépressive chez la personne âgée : quel pronostic cognitif ? » 2010).

2.5 Physiopathologie

Le mécanisme de la leucoaraïose est le plus souvent d'origine vasculaire et ischémique. Ces lésions correspondent à des microinfarctus lacunaires. Au plan physiopathologique, les lésions de la substance blanche indiquent le plus souvent une atteinte à la gaine de myéline des neurones périvasculaire. Ces lésions sont donc des plages de démyélinisation. Ces lésions de démyélinisations apparaissent en hypersignal à l'IRM en séquence T2.

Les mécanismes découverts au cours d'études neuropathologiques sont l'athérosclérose, la dilatation des espaces de Virchow et Robin, des ectasies vasculaires et l'ischémie puis l'infarctissement et la nécrose (Herrmann L.L, et al « White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review » 2011). Les cellules gliales notamment les oligodendrocytes sont très sensibles à l'hypoxie. Ce sont les lésions de démyélinisation qui apparaissent en hypersignal T2 à l'IRM (Gunning FM « Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression » 2009).

On note plusieurs étiologies possibles. Le plus souvent elle est vasculaire et le résultat d'une ischémie cérébrale. Elle peut aussi être d'origine toxique, infectieuse, tumorale, métabolique, traumatique ou dégénérative (Pugh et Lipsitz, « The microvascular frontal subcortical syndrome of aging » ,2001).

Il est important d'évaluer la leucoaraïose en clinique, car elle augmente la mortalité par accident vasculaire, le risque de récurrence d'un accident vasculaire cérébral, et elle est un facteur de risque de **déficit cognitif léger** et donc par conséquence de démence. La présence de leucoaraïose augmente également le risque de saignement cérébral en cas de thrombolyse ou en cas de prise d'anticoagulants chez les sujets de plus de soixante-quinze ans.

3. Dépression à l'âge avancé

3.1 Généralités

Avant d'aborder l'hypothèse « vasculaire » de la dépression, il est nécessaire d'évoquer la dépression en générale à l'âge avancé. La dépression est une pathologie mentale très fréquente chez le sujet âgé. Selon T. Gallarda chez le sujet âgé la « dépression » est souvent faussement entendue comme un « désespoir existentiel ». Il convient donc de distinguer le fait d'« **être devenu un vieillard** » et le fait de « **souffrir d'une dépression** ».

Cette indifférenciation pourrait en effet déboucher sur deux impasses soit l'abstention thérapeutique dans le cas d'un état dépressif majeur ou la médication par excès de modifications comportementales en dehors de tout état pathologique (Gallarda T, « Dépression et personnes âgées » 2008). La dépression chez la personne âgée provoque souvent perte d'autonomie et baisse de la qualité de vie, elle augmente la mortalité liée à une baisse des défenses immunitaires et expose à une aggravation des comorbidités, aux chutes, à la dénutrition et au suicide.

On distingue chez le sujet âgé les dépressions à début précoce de celles à début tardif c'est-à-dire au-delà de 60 ans. Dans ce dernier cas, on a une réponse au traitement moins satisfaisante avec souvent un risque de rechute et récurrence plus important (Giannakopoulos P, « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

La définition du caractère tardif d'une dépression varie au sein de la littérature et au sein du temps. Kraepelin fixait ainsi le seuil à 45 ans dans son évocation des « psychoses et vieillesse ». Actuellement, le seuil est fixé entre 55 et 65 ans, soit à l'âge de la mise en retraite de l'activité professionnelle. A cet âge on subit de nombreuses pertes comme le départ des derniers enfants du domicile familial, l'interruption de l'activité professionnelle, et la perte de la capacité à procréer pour la femme après l'installation de la ménopause.

Cette période de l'existence était vécue comme *l'antichambre de la vieillesse*, mais de nos jours le désir de se lancer dans de nouvelles entreprises et de jouir d'une nouvelle jeunesse se met au premier plan (Gallarda T, 2008).

3.2 Données épidémiologiques

Le taux de prévalence de la dépression chez le sujet âgé de plus de 65 ans varie entre 1 et 4% selon les critères diagnostiques utilisés. Le taux de prévalence paraît moins important que chez l'adulte jeune. De nombreuses études mettent en évidence une large prévalence des « symptômes dépressifs » à caractère atténués chez le sujet âgé par rapport à l'« épisode dépressif majeur » (Gallarda T, « Dépression et personnes âgées » 2008).

La prévalence augmente entre 6 et 32% dans les institutions d'hébergement. La perte d'autonomie secondaire au handicap physique et au déclin cognitif, l'isolement social et affectif sont également des facteurs de risque de dépression. Ces facteurs peuvent être responsables de l'institutionnalisation de la personne âgée (Gallarda T, « Dépression et personnes âgées »2008).

L'incidence et la prévalence de la dépression doublent après 70-85ans. (Camus V, « Geriatric depression and vascular disease what are the links? » 2004). Il existe une fausse croyance selon laquelle l'âge serait un facteur de risque de dépression.

Salloway et al, concluent dans leur article de 2002, que l'âge joue un rôle important dans le développement des lésions de démyélinisations et de la dépression chez le sujet âgé (Salloway et al «MRI subcortical hyperintensities in old and very old depressed outpatients: the important role of age in late-life depression » 2002). Les comorbidités somatiques sont dépressogènes et elles augmentent en général avec l'âge (Gallarda T, « Dépression et personnes âgées »2008).

Selon Dillon et al il faut rajouter 13 à 27% de subsyndromes dépressifs ou de dépressions mineures ou dysthymies qui ne correspondent pas aux critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur (Dillon C, « Late versus early-onset geriatric depression in a memory research center » 2009). La dysthymie peut durer au moins deux ans et entraîne souvent une incapacité dans les gestes de la vie quotidienne. 25% des personnes âgées souffrant de dysthymie développeront un épisode dépressif majeur dans un délai de 2 ans. Pour les sujets appartenant au grand âge cette période de transition est encore plus longue et peut précéder de 3 ans un épisode dépressif majeur (Alexopoulos G, « Depression in the elderly » 2005).

Néanmoins les dépressions du grand âge sont encore très différentes des dépressions à l'âge avancé. Cela semble évident en comparant un senior vivant en parfaite condition physique et un octogénaire polypathologique en institution (Gallarda T, 2008)

Estimer la prévalence des personnes âgées déprimées est difficile en raison de nombreux biais et difficultés méthodologiques. La plupart des formes cliniques de dépression chez le sujet âgé ne correspondent ni aux critères du DSM IV ni à la CIM X (Fountoulakis KN, «Unipolar late onset depression : A comprehensive review » 2003).

Il semble que 40% des dépressions du sujet âgé ne soient pas diagnostiquées et donc ne sont pas pris en charge en ambulatoire. La décision de traiter n'est souvent pas prise face à la dépression chez le sujet âgé et la moitié des sujets diagnostiqués ne reçoivent pas le traitement adapté (Giannakopoulos P, « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

3.3 Hypothèses étiologiques

3.3.1 L'atteinte striato-frontale et le syndrome dysexécutif :

Selon Alexopoulos et de nombreux autres auteurs l'atteinte de la voie striato-frontale, de l'amygdale ou de l'hippocampe confère à la personne une vulnérabilité à la dépression chez le sujet âgé et peut précipiter et entretenir des affects dépressifs (Alexopoulos G, « Depression in the elderly » 2005). On note donc plus d'anomalies structurales chez le sujet âgé déprimé par rapport au sujet jeune déprimé selon Herrmann et al (Herrmann L.L, et al « White matter hyperintensities in late life depression : a systematic review » 2011).

On note souvent chez les sujets âgés des microlésions de la substance blanche des structures striato-frontales à l'IRM. Les sujets âgés déprimés ont plus de lésions de la substance blanche par rapport aux témoins du même âge. Il n'est pas clairement établi si la pathologie vasculaire cause la leucoaraïose et la dépression ou si les sujets déprimés et traités présentent plus de microlésions, qu'ils acquièrent au fil des épisodes dépressifs récurrents. Le phénomène ischémique lésionnel génère un dysfonctionnement striato-frontal et il est responsable d'affects dépressifs et d'une atteinte des fonctions exécutives. Plus ce phénomène est important plus la dépression est sévère. Néanmoins cette hypothèse est peu vérifiée au cours des études.

Les facteurs de risque, comme l'hypertension artérielle, causent des microlésions et des affects dépressifs. Il convient de montrer que certains facteurs de risque vasculaires peuvent être dépressogènes. Cela ne semble être le cas que pour l'hypertension artérielle (Lebert et al, «Dépression vasculaire, limites du concept » 2004).

Ces données issues de la littérature scientifique nous montrent que les hypersignaux ne seraient pas un facteur de survenue de la dépression « vasculaire » mais plutôt un facteur de persistance et d'aggravation de ces symptômes.

Les traitements antidépresseurs ont aussi été identifiés comme ayant des effets cérébro-vasculaires négatifs. Néanmoins des études faites sur des populations déprimées âgées à début précoce et tardif ne vont pas dans ce sens et ne vérifient pas cette hypothèse. Les sujets souffrant de dépression à début précoce ont souffert par définition pendant une période plus longue de dépression et on été plus longtemps traités par antidépresseur.

L'étude de Herrmann et al ne vérifie pas cette hypothèse et au contraire montre une plus forte intensité de leucoaraïose chez les dépressifs à début tardif (Herrmann LL et al « White matter hyperintensities in late life depression : a systematic review » 2011). La leucoaraïose est associée aux troubles cognitifs, en particulier à l'atteinte des fonctions exécutives, au ralentissement psychomoteur et aux difficultés de concentration.

L'atteinte des fonctions exécutives augmente le risque de rémission partielle de l'épisode dépressif, de rechute et de récurrence, d'évolution vers une pathologie démentielle comme la maladie d'Alzheimer ou une autre démence. Elle augmente aussi le risque d'incapacité chez la personne âgée. L'atteinte des fonctions exécutives est fréquemment retrouvée chez les sujets âgés dépressifs et persiste souvent au delà de la rémission des affects dépressifs (Alexopoulos G « Depression in the elderly » 2005).

3.3.2 Facteurs psychosociaux

Comme aux autres âges de la vie la dépression peut être une réaction psychologique inadaptée de la personne face à une situation mal tolérée.

La vieillesse apporte des facteurs favorisant psychosociaux bien spécifiques comme l'isolement social et affectif et la solitude. Les deuils et toutes les autres pertes fréquentes à cet âge sont également des facteurs de risque de la dépression.

Il est important de noter que quelle que soit la nature de la dépression, les facteurs psychosociaux jouent un rôle important. Il existe une vulnérabilité dépressive due aux facteurs biographiques, situationnels, sociaux et psychologiques.

3.3.3 Les comorbidités somatiques

Le vieillissement des organes conduit à des pathologies parfois invalidantes. Les comorbidités somatiques peuvent provoquer un état dépressif du sujet âgé par différents moyens.

Les endocrinopathies, les cancers, les affections cérébrales et les tumeurs cérébrales sont connus pour être associés à des affects dépressifs (**annexe 3**). La polypathologie peut entraîner un syndrome dépressif soit par le stress physiologique, l'incapacité et la perte d'autonomie ou les changements de la vie courante (Alexopoulos G « Assessment of late life depression » 2002).

Les facteurs de risque vasculaires comme l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie et l'athérosclérose, peuvent être déterminants dans l'apparition d'une dépression surtout lorsque ceux-ci sont mal contrôlés.

La douleur chronique interagit avec la dépression et toutes les deux s'entretiennent. La dépression augmente la perception de la douleur et la douleur aggrave la dépression le plus souvent par le biais de l'insomnie.

Le vieillissement cérébral peut également contribuer à la pathologie dépressive tardive. Les maladies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, et les accidents vasculaires cérébraux favorisent l'apparition d'affects dépressifs.

3.3.4 Médicaments

On note également le rôle dépressogène de certains médicaments fréquemment utilisés à l'âge avancé comme les bêta-bloquants, les antihypertenseurs centraux, les inhibiteurs calciques, les neuroleptiques, la cimétidine, les benzodiazépines et beaucoup d'autres. (Giannakopoulos P « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010), (**annexe 3**).

3.3.5 L'hérédité

L'hérédité et l'intégrité de certaines structures cérébrales notamment celles impliquées dans la régulation de l'humeur (hippocampe et amygdale) jouent aussi un rôle important mais moindre que chez le sujet adulte jeune (Herrmann LL et al « White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review » 2011).

Les facteurs de risque, l'environnement de la personne, associés à un terrain de vulnérabilité individuelle, agissent sur les mécanismes responsables de la dépression.

Les structures néocorticales dorsales sont classiquement en hypométabolisme et les structures limbiques ventrales sont en hypermétabolisme. Ces anomalies fonctionnelles peuvent être reproduites de manière expérimentale dans le cadre d'une tristesse induite. Néanmoins elles sont réversibles à l'arrêt d'exposition au stimulus. En ce qui concerne la dépression cela présume l'existence d'une vulnérabilité préexistante. (Alexopoulos G « Depression in the elderly » 2005).

3.4 Clinique de la dépression à l'âge avancé

3.4.1 Sémiologie de la dépression chez le sujet âgé

La littérature s'accorde pour dire de manière consensuelle que la dépression est identique à tous les âges de la vie, « **Depression is depression at any age** » (Gallarda T, « Dépression et personnes âgées », 2008). Néanmoins le profil clinique de la dépression gériatrique reste particulier.

Les critères du DSM IV ne permettent pas d'identifier tous les tableaux cliniques de la dépression du sujet âgé. La personne âgée déprimée présente souvent une vulnérabilité dépressive importante. Tel est le cas des anomalies structurales cérébrales liées à l'âge ou à la pathologie vasculaire, dont les comorbidités somatiques et les traitements médicamenteux font partie (Alexopoulos G « The inflammation hypothesis in geriatric depression » 2011). Le contexte psychosocial dans lequel la personne âgée vit est souvent favorable au développement d'affects dépressifs. L'isolement social et familial, les conditions économiques défavorables et les difficultés d'accès aux soins sont des facteurs de risque de dépression (Alexopoulos G « Late-life depression : a model for medical classification » 2005). Lorsque la personne présente un premier épisode à l'âge tardif il existe souvent peu voire pas d'antécédents personnels ou familiaux de dépression.

On note plusieurs sous-groupes de symptômes :

1. Les symptômes thymiques,
2. L'atteinte de la pensée et de la cognition,
3. Les troubles du comportement,
4. Les changements somatiques.

L'humeur triste et le ralentissement psychomoteur sont les « maîtres symptômes » de la dépression à tout âge.

Mais on note surtout une plus forte prévalence d'états dépressifs à symptomatologie atténuée spécifique à l'âge avancé (Gallarda T « Dépression et personnes âgées » 2008). Pour les sujets âgés l'installation de l'épisode dépressif est plus longue.

De nombreuses études témoignent d'une phase préclinique au cours de laquelle on note des affects dépressifs mais qui ne constituent pas un épisode dépressif majeur (EDM). Il est important de prendre en charge ces affects dépressifs ou équivalents dépressifs pour éviter à moyen ou à long terme l'évolution vers un EDM et ses complications. Berger et al parlent dans leur étude de 1998 faite sur des sujets de 75 ans et plus « Preclinical symptoms of major depression in very old age » d'une phase préclinique pouvant aller jusqu'à 3 ans (la durée de l'étude).

Le sujet âgé exprime peu sa souffrance (1), il existe souvent un déni important des troubles. Chez la personne âgée la thymie triste peut être absente et rendre le diagnostic plus difficile. L'humeur peut aussi être irritable plutôt que triste (Alexopoulos G « The inflammation hypothesis in geriatric depression » 2011). Les EDM chez le sujet âgé sont plus souvent à caractère mélancolique ou psychotique. La dépression prend alors une allure délirante avec des mécanismes interprétatifs et intuitifs voire hallucinatoires. Le syndrome de Cotard est une forme particulière de dépression à caractère psychotique qui associe des idées délirantes de négation d'organes, de nihilisme et d'immortalité.

Le ralentissement psychomoteur (2) est constant au cours des dépressions du sujet âgé même pour les formes atténuées (Bonin-Guillaume S « Psychomotor retardation associated to depression differs from that of normal aging » 2008).

On note l'importance des symptômes somatiques (4) et cognitifs (2) par rapport aux affects dépressifs. Il existe souvent au premier plan un syndrome somatique (3) avec une perte de poids, d'appétit, une clinophilie, une insomnie et une baisse de la libido.

La dépression chez la personne âgée peut être masquée ou difficile à reconnaître. Les affects dépressifs, la souffrance morale sont au second plan notamment pour les formes masquées.

L'étude Euro-DEP, qui a été menée dans 14 pays européens, conduit à un regroupement des symptômes de la dépression de l'âge avancé en deux facteurs principaux : un facteur « **souffrance affective** » et un facteur « **motivation** ». Le premier comprend l'humeur dépressive et les idées de suicide. Le second comprend l'anhédonie, l'apathie, la perte de l'élan vital et la capacité à éprouver du plaisir (Gallarda T « Dépression et personnes âgées » 2008).

On note également un sentiment d'autodépréciation et de perte d'estime de soi. Les plaintes somatiques comme les douleurs, la constipation et la frilosité sont aussi souvent rencontrées. Les changements somatiques périphériques (4) sont dus à l'activation inappropriée du système végétatif et à la sécrétion importante de cortisol liée au stress. On note donc une augmentation de la graisse abdominale, une baisse de la densité osseuse, une élévation de la tension artérielle et un déséquilibre du diabète (Alexopoulos G « Late-life depression : a model for medical classification » 2005).

On distingue différents « syndromes dépressifs » d'intensité différente :

- **Episode dépressif majeur (annexe 1) :** Quand les affects dépressifs sont au premier plan et d'intensité suffisante on parle d'épisode dépressif majeur. L'état dépressif majeur du sujet âgé est similaire à celui de l'adulte jeune. Parmi les 9 symptômes cardinaux il doit obligatoirement y avoir présence de cinq des symptômes minimum avec l'humeur triste ou l'anhédonie.

- **Episode dépressif organique :** On note un lien de causalité directe avec l'affection somatique, et seulement si la dépression n'est pas réactionnelle à cette pathologie somatique.

- **Dysthymie :** Les sujets dysthymiques ont une humeur dépressive chronique depuis au minimum 2 ans, avec au minimum 3 symptômes dépressifs de l'EDM. La dysthymie est souvent associée à des comorbidités somatiques.
- **Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive :** La détresse et la perturbation émotionnelle suivent une période d'adaptation à un changement existentiel ou un événement de vie stressant et évoluent pendant une période inférieure à 6 mois.
- **Dépression mineure :** La dépression mineure est un facteur de risque d'EDM. Le trouble dépressif majeur nécessite au moins deux semaines de symptômes dépressifs (moins de 5 sur les 9 de la liste du DSM IV).
- **Dépression subsyndromique :** La dépression subsyndromique présente un nombre insuffisant de symptômes d'EDM. Elle est synonyme de dépression mineure.

3.4.2 Quelques formes particulières

-La *forme algique*. Chez les personnes âgées il existe de multiples étiologies somatiques à leurs algies exprimées.

-La *forme « pseudodéméntielle »* est évoquée plus loin.

-Le *syndrome de désinvestissement* qu'on observe au-delà de 85 ans et avec les signes cliniques suivants, à savoir le refus alimentaire, l'isolement, le refus d'aide médicale ou la subissant passivement. Ces personnes alertent souvent leur entourage. Le mécanisme peut être dépressif et l'état de ces personnes nécessite la mise en place d'un traitement antidépresseur et d'une prise en charge globale de la dépression.

Les autres causes de ce syndrome sont des causes neurodégénératives cérébrales, et des affections médicales en particulier cancéreuses.

-Le *trouble des conduites et les troubles du comportement* peuvent être des équivalents dépressifs, surtout s'il s'agit d'agitation, d'agressivité et d'incontinence sphinctérienne sans substrat organique.

-Les *symptômes anxieux* peuvent aussi être des équivalents dépressifs et mènent souvent à la prescription délétère d'anxiolytiques au long cours.

3.4.3 Les dépressions masquées

La dépression peut se présenter de manière masquée c'est-à-dire au premier plan on note des symptômes non caractéristiques. On les appelle d'ailleurs « dépressions masquées ». Elles sont très fréquentes chez le sujet âgé.

Différentes formes cliniques de dépressions masquées :

-La forme « *somatique* » : La plainte somatique peut être le symptôme initial de la maladie. On note surtout des symptômes gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, un vécu de mauvais état général et des douleurs ostéo-articulaires et musculaires.

-La forme « *hypocondriaque* » : La personne est convaincue du mauvais fonctionnement d'un ou plusieurs organes de son corps. La personne demande de nombreux examens et traitements, se montre inquiète, exigeante et elle est centrée sur elle.

-La forme « *délirante* » : La personne présente le plus souvent des idées de préjudice et de persécution. Le mécanisme est interprétatif et imaginatif et dès fois hallucinatoire. On note l'absence d'antécédents psychotiques et de syndrome dissociatif.

-La forme « *hostile* » : La personne se montre agressive, irritable, hostile à son entourage. On risque de conclure à un trouble caractériel alors que le sujet a mis en place un mécanisme de protection vis-à-vis de l'autoagressivité et l'autodépréciation.

-**La forme « anxieuse »** : La personne présente une grande inquiétude permanente souvent face à des faits anodins. On note une grande appréhension et l'impossibilité de se détendre.

-**La forme « cognitive »** : La dépression « pseudo démentielle » comprend de vraies altérations intellectuelles et elle est difficile à distinguer de la démence.

-**Le syndrome dépressif et dysexécutif** anciennement appelée forme « conative » : Il représente une situation qui est centrée sur la démotivation. Le désengagement relationnel et affectif, le renoncement et la régression puis la dépendance font partie de ce tableau clinique. Cette forme clinique est fréquente en institution.

Dans toutes ces formes de « dépression masquée » il est important d'identifier le noyau dépressif et la souffrance morale qui ne sont pas apparents immédiatement.

3.5 Evolution et complications de la dépression à l'âge avancé

Deux aspects de l'évolution de la dépression à l'âge avancé sont à prendre en compte. L'évolution de l'état dépressif vers la rechute et la récurrence et l'évolution de la pathologie vasculaire et des troubles cognitifs vers une démence.

3.5.1 Dépression et troubles cognitifs

Dépression et démence sont souvent associées chez le sujet âgé déprimé. On parlait autrefois de « pseudo démence » qui associait l'épisode dépressif et des altérations cognitives bien spécifiques et réversibles. La chronologie d'installation de la dépression puis des troubles cognitifs est importante pour le pronostic à long terme.

L'intensité de la plainte mnésique, les angoisses associées à celle-ci et la sévérité du handicap qu'elle cause influencent également le pronostic. La majorité des auteurs conclue que les troubles cognitifs, même s'ils sont entièrement réversibles après rémissions de l'EDM, évoluent après une période plus ou moins longue vers une démence.

Le délai d'évolution vers une pathologie démentielle dépend des facteurs pronostics, du type de démence (Alzheimer, vasculaire, fronto temporale) et des troubles de la personnalité préexistants (Gallarda T. « Dépression et personnes âgées » 2008). Alexopoulos parle de risque de démence chez les sujets déprimés avec une maladie vasculaire déclarée. Ce risque serait surtout présent pour les hommes âgés. Le lien serait indirect et non séquentiel (Alexopoulos GS «Vascular disease, depression, and dementia » 2003 et Schweitzer et al, 2002). Vingt à cinquante pourcent des sujets âgés atteints de dépression ont des troubles cognitifs par rapport aux sujets témoins du même âge. Ce risque est plus élevé pour les dépressions à début tardif (Dillon C. et al « Late-versus early-onset geriatric depression in a memory research center » 2009).

Le plus fréquemment les déprimés âgés présentent une atteinte des fonctions exécutives, un ralentissement psychomoteur, un déficit de l'attention ou/et une atteinte de la mémoire épisodique (Lockwood KA. « Executive dysfunction in geriatric depression » 2002). Le syndrome dépressif associé à l'atteinte des fonctions exécutives donne le concept de «Syndrome dépressif dysexécutif» qui confère une vulnérabilité à la rémission partielle, la rechute, la récurrence, la chronicité et à l'incapacité dans la vie quotidienne (Alexopoulos G. « The inflammation hypothesis in geriatric depression » 2011; Alexopoulos G. « Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression » 2000; Alexopoulos G. « Executive dysfunction and the course of geriatric depression » 2005; Kiosses DN. « symptoms of striatofrontal dysfunction contribute to disability in geriatric depression » 2000).

Thomas et al parlent dans leur étude de 2008, intitulée « Depression and frontal dysfunction: risks for the elderly? », de l'influence négative des affects dépressifs et du syndrome dysexécutif sur le risque de chute, de dénutrition et de perte d'autonomie chez la personne âgée hospitalisée dans un service de court séjour psychiatrique (Thomas P, Hazif-Thomas C « Depression and frontal dysfunction: risks for the elderly? » 2008).

Le traitement de la dépression associée au syndrome dysexécutif est donc indispensable pour améliorer l'autonomie du malade et réduire les risques de chutes et de malnutrition. Dans un certain nombre de cas l'atteinte des fonctions exécutives persiste même lorsque l'EDM est en rémission complète (Murphy CF. « White-matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression » 2006).

Selon Robert Ph. et Michel E. (centre Mémoire de ressources et de recherche du CHU de Nice « Les troubles des fonctions exécutives dans les pathologies psychiatriques » 2008) il faudrait distinguer chez le sujet déprimé le type des fonctions exécutives qui est atteint. Cela peut être l'inhibition, la flexibilité mentale, la planification ou la résolution de problèmes.

Cela nous permet de classer les épisodes dépressifs avec atteintes cognitives en trois profils neuropsychologiques (Cassens et al. 1990 « The neuropsychology of depressions ») :

- La dépression avec déficit cognitif minime est principalement liée au déficit d'attention. Ceci correspond au profil neuropsychologique qui a le meilleur pronostic.
- La dépression avec l'atteinte des capacités visuospatiales et mnésiques.
- La dépression avec des troubles neuropsychologiques sévères et similaires à ceux observés dans les démences cortico-souscorticales. Cette dépression est à haut risque d'évoluer vers une démence.

La dépression du sujet âgé peut aussi être le prodrome d'une démence (Dillon C. et al « Late- versus early-onset geriatric depression in a memory research center » 2009). La mauvaise adaptation, au déclin cognitif et surtout à l'atteinte des fonctions exécutives, peut faire apparaître des affects dépressifs de manière réactionnelle au stade précoce de la démence (Dillon C. et al « Late- versus early-onset geriatric depression in a memory research center » 2009).

Toute pathologie cérébrale impliquant des lésions des circuits striato-frontaux comme par exemples les autres démences cortico-souscorticales, la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson peuvent présenter des affects dépressifs.

Néanmoins, il est difficile de déterminer si la dépression est consécutive à l'incapacité causée par l'atteinte dysexécutive, voire par un handicap plus important intrinsèque à la maladie, ou si toutes les deux (dépression et atteinte dysexécutive) ont le même mécanisme physiopathologique (Alexopoulos G. « Late-life depression : a model for medical classification » 2005).

A l'inverse souffrir d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs à l'âge adulte jeune est un facteur de risque de démence à l'âge tardif (Butters MA. et al « Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia » 2008). De nombreuses études montrent que la dépression à l'âge avancé double le risque d'apparition de démence et en particulier pour la démence d'Alzheimer. D'après Ownby et al l'intervalle de temps entre la dépression et l'apparition des premiers signes de démence est déterminant.

- Si l'EDM se manifeste peu de temps avant le début de la démence, celle-ci est plus volontiers prodrome que facteur de risque.
- Si l'EDM se manifeste à distance des premiers signes de démence, celle-ci est plus volontiers facteur de risque (Jorm et al « History of depression as a risk factor for dementia: an updated review » 2001, Ownby et al « Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis » 2006).

Les symptômes dépressifs qui ont une incidence sur l'évolution démentielle sont le ralentissement psychomoteur, la démotivation, et la distractibilité. Selon Jorm et al les symptômes thymiques ont une moindre incidence sur l'évolution vers une démence d'Alzheimer (Jorm A.F. et al « History of depression as a risk factor for dementia : an updated review » 2001). La dépression diminue la réserve cognitive.

La **leucoaraïose** et l'**atrophie hippocampique** suite à la **cascade de glucocorticoïdes** sont les deux mécanismes physiopathologiques avancés (Jorm A.F. et al « History of depression as a risk factor for dementia : an updated review » 2001).

D'autres études sur un échantillon de population plus large montrent l'absence de lien de continuité entre dépression, troubles cognitifs mineurs et démence. Mais une association indépendante des deux pathologies est possible (Ganguli et al « Depressive symptoms and cognitive decline in late life : a prospective epidemiological study » 2006).

Selon Benoit et al (Benoit M. « Recurrent depression in the elderly : what cognitive prognosis » 2010) les facteurs de risque de détérioration cognitive agissent sur l'expression de la démence par un « effet seuil ». Ces mêmes facteurs augmentent le risque de rémission partielle, de rechute et de récurrence dépressive. Ces derniers à leur tour augmentent le risque d'évolution vers une pathologie démentielle et entretiennent certains des facteurs de risque de détérioration cognitive. Ce cercle vicieux crée finalement des conditions favorables à l'expression d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence en diminuant la réserve cognitive.

Il ne faut pas oublier les prédispositions individuelles et les adaptations environnementales qui influencent aussi l'évolution vers une pathologie démentielle. Les mécanismes physiopathologiques de la récurrence que Benoit et al énoncent dans leur article « Récurrence dépressive chez la personne âgée : quel pronostic cognitif ? » sont surtout les modifications structurales de l'hippocampe et de l'amygdale au fil des différents épisodes dépressifs.

Ces modifications seraient dues à l'augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes et à la surexpression des récepteurs aux glucocorticoïdes dans certaines zones spécifiques du cerveau. Néanmoins, le peu de stimulations cognitives et l'isolement social qui sont souvent associés au quotidien du dépressif pourraient favoriser d'avantage l'appauvrissement cognitif (Benoit M. « Récurrence dépressive chez la personne âgée : quel pronostic cognitif ? » 2010). **(annexe 7)**

3.5.2 Rechute, récurrences et vulnérabilité à la dépression

Selon Müller et al en 1999 le suivi sur 15 ans de 380 patients ayant présenté un EDM tous les âges confondus, montre au moins une récurrence dépressive dans 80% des cas. Caetano et al en 2006 montrent qu'une personne ayant souffert d'un EDM à un moment donné fait en moyenne entre 5-9 récurrences durant son existence. Solomon et al disent que chaque EDM est un facteur de récurrence. Ce phénomène de vulnérabilité à la dépression est appelé phénomène d'embrasement ou le « kindling ».

C'est-à-dire que chaque EDM laisse une « cicatrice ». On aboutit donc au **modèle « vulnérabilité stress » selon Sheline et al (1999) :**

-Il persiste des altérations cognitives entre 2 EDM et leur sévérité d'atteinte permet de prédire la survenue de récurrences dépressives.

-L'hyperactivation de l'amygdale persiste entre 2 EDM et elle n'est pas corrigée par le contrôle des circuits striato-frontaux.

Ces modifications créent une mauvaise adaptation au stress et une vulnérabilité à la dépression.

Chez de nombreux patients déprimés, les études post mortem ou les études d'imagerie morphologique montrent une diminution du volume de l'hippocampe.

Cette diminution est surtout corrélée à la durée de la dépression et non à l'âge au moment de la maladie (Alexopoulos G. « Late-life depression : a model for medical classification » 2005, Sheline et al « Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression » 1999). Les structures impliquées dans la maladie dépressive sont l'amygdale, les régions ventrales, médianes et dorsolatérales du cortex préfrontal, le cingulum antérieur et les noyaux de la base.

On note donc une involution de l'hippocampe, des zones du cortex préfrontal et une hypertrophie de l'amygdale (Jollant F. « Severe depression : functional neuroanatomy » 2009). Les patients présentant un premier épisode dépressif ont une amygdale hypertrophiée par rapport aux sujets présentant des épisodes dépressifs récurrents et par rapport aux sujets sains.

Au cours des récurrences dépressives on note une diminution du volume de l'amygdale. On note l'augmentation du métabolisme de l'amygdale au cours de la dépression surtout en présence d'affects tristes.

L'hypothèse formulée est celle que les aires préfrontales n'exercent plus une inhibition suffisante au niveau de l'amygdale, provoquant ainsi son activation inappropriée. Cette activation inappropriée de l'amygdale et l'atteinte des fonctions exécutives présentent une vulnérabilité importante à la dépression et à la récurrence (Alexopoulos G. « Late-life depression : a model for medical classification » 2005).

L'hypothèse énoncée par Czéh et al «What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated » en 2007 est l'exposition de l'hippocampe et des circuits préfrontaux à des stress chroniques. La vulnérabilité hippocampique à la dépression serait pour 40% congénitale et dépendrait du volume de celle-ci avant le premier épisode dépressif (Alexopoulos G. « Late-life depression : a model for medical classification » 2005).

Cette exposition au stress diminue la libération des facteurs neurotrophiques et la neurogenèse. L'atrophie hippocampique qui en résulte ne s'explique pas seulement par une diminution de la neurogenèse.

La toxicité du glutamate provoque perte gliale et atrophie neuronale. Toujours selon Czéh et al lors d'une exposition brève d'un neurone au glutamate celui-ci développe des épines dendritiques. Dès lors que l'exposition se prolonge ou s'intensifie on observe un phénomène de neurotoxicité.

Le glutamate est libéré de façon massive lors d'un stress. On peut facilement imaginer les effets d'un stress prolongé sur l'hippocampe au long cours. Ainsi l'étude ACTUEL (Corruble E. « Recurrent depression and life events : ACTUEL survey » 2006) confirme que les altérations mnésiques des patients en rémission sont solidement corrélées aux antécédents dépressifs c'est-à-dire nombre d'épisodes dépressifs et durée totale passée en dépression.

Ces altérations cognitives sont des symptômes résiduels de la dépression et peuvent conférer une vulnérabilité future pour un nouvel épisode dépressif (Gorwood P et al « Recurrent depression : episodes neurotoxicity and recurrences prevention » 2010).

L'atrophie hippocampique à long terme confère également une vulnérabilité à la démence d'Alzheimer. Néanmoins les effets du stress agissent également au niveau de la maladie cérébrovasculaire et causent des petites lésions ischémiques supplémentaires. Ces lésions ischémiques augmentent à leur tour le risque d'une atteinte des fonctions exécutives. L'atteinte hippocampique et l'atteinte des fonctions exécutives agissent toutes les deux sur la réserve cognitive et augmentent le risque d'expression d'une démence surtout en présence de facteurs individuelles et environnementaux (Butters MA. et al « Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia » 2008), (**annexe 7**).

3.5.3 Suicide chez la personne âgée

Le taux de mortalité par suicide en France, c'est-à-dire le nombre annuel de décès par 100 000 individus de la même tranche d'âge, est élevé pour les personnes âgées au-delà de 75 ans. Les sujets âgés se suicident deux fois plus par rapport à la population jeune. Les tentatives de suicide sont moins nombreuses, mais elles augmentent considérablement en létalité.

Les idées suicidaires prédisent avec 80% de sensibilité chez la personne âgée le suicide accompli par rapport à seulement 53% chez le sujet adulte jeune.

La dépression est le facteur de risque majeur de suicide chez le sujet âgé. Les facteurs favorisants sont le sexe masculin, les comorbidités somatiques, l'incapacité, et l'absence d'entourage social et familial.

La plupart des personnes âgées suicidées étaient atteintes d'un épisode dépressif mineur ou modérément sévère, avec pas ou peu d'antécédents personnels de dépression, sans dépendances aux médicaments ni de trouble de la personnalité.

Les déterminants du potentiel suicidaire sont surtout les antécédents suicidaires et les idées suicidaires.

Chez la personne âgée il existe une forte corrélation entre qualité de l'entourage et idées suicidaires. Cela implique qu'en présence d'un entourage de faible qualité, et d'antécédents suicidaires on note un potentiel suicidaire élevé, même en cas de dépression mineure (Alexopoulos et al «Clinical Determinants of Suicidal Ideation and Behavior in Geriatric Depression » 1999).

3.5.4 Dépression et pathologie vasculaire

En dehors de l'effet dépressogène de certaines affections somatiques et de certains médicaments, certaines maladies vasculaires se révèlent par une forme de dépression caractéristique. Cette forme de dépression secondaire est la dépression « vasculaire ».

Elle se manifeste dans un contexte de pathologie cérébrale vasculaire. On note l'atteinte des systèmes préfrontaux par des plages de lésions microscopiques ou des lésions macroscopiques.

Au-delà d'un certain seuil ces lésions aboutissent à une hypo frontalité (Giannakopoulos P. « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

4. Dépression « vasculaire »

4.1 Généralités

Thomas Willis (1621-1675) a décrit dans son livre « *De Anima Brutorum* » toute une série de cas de démence apparaissant suite à « l'apoplexie ». En 1845 *Griesinger* postulait que la sénilité pouvait être attribuée à l'athérosclérose.

Gaupp et Kraepelin ont évoqué la possibilité de la survenue d'une dépression en présence de lésions vasculaires. Ils décrivent « *Arterioklerotische depressive Erkrankungen* » et publient dans leur traité la « dépression artériosclérotique » en 1905 (Santos et al 2009).

Otto Binswanger et Alois Alzheimer furent les premiers à identifier la démence d'origine vasculaire comme identité spécifique.

Parallèlement on se questionnait sur l'influence des lésions vasculaires sur l'humeur. *Kraepelin* fût le premier à suggérer l'existence d'une entité clinique dépressive spécifique à la personne âgée. Il la différenciait de la dépression qui s'intègre dans le cadre d'un trouble bipolaire (Camus V. « *Geriatric depression and vascular disease : what are the links ?* » 2004). Le rôle des lésions vasculaires dans l'apparition d'une dépression a été mis en évidence à partir de la dépression post AVC.

Krishnan et McDonald en 1995 proposent la dépression artériosclérotique et définissent les états dépressifs survenant chez les patients ayant fait un AVC ou ayant des lésions ischémiques révélées en imagerie cérébrale.

Alexopoulos et al proposent en 1997 le concept plus large de dépression « vasculaire ». La dépression à l'âge avancé est associée aux lésions cérébrovasculaires et aux facteurs de risque cardio-vasculaires. (Alexopoulos G. « *The vascular depression hypothesis : ten years later* » 2006).

Steffens et Krishnan, limitent en 1997 le modèle aux patients souffrant de dépression et avec une histoire d'AVC avérée ou des hyperintensités précises à l'imagerie cérébrale. Plus récemment en 2007 le concept de la dépression « vasculaire » devient plus précisément la « dépression ischémique souscorticale » (**annexe 9**) et associe dépression et lésions confluentes ou diffuses à l'IRM suivant les critères de Fazekas (**Annexe 10**), Santos et al « The impact of vascular burden on late-life depression » 2009).

Ces hypothèses sont appuyées par un nombre élevé de patients hypertendus, diabétiques, et atteints d'athérosclérose coronaire qui souffrent de dépression. On note aussi une forte incidence d'un épisode dépressif dans les suites d'un accident vasculaire cérébral (Camus V. « Geriatric depression and vascular disease : what are the links ? 2004).

4.2 Dépression post AVC

La prévalence des symptômes dépressifs à 3-6 mois après un AVC est de 29-36%. Cette prévalence diminue ensuite entre 12 à 24 mois et passe à environ 20%. La dépression post AVC détermine l'évolution de la récupération du déficit neurologique et de la réhabilitation. Elle aggrave le déficit cognitif et augmente le risque de suicide. La dépression post AVC augmente aussi la mortalité dans les 10 ans suivant celui-ci. Les facteurs de risque sont le sexe féminin, les antécédents de dépression post AVC, les facteurs de risque vasculaires ou de dépression, l'incapacité physique ou le déficit cognitif important et la présence d'un AVC sévère. Cliniquement la dépression post AVC est similaire à celle à l'âge avancé.

Les facteurs psychosociaux et l'hérédité jouent aussi un rôle important. Au niveau des mécanismes physiopathologiques différentes hypothèses sont émises : l'interruption des voies neuronales par les microlésions ischémiques, les effets négatifs produits par les cytokines proinflammatoires libérées lors de l'ischémie cérébrale ou bien simplement la réponse psychologique à l'incapacité causée par l'AVC (Santos et al « The impact of vascular burden on late-life depression » 2009).

Burvill et al en 1997 avaient pourtant montré dans leur étude que la dépression post AVC n'était pas plus spécifique que n'importe quelle dépression réactionnelle à une incapacité physique due à des comorbidités somatiques (Burvill et al « Risk factors for post-stroke depression » 1997).

Stewart et al en 2001 dans leur étude portant sur des sujets caribéens âgés avec l'objectif d'examiner le lien entre AVC et dépression montrent, un lien significatif entre ces derniers. Ce lien est indépendant de l'incapacité qu'entraîne le déficit neurologique ou cognitif (Stewart et al « Stroke, vascular risk factors and depression : Cross-sectional study in a UK Caribbean-born population » 2001).

4.3 Relation bidirectionnelle entre maladie vasculaire et dépression

Les sujets aux facteurs de risque vasculaires, ont un risque plus élevé de souffrir de dépression. Celle-ci est donc une conséquence des facteurs de risque cardio-vasculaires surtout si une atteinte striato-frontale est associée (Santos et al 2009). Il n'apparaît pas clairement si le facteur vasculaire est un facteur de risque de dépression indépendant.

La maladie vasculaire semble également provoquer des affects dépressifs par le biais de l'incapacité fonctionnelle qu'elle entraîne (Lyness JM « Cerebrovascular risk factors and one-year depression outcome in older primary care patients » 2000).

La dépression à l'inverse est un facteur de risque vasculaire indépendant. La dépression augmente la morbidité et la mortalité par pathologie vasculaire (Santos et al 2009). Par exemple après un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque aigue, l'apparition d'une dépression influence le risque de mortalité chez l'adulte et l'adulte âgé (Lyness et al 2000). L'EDM augmente le risque de déclarer un diabète de type II (OR=2,2), un IDM (OR=4,5) et un AVC (OR=2,7) (Santos et al 2009).

Le lien entre facteur de risque vasculaire et dépression semble évident même si les mécanismes physiopathologiques le sont moins (Ramasubbu R « Relationship between depression and cerebrovascular disease : conceptual issues » 2000).

Krishnan définit en 1997 un profil clinique et sociodémographique de patients souffrant de dépression « vasculaire ». Il mettait en lien les lésions cérébrales dont l'origine est vasculaire avec l'expression clinique d'affects dépressifs. Ces lésions étaient définies comme des « infarctus silencieux » multiples. Hachinski et al en 1974 parlait déjà de « microinfarctus stratégiques ». Ils soulignaient l'importance de leur localisation beaucoup plus que leur taille (Santos et al « The impact of vascular burden on late-life depression » 2009).

Agir sur la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires ne permet pas exclusivement d'éviter l'apparition d'une dépression du sujet âgé de profil « vasculaire » (Krishnan KRR « MRI-defined vascular depression » 1997).

4.4 Etiologies et mécanismes physiopathologiques : (annexe 4)

⇒ Hypothèse cérébro-vasculaire :

La dépression « vasculaire » est un concept de dépression à l'âge avancé associée à la maladie cérébro-vasculaire et aux facteurs de risque cardio-vasculaires. La maladie cérébro-vasculaire confère une vulnérabilité à la dépression à l'âge avancé.

Plus récemment et dans la continuité des lésions découvertes à l'IRM Krishnan et al en 2004 parle de « dépression ischémique souscorticale » (Krishnan KRR « Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression » 2004). Ce terme est plus précis et détermine une localisation neuroanatomique bien particulière.

La « dépression ischémique souscorticale » est une forme de dépression du sujet âgé à début tardif. Le mécanisme est vasculaire et ischémique et atteint les structures fronto-souscorticales et les ganglions de la base.

Ces changements structuraux cérébraux confèrent une vulnérabilité aux symptômes dépressifs et à la récurrence. Les facteurs de risque vasculaires sont l'hypertension artérielle surtout si elle n'est pas prise en charge, le diabète, l'hyperlipidémie, le tabagisme et la maladie artérielle coronaire.

La dépression « vasculaire » est donc multifactorielle. Les mécanismes sont multiples et pour la plupart inconnus (Santos et al 2009). La tension artérielle est un facteur de risque de maladie cérébro-vasculaire et d'apparition de lésions de démyélinisations dans les régions cingulaires antérieures dorsales, fronto-striatales et dans les régions fronto-temporales. Ces anomalies microstructurales du cerveau sont responsables en partie du syndrome striato-frontal qui se traduit cliniquement par une atteinte des fonctions exécutives (Hoptman et al «Blood pressure and white matter integrity in geriatric depression » 2008, Rapp et al en 2005).

La dépression cause à son tour un stress qui a des effets négatifs sur le système cardiovasculaire. Ce cercle vicieux entretient dépression et maladie vasculaire. Cela explique en partie le faible taux de rémission complète pour la dépression « vasculaire ». Ensuite l'évolution naturelle à terme va vers l'épuisement de la réserve cognitive et la démence (Santos et al 2009).

⇒ Hypothèse génétique :

-L'**hyperhomocystéinémie** est neurotoxique, et attaque l'endothélium des vaisseaux cérébraux. Elle intervient dans le mécanisme du « stress oxydant et de l'apoptose ». La dysfonction endothéliale par perte de sa capacité vasodilatatrice intervient aussi dans les mécanismes du vieillissement vasculaire. La mesure de la vélocité d'onde de pouls témoigne d'une atteinte de la média par prolifération de muscle lisse (Santos et al 2009).

-On note une relation entre les lésions de démyélinisations et l'**apolipoprotéine E-4** (APOE E-4) chez les personnes âgées déprimées. La maladie cérébrovasculaire est plus fréquente chez les individus qui sont porteurs de l'allèle APOE E-4.

Il est donc légitime d'examiner le lien entre affects dépressifs, lésions de démyélinisations et APOE E-4 génotypes. R. Nebes et al concluent que les lésions de démyélinisations de la substance blanche profonde et non périventriculaire sont associées aux affects dépressifs et en particulier à l'apathie et au déficit de certaines fonctions exécutives comme la prise de décision et la concentration.

Cette association est particulièrement vraie pour les porteurs de l'allèle APOE E-4 (Nebes et al «Relationship of deep white matter hyperintensities and apolipoprotein E genotype to depressive symptoms in older adults without clinical depression » 2001).

-Certaines mutations peuvent être à l'origine d'une maladie dont la présentation initiale peut être une dépression vasculaire. C'est le cas pour la **mutation Notch 3 sur le chromosome 19** dans le syndrome CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*). Le CADASIL est une maladie génétique qui touche les petits vaisseaux sanguins au niveau du cerveau. Elle entraîne une mauvaise irrigation sanguine dans certaines zones du cerveau, qui provoque des symptômes très variables d'un individu à l'autre.

⇒ Hypothèse inflammatoire : **(annexe 5)**

L'hypothèse inflammatoire pourrait être un de ces mécanismes de la dépression «vasculaire». Le vieillissement et certaines pathologies somatiques auraient comme mécanisme une dysrégulation d'origine inflammatoire du système nerveux central. Le vieillissement augmente la réponse immunitaire périphérique. Le système immunitaire périphérique communique avec le système immunitaire central et y provoque des changements.

Ces changements sont responsables des symptômes comportementaux, émotionnels et cognitifs. Au niveau endothélial, on note l'augmentation des marqueurs inflammatoires témoignant d'une souffrance par ischémie. Les molécules adhésives intercellulaires-1 et adhésives vasculaires-1 sont présentes en plus grande quantité chez les sujets déprimés âgés par rapports aux témoins sains du même âge (Lebert et al «Dépression vasculaire, limites du concept » 2004).

On évoque l'hypothèse que certains antidépresseurs baisseraient les marqueurs de l'inflammation. A l'inverse certains anti-inflammatoires auraient des propriétés anti-dépressives (Alexopoulos G, « The inflammation hypothesis in geriatric depression » 2011).

4.5 Imagerie cérébrale et dépression vasculaire

Krishnan et al (Krishnan, Hays & Blazer, 1997) définissent la dépression « vasculaire » à l'IRM. Les hypersignaux de la substance blanche sont classés, selon l'Echelle de « Fazekas », en grades selon leur intensité, localisation et taille. On constate des lacunes, des démyélinisations, des microinfarctus corticaux, des macrolésions, et de la gliose diffuse ou focale.

a. Les lacunes :

Les lacunes, ou la lipohyalinose, sont fréquentes dans le cerveau de personnes âgées et leur expression clinique reste discutée. Elles sont des infarctus complets des artérioles de plus de 200 μ , qui résultent de l'ischémie définitive et aboutissent à la « nécrose » et qui mesurent en moyenne entre 1 et 15mm de diamètre.

Les études en neuroimagerie montrent des résultats contradictoires. Elles peuvent être de localisation souscorticale et donner des déficits cognitifs ou être « silencieuses » au plan clinique. Les lacunes augmentent avec l'âge et les comorbidités vasculaires (Santos et al 2009).

Certaines études révèlent que la localisation des lésions est plus importante que leur l'intensité (Taylor WD « White matter hyperintensity progression and late-life depression outcome » 2003). On note un effet modeste des lacunes sur l'expression des fonctions exécutives. Elles apparaissent en hypersignal, en séquence T2 et FLAIR, à l'IRM quand elles sont récentes, et en hyposignal avec un aspect en cocarde, en séquence FLAIR, si elles sont anciennes.

b. Les lésions de démyélinisations:

Les lésions de la substance blanche sont des lésions de démyélinisation périventriculaires ou de la substance blanche profonde.

Elles correspondent à une atteinte des artérioles entre 50-200 μ par de l'artériosclérose hyaline également appelée « leucoaraïose » (Hachinski et al, 1987).

Les lésions de la substance blanche profonde et de la substance grise souscorticale sont le plus souvent associées à des affects dépressifs et un syndrome dysexécutif. Certaines sources (Fossati et al) précisent et localisent les lésions les plus importantes au niveau du cortex médial orbito-préfrontal.

Celui-ci intervient dans l'expérience émotionnelle et le contrôle de la réponse émotionnelle. Le cortex médio-préfrontal (CMPF), situé à la face interne du cortex préfrontal, est activé quelles que soient les émotions étudiées, peur, tristesse, joie ou colère. Le CMPF interviendrait de manière non spécifique dans l'évaluation des stimuli émotionnels requérant un certain effort cognitif.

La composante effectuée par l'amygdale s'effectue de manière automatique. Le CMPF joue un rôle important dans l'expérience émotionnelle et la composante subjective des émotions. Le CMPF apparaît donc comme une cible potentielle des dysrégulations émotionnelles observées dans la dépression « vasculaire » (Fossati P. «Personnalisation des émotions et cortex médial préfrontal» 2005). Les lésions périventriculaires impliquent plus souvent des déficits cognitifs. Néanmoins les deux localisations sont souvent associées. L'hémisphère gauche est le plus souvent touché.

Au cours de l'étude de Krishnan et al en 2004, 139 sujets déprimés âgés sont comparés pour leurs données démographiques, psychiatriques, médicales et au plan des antécédents somatiques vasculaires. Ils sont séparés en deux groupes en fonction de la présence ou non de lésions vasculaires localisées au niveau striato-frontal à l'imagerie cérébrale. Un peu plus de la moitié soit 59% présente des lésions en hypersignal à l'IRM en séquence T2 dans les régions striato-frontales.

c. Les microinfarctus :

Les microinfarctus ne sont pas visibles à l'aide des techniques de neuroimagerie actuelles. Leur présence ne peut être décelée qu'à l'examen post-mortem.

Ils permettent d'expliquer jusqu'à 36% de la variabilité clinique et représentent le meilleur corrélat ischémique de l'état cognitif y compris dans les études multivariées incluant lacunes et démyélinisations (Giannokopoulos et al 2010).

d. Les infarctus macroscopiques :

Une lésion est macroscopique quand le volume de tissu lésé est supérieur à 100ml. Les volumes inférieurs à 10 ml ne semblent pas avoir d'effet sur la cognition.

e. La gliose diffuse souscorticale et la gliose focale :

Ces lésions sont fréquentes au cours du vieillissement. Elles reflètent probablement une ischémie cérébrale chronique. Plusieurs études n'ont pas montré d'impact entre la sévérité et la localisation de ces lésions, et un type particulier de déficit cognitif.

f. Autres anomalies cérébrales :

Au plan de l'imagerie fonctionnelle, on note chez les personnes déprimées un hypométabolisme des régions fronto-striatales et un hypermétabolisme des structures limbiques. L'amélioration de l'état dépressif associe souvent une rééquilibration de ces changements métaboliques. Il est licite de concevoir que la présence de lésions ischémiques provoque l'interruption définitive et irréversible des voies intervenant dans la régulation de l'humeur et des fonctions exécutives.

La présence de lésions ischémiques à certains endroits stratégiques confère donc une vulnérabilité à déprimer et empêche la rémission complète sous traitement antidépresseur. Ces hypothèses sont fortement controversées. Dans certains cas, on note une rémission sous traitement malgré la présence de nombreux hypersignaux.

4.6 Présentation clinique : (annexe 2)

Classiquement les personnes qui présentent une dépression ischémique sous corticale sont plus âgées et présentent un âge de début plus tardif au moment de l'entrée dans la maladie par rapport aux jeunes adultes déprimés (Alexopoulos G « Clinically defined vascular depression » 1997).

Il semble très difficile de déterminer l'âge de début de la dépression. Considère-t-on que le début se situe au moment du premier symptôme ou au moment de la constitution du syndrome complet ?

Les patients atteints de dépression « vasculaire » ont classiquement moins d'antécédents familiaux de dépression ou de suicide. La présence d'antécédents personnels psychiatriques chez le sujet présentant une dépression à l'âge avancé n'exclut pas l'étiologie ischémique vasculaire. On note également la présence de patients dont l'origine de la dépression est mixte, c'est-à-dire à début précoce mais avec des lésions vasculaires ischémiques. Tout comme une même personne peut faire plusieurs dépressions à différentes étiologies au cours de sa vie (Alexopoulos G « Clinically-defined vascular depression » 1997).

Un diagnostic de dépression « vasculaire » est retenu devant un premier épisode dépressif après 60 ans, associée à la présence de facteurs de risque vasculaires ou d'accidents vasculaires cérébraux transitoires (Lebert et al « Dépression vasculaire, limites du concept » 2004).

4.6.1 L'atteinte des fonctions exécutives

L'essentiel a été décrit dans le chapitre **hypothèses étiologiques** de la dépression à l'âge avancé. Néanmoins cliniquement on note souvent l'association d'une atteinte des fonctions exécutives à la dépression « vasculaire ». Le « syndrome dépressif dysexécutif » résulte d'une accumulation de différentes étiologies. Elles agissent en synergie.

L'atteinte des fonctions exécutives serait un facteur prédictif d'une évolution défavorable et d'une réponse thérapeutique insatisfaisante. Le syndrome dysexécutif expose la personne âgée à une incapacité dans la vie quotidienne, aboutissant à une baisse de qualité de vie si elle n'est pas compensée.

4.6.2 Affects dépressifs

Par rapport à la dépression du sujet jeune on note moins de symptômes thymiques comme la tristesse et les ruminations anxieuses. On note plus souvent un émoussement affectif qu'une réelle tristesse de l'humeur. Cette indifférence affective est alors plus volontiers en lien avec le syndrome apathique. Les symptômes dépressifs peuvent apparaître d'une façon isolée sans pour autant constituer un EDM. Ceci est caractéristique des dépressions « vasculaires ». Le ralentissement psychomoteur, le faible « insight » et l'anosognosie sont spécifiques de la dépression « vasculaire ». L'humeur dépressive et le ralentissement psychomoteur sont les signes cliniques fondamentaux de la dépression à travers tous les âges. Le ralentissement psychomoteur est un signe de gravité de dépression autant chez le sujet âgé que chez le sujet adulte jeune. Il est constant dans tous les tableaux cliniques de dépression chez le vieillard. On le retrouve même dans la dépression atypique et même en absence de tristesse.

Le ralentissement psychomoteur est vécu comme une inhibition, une perte d'intérêt ou une fatigue qui ne cède pas au repos. Il signe bien souvent l'évolution défavorable de la dépression avec un risque de passage à la chronicité. Il est souvent associé au syndrome dysexécutif.

S. Bonin Guillaume dans son article « Psychomotor retardation associated to depression differs from that of normal aging » parle de la difficulté de distinguer le ralentissement psychomoteur lié au vieillissement de celui que l'on retrouve lors d'une dépression.

Dans son étude elle démontre qu'il n'existe aucun lien de continuité entre le ralentissement psychomoteur du vieillissement et celui de la dépression chez le sujet âgé. Le ralentissement psychomoteur est évalué par rapport au temps de réaction (S. Bonin Guillaume « Psychomotor retardation associated to depression differs from that of normal aging » 2008).

Ce processus complexe qui n'est pas un réflexe se compose de trois étapes :

-étape perceptivo-sensorielle,

-étape décisionnelle (traduction de la perception du stimulus et préparation de la réponse motrice),

-étape motrice.

Le sujet âgé déprimé est globalement plus lent que le sujet témoin du même âge. Il existe un ralentissement psychomoteur spécifique à la dépression et indépendant du ralentissement psychomoteur physiologique lié à l'âge. Chez le sujet âgé déprimé les étapes décisionnelles et motrices sont en moyenne plus élevées par rapport aux sujets âgés témoins. La première étape qui est l'étape perceptivo-sensorielle est donc épargnée (S. Bonin Guillaume « Psychomotor retardation associated to depression differs from that of normal aging » 2008).

4.6.3 Apathie

⇒ L'apathie selon Marin

L'apathie selon Marin (1990) est un « *syndrome clinique caractérisé par une baisse de l'activité sous-tendue par une perte de motivation que traduisent des manifestations cognitives et affectives* ».

Il est important de distinguer le syndrome apathique de la dépression. L'apathie peut se voir chez le sujet en dehors de toute pathologie.

Elle fait partie des tableaux cliniques de la maladie d'Alzheimer ou des affections organiques cérébrales. On note une diminution des comportements intentionnels en rapport avec un défaut de motivation.

Ce syndrome clinique comporte trois types de symptômes :

- la restriction des activités finalisées,
- les modifications cognitives avec un manque d'intérêt, une baisse importante de la valeur attribuée à des domaines comme la socialisation, soi-même et ses activités et enfin,
- le retentissement affectif, souvent à type d'émoussement affectif.

Il convient de séparer l'apathie syndrome ou apathie primaire de l'apathie symptôme ou apathie secondaire qui s'intègre dans un tableau clinique plus large.

Les nouveaux critères diagnostiques pour l'apathie ont été proposés dans le cadre de la réunion de consensus du 07/04/2008 organisée par l'Association Européenne de Psychiatrie, Association Française de Psychiatrie Biologique et l'European Alzheimer Disease Consortium (Robert et al, 2009), (**annexe 8**).

⇒ Apathie et dépression :

- L'apathie est un défaut primaire de motivation, qui implique bien souvent des lésions de l'hémisphère droit et présente donc une réponse émotionnelle diminuée aussi bien pour les affects positifs que pour les affects négatifs.
- La dépression est un trouble de l'humeur qui est vécu comme pénible par le sujet en comparaison de l'apathie. Elle implique préférentiellement des lésions de l'hémisphère gauche et présente une réponse émotionnelle augmentée pour les affects négatifs.

La confusion fréquente entre apathie et dépression, explique la variabilité des estimations fréquentes de dépression dans les affections cérébrales comme la maladie d'Alzheimer.

⇒ Apathie et émoussement affectif :

L'apathie est-elle la conséquence d'une perturbation émotionnelle, ou inversement comme l'a suggéré Marin, l'indifférence affective est-elle la conséquence de l'apathie ? L'émoussement des affects se traduit par une baisse de leur expression. Elle est conséquence de la diminution de la motivation selon Marin.

⇒ Apathie et motivation :

Un déficit global de la motivation peut retentir différemment sur les activités de la personne en fonction de leur degré d'investissement antérieur. Ainsi la motivation est sélective et le trouble de la motivation n'est pas homogène.

Ces constatations ont deux conséquences fondamentales :

- On ne peut mesurer l'apathie. Nous évaluons les comportements dont la motivation dépend.
- On parle d'apathie lorsque le sujet présente une diminution de ses activités par rapport à un état antérieur ou à un état de référence du même âge (Derouesné et al «Apathy: a useful but limited concept » 2004).

L'apathie est un signe clinique fondamental de la dépression « vasculaire ». Elle est relativement constante (Alexopoulos G. « Clinically defined vascular depression » 1997).

4.7 Critères diagnostiques cliniques

Il existe des critères majeurs et mineurs de dépression « vasculaire » :

Les critères majeurs doivent être présents pour porter le diagnostic et les critères mineurs peuvent le renforcer (**annexe 2**).

- Les critères majeurs sont : la présence clinique ou biologique de la maladie vasculaire et le début de l'épisode dépressif après 65 ans ou un changement du profil de celui-ci avant l'apparition du critère vasculaire.
- Les critères mineurs sont les perturbations cognitives et en particulier l'atteinte des fonctions exécutives, le ralentissement psychomoteur, l'apathie, les affects dépressifs en faible proportion, le faible « insight », l'incapacité et l'absence d'antécédents familiaux de dépression et de troubles de l'humeur (Alexopoulos G « Vascular depression hypothesis » 1997).

4.8 Evolution clinique de la dépression vasculaire

4.8.1 A court terme

La rémission après traitement des patients souffrant de dépression « vasculaire » serait moins satisfaisante que celle des patients déprimés non vasculaires. Les sujets sont classiquement chimiorésistants. Il convient de reconsidérer le délai de rémission. Il est de 6 semaines chez l'adulte jeune mais plus long chez le sujet âgé où il est estimé à 9 semaines pour une rémission de 50%.

Il est retenu que les lésions de la substance blanche profonde des régions frontales, des noyaux gris centraux et de la formation réticulée sont de mauvais pronostic. En dehors de leur localisation, leur sévérité influe aussi sur la réponse thérapeutique pharmacologique (Lebert et al «Dépression vasculaire, limites du concept » 2004).

Certaines études notent une réponse moins satisfaisante aux traitements antidépresseurs et une rémission incomplète. Surtout pour les patients les plus âgés et ceux qui ont débuté leur dépression à l'âge tardif (Krishnan KRR «Six- month outcomes for MRI-related vascular depression » 1998).

L'évolution de la dépression « vasculaire » est moins favorable avec persistance de symptômes thymiques et troubles cognitifs. On note donc une résistance au traitement antidépresseur plus fréquente que dans la dépression du sujet jeune. Chronicité et récurrence sont plus fréquentes chez la personne âgée que chez le sujet jeune.

Un EDM de survenue tardive s'accompagne plus volontiers de troubles cognitifs qui peuvent persister au-delà la rémission des affects dépressifs (Benoit M. « Récurrence dépressive chez la personne âgée : quel pronostic cognitif ? » 2010).

Coffey et al en 1989 montrent une réponse pharmacologique positive chez plus de 50% des sujets souffrant de dépression « vasculaire » et plus de 82% répondants à l'ECT. Hickie et al en 1995 montrent sur un suivi de 14 mois 24% de rémission complète et 81% d'améliorations. Seulement 19% n'ont pas montré d'amélioration ou se sont aggravés.

Krishnan et al en 2004 montrent au cours d'une étude qu'il n'existe pas de différence entre la réponse thérapeutique médicamenteuse dans un délai de 6-12 mois (évalués sur l'échelle de MADRS) entre le groupe « déprimé vasculaire » et le groupe « déprimé non vasculaire ».

Il existe un risque suicidaire important chez les personnes âgées déprimées. Il convient de traiter également les épisodes dépressifs subsyndromiques chez le sujet âgé. Parfois la dépression aggrave les pathologies somatiques préexistantes ou est responsable de décompensations organiques.

Elle induit souvent une mauvaise compliance au traitement, non seulement les traitements antidépresseurs mais également ceux pris pour des pathologies somatiques (Giannakopoulos et Gaillard « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

4.8.2 A long terme

On note un risque de rechute et de récurrence plus élevé et une possible évolution vers une démence le plus souvent d'Alzheimer ou vasculaire. Barnes et al montrent dans leur étude que le risque est deux fois plus important pour les sujets âgés déprimés, indemnes de tout trouble cognitif au départ, et présentant un épisode dépressif modéré ou majeur, dans un délai de 6 ans de développer des déficits cognitifs légers ou *Mild cognitive impairment (MCI)*. Ce risque est indépendant de la maladie vasculaire.

Ils préconisent donc une surveillance cognitive systématique après chaque dépression de l'âge avancé (Barnes et al « Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment : findings from the Cardiovascular Health Study » 2006). La dépression chez le sujet âgé est fortement associée à l'incapacité fonctionnelle. La baisse de la capacité fonctionnelle et l'invalidité dans la vie quotidienne constituent des complications majeures de la dépression « vasculaire ». L'incapacité fonctionnelle est inversement corrélée aux lésions de démyélinisations et donc aux diverses atteintes cognitives.

L'incapacité fonctionnelle est évaluée par deux outils :

- Le BADL (Basic Activities of Daily Living), (**annexe 11**) qui concerne la personne elle-même (Katz et al 1963). L'hygiène corporelle, l'habillement, ses déplacements et transferts à l'intérieur de sa maison sont évalués lors du BADL (Steffens et al «Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression » 2002).
- L'IADL (Instrumental Activities of Daily Living), (**annexe 11**) est un concept plus large et concerne la préparation des repas, l'utilisation du téléphone et téléalarme, la gestion des ressources, les courses et les déplacements à l'extérieur (Lawton et al 1969).

4.9 Prévention primaire, secondaire et tertiaire

La **prévention primaire** consiste à cibler la population à risque de souffrir de dépression. Il conviendra d'exploiter leurs ressources via différents outils comme la relaxation, l'exercice et la nutrition. Il est très important de prendre en charge les facteurs de risque cardio vasculaires en vue de réduire le risque vasculaire. Il faut traiter l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie.

Il faut aussi prendre en charge les déficits sensoriels, et réduire tous les risques qui pourraient limiter la qualité de vie de la personne âgée. Il convient aussi de déstigmatiser la dépression. Il est important d'informer les sujets des différentes options thérapeutiques possibles.

La **prévention secondaire** consiste à prendre en charge les affects dépressifs dès leur apparition par une prise en charge de préférence combinée par un antidépresseur et une psychothérapie.

Les psychothérapies recommandées chez la personne âgée sont la thérapie cognitivo-comportementale, la psychothérapie de soutien, les thérapies « orientées solutions » ou interpersonnelles. Elles peuvent aussi être proposées seules mais on note de meilleurs résultats lorsqu'elles sont combinées à un traitement antidépresseur. Cette prise en charge diminue la rechute à moyen terme et la récurrence à long terme, chez les personnes initialement en rémission.

La **prévention tertiaire** consiste à la prise en charge, par une équipe spécialisée, des différents symptômes de la dépression en vue de réduire les idées suicidaires et le décès par suicide.

4.10 Prise en charge de la dépression « vasculaire »

Les stratégies thérapeutiques sont proposées en fonction de la symptomatologie clinique, de la gravité de la dépression, des éléments de personnalité intriqués et des conditions de vie de la personne âgée.

L'hospitalisation est indiquée quand :

- il existe une idéation suicidaire,
- l'état général est préoccupant,
- l'entourage est hostile à l'égard de la personne âgée,
- le sujet est isolé,
- il existe une suspicion de mauvaise observance,
- la première prescription est inefficace,
- le sujet nécessite des séances d'électroconvulsivothérapie (ECT) ou de stimulation magnétique transcrânienne.

La majorité des dépressions du sujet âgé sont traitées en ambulatoire (Giannakopoulos et Gaillard « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

L'objectif du traitement est :

- d'amender les affects dépressifs,
- de prévenir une idéation suicidaire et le suicide,
- de prévenir la rechute et la récurrence,
- d'améliorer l'état cognitif et fonctionnel de la personne âgée, et
- d'améliorer sa qualité de vie (Alexopoulos, 2005).

4.10.1 L'approche psychothérapeutique interpersonnelle

L'approche psychothérapeutique interpersonnelle est toujours indiquée. Il est important de s'enquérir d'éventuels conflits et de rechercher des pertes récentes ou à venir. Il faut évoquer les croyances de la personne concernant son avenir proche (Giannakopoulos et Gaillard « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

4.10.2 La rencontre avec l'entourage

Il convient de faire le point sur la situation psychoaffective de la personne âgée et de mieux comprendre ses relations et son mode de communication avec son entourage. Cela permet aussi d'entendre la souffrance des aidants familiaux et d'apporter un soutien empathique. La qualité de l'entourage est un facteur de pronostic important (Giannakopoulos et Gaillard « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

4.10.3 L'approche médicamenteuse

Elle est nécessaire et se fonde sur quelques principes. Elle n'est pas différente de celle de l'adulte jeune (Gallarda et al 2008). En première intention, on utilise des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de noradrénaline (IRSNA) qui présentent une bonne tolérance chez les personnes âgées polymédiquées. La posologie est la même que celle utilisée chez l'adulte jeune (Giannakopoulos et Gaillard « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

Les ECT peuvent être utilisées en première intention dans certains cas de dépressions à caractère mélancolique ou en cas d'intolérance aux antidépresseurs (Gallarda et al 2008). Chez les patients aux antécédents vasculaires, il est important de traiter les facteurs de risque cardiovasculaires et de prendre en charge les différentes pathologies cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Classiquement, les traitements médicamenteux antidépresseurs sont moins efficaces sur les formes « vasculaires » et surtout en présence d'un syndrome dysexécutif (Kalayam et al « Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression » 1999).

Lorsque le patient est particulièrement dénutri et/ou présente des troubles du sommeil, on peut prescrire la *mirtazapine* comme agent noradrénergique et sérotoninergique spécifique (Giannakopoulos et Gaillard « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010). Le délai d'action est classiquement plus long de 6-12 semaines par rapport au sujet jeune.

Le **traitement d'attaque** cible ce délai d'action. Néanmoins, certains auteurs expliquent ce délai d'action prolongée par le fait que chez les personnes âgées les antidépresseurs sont souvent introduits de manière plus progressive en débutant par des plus faibles posologies (Gallarda et al « Depression and the elderly » 2009).

La recommandation classique qui préconise d'initier le traitement à une faible posologie et d'augmenter avec prudence ne s'applique donc plus aux antidépresseurs de nouvelle génération (Gallarda et al 2008). En cas d'absence de défaillances d'organes, ces molécules peuvent être prescrites d'emblée à posologies efficaces.

Le **traitement de consolidation** antidépresseur est maintenu entre 6 mois et 2 ans. Il est nécessaire de le garder à vie devant une tendance à rechuter et avec des troubles cognitifs associés et il devient alors **traitement de maintenance** (Giannakopoulos et Gaillard « Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé » 2010).

En présence de symptômes à caractère psychotique on peut introduire un antipsychotique à faible posologie si l'antidépresseur seul ne soulage pas la personne.

Il ne convient plus à ce jour de mettre en place d'antidépresseurs tricycliques chez le sujet âgé. Il est important de considérer le bénéfice et le risque en particulier pour le sujet âgé d'une grande fragilité. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différentes classes d'antidépresseurs qu'on vient de citer (Recommandations de 2006 AFFSSPS).

Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées avec l'avance en âge et la polymédication courante dans cette population sont les principaux facteurs de variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique et d'interactions médicamenteuses.

4.10.4 Les facteurs de mauvais pronostic

- Symptômes dépressifs initiaux sévères,
- Déficit cognitif associé,
- Maladie somatique concomitante et surtout si elle est mal équilibrée,
- Mauvaise observance du traitement antidépresseur ou conduit pendant une durée insuffisamment longtemps.

4.10.5 Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

Cette technique non invasive était étudiée initialement dans le traitement de la dépression résistante du sujet adulte jeune. Une étude en particulier évalue son efficacité antidépressive chez les sujets atteints de dépression « vasculaire ». On stimule la partie préfrontale gauche en particulier avec une fréquence de 10HZ. Plus ou moins 50% des patients chimiorésistants ont répondu de manière favorable avec une différence clinique et non statistique. La symptomatologie dépressive s'est amendée selon le score HDRS.

La stimulation magnétique transcrânienne ne provoque pas de déficit cognitif hormis une atteinte du rappel différé de la mémoire sémantique mais qui dans la plupart des cas ne donne pas lieu à une plainte mnésique. Elle semble améliorer les fluences verbales et les capacités visuospatiales (Fabre I. et al « Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression : an open trial » 2004).

B. Deuxième partie :

Risque vasculaire et dépression chez le sujet âgé présentant une plainte mnésique

Notre étude est un projet ancillaire au protocole de recherche clinique « ADELAHYDE 2 » qui se déroule au CIC (Centre d'Investigation Clinique) de Nancy.

« ADELAHYDE 2 » fait suite à « ADELAHYDE 1 » qui était une étude transversale menée il y a 8 ans, et qui portait sur la contribution relative des altérations artérielles sur le déclin cognitif chez une population à haut risque cardiovasculaire et/ou de démence. Il s'agissait de 378 patients âgés hypertendus traités, présentant des plaintes mnésiques subjectives mais sans démence.

1. Présentation de l'étude :

.1 Modalité générale de l'étude :

« ADELAHYDE 2 » s'intéresse à déterminer dans la cohorte « ADELAHYDE 1 » la relation entre les altérations artérielles (hypertrophie, rigidité artérielle et dysfonction endothéliale) et l'évolution des fonctions cognitives sur une période longitudinale de 8 ans. L'objectif secondaire est d'étudier l'évolution de la substance blanche en IRM, en fonction de l'état vasculaire périphérique. Le protocole de recherche clinique d'« ADELAHYDE 2 » est toujours en cours actuellement.

.2 Objectifs

La dépression est une des pathologies mentales les plus fréquentes chez la personne âgée. Elle provoque perte d'autonomie, déclin fonctionnel, baisse de la qualité de vie et elle aggrave les comorbidités somatiques préexistantes. Elle expose également le sujet âgé au suicide. Elle représente un fardeau plus important pour les aidants et une charge plus importante pour la santé publique.

La dépression « vasculaire » serait particulièrement de mauvais pronostic, il est donc important de mettre en place des mesures de prévention. En caractérisant la population susceptible de développer une dépression « vasculaire », au plan clinique, neuropsychologique et radiologique, nous pourrions mieux prévenir l'installation des lésions vasculaires. L'objectif de notre étude ancillaire était d'étudier l'incidence de la dépression au cours des 8 années sur une population indemne d'affects dépressifs (sujets exclus lors d'« ADELAHYDE 1 ») qui présentait des facteurs de risque vasculaires. A cet effet, afin de mieux cerner la/les relation(s) entre facteurs de risques vasculaires et dépression, ont été étudiés à l'aide d'outils standardisés reconnus, l'apathie, le profil neuropsychologique et radiologique, comportant en particulier le niveau de leucoaraïose.

.3 Méthode

▪ La population étudiée

Les patients qui ont participé à l'étude transversale « ADELAHYDE 1 » soit 378 sujets ont été reconvoqués par courrier 8 ans après. Il leur a été proposé une participation à cette nouvelle étude. Un courrier a également été adressé à leur médecin traitant. Les patients ont été convoqués une seule fois au CIC à l'hôpital Brabois de Vandoeuvre pour une consultation et une IRM cérébrale.

L'ensemble de ces 378 sujets âgés entre 68 et 87 ans ayants des facteurs de risque vasculaires avait été évalué du point de vue artériel, cognitif et neurovasculaire par IRM il y a 8 ans. Les sujets ne présentaient à cet instant pas de lacunes ni d'infarctus. Les sujets qui présentaient un score de dépression à la GDS supérieur à 10 avaient été exclus. Lors d'« ADELAHYDE 2 », 50 sujets s'étaient présentés au CIC de Nancy lors de cette deuxième évaluation.

Les critères d'exclusions étaient :

- un diagnostic de démence avec un MMSE inférieur à 24,
- la présence d'autres diagnostics psychiatriques comme la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles sévères de la personnalité,
- un antécédent d'AVC récent,
- une pathologie neurologique grave concomitante comme la maladie de Parkinson, ou la maladie de Huntington,
- une pathologie somatique grave en cours de traitement comme un cancer, une tumeur cérébrale, ou une pathologie autoimmune,
- une dépendance à l'alcool, aux médicaments ou à d'autres toxiques.

Durant cette consultation il y a eu :

- l'obtention du consentement par un médecin thésé en France et inscrit à l'Ordre des Médecins,
- le recueil d'une anamnèse complète, avec un examen clinique, un questionnaire du mode de vie, les antécédents et les traitements,
- L'évaluation des fonctions cognitives, faite par une psychologue clinicienne entraînée, comportant : un MMSE de Folstein, un test de McNair, une Echelle gériatrique de la dépression (GDS), un test de rétention visuelle de Benton, des tests de fluences verbales formelles et catégorielles, un test de Grober et Buschke et une échelle des praxies et un inventaire d'apathie,
- Détermination de l'autonomie du patient à l'aide des deux échelles le ADL et IADL, et notant si le sujet avait une aide à domicile ou non,
- Mesure de la pression artérielle systolique, diastolique à l'aide d'un appareil automatique. Cela nous permet de savoir si la tension artérielle est bien équilibrée par le traitement antihypertenseur,
- Une IRM cérébrale réalisée en neuroradiologie, par un neuroradiologue entraîné, le même jour de la consultation ou au plus tard 3 mois après la consultation initiale.

Le transport des patients à l'hôpital de Brabois était pris en charge par une société privée de taxis, mandatée par le CIC.

- Modalités de recueil des données

La consultation des dossiers s'est déroulée au CIC de Nancy. Les patients étaient vus en consultation médicale et psychologique, puis adressés le même jour en neuroradiologie pour la réalisation d'une IRM cérébrale.

- Les données étudiées
 - ANAMNÈSE

Données administratives : âge, sexe

Les données socio-familiales : la situation familiale permettait de déterminer si le patient vivait seul, accompagné ou en communauté de personnes âgées, s'il y avait eu des décès récents dans son entourage proche ou d'autres événements de vie stressants pouvant être un possible facteur étiologique de dépression. On recherchait également le niveau socio-économique du sujet et la présence d'aides à domicile.

Antécédents et traitements : il s'agissait de déterminer les facteurs environnementaux comme par exemple les traitements pris habituellement ainsi que les antécédents médicaux et chirurgicaux. Chaque spécialité était répertoriée, avec sa date de début et son indication de traitement.

Habitus : le mode de vie avec les habitudes alimentaires du sujet était noté. Une éventuelle consommation d'alcool et de tabac était recherchée et quantifiée. La qualité et la quantité du sommeil, déterminées par le sujet lui-même de manière subjective, étaient également répertoriées. L'activité physique était comptabilisée en nombre d'heures par semaine en fonction du type d'activité physique.

- LA PRESSION ARTERIELLE

La pression artérielle était mesurée à l'aide d'un appareil automatique type DINAMAP à raison d'une mesure toutes les 2 minutes. Trois mesures consécutives étaient effectuées après une période de dix minutes de repos en décubitus dorsal. Une nouvelle série de mesures était effectuée à la fin de l'entretien, suivie de deux mesures après 1 et 3 minutes d'orthostatisme. Les recommandations de la Société Française de l'Hypertension Artérielle de novembre 2011 ont été utilisées.

- Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

Pour satisfaire à la définition de la dépression « vasculaire », il faut remplir au moins un score supérieur ou égal à 1 au CIRS pour la tension artérielle. Le score zéro correspond à l'absence d'hypertension artérielle, alors que le score 1 représente de l'hypertension artérielle sans traitement médicamenteux, ou complétée par un régime alimentaire. Le score 2 correspond à un traitement médicamenteux contre l'hypertension artérielle. Le score 3 désigne au moins deux atteintes athérosclérotiques, et finalement le score 4 signifie que le sujet a subi une chirurgie vasculaire ou a eu un accident vasculaire cérébral (Linn et al, 1988 et Miller et al, 1992).

- DEPRESSION

La dépression a été évaluée avec l'échelle GDS (Geriatric Depression Scale, *Yesavage and Brink 1983*). La GDS est un questionnaire qui se rapporte à la symptomatologie dépressive chez les personnes âgées. Elle permet de déterminer le niveau d'un état dépressif. Un score supérieur à 10 fait hautement suspecter une dépression. Le patient remplissait lui-même le questionnaire en consultation. Un entretien mené par une psychologue clinicienne permettait de dépister d'éventuels affects dépressifs (*annexe 12*).

- APATHIE

L'apathie était évaluée par les critères de Robert (*Robert et al 2008*). Les critères diagnostiques sont répartis en quatre sous-groupes A, B, C et D.

A. Perte ou baisse de motivation comparativement à l'état antérieur ou au fonctionnement normal pour l'âge et le niveau culturel du patient.

B. Présence pendant la plupart du temps pour un minimum de 4 semaines au moins, d'un symptôme dans au moins 2 des 3 domaines suivants :

B.1. Domaine action : Perte des comportements auto initiés ou perte des comportements en réponse aux sollicitations de l'environnement.

B. 2. Domaine cognition : Perte de spontanéité ou de curiosité pour les événements nouveaux. Perte de réactivité aux commentaires ou aux questions de l'entourage concernant les événements nouveaux ou inhabituels.

B.3. Domaine émotion : Manque de ressenti émotionnel. Perte de réactivité émotionnelle aux événements positifs et négatifs de l'environnement.

C. Les critères **A et B** sont à l'origine d'une souffrance et/ou interfèrent avec la vie sociale et occupationnelle.

D. Les critères **A et B** ne s'expliquent pas exclusivement par un handicap physique ou des troubles moteurs, ni par une réduction du niveau de conscience ni par les effets physiologiques directs d'une substance.

Pour un diagnostic positif d'apathie le sujet doit remplir les critères de **A à D**. Il existe un inventaire d'apathie qui est utilisé par les soignants et qui évalue globalement les trois composantes de l'apathie à savoir **l'indifférence affective, la perte d'initiative et la perte d'intérêt**. Ces items ont été notés de 0 (absence de trouble) – 4 (trouble majeur), (annexe 8).

- EPREUVES PSYCHOMETRIQUES (annexe 8)

Les épreuves évaluées lors de la première phase l'ont été à nouveau au cours de la phase longitudinale dans le cadre de l'évaluation des fonctions cognitives.

- ❖ MMSE de Folstein (Mini Mental State Examination) 1975 :

Il s'agit d'un test général, qui évalue de manière standardisée le fonctionnement cognitif global. Il est composé de 30 questions courtes, et sert à évaluer le niveau cognitif du sujet dans les domaines suivants : **l'orientation spatio-temporelle, l'apprentissage et le rappel, l'attention, le langage et les praxies visuo-constructives** (Lechevallier-Michel et al, 2004).

Le score total varie de 0 à 30. Il permet de dépister une **atteinte démentielle** pour un **score inférieur à 24**. Néanmoins, il est dépendant du niveau d'éducation de la personne et un score supérieur à 24 ne permet pas de certifier l'absence de démence (annexe 15).

- ❖ Test de rétention visuelle de Benton : (Spreen and Benton 1963)

Ce test psychométrique non verbal en dix items évalue spécifiquement la **mémoire visuelle de travail**. Il permet de départager les sujets ayant des lésions organiques cérébrales de ceux qui en sont indemnes. Il consiste en dix dessins de une ou plusieurs figures géométriques exposées durant environ 10 secondes au sujet qui doit les reproduire immédiatement. La cotation est quantitative c'est-à-dire un point est attribué par épreuve réussie (0-10).

La cotation est aussi qualitative et de plus il est procédé à une analyse plus détaillée du type d'erreur. Le test fait intervenir deux types d'activités mentales à savoir **la représentation spatiale et la mémoire visuelle immédiate ou différée**. Des normes ont été établies pour les sujets âgés de plus de 65 ans par Poitrenaud en 1972. De nos jours, les normes les plus récentes sont données par Lechevallier-Michel et al en 2004 et issues de la cohorte PAQUID.

❖ Test de la fluence verbale formelle et catégorielle (Raoux et al, 2010) :

Ce test permet de décrire la **fluidité lexicale du langage**. Par l'épreuve d'évocation lexicale formelle, deux critères ont été retenus, par exemple « P », « R » sont des lettres qui correspondent à une fréquence phonémique dans le langage français allant respectivement de très élevée à peu élevée. L'utilisation de deux lettres permet d'éviter les biais liés au niveau de difficulté de l'exercice.

Il s'agissait de nommer en une minute le plus de mots français (noms, verbes ou adjectifs) possibles, commençant par ces lettres. Il s'agissait également de nommer le plus de mots français possibles appartenant à la catégorie des animaux et ceci en 1 minute et en 2 minutes.

Dans l'expérience en question, on note un point par bonne réponse. Les erreurs possibles sont les répétitions, le non-respect du critère, et les logatomes. Il existe des normes de performances en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études (passage ou non dans le second cycle d'enseignement secondaire) (Démonet et Doyon 1990).

❖ Test de Grober et Buschke ou le test de rappel libre sur rappel indicé à 16 items :
(Grober et Buschke 1988)

Ce test est une épreuve mnésique permettant d'évaluer la **mémoire épisodique antérograde**. Il consiste en l'apprentissage d'une liste de 16 mots dont l'**encodage** est contrôlé et favorisé par un **indilage sémantique**. Les composantes mnésiques mesurées sont l'encodage, la récupération et le stockage. L'encodage est le processus par lequel les particularités d'un souvenir sont traitées et enregistrées comme une trace mnésique. Les opérations de récupération de ce souvenir concernent l'accès à cette trace mnésique en mémoire à long terme (Amieva et al, 2007).

Lors de la passation, on demande au sujet un encodage planche par planche, puis un rappel immédiat indicé. Après une tâche interférente non verbale, comme par exemple compter à rebours à partir de 374 pendant environ 2 minutes, on demandait un **premier rappel libre**. Puis un **rappel indicé** des mots non trouvés.

Après une deuxième tâche interférente non verbale (cette fois compter à rebours à partir de 329 pendant environ 2 minutes), on demandait un **second rappel libre** pendant deux minutes, puis un **rappel indicé** pour les mots non trouvés.

Puis un rappel libre pendant deux minutes suivi d'une tâche interférente non verbale (compter à rebours à partir de 267 pendant 2 minutes), puis un rappel indicé des mots non trouvés.

Une dernière tâche interférente non verbale (compter à rebours à partir de 188 pendant 2 min) est suivie d'une épreuve de reconnaissance (reconnaître les items parmi une liste de mots) et d'un rappel libre et indicé.

Il était retenu les **scores des trois rappels libres** (immédiats et différés) et indicés. Il convenait également de retenir pour l'analyse statistique les trois essais. Un essai est égal à la somme des trois rappels libres et indicés pour chaque rappel.

❖ L'échelle de McNair : (version française Derouesne et al 1993)

Il s'agit d'un autoquestionnaire de **plainte mnésique**. Il reflète le « ressenti » par le patient de ses troubles de la mémoire. Si le score est supérieur à 15, l'échelle témoigne de la possible présence de troubles cognitifs débutants mais sans démence.

❖ Trail Making Test A et B : (Ferreira et al, 2010)

Le test est issu de la batterie Halstead-Reitan et comprend deux parties. Une **partie A** consistant à relier, le plus rapidement possible, et dans l'ordre croissant une série de chiffres.

Une **partie B** consistant à relier en alternance, chiffres et lettres toujours dans un ordre croissant pour les chiffres, et dans l'ordre alphabétique pour les lettres. Dans les deux parties on signale les erreurs au patient sans arrêter le chronomètre. Le score de la partie A nous donne une appréciation de la **rapidité idéomotrice**, celui de la partie B, la **flexibilité mentale**. Le score B moins A permet d'évaluer la flexibilité mentale sans l'influence de la rapidité idéomotrice.

❖ L'échelle d'évaluation des praxies : (Peigneux et al 2000)

On demande au sujet de faire différents gestes afin d'évaluer les praxies : **mélokinétiques** comme le pianotage (G, D, bilatéral), **réflexives** (former un « V » avec les deux mains, deux anneaux séparés puis deux anneaux entrecroisés), **idéatoires** (repasser du linge, enfoncer un clou etc.), **idéomotrices** (signe d'adieu, salut militaire) et buccofaciales (ouvrir la bouche, se mordre les lèvres, siffler etc.). Ce test permet de dépister les troubles légers de la coordination et de l'adaptation des mouvements à une fonction.

- **IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE**

L'exploration **IRM** (Imagerie par Résonance Magnétique) comprenait :

- un repérage sagittal T1,
- une séquence axiale fast spin écho T2 explorant l'encéphale et la fosse postérieure,
- une séquence axiale FLAIR dans les mêmes conditions,
- une séquence pondérée en diffusion.

Les interprétations étaient réalisées par un neuroradiologue averti de façon centralisée et sans connaissance du contexte clinique. Les hypersignaux de la substance blanche sont classés selon **l'échelle de Fazekas** en **6** grades (Fazekas et al 1987 et Greenwald et al, 1996). Pour chaque patient une analyse semi-quantitative des hypersignaux FLAIR était réalisée à l'aide d'un logiciel d'extraction semi-automatique et comparée avec l'analyse de l'IRM initiale.

Nous avons obtenu les données suivantes : **les hyperintensités périventriculaires**, **les hyperintensités de la substance blanche profonde**, **les lacunes**, **les infarctus**, **l'atrophie et le score de Scheltens**.

Le score de Fazekas nous suggère une dépression « vasculaire » s'il est **supérieur ou égal à 2**. L'échelle de Scheltens nous donne un score de **dégénérescence hippocampique** sur les coupes frontales. Cette échelle est une évaluation visuelle qui concerne l'hippocampe et ses projections entorhinales (partie du lobe temporal médian). Dans cette zone cérébrale on note habituellement une forte neuroplasticité. A travers les différents âges de la vie, les souvenirs s'y accumulent. Le score est exprimé pour les deux côtés de l'hippocampe, la MTA (Medial Temporal lobe Atrophy) varie entre 0 et 4. Plus le score est **élevé** plus **l'atrophie hippocampique est sévère** (Scheltens et Barkhof, 1993).

2. Analyse Statistique

Une **stratification** de la population a été faite en fonction de différents paramètres. Ces paramètres tiennent compte du score GDS et de la présence ou non d'affects dépressifs.

Nous avons pu partager la population en **trois groupes distincts** :

- le groupe qui présentait des sujets déprimés avec une **échelle gériatrique (GDS) supérieure ou égale à 10**,
- le groupe qui présentait des **affects dépressifs** sans avoir de GDS supérieure ou égale à 10,
- et le groupe de **témoins** qui ne présentaient aucun signe de dépression.

Les **indices statistiques** utilisés sont la médiane, le premier quartile, le troisième quartile, l'intervalle interquartile, les pourcentages, la déviation standard et la moyenne. La médiane est un paramètre qui résume la tendance centrale des données mais qui ne donne pas d'information sur leur dispersion.

Les quartiles partagent la distribution des scores observés en quatre parties égales :

- **Q1**= premier quartile ou le 25^{ème} percentile,
- **Q2**= deuxième quartile ou la médiane ou le 50^{ème} percentile,
- **Q3**= troisième quartile ou le 75^{ème} percentile.

L'intervalle interquartile permet d'apprécier la dispersion des données autour de la médiane. Les quartiles sont particulièrement adaptés aux données ne suivant pas une loi normale, comme par exemple les scores aux tests psychométriques. L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel *Excel* de 2003.

3. Résultats de l'étude

Au total 50 sujets ont été examinés dans le cadre de l'étude ancillaire. Sur ces 50 sujets deux présentaient un MMSE inférieur à 24. Nous les avons donc exclus de l'étude.

3.1 Les données sociodémographiques

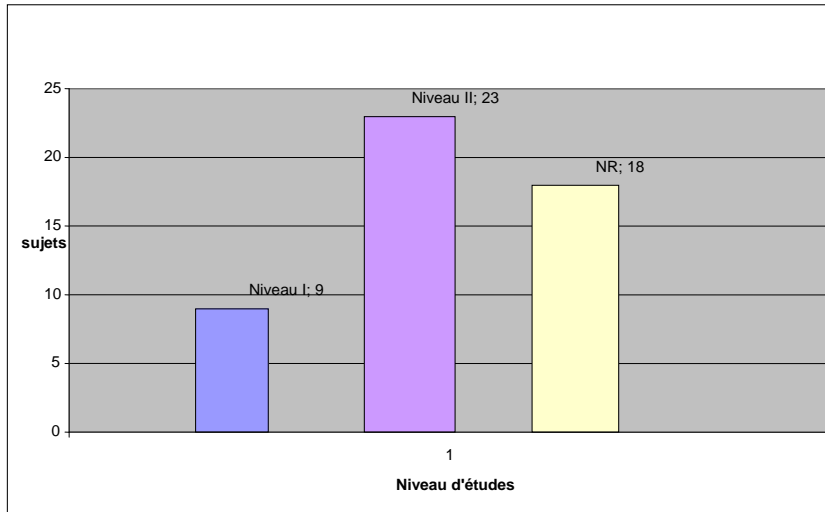
L'échantillon était constitué de 24 hommes (48%) et de 26 femmes (52%). L'âge de la population était en moyenne de 76.3 ans, avec des extrêmes entre 68 et 87 ans. La moyenne d'âge des hommes était de 74.7 ans et celle des femmes était de 77.9 ans (**tableau 1**).

Dans le groupe des sujets dysthymiques, on notait une majorité d'hommes, à savoir 5 pour 3 femmes. Le groupe des sujets avec une échelle GDS supérieur ou égal à 10, comprenait 6 hommes et 6 femmes avec un sexe ratio égal à 1.

Dans l'échantillon des hommes, une personne était veuve, 21 étaient mariées, 2 étaient divorcées, et on ne notait ni célibataire, ni personne séparée. Dans l'échantillon des femmes, 12 personnes étaient veuves, 10 mariées, 2 célibataires, un séparé et pour une personne le statut civil n'était pas renseigné.

Dans l'échantillon, on notait 9 personnes (18%) qui avaient un niveau d'études I et 26 personnes (52%) de niveau d'études II, passage au second cycle de l'enseignement secondaire ou non. Pour 15 personnes (30%) le niveau d'études n'était pas renseigné **Figure 1**.

Figure 1 : Niveau d'étude des différents échantillons



NR : non renseigné

Niveau I : pas de passage au deuxième cycle des études secondaires

Niveau II : passage au deuxième cycle des études secondaires

Les caractéristiques sociodémographiques des échantillons déprimés par rapport aux non déprimés sont représentées dans le **tableau 1**.

Les sujets dysthymiques avaient tendance à être légèrement plus âgés que les sujets témoins et les sujets déprimés. Au total, les pourcentages de sujets vivant seuls sont les suivants, à savoir 36% des sujets de l'échantillon complet, 33.3% des sujets déprimés, 50% des sujets dysthymiques et finalement 33.3% des sujets témoins.

Tableau 1 : Les caractéristiques sociodémographiques des différents échantillons, déprimés et non déprimés.

	Echantillon complet (n=48)	Echantillon témoin (n=29)	Dépression (n=19)	
			GDS> ou égal à 10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)
Âge	76 [72-80]	76 [72-79]	77 [75-79,3]	79 [75,3-80,5]
femmes	78 [76-80]			
hommes	73.5 [72-78]			
Statut civil				
Marié	31 (62%)	19 (63%)	8 (66,7%)	4 (50%)
Veuf	13 (26%)	8 (26,7%)	3 (25%)	2 (25%)
Divorcé ou séparé	3 (6%)	1 (3,3%)	1 (8,3%)	1 (12,5%)
Célibataire	2 (4%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (12,5%)
NR*	1 (2%)	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Niveau d'études†				
Niveau I	9 (18%)	3 (10%)	3 (25%)	3 (37,5%)
Niveau II	26 (52%)	17 (56,7%)	3 (25%)	3 (37,5%)
NR*	15 (30%)	10 (33,3%)	6 (50%)	2 (25%)
Sexe	24 H / 26 F	12 H / 18 F	6 H / 6 F	5 H / 3 F

Les données sont des médianes (avec leurs espaces interquartiles).

**NR : non renseigné*

†Niveau d'études : passage (niveau II) ou non (niveau I) dans le second cycle de l'enseignement secondaire.

3.2 Données cliniques

Les **tableaux 2 et 3** présentent les caractéristiques cliniques des différentes catégories de malades. Au total, 50 sujets au profil vasculaire avaient accepté de participer à cette étude. Dans l'échantillon complet, les 50 sujets étaient tous hypertendus et traités par au moins un traitement médicamenteux antihypertenseur.

33.3% des sujets déprimés et 42.9% des sujets dysthymiques, ne présentaient pas des **chiffres tensionnels dans les limites de la normale** selon les recommandations de la société française d'hypertension artérielle de novembre 2011. Seulement 21.4% des témoins présentaient des scores tensionnels en dehors des limites de la normale.

Les sujets déprimés présentaient des **antécédents de maladies vasculaires** dans 16.7% et les dysthymiques dans 28.6% des cas, et les témoins dans 27.6% (**tableau 2**). Les maladies vasculaires les plus fréquemment retrouvées chez les sujets étaient dans 16.7% des cas de localisation cardiaque, dans 6.3% des cas de localisation cérébrale et dans 2.1% des cas d'une autre localisation.

On notait des **antécédents de chute**, inférieurs à six mois, chez 2 sujets dysthymiques, 2 sujets déprimés et chez 3 témoins. Les échantillons de sujets déprimés présentaient des antécédents de dépression dans 33.3% des cas, 14.3% chez les sujets dysthymiques et 6.9% dans le groupe témoin.

On notait une **consommation de traitements psychiatriques** chez 2 sujets déprimés et chez 3 personnes témoins. Parmi les 10.3% qui constituaient l'échantillon témoin, on notait la consommation de 3 benzodiazépines, toujours à visée hypnotique. Parmi les sujets déprimés, un seul sujet prenait un traitement antidépresseur, à visé antidépresseur et une benzodiazépine à visée anxiolytique. Un autre sujet prenait une benzodiazépine à visée anxiolytique.

On notait une **consommation d'alcool** chez les sujets déprimés avec une médiane de 0 UI [0-8.8]. Les témoins présentaient une médiane à 7 [0-7] UI par semaine et les sujets dysthymiques présentaient une médiane à 7 [0-12] UI par semaine.

La proportion de sujets qui bénéficie d'une **aide à domicile** était de 16.7% chez les sujets dépressifs contre 28.6% chez les sujets dysthymiques et 24.1% chez les témoins. Dans l'échantillon de 48 sujets on note 22.9% des sujets qui bénéficient d'une aide à domicile. Les médianes et espaces interquartiles des scores **ADL** et **IADL** sont tous égaux pour les différents échantillons (**tableau 2**).

Tous les sujets, inclus dans l'étude ancillaire, présentaient un **MMSE de Folstein** supérieur à 24. Les sujets exclus, présentaient un MMSE à 22, avec un déficit prédominant au niveau du calcul et du rappel des trois mots. Chez le sujet au MMSE égal à 20, le déficit était réparti de manière plus homogène.

Tableau 2 : Les caractéristiques cliniques des différentes sous populations

	Echantillon complet (n=48)	Echantillon déprimé (n=20)		Echantillon témoin (n=29)
		GDS >10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
HTA*	48 (100%)	12 (100%)	7 (100%)	29 (100%)
HTA non équilibrée	13 (27,1%)	3 (33,3%)	3 (42,9%)	6 (21,4%)
ATCD vasculaire†	12 (25%)	2 (16,7%)	2(28,6%)	8 (27,6%)
Chute < 6 mois	7 (14,6%)	2 (16,7%)	2 (28,6%)	3 (10,3%)
ATCD dépressif	7 (14,6%)	4 (33,3%)	1 (14,3%)	2 (6,9%)
Traitement psychiatrique	5 (10,4%)	2 (16,7%)	0 (0%)	3 (10,3%)
Consommation d'alcool (UI/semaine) ‡	3.5 [0-11]	0 [0-8.8]	7 [0-12]	7 [0-7]
Aide à domicile	11 (22,9%)	2 (16,7%)	2 (28,6%)	7 (24.1%)
Autonomie§				
ADL	24 [24-24]	24 [24-24]	24 [24-24]	24 [24-24]
IADL	4 [4-4]	4 [4-4]	4 [4-4]	4 [4-4]

*HTA : hypertension artérielle

†ATCD : antécédent de maladie vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde,...)

‡UI/semaine : unités internationales par semaine, les chiffres sont des médianes et leurs espaces interquartiles.

§ADL : Activities of Daily Living (24/24) et IADL : Instrumental Activities of Daily Living (4/4). Les scores sont des représentés sous forme de médianes avec leurs espaces interquartiles.

Tableau 3 : MMSE des différentes sous populations

	Echantillon complet (n=48)	Echantillon déprimé (n=20)		Echantillon témoin (n=29)
		GDS† >10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
MMSE*	29,1 [25-30]	29,2 [28,4-30]	28,6 [27-30]	29,1 [28,6-30]
Médiane et espace interquartile	30 [29-30]	30 [28.8-30]	29 [28.5-29.5]	30 [29-30]

*Les scores sont des moyennes avec leur déviation standard.

MMSE : « Mini Mental State Examination »

†GDS : « Geriatric Depression Scale »

Les caractéristiques de la qualité du sommeil sont présentées dans le **tableau 4** et les caractéristiques de l'activité physique sont présentées dans le **tableau 5**.

Tableau 4 : Les caractéristiques de la qualité du sommeil des différentes sous-populations

	Echantillon complet (n=48)	Echantillon déprimé (n=20)		Echantillon témoin (n=29)
		GDS >10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
H* /nuit	7 [6-8]	7 [6-8]	8 [7.5-8]	7 [6-8]
Qualité de sommeil				
Bon	26 (54,2%)	5 (41,7%)	5 (71,4%)	16 (55,2%)
Moyen	19 (39,6%)	5 (41,7%)	2 (28,6%)	12 (41,4%)
Mauvais	3 (6,3%)	2 (16,7%)	0 (0%)	1 (3,4%)

*H : heures, les chiffres sont des médianes avec leurs espaces interquartiles.

On notait dans le groupe des dépressifs, 16.7% des sujets qui avaient déclaré une mauvaise qualité de **sommeil** par rapport à 3.4% chez les témoins. Aucun sujet dysthymique n'avait déclaré un sommeil de mauvaise qualité.

Tableau 5 : Les caractéristiques de l'activité physique concernant les différentes sous populations

	Echantillon complet (n=48)	Echantillon déprimé (n=20)		Echantillon témoin (n=29)
		GDS >10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
H*/semaine	3 [0.8-5.5]	3 [2.3-4.8]	4.5 [3.3-6.5]	3 [0-5]
Activité physique				
Jardinage	13 (27,1%)	3 (25%)	2 (28,6%)	7 (24,1%)
Marche	17 (35,4%)	5 (41,7%)	3 (42,9%)	9 (31,0%)
Autre activité	6 (12,5%)	0 (0%)	1 (14,3%)	5 (17,2%)
Inactif	12 (25%)	3 (25%)	1 (14,3%)	8 (27,6%)
Sport	23 (47,9%)	5 (41,7%)	4 (57,1%)	8 (48,3%)

**H : heures, les chiffres sont exprimés sous forme de médianes et leurs espaces interquartiles.*

3.3 Résultats des tests psychométriques

On notait 12 sujets (25%) déprimés, avec une échelle GDS supérieure ou égale à 10, sur l'échantillon complet de 48 personnes entre 68 et 87 ans.

On notait 8 sujets (16.7%) dont l'échelle **GDS était inférieure à 10**, mais qui présentaient des affects dépressifs au cours de l'entretien avec la psychologue clinicienne.

Les affects dépressifs le plus souvent répertoriés étaient le **ralentissement psychomoteur, l'anxiété et les difficultés de concentration.**

Le **tableau 6** représente le nombre total de sujets en fonction de leur score de sévérité de dépression.

Tableau 6 : Score GDS

GDS* (score de sévérité de la dépression)	Nombre de sujets (n)	Pourcentage (%)
0-5	21	42
5-9	17	34
Supérieur ou égal à 10	12	24

*0-5 : normal

5-9 : indique une forte probabilité de dépression

Supérieur ou égal à 10 : indique presque toujours une dépression

Tableau 7 : Dépression et plainte mnésique

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Sujets témoins (n=29)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
GDS*	6 [2-8.5]	11.5 [10.8-14.3]	6 [5.5-7]	3 [3-6]
McNair†	27.5 [18-35.3]	36 [31-43]	21 [17.5-30.5]	26 [17-29]
Plainte mnésique	42 (87.5%)	11 (91.7%)	7 (100%)	24 (82.8%)
Patient	38 (60.3%)	10 (66.7%)	7 (87.5%)	21 (52.5%)
Entourage	10 (15.9%)	2 (13.3%)	1 (12.5%)	7 (17.5%)
Médecin traitant	15 (23.8%)	3 (20%)	0 (0%)	12 (30%)

*GDS : Geriatric depression scale

†McNair : autoquestionnaire de la plainte mnésique

Les résultats des deux scores sont exprimés en médianes et leurs écarts interquartiles.

Les **scores de McNair** de la **plainte mnésique** se présentaient tous supérieurs à 15, pour les sujets déprimés, avec des variations entre 16 et 78. Dans l'échantillon témoin 7 sujets sur 29 avaient un score de McNair strictement inférieure à 15. Au total 24.1% des sujets présentaient un score de McNair inférieur à 15 et 75.9% présentaient un score supérieur ou égal à 15.

Les **tableaux 8, 9 et 10** indiquent les profils neuropsychologiques des différents échantillons. Les scores de l'échantillon complet au rappel immédiat, étaient pour tous les patients de 16 sur 16.

Tableau 8 : Test de rappel libre /rappel indicé à 16 items (Test de Grober et Buschke)

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Sujets témoins (n=28)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
Grober et Buschke				
3 Rappel libre*	26 [21-33]	26 [23-27.8]	19 [18-22]	29.5 [24.5-35.3]
3 Essai 1, 2,3†	46 [43-47.3]	45 [43-46.5]	45 [38.5-46.5]	47 [43.8-48]
Rappel libre différencié‡	11 [9-12.3]	11 [9.8-12]	8 [7.5-9]	11 [10-13]
Somme du rappel libre et indicé différencié¶	16 [15-16]	16 [14.8-16]	16 [15-16]	16 [16-16]

*La somme des 3 rappels libres.

†La somme des 3 rappels libres et des 3 rappels indicés.

‡Le rappel libre après une tâche interférente.

¶ La somme du rappel libre et du rappel indicé après une tâche interférente.

Les résultats sont exprimés sous forme de médianes et leurs écarts interquartiles.

Tableau 9 : Les fonctions exécutives

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Sujets témoins (n=28)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
Fluences verbales				
<u>1. Catégorielles</u>				
-« animaux »	16 [13.8-19]	15 [13.5-18]	17 [12.5-19]	16 [14-20]
<u>2. Lexicales</u>				
-« P »	11 [9-14]	11 [9.5-13.8]	9 [6-11]	12 [9-15]
-« R »	11 [7-13]	10 [7.8-11.3]	7 [4-11.5]	12 [7-15]
TMT*				
-« A »	45.5 [39-62]	49 [45.5-69.5]	62 [41.5-62]	42.5 [35.5-55]
-« B »	83.5 [65.8-131.5]	130 [83-138.5]	143 [76-184]	76 [63.3-87.5]
-« B-A »	36.5 [25.8-74.3]	59 [32.5-95]	81 [34.5-122]	32 [24-50.3]

**TMT : Trail Making Test*

Les résultats sont exprimés sous forme de médianes et leurs espaces interquartiles.

On notait dans le groupe des sujets déprimés 5 femmes qui ont présenté des scores de **fluences verbales lexicales inférieures au dixième percentile** et deux femmes présentaient un score de fluences verbales sémantiques inférieure au dixième percentile.

Les scores des tests des **praxies** de l'échantillon complet ont tous été de 17 sur 17.

Tableau 10 : Test de rétention visuelle de Benton

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Sujets témoins (n=28)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
Test de Benton				
Score total	19 [15.8-20.3]	20 [18.5-21]	16 [15-18.5]	18 [15-20]
Nombre d'erreurs	6 [4.8-9]	5 [4-6.5]	9 [6-10.5]	7.5 [5-10]

Les résultats sont exprimés sous forme de médianes et leurs espaces interquartiles. Score de Benton : total sur 25.

3.4 Antécédents vasculaires et dépression

Parmi les 48 sujets tous présentaient de l'hypertension artérielle traitée par au moins une molécule. Les résultats de la **CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)** se trouvent dans le **tableau 11** (Linn et al, 1988 et Miller et al, 1992).

Tableau 11 : Cumulative Illness Rating Scale

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Témoins (n=29)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
CIRS *	2 [2-2]	2 [2-2]	2 [2-2]	2 [2-2]
Nombre de sujets avec un score > ou égal à 1	47 (97.9%)	12 (100%)	7(100%)	28 (96.6%)

**Les résultats sont exprimés sous forme de médianes et leurs espaces interquartiles.*

Un score supérieur ou égal à 1 était nécessaire pour définir une dépression d'origine vasculaire. 100% des sujets, présentant des troubles dépressifs, avaient un score CIRS supérieur ou égal à 1.

3.5 Les résultats de l'imagerie par résonance magnétique

Au moment du recueil des données pour ce travail, seuls 39 sujets avaient pu avoir leur imagerie cérébrale. Dans cet échantillon, on notait, 24 témoins, 8 sujets déprimés avec une GDS supérieure à 10 et 7 sujets qui présentaient des affects dépressifs.

Deux sujets avaient une contre indication formelle à la réalisation de l'IRM (stimulateur cardiaque). Deux sujets avaient refusé l'examen, 4 sujets attendaient de passer leur examen et pour un sujet nous n'avions pas encore le résultat au moment du recueil des données.

Les résultats des imageries cérébrales pour les différents échantillons se trouvent dans le **tableau 12**.

Tableau 12 : Imagerie par résonance magnétique

	Echantillon complet (n=39)		Sujets déprimés (n=15)				Témoins (n=24)	
			GDS > 10 (n=8)		Dysthymiques (n=7)			
Score de Fazekas > ou égal à 2*	2.5 [2-4] 32 (86.5%)		3 [2.75-3.25] 8 (100%)		4 [2-4] 6 (85.7%)		2.5 [2-4] 18 (81.8%)	
Lacunes	7 (17.9%)		3 (37.5%)		2 (28.6%)		2 (8.3%)	
Infarctus	6 (15.4%)		3 (37.5%)		2 (28.6%)		1 (4.2%)	
Atrophie	18 (46.2%)		2 (25%)		3 (42.9%)		13 (54.2%)	
Echelle de Scheltens (nombre de sujets score positif)	12 (30.8%)		2 (25%)		3 (42.9%)		7 (29.2%)	
Echelle de Scheltens (score par côté)	0.3	0.5	0.1	0.3	0.4	0.6	0.3	0.5

**Un score supérieur ou égal à 2 (somme des hyperintensités périventriculaires et de la substance blanche profonde) est en faveur d'un profil vasculaire. Les résultats sont exprimés sous forme de médianes et leurs espaces interquartiles.*

3.6 Comparaison ADELAHYDE 1 et ADELAHYDE 2

Nous avons comparé les résultats des 50 patients avec ceux obtenus il y a 8 ans. Certains tests psychométriques ou relevés de données cliniques, n'étaient pas effectués il y a 8 ans. Le **TMT A et B**, la **fluence catégorielle**, le **test de rétention visuelle de Benton**, et l'**échelle d'apathie de Robert** ne figuraient pas parmi les variables étudiées.

Il y a 8 ans, seulement 4 sujets présentaient des **antécédents de maladies vasculaires**. Trois d'entre eux ont présenté une dépression 8 ans plus tard, et un sujet est resté indemne de tout trouble dépressif.

Nous avons noté un antécédent d'AVC, et 3 antécédents cardiaques (Infarctus du myocarde et artérite des membres inférieurs) dans la cohorte ADELAHYDE 1.

Les résultats des données cliniques sont dans les **tableaux 13 et 14**. Les résultats des tests psychométriques sont dans le **tableau 15**.

Tableau 13 : Données cliniques d'ADELAHYDE 1

	Echantillon complet (n=47)	Sujets déprimés (n=19)		Témoins (n=28)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
Sommeil : Nombre d'heures par nuit	8 (7-8)	7,5 (5-8.3)	7 (6.5-8)	8 (7-8)
Qualité du sommeil				
Bonne [nombre (pourcentage)]	25 (53.2%)	5 (41.7%)	3 (42.9%)	17 (60.7%)
Moyenne [nombre (pourcentage)]	18 (38.3%)	5 (41.7%)	3 (42.9%)	10 (35.7%)
Mauvaise [nombre (pourcentage)]	4 (8.5%)	2 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (3.6%)
Activité physique : nombre de personnes (pourcentage)	24 (51.1%)	6 (50%)	2 (28.6%)	16 (57.1%)

Tableau 14 : Médicaments dépressogènes

	Echantillon complet (n=50)	Sujets déprimés (n=20)		Témoins (n=30)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=8)	
Traitements dépressogènes	15 (30%)	3 (25%)	3 (37.5%)	9 (30%)
Bêtabloquants	15 (30%)	3 (25%)	3 (37.5%)	9 (30%)
-Propanolol-	3 (6%)	1 (8.3%)	1 (12.5%)	1 (3.3%)
Benzodiazépines	2 (4%)	2 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau 15 : Données des tests psychométriques d'ADELAHYDE 1

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Témoins (n=29)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
GDS *	5 (2-7) 6 (2-8.5)	7.5 (5-9) 11.5 (10.8-14.3)	6 (5.5-7.5) 6 (5.5-7)	3 (2-6) 3 (3-6)
Grober et Buschke 3 rappels libres†	30.5 (26.8-35) 26 (21-33)	27.5 (24.3-32.3) 26 (23-27.8)	28 (26-32) 19 (18-22)	32 (29- 35) 29.5 (24.5-35.3)
3 essais‡	47 (45.8-47) 46 (43-47.3)	47 (46-47) 45 (43-46.5)	47 (42.5-47.5) 45 (38.5-6.5)	47 (45.8-47) 47 (43.8-48)

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Témoins (n=29)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
Fluences verbales « P »	19 (17-24) 11 (9-14)	17.5 (11.8-20.5) 11 (9.5-13.8)	14 (10.5-16) 9 (6-11)	20 (14-22) 12 (9-15)
« R »	12.5 (9.8-16) 11 (7-13)	10.5 (7.8-12) 10 (7.8-11.3)	9 (6.5-11) 7 (4-11.5)	12 (8-15) 12 (7-15)

*GDS : échelle gériatrique de la dépression

†3 rappels libres : somme des trois rappels libres

‡Essai : la somme du rappel libre et rappel indicé

Les chiffres en bleu sont les résultats d'ADELAHYDE 2.

Tableau 16 : Les résultats d'imagerie

	Echantillon complet (n=48)	Sujets déprimés (n=19)		Témoins (n=29)
		GDS>10 (n=12)	Dysthymiques (n=7)	
Score de Fazekas	2 (1-3)	2 (0.75- 2.3)	2 (2-3.5)	2 (1-2.5)
Fazekas > ou = à 2	32	8	5	19
pourcentage	86.5%	100%	71.4%	86.4%

3.7 Synthèse des résultats

Les médianes du score de l'échelle gériatrique de la dépression (GDS) confirmaient que les sujets déprimés (GDS=11.5), les sujets dysthymiques (GDS=6) et les sujets témoins (GDS=3) étaient bien 3 groupes distincts.

Le **taux d'incidence de la dépression** dans notre échantillon de sujets était de **3.1%**, celui de la **dysthymie** était de **1.9%** et celui des **troubles dépressifs** (dépression et dysthymie) était de **4.9%** (**annexe 16**).

Les sujets déprimés et les sujets témoins ne présentaient pas de différence significative au niveau du **sexe, de l'âge et du statut civil**. Les sujets dysthymiques présentaient une légère tendance à être plus âgés, et à vivre plus fréquemment seuls que les autres sujets. On notait également une **majorité d'hommes** (5H/3F) parmi les **sujets dysthymiques**.

Les sujets ne présentaient pas de différence significative en ce qui concerne le **niveau d'études**.

Les sujets déprimés avaient tendance à exprimer plus fréquemment une **plainte mnésique** avec un **score de McNair** plus élevé.

L'ensemble des 48 sujets ne présentait ni **déficit cognitif léger, ni trouble démentiel**. Le score du **MMSE de Folstein** était largement supérieur à 24 pour tous les sujets. Lors des épreuves du **Grober et Buschke**, les sujets déprimés laissent apparaître une tendance à des **scores inférieurs** à ceux des sujets témoins aux 3 rappels libres immédiats et au rappel libre différé. Il existe pour les sujets qui présentaient des troubles dépressifs, une **bonne récupération à l'indiciage**. Les scores des 3 rappels libres ont tendance à augmenter successivement et ils pourraient indiquer un **apprentissage dans le temps**.

Les scores des **fonctions exécutives** (fluences verbales et Trail Making Test) des sujets présentant des troubles dépressifs avaient tendance à être significativement moins élevés que le score des autres sujets. Cinq sujets déprimés présentaient un **syndrome dysexécutif**.

Le score **du test de rétention visuelle de Benton** des sujets dysthymiques avait tendance à être inférieur à celui des autres sujets (déprimés et témoins).

Tous les sujets inclus dans l'étude avaient tendance à présenter le **même risque vasculaire**, soit une médiane du **CIRS à 2**. Les sujets qui présentaient des troubles dépressifs avaient plus tendance à avoir des **chiffres tensionnels moins bien équilibrés** que les témoins.

Les sujets déprimés ne présentaient pas plus **d'antécédents de chute** inférieurs à 6 mois, ni **d'antécédents de maladie vasculaire** ou de **perte d'autonomie** que les témoins.

Les sujets déprimés avaient tendance à avoir plus **d'antécédents de dépression** que les sujets des deux autres groupes. Il n'y avait pas de différence significative pour le **nombre d'heures de sommeil par nuit** et le **nombre d'heures d'activité physique par semaine** entre les sujets des 3 groupes. Les sujets déprimés avaient tendance à avoir un **sommeil de qualité « mauvaise »** plus souvent que les autres sujets. Chez les sujets déprimés il y avait une moindre tendance à **consommer de l'alcool** et à avoir recours à une **aide à domicile** que chez les sujets des autres groupes.

A l'imagerie, on notait que les sujets qui présentaient des troubles dépressifs avaient tendance à avoir un **score de Fazekas plus élevé** que les sujets témoins. Ils avaient également tendance à présenter plus de **lacunes** et **d'infarctus silencieux** que les sujets témoins.

Lors d'ADELAHYDE 1, il y a 8 ans, les sujets présentaient très peu d'antécédents de maladie vasculaire. Seulement **4 personnes** présentaient des **antécédents de maladie cardiaque ou cérébrale**, 3 de ces sujets ont eu tendance à développer des troubles dépressifs dans la période de 8 ans. Nous avons noté chez les sujets témoins une tendance à présenter plus d'antécédents de maladie vasculaire à 8 ans.

On notait une absence de variation de la médiane du score GDS pour les témoins et les dysthymiques, et une **nette augmentation du score GDS pour les dépressifs** au cours de ces 8 ans.

Les scores du Grober et Buschke étaient plus élevés il y a 8 ans. On notait surtout une baisse importante du score des **3 rappels libres chez les sujets dysthymiques**. Les **fluences verbales** pour la **lettre « P »** étaient plus élevées il y a 8 ans. On notait une différence moins importante entre les **fluences verbales de la lettre « R »** il y a 8 ans par rapport à aujourd'hui.

En ce qui concerne le **score de Fazekas** (Fazekas présentait une médiane à 2 pour tous les groupes il y a 8 ans), il était **resté stable** pour les **témoins** (score de Fazekas à 2) mais **avait augmenté pour les dépressifs** (Fazekas = 3) et les **dysthymiques** (Fazekas = 4). Parmi les 32 sujets, qui présentaient un score de Fazekas supérieur ou égal à 2, on notait une **augmentation de la leucoaraïose** à 8 ans. Les dépressifs avaient un score de Fazekas supérieur ou égal à 2 dans 100% des cas, les dysthymiques dans 71.4% des cas et les sujets témoins dans 86.4% des cas.

Le nombre **d'heures de sommeil** avait baissé en moyenne d'une heure par nuit pour les sujets dépressifs et les sujets témoins au cours des 8 ans. La **qualité du sommeil** était restée stable pour les dépressifs et les témoins pendant cette même période. Les **sujets dysthymiques** avaient tendance à dormir en moyenne une heure de plus et à améliorer leur qualité de sommeil en comparaison d'il y a 8 ans.

L'activité sportive avait tendance à diminuer chez les sujets dépressifs et les témoins. Elle avait augmenté chez les sujets dysthymiques au cours des 8 ans.

Nous n'avons **pas noté de différence** entre les groupes pour la consommation de **médicaments dépressogènes**. Les bêtabloquants étaient les médicaments dépressogènes le plus consommés parmi nos sujets.

4. Discussion

L'aspect principal de cette étude était de mettre en évidence l'apparition d'une **dépression d'origine vasculaire** dans un échantillon de sujets âgés hypertendus et non déments.

Le **taux d'incidence** de la **dépression** dans notre échantillon était de **3.1%** (**annexe 16**). Selon l'OMS, l'incidence mondiale de la dépression à tout âge se situerait à **3%** dans la population générale. Mais certains auteurs français parlent d'une incidence de la dépression à 15% en France (La dépression en France : enquête Anadep 2005).

Cette différence de chiffres s'explique par **l'hétérogénéité des symptômes** de la dépression chez le sujet âgé. Il est presque impossible de donner une présentation systématisée de la dépression du sujet âgé, les formes cliniques sont variables dans la symptomatologie et la gravité de l'affection. Le diagnostic est fréquemment rendu difficile par les **formes trompeuses** (La dépression en France : enquête Anadep 2005).

Le taux d'incidence de la **dysthymie** dans notre échantillon était de **1.9%** et celui des **troubles dépressifs** (dysthymie et épisode dépressif majeur) était de **4.9%** (**annexe 16**).

Les médianes du **score de l'échelle gériatrique de la dépression (GDS)** nous avaient permis de distinguer **trois groupes distincts**. Le groupe des sujets qui avaient une GDS supérieure à 10, présentait une symptomatologie clinique remplissant les critères d'un **épisode dépressif majeur**. La médiane du score GDS était à **11.5**. Le groupe des **sujets dysthymiques** présentait des affects dépressifs et une médiane du score GDS à **6**. Les symptômes dépressifs ne permettaient pas de remplir les critères DSM de l'épisode dépressif majeur. Ils remplissaient les critères diagnostiques de la dysthymie.

On notait pour ces sujets peu d'affects thymiques, plus de ralentissement psychomoteur et plus de troubles cognitifs. Le groupe des **témoins**, ne présentait pas de troubles dépressifs. La médiane du score de l'échelle GDS était à **3** pour les sujets témoins.

Une seule personne présentait des troubles dépressifs et prenait un **traitement antidépresseur**. Cela appuie l'hypothèse suivante ; la dépression du sujet âgé est largement sous diagnostiquée et sous traitée (Thomas et al, 2012).

Pour remplir les critères de **l'épisode dépressif majeur** selon le DSM IV, il convient d'avoir au moins l'humeur dépressive, la perte d'intérêt ou la perte de plaisir. Ces symptômes sont explorés dans l'échelle gériatrique de la dépression (annexe 15). Chez la personne âgée nous notons souvent l'absence, au premier plan, de symptômes thymiques. La dépression peut prendre le « masque » de troubles cognitifs ou encore de plaintes somatiques (Thomas et al, 2012).

Les symptômes dépressifs les plus fréquemment associés à la dysthymie dans notre échantillon étaient le **ralentissement psychomoteur, les troubles de l'attention et les troubles de la concentration**.

Dillon et al, précisent dans leur article que la dépression du sujet âgé à début tardif, a tendance à se présenter plus fréquemment sous forme de **symptômes dépressifs aspécifiques** (Dillon et al, 2009). Les symptômes les plus souvent associés à la dépression « vasculaire » sont, le **ralentissement psychomoteur, l'invalidité, l'anosognosie, l'atteinte des fonctions exécutives, les difficultés de concentration et le peu de symptômes thymiques** comme la tristesse, la culpabilité, l'anxiété et les idées suicidaires (Alexopoulos et al, 1997 ; 2002 ; 2005 ; 2006 ; Lebert et al, 2004).

Dans le groupe des dysthymiques on notait **l'absence de verbalisation des émotions**, qui se traduisait dans notre étude par un score de la GDS inférieur à 10. Thomas et al, parlent de **déni de l'humeur dépressive** avec des préoccupations portées sur les symptômes cognitifs ou somatiques. Ce concept est celui de la **dépression « masquée »** (Thomas et al, 2012).

L'apathie, qui est un symptôme souvent rencontré dans la dépression du sujet âgé, n'a pas pu être évaluée dans notre étude. Très peu de sujets avaient pu être étudiés au plan de l'apathie (Robert et al, 2009).

Un sujet témoin présentait un score d'apathie à 2 sur 5, un sujet dysthymique présentait un score à 5 sur 5 et un sujet déprimé présentait un score à 4 sur 5. Le reste des sujets présentait un score d'apathie de 0. On ne peut pas exclure que les **cinquante premiers** sujets étaient les plus valides et **moins atteints par la dépression et l'apathie**, que les sujets suivants qui se présenteront encore à l'étude par la suite.

La sélection des sujets dysthymiques n'a pas été faite par des outils validés et reconnus. Les symptômes dépressifs étaient répertoriés dans une observation clinique faite par la psychologue clinicienne qui était chargée de mener les évaluations psychométriques. Nous ne pouvions pas exclure d'éventuels biais. Le nombre des sujets dysthymiques pourrait être sous estimé.

Au plan sociodémographique, nos échantillons de sujets déprimés et de sujets témoins, ne présentaient **pas de différence significative** pour le **sexe, l'âge et le statut civil**. Les sujets dysthymiques présentaient une **légère tendance à être plus âgés** et à vivre plus fréquemment seuls que les autres sujets. Cette différence d'âge joue un rôle important dans l'interprétation des tests psychométriques. Avec l'âge, le **cortex préfrontal baisse en activité** et ce qui se traduit par une **lenteur exécutive** qui influence les tests psychométriques (Thomas et al, 2012 et Lipsitz et Pugh, 2002).

D'une manière générale, toutes les études concernant les troubles dépressifs (épisode dépressif, dysthymie) montrent que leur **prévalence est 1.5 à 2 fois plus élevée** chez les **femmes** que chez l'homme.

Dans l'étude ANADEP en 2005, l'incidence de l'EDM sur 12 mois apparaît 2 à 3 fois plus importante chez les femmes (7, 1 %) que chez les hommes (2, 7 %). Les raisons de cette différence sont multiples. Il existe une intrication de différents mécanismes, psychologiques, socio-environnementaux et bio-hormonaux.

Alexopoulos décrit en 2005 dans son article « *Depression in the elderly* » que **2 fois plus de femmes** sont atteintes de dépression par rapport aux hommes.

Il décrit également dans cet article qu'une grande proportion des femmes à partir d'un certain âge survit au décès de leur conjoint (Alexopoulos et al, 2005). Nous avons pu noter que les **femmes** de notre échantillon étaient significativement plus âgées (**78 ans**) que les **hommes (73.5 ans)**.

Nous avons obtenu un sex ratio égal à 1 pour l'EDM et un sex ratio égal à 1.7 pour la dysthymie en faveur des hommes. Ce résultat est étonnant car dans la littérature scientifique, on rapporte une incidence de la **dysthymie** plus élevée chez la femme que chez l'homme (Dillon et al, 2009).

Remarquons que notre échantillon est de faible taille, et qu'il serait intéressant d'attendre que le nombre des participants augmente avant de discuter ces résultats.

Notre échantillon était essentiellement composé de sujets qui avaient le même risque vasculaire. Nous avons exclu le plus de causes psychosociales possibles, celles-ci pouvant être à l'origine d'une dépression. Par exemple il n'existait pas de différence significative entre les échantillons pour les antécédents de chute et l'autonomie. Tous les sujets se montraient autonomes dans les gestes de la vie quotidienne.

Conformément à la littérature scientifique sur la dépression « vasculaire », le critère clinique majeur d'un **âge supérieur à 65 ans** a été respecté (Lebert et al, 2004, Alexopoulos et al, 2005).

Selon l'âge, la prévalence de la dépression est fluctuante ; elle est à son niveau le plus bas (3,1 %) chez les sujets de 20 à 24 ans, augmente progressivement jusqu'à 6,1 % chez les sujets de 45 à 54 ans, **puis diminue pour atteindre 4,6 % dans la classe d'âge des 65-75 ans**. Cette décroissance constatée à des âges élevés est retrouvée dans la plupart des enquêtes réalisées dans des populations adultes qui montrent de façon constante, une **prévalence plus basse de dépression à partir de 65 ans**. Ceci s'explique probablement par la forte prévalence de **dépressions spécifiques** à la personne âgée avec des **symptômes aspécifiques** (La dépression en France: enquête Anadep 2005).

Dans notre échantillon les **femmes se retrouvaient significativement plus souvent sans partenaire** (15/25), **que les hommes** (3/24). Alexopoulos décrit que les femmes survivent souvent au décès de leur conjoint et se retrouvent donc plus souvent veuves que les hommes (Alexopoulos, 2005).

En 2010, **l'espérance de vie** augmente en une année de quatre mois tant pour les hommes (78,1 ans) que pour les femmes (84,8 ans). Après la **pause de 2008** et la **faible augmentation de 2009**, cette forte hausse peut s'interpréter comme un retour à la tendance de long terme.

En 2010, une femme âgée de 60 ans a encore une **espérance de vie de plus de 27 ans**, soit 1,6 ans de plus qu'il y a dix ans, tandis que celle d'un homme du même âge atteint presque **22 ans et demi** et croît de 2 années en dix ans (Anne Pla, Catherine Beaumel, division Enquêtes et études démographiques, Insee. « Bilan démographique 2010 : la population française atteint 65 millions d'habitants », *Insee Première* n° 1332, janvier 2011).

Dans la littérature scientifique nous retrouvons le statut marital comme un facteur de risque psychosocial de la dépression (Dillon et al, 2009). Le célibat, le divorce, le veuvage, ainsi que, le fait de vivre seul, sont des situations familiales qui présentent une forte association avec la survenue d'une dépression. Nous ne notons pas de différence significative pour les échantillons concernant le statut marital.

Lorsque l'on tient compte de l'âge et du sexe, chez les **hommes de 55-75 ans**, le fait de vivre seul ou d'être célibataire multiplie par 3 à 4 le risque d'avoir une dépression par rapport à ceux qui sont mariés ou qui vivent en couple. Chez les **femmes** de la même classe d'âge, le divorce et le veuvage apparaissent davantage comme des facteurs associés à la dépression (La dépression en France: enquête Anadep 2005).

Le veuvage, surtout dans les premiers mois, serait moins dépressogène chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Le risque de dépression en cas de veuvage chez le sujet âgé, rejoint celui des sujets jeunes à la fin de la deuxième année (Alexopoulos et al, 2005).

L'isolement affectif qui peut en résulter serait un puissant facteur dépressogène chez le sujet âgé (Gallarda et al, « Dépression et personnes âgées », 2009). Les retraités ne semblent pas avoir de risque plus élevé de dépression que les personnes qui exercent une activité professionnelle (La dépression en France: enquête Anadep 2005).

Il n'existe pas de différence significative pour le **niveau d'études** entre les trois groupes. Pour 52% des sujets on notait un **niveau II** (passage en deuxième cycle des études secondaires). Nous avons noté que pour un pourcentage important de sujets, le niveau d'études n'était pas renseigné. Néanmoins l'évaluation a montré que le déclin cognitif est fortement lié au niveau d'études (Thomas et al, 2012).

En ce qui concerne le niveau d'études la littérature est contradictoire. Certaines analyses indiquent une **corrélation entre un bas niveau d'études et la dépression** (Dillon et al, 2009). D'autres analyses ne trouvent **pas de différence significative** entre déprimés et sujets témoins concernant le niveau d'études (Berger et al, 1998).

L'analyse de la prévalence de l'EDM par profession et catégorie socioprofessionnelle (CSP) montre que les agriculteurs ont globalement un niveau de prévalence de dépression faible (1 %). Les hommes "cadres" sont moins touchés (1.6 %) que les autres catégories, alors que les femmes "cadres" ont une prévalence de dépression des plus élevés (10.0 %), (Berger et al, 1998).

Au plan clinique, les sujets de l'échantillon avaient tendance à présenter une **plainte mnésique** dans 87.5% des cas. Les sujets déprimés avaient tendance à exprimer une plainte mnésique dans 100% des cas. La plainte mnésique était plus importante chez les dépressifs, avec **un score de McNair plus élevé**. La **plainte mnésique** est liée aux troubles cognitifs de la dépression.

La dépression peut retentir sur les **capacités attentionnels** du sujet. Le sujet déprimé présente de moins bonnes performances lors des tests psychométriques et émet une plainte mnésique subjective. Ces troubles cognitifs sont pour la plupart, des cas **réversibles** s'il y a amélioration des troubles dépressifs (Thomas et al, 1998).

Selon Jorm et al, la plainte mnésique peut aussi être associée à la dépression, réactionnelle au déclin cognitif (Jorm et al, 2001). Le vécu de la plainte mnésique est subjectif. Les affects thymiques rencontrés au cours d'un EDM, peuvent modifier le vécu de la plainte mnésique. Dans le cas de notre étude, les **sujets déprimés ont un score de McNair plus élevé** que les sujets dysthymiques, alors que ces derniers présentent des troubles cognitifs plus importants.

Nous avons émis l'hypothèse de la plus forte prévalence de symptômes cognitifs chez les dysthymiques. Ces sujets souffraient plus de troubles de la concentration, de troubles attentionnels et de lenteur exécutive.

Tous les sujets inclus dans l'étude présentaient une **hypertension artérielle traitée par au moins une molécule**. Le risque vasculaire était donc le même pour tous les sujets, soit une médiane du **CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) à 2**. La présence de facteurs de risques vasculaires remplissait le **deuxième des deux critères majeurs** de la définition de la dépression « vasculaire » (Lebert et al, 2004).

Les sujets déprimés avaient tendance à avoir des chiffres **tensionnels moins bien équilibrés** que les sujets témoins. Les hyperintensités de la substance blanche sont d'avantages associés avec la dépression du sujet âgé c'est-à-dire quand **l'hypertension artérielle n'est pas bien stabilisée** (Taylor et al, 2003).

Selon les données de la littérature scientifique, l'hypertension artérielle est significativement liée à la présence de troubles dépressifs (Ramasubbu et al, 2000 ; Hoptman et al, 2009 ; Camus et al, 2004).

L'hypertension artérielle semble être liée directement aux microlésions ischémiques cérébrales et aux lésions vasculaires focales cérébrales. **L'hypertension artérielle** serait un facteur de risque pour la **maladie cérébro-vasculaire** et augmenterait le risque d'apparition d'une dépression par le biais des **hypersignaux de la substance blanche** (Hoptman et al, 2009). En conclusion, l'hypertension artérielle mal équilibrée semble être directement liée aux lésions de leucoaraïose et prédispose à une « **vulnérabilité dépressive** » (Camus et al, 2004).

La plupart des données de la littérature scientifique confirment la **bidirectionnalité de ce lien**. Celui-ci serait surtout vrai pour l'EDM mais moins pour la dysthymie. Il existerait un effet dose dépendant entre la sévérité de la dépression et l'augmentation du risque cardio-vasculaire que nous ne retrouvons pas pour notre étude (Butters et al, 2008).

La dépression chez la personne âgée est un **facteur de risque de mortalité cardiovasculaire indépendant** (Camus et al, 2004). La dépression est associée à la survenue de l'athérosclérose et de l'angor, au tabagisme et aux mauvaises habitudes alimentaires (Thomas et al, 2012). Néanmoins les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement établis.

Les changements somatiques de la dépression sont l'**hypercortisolémie**, l'augmentation de la graisse abdominale, la diminution de la densité osseuse et un risque plus élevé d'avoir une hypertension artérielle ou un diabète de type II (Alexopoulos et al, 2005). La dépression pourrait être responsable du déséquilibre tensionnel par le biais de l'hypercortisolémie.

En ce qui concerne notre étude, les sujets déprimés ne présentaient pas plus d'antécédents vasculaires que les sujets témoins. Ce constat engendrait deux contraintes importantes. La première qui était d'avoir un échantillon de sujets ayant le même **risque vasculaire**, avec une médiane pour le *Cumulative Illness Rating Scale* égal à 2.

La deuxième contrainte, était de pouvoir éliminer comme facteur de confusion l'invalidité qu'entraîne la pathologie vasculaire dans certains cas. La littérature rapporte de multiples liens entre maladie vasculaire et apparition de dépression (Alexopoulos et al, 2005).

Deux sujets présentaient des troubles dépressifs et avaient eu un **AVC récemment**. Nous ne pouvions pas exclure pour ces deux personnes la possibilité d'une **dépression post AVC**. Selon la littérature scientifique, on note l'apparition d'une dépression dans **20 à 50% des cas entre 1 à 3 ans** suivant un accident vasculaire. D'autres études, dont celle de Burvill, montrent l'absence d'une étiologie spécifique pour la dépression chez la personne âgée à 4 mois après l'AVC (Burvill et al, 1997).

La **consommation d'alcool chez l'homme (supérieure à 140g par semaine)** avant la survenue d'un AVC est significativement associée à l'incidence d'une DPA ($p < 0.001$). **L'invalidité post AVC** ($p < 0.01$) est également associée à l'incidence d'une DPA (Burvill et al, 1997). Les deux sujets de notre étude qui présentaient une dépression et avaient un antécédent récent d'AVC ne déclaraient aucune consommation d'alcool ni d'invalidité.

Les scores des « *Activities of Daily Living* et *Instrumental Activities of Daily Living* » présentaient une médiane respectivement à 24 et 4 pour tous les sous-groupes. **L'invalidité** ne pouvait donc pas être un facteur de risque de dépression pour nos sujets. La littérature scientifique décrit l'invalidité comme un puissant facteur dépressogène chez le sujet âgé (Alexopoulos et al, 2005 ; 2006 ; Steffens et al, 2002). L'étude de Steffens suggère que les hyperintensités de la substance blanche rencontrées dans la dépression, sont un facteur de risque indépendant d'invalidité chez le sujet âgé.

Les sujets déprimés ne présentaient pas une plus grande tendance à la perte d'autonomie, ni aux **antécédents de chute** dans un délai inférieur à six mois, que les sujets témoins. Pour cet échantillon, cela aurait pu constituer un biais, car la présence de cet antécédent ne nous aurait pas permis d'éliminer la participation d'un **trouble de l'adaptation avec humeur dépressive** suite à la chute (DSM IV).

Cette forme de **détresse émotionnelle** survient volontiers après un événement de vie stressant, comme ici la chute, et évoluant pendant une période inférieure à six mois. En revanche, les sujets dysthymiques présentaient une plus grande tendance aux chutes que les autres groupes sur la période de 6 mois.

Les sujets déprimés avaient tendance à avoir plus **d'antécédents de dépression** que les autres sujets. Les antécédents de dépression influencent l'incidence de la dépression (Alexopoulos et al, 2005).

Selon les données de la littérature, la chronicité et la récurrence de la dépression chez le sujet âgé sont fréquentes. Benoit et al, relatent dans leur article « Récurrence dépressive chez la personne âgée », que dans un grand échantillon de sujets de plus de 56 ans, suivi pendant 8 ans, on note une récurrence chez 27% des sujets pour l'épisode dépressif majeur, et une récurrence chez 65% des sujets pour des affects dépressifs (Benoit et al, 2010). Dans notre échantillon de 50 patients, on notait une **récurrence pour l'EDM** entre **33.3%** et **47.6%** des cas si on incluait les sujets dysthymiques.

Les sujets déprimés avaient tendance à consommer moins d'**alcool** que les autres sujets. Selon les données de la littérature, la consommation d'alcool chez le sujet âgé diminue après 65 ans. On note néanmoins une **prise plus régulière**, souvent **quotidienne**, et plus **fréquente**. La quantité d'alcool par prise diminuerait à partir de 65 ans (Onen et al, 2008). Le taux de prévalence varie entre 2 - 45% (Johnson et al, 2000). Dans notre échantillon le taux de prévalence était de 50% tous sexes confondus.

On notait **19 hommes (38%)** et **6 femmes (12%)** qui avaient déclaré une consommation d'alcool de plus de **1 verre par jour** (7 UI par semaine). Cela concordait avec la prédominance masculine (63-70%) qui est rapportée chez les plus de 65 ans (Merrick et al, 2008). La consommation d'alcool peut être une cause de dépression ou de troubles cognitifs (Stelle et al, 2007). Une autre particularité de la consommation d'alcool des sujets âgés est la **consommation non excessive sur un mode social**.

Cette consommation sociale est à **visée hédonique** et baisse chez le sujet déprimé (KiWoong et al, 2009). Cela pourrait être une explication pour la consommation d'alcool moindre parmi les sujets dépressifs dans notre échantillon.

Le nombre d'**heures d'activité physique par semaine** avait tendance à être sensiblement plus important pour les sujets dysthymiques par rapport aux autres. La **lenteur exécutive** pourrait être une explication pour cette différence au niveau des résultats. Les dysthymiques présentaient plus de lenteur exécutive, ils pourraient donc prendre plus de temps pour accomplir les mêmes activités physiques que les autres sujets.

Il n'y avait pas de différence significative pour le **nombre d'heures de sommeil par nuit**. Les sujets déprimés avaient tendance à avoir un **sommeil plus souvent de « mauvaise » qualité** que les autres sujets. La littérature rapporte que les troubles du sommeil sont fréquemment associés à la dépression « vasculaire » (Alexopoulos et al, « *The vascular depression hypothesis : 10 years later* », 2006 ; « *Assessment of late life depression* », 2002).

Nous notons que les patients inclus dans l'étude étaient tous **autonomes dans la vie quotidienne**, et ne présentaient que très peu d'apathie. Le peu de défaut d'initiative faisant partie du syndrome apathique, pourrait suggérer que les sujets les plus apathiques ne se déplaceront peu ou pas pour participer à l'étude (Lebert et al, 2004). Les sujets déprimés avaient tendance à avoir moins souvent une **aide à domicile** que les deux autres groupes. La dépression « vasculaire » comporte souvent des symptômes comme l'apathie et l'anhédonie (Krishnan et al, 1995).

L'absence de sujets **institutionnalisés** dans notre échantillon, permet d'exclure l'institutionnalisation comme facteur **dépressogène**. Un quart des patients placés en maison de retraite développeraient des affects dépressifs (Alexopoulos et al, 2005).

L'ensemble des 48 sujets ne présentait ni **déficit cognitif léger**, ni **syndrome démentiel**. Le score du **MMSE de Folstein** était largement **supérieur à 24** pour tous les sujets. Il n'existait pas de différence significative entre les médianes du score du MMSE pour les différents groupes de sujets. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature (Lebert et al, 2004). Il existe peu de différences de MMSE entre les sujets qui présentent une dépression à début tardif et ceux qui ont eu un premier épisode dépressif avant 65 ans (Schweitzer et al, 2002).

Lors des épreuves du **Grober et Buschke**, les sujets déprimés (EDM et dysthymie) laissaient apparaître une tendance à des **scores inférieurs** à ceux des témoins aux 3 rappels libres immédiats et le rappel libre différé. Selon la littérature, les scores des épreuves psychométriques sont plus faibles pour les sujets qui présentent une dépression à un âge supérieur à 65 ans (Schweitzer et al, 2002).

Il existait pour les sujets qui présentaient des troubles dépressifs une **bonne récupération à l'indiçage**. Les scores des 3 rappels libres avaient tendance à augmenter successivement lors des différentes épreuves, et ils pourraient indiquer un **apprentissage dans le temps**.

Les épreuves du **Grober et Buschke**, dans le cas de notre échantillon, des sujets déprimés étaient de **profil « attentionnel »** et non « hippocampique » ou « cortico sous cortical ». Ce profil était donc compatible avec un diagnostic de dépression « vasculaire ».

Ainsi l'**indiçage** permettait aux sujets déprimés d'améliorer, voire, de normaliser leurs performances aux épreuves de rappel de mots. L'indiçage n'est généralement que d'une faible aide à la démence vasculaire et d'aucune aide à la maladie d'Alzheimer (Gallarda et Lôo, « Dépression et personne âgée », 2009).

Les sujets dysthymiques présentaient des scores au rappel libre **inférieurs** aux sujets qui présentaient un EDM. Il existait peu **d'apprentissage dans le temps**. Cela nous indiquait que les sujets dysthymiques avaient probablement un profil d'avantage « cortico souscortical » qu'« attentionnel ». Les sujets dysthymiques présentaient plus de symptômes appartenant au syndrome dysexécutif, comme la lenteur exécutive, et les troubles de la concentration.

La dépression, avec un début à l'âge tardif, est fréquemment associée à des **troubles cognitifs** (Alexopoulos et al, 1993). Diverses études montrent que les troubles cognitifs, associés à la dépression du sujet âgé, ne seraient pas toujours réversibles. Souvent les troubles cognitifs persistent malgré l'amélioration des symptômes de la sphère affective (Schweitzer et al, 2002). Ceci est particulièrement vrai pour les **troubles dysexécutifs**.

La dépression à l'âge tardif serait un facteur de **risque indépendant du déficit cognitif léger et de démence**. Les dépressifs âgés auraient **2 fois plus de risque de développer un déficit cognitif léger en 6 ans** que les témoins du même âge (Barnes et al, 2006). Ce risque est particulièrement élevé quand la **dépression présente un profil particulier** (apathie, anhédonie, ralentissement psychomoteur, troubles de la concentration et peu de symptômes thymiques).

Les **anomalies de l'hippocampe** pourraient être un facteur prédisposant à la dépression. On peut noter une baisse du **volume de l'hippocampe** après un premier épisode dépressif. Cette baisse du volume de l'hippocampe serait également corrélée à la durée passée en dépression (Alexopoulos et al, « Depression in the elderly », 2005).

Dans notre échantillon nous avons noté que les sujets **dysthymiques** présentaient dans **42.9% des cas un score de Scheltens** indiquant une atrophie hippocampique. Les sujets **témoins** avaient un score de Scheltens positif dans **29.2% des cas et les sujets dépressifs dans 25%** des cas. Les dysthymiques avaient très peu d'antécédents de dépression.

Nous pourrions donc émettre l'hypothèse que les sujets dysthymiques présentent des **affects dépressifs depuis plus longtemps**, car le temps passé en dépression est corrélé à la taille de l'hippocampe (Alexopoulos et al, 2005).

Une étude suédoise rapporte un **effet de la dépression sur le déclin cognitif**. La **flexibilité mentale** et la **mémoire épisodique** étaient diminuées pour des sujets âgés entre 20 et 64 ans (Ganguli et al, 2006). L'existence d'une atteinte des fonctions exécutives est mise en lien avec les atteintes striato-frontales dans la dépression vasculaire. L'atteinte des fonctions exécutives peut persister après rémission des affects thymiques (Ganguli et al, 2006).

Les scores des **fonctions exécutives** (fluences verbales et Trail Making Test) des sujets présentant des troubles dépressifs, avaient tendance à être significativement moins élevés que ceux des autres sujets. Le ralentissement psychomoteur ou la lenteur exécutive pourraient expliquer les scores plus faibles. Ceci était vrai particulièrement pour les dysthymiques.

Les **fluences verbales « P » et « R »**, sont moins bonnes pour les sujets déprimés et particulièrement pour les dysthymiques. Il n'existait pas de différence notable pour les **fluences catégorielles** des différents groupes.

Le **Trail Making test A** reflétait la **flexibilité mentale**, le **Trail Making test B** reflétait la **flexibilité mentale et la rapidité idéomotrice**. Le TMT B moins le TMT A reflétait la rapidité idéomotrice seule.

Les sujets dépressifs et encore plus particulièrement les sujets dysthymiques présentaient des **fonctions exécutives moins bonnes** et un **ralentissement psychomoteur**, par rapport aux sujets témoins. Rappelons que les sujets dysthymiques étaient sensiblement plus âgés que les autres groupes et avaient des scores moins élevés liés au vieillissement plus important.

Cinq sujets déprimés présentaient un **syndrome dysexécutif**. L'atteinte des fonctions exécutives s'associe dans de nombreuses études à la dépression du sujet âgé. La dépression semble être favorisée par les **troubles dysexécutifs** et les **désordres frontaux** des sujets âgés (Thomas et al, « Dépression et syndrome frontal », 2008). Les sujets âgés dépressifs présentent plus souvent des troubles exécutifs que les sujets déprimés jeunes (Lockwood et al, 2002).

Les sujets qui présentent un premier épisode dépressif à l'âge tardif, ont tendance à présenter plus fréquemment un **syndrome dysexécutif**. Les sujets âgés qui présentent des récurrences dépressives, ont tendance à développer plus souvent une **atteinte de la mémoire épisodique** (Rapp et al, 2005). Potter et al rapportent des moins bonnes performances aux épreuves psychométriques pour les sujets déprimés âgés qui présentent des hypersignaux de la substance blanche (Potter et al, 2009). Néanmoins l'**âge** a également une influence sur l'incidence du syndrome dysexécutif (Lockwood et al, 2000). Nebes et al associent, l'atteinte des fonctions exécutives et la démotivation, à la **dépression d'apparition tardive** (Nebes et al, 2001).

La **mémoire visuelle de travail** (Test de rétention visuelle de Benton) des sujets dysthymiques, avait tendance à être inférieure à celle des autres sujets. Ces résultats s'expliquaient par la présence chez les sujets dysthymiques de capacités attentionnelles diminuées par rapport aux sujets dépressifs et aux sujets témoins. Cette atteinte aux capacités attentionnelles serait réversible s'il y a amélioration des troubles dépressifs (Thomas et al, 1998). Les scores des **praxies étaient à 17 sur 17** pour tous les groupes. Ces résultats appuie notre hypothèse d'absence de démence dans notre échantillon.

On notait à l'**imagerie**, que les sujets dépressifs et les sujets dysthymiques, avaient tendance à avoir un **score de Fazekas** plus fréquemment **supérieur ou égal à 2** en comparaison des sujets témoins. Ils avaient également tendance à présenter plus de **lacunes** et **d'infarctus silencieux** que les sujets témoins. Ces constatations à l'IRM appuyaient la présence d'une dépression d'origine « vasculaire ».

La leucoaraiïose associe 4 types de lésions cérébrales ; **l'atrophie cérébrale**, les **lacunes**, les **infarctus silencieux** et les lésions de **démyélinisation** (Fazekas et al, 1993). Dans notre échantillon, on notait plus de **lacunes et d'infarctus silencieux** chez les sujets dépressifs et dysthymiques que chez les sujets témoins. 37.5% des sujets dépressifs et 28.6% des sujets dysthymiques présentaient des **lacunes** alors que 8.3% des témoins présentaient des lacunes. Les **infarctus silencieux** étaient présents chez 37.5% des sujets dépressifs et 28.6% des sujets dysthymiques et 4.2% des sujets témoins.

A l'IRM, le **score de Fazekas** donne un indice sur la localisation et l'intensité des hypersignaux de la substance blanche. La littérature scientifique rapporte une association entre les **hypersignaux de la substance blanche profonde** d'origines vasculaires, et l'atteinte des **fonctions exécutives** chez le sujet âgé déprimé (Camus et al, 2004 ; Alexopoulos et al, 2003).

Les résultats de notre étude étaient concordants avec les données de la littérature. Les sujets dépressifs, et d'avantage, les sujets dysthymiques présentaient un **score de Fazekas plus élevé** et des scores aux **épreuves exécutives plus faibles** que les sujets témoins.

Les hypersignaux de la substance blanche **périventriculaire** ou **profonde**, les hypersignaux des **ganglions de la base** et les **infarctus silencieux** sont associés au **risque de dépression** (Camus et al, 2004 ; Coffey et al, 1990 ; Hickie et al, 1998 ; Krishnan et al, 1993).

Le nombre **d'hypersignaux (HS) de la substance blanche (SB)** augmente avec l'âge. On retrouve donc des hypersignaux de la substance blanche chez les sujets âgés sains. De nombreuses études montrent qu'on retrouve d'avantage d'HS de la SB chez les sujets âgés déprimés que chez les sujets témoins du même âge.

L'hypothèse serait que la maladie cérébro-vasculaire causerait les lésions de leucoaraïose et les troubles dépressifs (Herrmann et al, 2007). On ne pouvait donc pas négliger le fait que les dysthymiques étaient plus âgés que les autres groupes.

Les lésions de leucoaraïose sont également associées au **vieillessement normal**. Dans ce cas, elles sont plus fréquemment localisées dans la substance blanche profonde que dans la région du pont et des ganglions de la base (Camus et al, 2004). Les lésions de leucoaraïose sont donc plus nombreuses et se présentent préférentiellement dans certaines zones du cerveau dans la dépression, par rapport au vieillissement. La **localisation** et la **sévérité** des lésions sont également associées à la sévérité de l'épisode dépressif (Steffens et al, 2002 ; Taylor et al, 2003).

Une étude post mortem analyse les microlésions des sujets âgés déprimés par rapport à des sujets témoins. Thomas et al trouvent que les sujets déprimés présentent plus **d'hypersignaux de la substance blanche dans le cortex préfrontal dorsolatéral** (Thomas et al, 2001).

Des **infarctus silencieux** étaient présents chez 94% des sujets déprimés âgés dans une étude japonaise de Fujikawa (Ramasubbu et al, 2000 ; Fujikawa et al, 1993). Ces **hypersignaux de la substance blanche** sont fortement **associés** à certains facteurs de risque vasculaires comme **l'hypertension artérielle** (Hoptman et al, 2009).

Dans notre échantillon l'atrophie cérébrale était moins marquée parmi les sujets qui présentaient un EDM. Ce résultat est étonnant, car l'atrophie cérébrale est associée à la dépression du sujet âgé. **L'atrophie cérébrale** et **l'élargissement ventriculaire** sont quasiment universels dans les démences.

Dans la dépression, on associe également souvent une atrophie cérébrale moins importante que celle observée dans la démence. Une métaanalyse de 29 cas de dépression chez des sujets âgés indique une différence statistiquement significative pour l'atrophie cérébrale par rapport aux témoins (Schweitzer et al, 2002).

La dépression du sujet âgé peut prédisposer à la démence dans un délai de 8 ans (Alexopoulos et al, 2003).

De nombreux résultats d'ADELAHYDE 1 n'avaient pas pu être comparés à ceux des résultats d'ADELAHYDE 2 car le recueil des données n'était pas standardisé. **Lors d'ADELAHYDE 1**, il y a 8 ans, les sujets présentaient très peu d'antécédents de maladie vasculaire. Seulement **4 personnes** présentaient des **antécédents de maladie cardiaque ou cérébrale**, 3 de ces sujets avaient développé une dépression durant ces 8 ans.

Au cours des 8 années, les antécédents vasculaires avaient augmenté pour les sujets témoins. On avait noté peu de différence entre les antécédents vasculaires actuelles, et ceux d'il y a 8 ans, pour les sujets présentant des troubles dépressifs (EDM et dysthymie). Dans notre échantillon, la présence d'antécédents vasculaires semblait être un facteur de risque de dépression. 3 sujets sur 4 avaient développé une dépression au bout de 8 ans.

A l'inverse, dans notre échantillon la dépression ne semblait pas avoir d'effet sur l'apparition des antécédents vasculaires au bout de 8 ans. La littérature scientifique rapporte que les maladies vasculaires comme l'**infarctus du myocarde**, sont associées à la dépression chez le sujet âgé. Approximativement 50% des sujets qui souffrent d'une maladie coronaire et de dépression, avaient un antécédent de dépression. La dépression augmente l'apparition de maladies vasculaires, et le nombre de décès occasionnés par ces causes (Alexopoulos et al, 2003). Cependant le sens et le mécanisme exact de ce lien ne sont toujours pas complètement élucidés.

La présence d'une dépression **favorise les maladies cardio-vasculaires et les aggrave**. Elle est un facteur de risque indépendant de **l'insuffisance cardiaque**, et des **décès par infarctus du myocarde (IDM)**. Ce risque persiste jusqu'à 10 ans après le premier épisode dépressif (Camus et al, 2004). 1 personne sur 3 de la cohorte PAQUID souffrait de dépression dans un délai de 12 mois après un IDM (Alexopoulos et al, 2003).

On notait une absence de variation de la médiane du score GDS pour les sujets témoins et les dysthymiques, mais une **nette augmentation du score GDS pour les dépressifs**.

Les 12 sujets déprimés avaient un score GDS à 7.5 il y a 8 ans. Ce score indique une forte probabilité de dépression (Geriatric Depression Scale, *Yesavage and Brink 1983*). L'échelle de GDS pour ces 12 sujets était à 11.5 8 ans après.

A l'inverse, l'échelle GDS restait stable pour les sujets dysthymiques au cours des 8 années. L'échelle gériatrique de la dépression prend surtout en compte les symptômes de la sphère affective comme la tristesse, la culpabilité, le sentiment d'inutilité, l'anhédonie et les ruminations anxieuses. Les sujets qui déclarent une dépression après 65 ans ont habituellement moins de symptômes appartenant aux troubles anxieux, que les sujets jeunes et déprimés (Lyness et al, 1994). Ceci était le cas pour nos sujets dysthymiques.

L'échelle gériatrique de la dépression prend également en compte les symptômes de la sphère cognitive comme les troubles de l'attention, la plainte mnésique, le ralentissement psychomoteur et la démotivation. La présence de ces symptômes parmi les sujets dysthymiques est concordante avec le score de la GDS à 6.

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les sujets qui présentaient un EDM il y a 8 ans, avaient développé des **symptômes de la sphère affective**, en plus des symptômes de la **sphère cognitive**. Les sujets dysthymiques présentaient essentiellement des symptômes de la sphère cognitive.

La consommation de **médicaments dépressogènes** était la même pour les sujets dépressifs (EDM et dysthymie) et les témoins. Quant aux médicaments associés au risque de dépression, nous retrouvions dans notre échantillon **les bêta-bloquants** (30% des sujets), les **benzodiazépines** (4% des sujets) et les **corticoïdes**. Les médicaments dépressogènes les plus fréquemment consommés par les 48 sujets étaient les bêta-bloquants.

Au cours des 8 années, le nombre d'heures de **sommeil** par nuit avait baissé en moyenne d'une heure pour les sujets dépressifs et les témoins. Pour les sujets dysthymiques, on notait une augmentation d'une heure sur la période des 8 ans. La

qualité du sommeil avait baissé pour les sujets dépressifs, celle des dysthymiques avait augmenté. Au bout de 8 années nous notons plus de sujets avec une « bonne » qualité de sommeil.

Avec l'âge, le temps de **sommeil** diminue, les **perturbations et les plaintes** concernant celui-ci sont fréquentes. La **qualité** est bien plus significative. Ces modifications du sommeil peuvent être liées au **vieillessement**, mais également résulter d'une pathologie somatique ou psychiatrique (Hakki Onen S, 2005).

Il y a 8 ans, le recueil des données portait essentiellement sur **l'activité sportive**. Aujourd'hui nous avons pris en compte toutes les activités physiques, même le jardinage. En comparant seulement les activités sportives, nous avons noté que les **sujets dysthymiques** pratiquaient **moins d'heures de sport par semaine** en comparaison à aujourd'hui. En comparaison d'il y a 8 ans, on notait également une **baisse du nombre de personnes pratiquant une activité physique**, pour les sujets déprimés et les sujets témoins. Ces résultats sont probablement un des effets du vieillissement de l'échantillon.

Les scores du Grober et Buschke étaient plus élevés il y a 8 ans. On notait surtout une baisse importante pour la somme des **3 rappels libres chez les sujets dysthymiques**. En ce qui concerne les scores du Grober et Buschke nous avons remarqué que l'échantillon complet présentait un score plus bas, probablement en rapport avec le **vieillessement normal**. Plusieurs études épidémiologiques montrent qu'une partie de la variabilité des performances cognitives, dans le **vieillessement normal** est liée à l'âge.

Cette variation est en moyenne de 2 à 3 points par tranche de 8 années (Amieva et al, 2007). Cette baisse des scores du Grober et Buschke au cours des 8 années peut correspondre à la différence d'âge pour les échantillons des **sujets témoins et déprimés**.

Les sujets **dysthymiques** présentaient une baisse du score de la somme des 3 rappels libres qui ne peut pas s'expliquer seulement par la différence d'âge. Néanmoins les sujets dysthymiques sont sensiblement plus âgés que les autres échantillons et présentaient majoritairement des **symptômes cognitifs**. Ces symptômes cognitifs comme les **troubles attentionnels**, influencent le rappel libre.

Les **fluences verbales** pour la lettre « P » étaient plus faibles il y a 8 ans et particulièrement pour les dysthymiques. On notait peu de différence pour les **fluences verbales de la lettre « R »** en comparaison au résultat actuel. La baisse des résultats pour les fluences confirmait l'hypothèse selon laquelle les sujets plus âgés à ce jour, présentaient des scores moins élevés. Nous avons émis l'hypothèse que le peu de différence pour la fluence verbale de la lettre « R », pouvait correspondre à un **effet d'apprentissage**. L'épreuve de la fluence verbale « P », était systématiquement réalisée avant l'épreuve de la fluence verbale « R ».

En ce qui concerne le **score de Fazekas** (le score de Fazekas présentait une médiane à 2 pour tous les groupes), il restait **stable** au cours des 8 ans pour les sujets **témoins** (score de Fazekas à 2) mais **avait augmenté pour les sujets dépressifs** (Fazekas = 3) et les sujets **dysthymiques** (Fazekas = 4). Ces résultats de l'IRM de ce jour confirmaient les hypothèses émises précédemment. Les sujets qui présentaient des troubles dépressifs avaient tendance à développer plus de leucoaraiose que les sujets témoins au cours des 8 années (Krishnan et al, 1997).

Tous les résultats sont donc compatibles avec la **dépression d'origine vasculaire**. Le profil du Grober et Buschke est un **profil « attentionnel »**. Le groupe des **sujets déprimés** présentait au premier plan des **symptômes de la sphère affective**, avec un score de **GDS supérieur ou égal à 10**.

Lors des épreuves psychométriques, on notait des déficits pouvant être liés à des troubles attentionnels et au ralentissement psychomoteur. Le groupe des sujets **dysthymiques** présentait au premier plan des symptômes de la **sphère cognitive**.

Leurs résultats lors des épreuves psychométriques étaient globalement plus faibles par rapport aux résultats des sujets déprimés et des sujets témoins. L'hypothèse évoquée pour cette différence de scores, était la présence chez les dysthymiques **d'une lenteur exécutive**, et de **troubles attentionnels plus importants** que chez les sujets **déprimés**.

Les sujets dysthymiques avaient tendance à être plus âgés et pouvaient donc présenter des scores inférieurs aux sujets déprimés. Il y a 8 ans les résultats des **tests psychométriques** avaient tendance à être plus élevés car les sujets étaient plus jeunes.

Les sujets qui présentaient des troubles dépressifs pouvaient présenter une **dépression « vasculaire »**. Le **profil clinique** était spécifique avec des **symptômes cognitifs prédominant sur les fonctions exécutives**. Les sujets étaient tous **âgés de plus de 65 ans** et présentaient tous des facteurs de risque vasculaires (Alexopoulos et al, 1997).

Les autres symptômes de la **sphère cognitive**, comme le ralentissement psychomoteur, et les affects de la sphère affective seulement au second plan, sont des critères mineurs de la dépression « vasculaire ». L'anosognosie, et l'absence d'antécédents familiaux de dépression, consolidaient l'hypothèse de la dépression « vasculaire » (Alexopoulos et al, 1997).

Pour les 32 sujets qui présentaient un score de Fazekas supérieur ou égal à 2, on notait une augmentation de la leucoaraïose au bout de 8 ans. Les sujets dépressifs avaient un score de Fazekas supérieur ou égal à 2 dans 100% des cas, les sujets dysthymiques dans 85.7% des cas et les sujets témoins dans 81.8% des cas.

Nous avons été frappés lors des entretiens avec les sujets déprimés et les sujets dysthymiques, par l'absence de la présentation typique des sujets dépressifs. Les affects dépressifs ont pu être mis en évidence par un interrogatoire bien ciblé.

Notre effectif (50 sujets) paraît faible comparé aux études de cohorte décrit plus haut dans ce travail. Nous avons fait l'hypothèse que la moitié des sujets qui avaient participé à l'étude longitudinale (378 sujets), accepterait de participer à cette nouvelle étude. Cela faisait environ 190 personnes, et avec un tel effectif, notre essai aurait eu une puissance de quatre vingt pourcent avec une marge d'erreur de cinq pourcent. **L'échantillon de faible taille** doit rendre prudente l'analyse des résultats.

5. Conclusion

Nos résultats sont en accord avec la plupart des études françaises et internationales, précédemment menées sur la dépression d'origine vasculaire du sujet âgé.

Nous avons trouvé deux profils de sujets dépressifs. Les premiers présentaient tous un EDM avec deux types de symptômes dépressifs, des symptômes thymiques et des symptômes cognitifs. Les symptômes thymiques étaient mis en évidence par un score élevé à la GDS. La présence de symptômes de la sphère cognitive, était mise en évidence par le profil « attentionnel » trouvé lors de l'épreuve du Grober et Buschke, et par la lenteur exécutive qui était mise en évidence par les fluences et le TMT A et B.

Ces sujets présentaient une anhédonie qui se reflétait par une absence de consommation d'alcool à visé hédonique. On notait peu d'angoisse chez les sujets déprimés. La consommation d'alcool chez la personne âgée peut être à visée anxiolytique, la faible consommation d'alcool chez ces sujets concorderait avec une absence d'angoisses.

Les sujets qui présentaient un EDM montraient un profil « attentionnel » à l'épreuve du Grober et Buschke et des fonctions exécutives plus faibles que le reste de l'échantillon. Dans le même groupe, on notait plus d'antécédents de dépression que pour le reste de l'échantillon. On remarquait une baisse du temps de sommeil d'une heure en moyenne sur la période de 8 ans, et une proportion plus forte de sujets qui présentaient un sommeil de qualité « moyenne » et « mauvaise » par rapport au reste de l'échantillon pour le même laps de temps.

La plainte mnésique était particulièrement importante dans cet échantillon de 48 sujets. Le score de Fazekas était plus élevé pour les dépressifs que pour les témoins. Le groupe des sujets dysthymiques était à prédominance masculine. Mais il convient d'être prudent dans l'interprétation de ce résultat, car nous disposions de très peu de sujets dysthymiques. Ils présentaient une dysthymie avec des symptômes dépressifs essentiellement de la sphère cognitive. Le profil du Grober et Buschke était de type « cortico sous cortical ». Les fonctions exécutives étaient moins bonnes que celles du groupe EDM. Nous n'avions pas pu exclure un effet du vieillissement. Les sujets dysthymiques étaient plus âgés que les sujets dépressifs, et ils avaient une tendance à être plus fréquemment seuls que les sujets dépressifs. Nous n'avions pas pu exclure un effet de l'isolement social pour les dysthymiques.

Les sujets dysthymiques présentaient un score de Fazekas plus élevé que ceux présentant un EDM. Ils présentaient plus d'atrophie hippocampique que le reste des sujets de l'échantillon. Nous n'avions pas pu évaluer correctement le degré d'apathie de nos sujets en raison de la mise en place tardive de l'inventaire d'apathie de Robert. Trop peu de sujets ont donc été évalués par cet inventaire.

Les deux profils cliniques mis en évidence dans notre étude sont compatibles avec un diagnostic de dépression « vasculaire ». Il est difficile à ce stade de l'étude de déterminer si le premier groupe est plus sévèrement atteint de dépression que le second. Il est évident que le groupe des dysthymiques s'expose plus volontiers à une évolution démentielle que le premier groupe. Dans les deux cas il est important de surveiller l'évolution des troubles cognitifs.

Toute dépression chez le sujet âgé nécessite donc un bilan neuropsychologique et une imagerie cérébrale au diagnostic. Dans les cas où des troubles cognitifs sont associés à la dépression, il est important de proposer une surveillance neuropsychologique. L'évolution de la dépression progresse vers une démence dans 25% des cas. Le diagnostic de la dépression du sujet âgé est souvent difficile, l'évolution et la thérapeutique peu consensuelle. La dépression « vasculaire » est réputée chimiorésistante, mais se voit améliorée dans plus de 80% des cas avec une prise en charge adaptée.

Bibliographie :

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. BON USAGE DES MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DEPRESSIFS ET DES TROUBLES ANXIEUX DE L'ADULTE. 2006 oct.
2. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. « Vascular depression » hypothesis. Arch. Gen. Psychiatry. 1997 oct; 54(10): 915-22.
3. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. Am J Psychiatry. 1997 avr; 154(4): 562-5.
4. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. Arch. Gen. Psychiatry. 2000 mars; 57(3): 285-90.
5. Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. Geriatric depression: age of onset and dementia. Biol. Psychiatry. 1993 août 1; 34(3): 141-5.
6. Alexopoulos GS. Vascular disease, depression, and dementia. J Am Geriatr Soc. 2003 août; 51(8): 1178-80.
7. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet. 2005 juin 4; 365(9475): 1961-70.
8. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. Biol. Psychiatry. 2006 déc 15; 60(12): 1304-5.
9. Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert BN, Devanand DP, Mulsant BH, Olin JT, et al. Assessment of late life depression. Biol. Psychiatry. 2002 août 1; 52(3): 164-74.
10. Alexopoulos GS, Bruce ML. A model for intervention research in late-life depression. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 déc; 24(12): 1325-34.
11. Alexopoulos GS, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Murphy CF. Anterior cingulate dysfunction in geriatric depression. Int J Geriatr Psychiatry. 2008 avr; 23(4): 347-55.
12. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Heo M, Murphy CF, Shanmugham B, Gunning-Dixon F. Executive dysfunction and the course of geriatric depression. Biol. Psychiatry. 2005 août 1; 58(3): 204-10.
13. Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2011 nov 1; 26(11): 1109-18.
14. Alexopoulos GS, Raue PJ, Kanellopoulos D, Mackin S, Arean PA. Problem solving therapy for the depression - executive dysfunction syndrome of late life. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2008 août 1; 23(8): 782-8.
15. Alexopoulos GS, Schultz SK, Lebowitz BD. Late-life depression: a model for medical classification. Biol. Psychiatry. 2005 août 15; 58(4): 283-9.

16. Alexopoulos GS, Bruce ML, Hull J, Sirey JA, Kakuma T. Clinical Determinants of Suicidal Ideation and Behavior in Geriatric Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 nov 1; 56(11): 1048-53.
17. Andreescu C, Butters MA, Begley A, Rajji T, Wu M, Meltzer CC, et al. Gray Matter Changes in Late Life Depression : a Structural MRI Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2008 oct; 33(11): 2566-72.
18. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006 mars; 63(3): 273-9.
19. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF 3rd, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry*. 2002 août; 159(8): 1424-7.
20. Benoit M. Récurrence dépressive chez la personne âgée : quel pronostic cognitif ? *Encephale*. 2010 déc; 36 Suppl 5: S132-135.
21. Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Bäckman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology*. 1999 déc 10; 53(9): 1998-2002.
22. Berger A-K, Small BJ, Forsell Y, Winblad B, Backman L. Preclinical Symptoms of Major Depression in Very Old Age: A Prospective Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 1998 août 1; 155(8):1039-43.
23. Bonin-Guillaume S, Hasbroucq T, Blin O. Mise en évidence d'un ralentissement psychomoteur spécifique à la dépression chez le sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008 juin; 6(2): 137-44.
24. Burvill P, Johnson G, Jamrozik K, Anderson C, Stewart-Wynne E. Risk factors for post-stroke depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997 févr; 12(2): 219-26.
25. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds III CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008 sept; 10(3): 345-57.
26. Camus V, Kraehenbühl H, Preisig M, Büla CJ, Waeber G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord*. 2004 juill; 81(1):1-16.
27. Cassens G, Wolfe L, Zola M. The neuropsychology of depressions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990; 2(2): 202-13.
28. Chan Chee C., Beck F., Sapinho D., Guilbert Ph. La dépression en France: enquête Anadep 2005, Saint-Denis, Inpes, 2009; 208 p.
29. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale. *Encephale*. 1997 avr; 23(2):91-9.

30. Clément J-P. Dépression chez la personne âgée. *Rev Prat.* 2004 avr 15; 54(7):725-33
31. Corruble E. Dépression récurrente et événements de vie : de la clinique à de nouveaux modèles explicatifs ? *Enquête ACTUEL. Encephale.* 2006 déc; 32(6 Pt 1):983-7.
32. Czéh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 août; 257(5):250-60.
33. Démonet JF, Doyon B, Ousset PJ, Puel M, Mahagne MH, Cardebat D, et al. Standardization of a modular and hierarchic cognitive evaluation scale applicable to dementia. A French version of the Hierarchic Dementia Scale. *Rev. Neurol. (Paris).* 1990; 146(8-9):490-501.
34. Derouesné C. Dementia. Diagnostic problems. *Thérapie.* 1993 juin; 48(3):189-93.
35. Derouesné C. Le concept d'apathie : intérêts et limites. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2004 mars; 2(1):19-28.
36. Deslandre E, Lefebvre G, Girard C, Lemarchand M, Mimouni A. Evaluation neuropsychologique - Les fonctions exécutives. *NPG.* 2004 fev ; 4(19): 8-10.
37. Dillon C, Allegri RF, Serrano CM, Iturry M, Salgado P, Glaser FB, et al. Late- versus early-onset geriatric depression in a memory research center. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5:517-26.
38. Ettore E, Cerra E, Marigliano B, Vigliotta M, Vulcano A, Fossati C, et al. Role of cardiovascular risk factors (CRF) in the patients with mild cognitive impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2011 mai; 1-3
39. Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, Gallarda T, Meder JF, de Montigny C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2004 sept 1; 19(9): 833-42.
40. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 août; 149(2): 351-6.
41. Ferreira S, Vanholsbeeck G, Chopard G, Pitard A, Tio G, Vandiel P, et al. Normes comparatives de la batterie de tests neuropsychologiques RAPID pour les sujets âgés de 50 à 89 ans. *Revue Neurologique.* 2010 juin; 166(6-7): 606-14.
42. Ferrey G, Gouès GL. *Psychopathologie du sujet âgé.* 6e édition revue. Masson; 2008.
43. Fossati P. Personnalisation des émotions et cortex médial préfrontal. *PSN.* 2005 oct; 3(14): 178-83.
44. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 nov; 12(3):189-98.

45. Fountoulakis KN, O'Hara R, Iacovides A, Camilleri CP, Kaprinis S, Kaprinis G, et al. Unipolar late-onset depression: A comprehensive review. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2:11-11.
46. Frémont P. Aspects cliniques de la dépression du sujet âgé. *Aspects cliniques de la dépression du sujet âgé. Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement* 2004 ; 2 (Suppl. 1) : S19 - S27. 2.
47. Gallarda T, Lhô H. Dépression et personnes âgées. *Encephale*. 2009 juin; 35(3):269-80.
48. Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang C-CH. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006 févr; 63(2): 153-60.
49. Giannakopoulos P, Gaillard M. Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé. *Medecine & Hygiene*; 2010.
50. Gorwood P. Dépressions récidivantes : neurotoxicité des épisodes et prévention des recurrences. *Encephale*. 2010 déc; 36 Suppl 5:S136-139.
51. Graziani P. La consommation excessive d'alcool chez la personne âgée. *Drogues, santé et société*. 2010 déc; 9(2) : 49-74.
52. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988 juin; 38(6):900-3.
53. Gunning FM, Cheng J, Murphy CF, Kanellopoulos D, Acuna J, Hoptman MJ, et al. Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 août; 24(8):829-36.
54. Gunning-Dixon FM, Walton M, Cheng J, Acuna J, Klimstra S, Zimmerman ME, et al. MRI Signal Hyperintensities and Treatment Remission of Geriatric Depression. *J Affect Disord*. 2010 nov; 126(3): 395-401.
55. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2008 juin; 79(6): 619-24.
56. Hoptman MJ, Gunning-Dixon FM, Murphy CF, Ardekani BA, Hrabe J, Lim KO, et al. Blood pressure and white matter integrity in geriatric depression. *J Affect Disord*. 2009 mai; 115(1-2): 171-6.
57. Jalenques I, Legrand G, Vaille-Perret E, Tourtauchaux R, Galland F. Efficacité et tolérance de la stimulation magnétique transcrânienne (SMTr) dans le traitement des dépressions chez le sujet âgé : revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2010 juin; 36, Supplement 2(0):D105-D118.
58. Jollant F. Dépressions sévères : neuroanatomie fonctionnelle. *Encephale*. 2009 déc; 35 Suppl 7:S301-305.
59. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2001 déc 1; 35(6):776-81.

60. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999 août; 56(8):713-8.
61. Katz S., Down, TD, Cash, HR, et al. Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist*. The Gerontological Society of America. 1970; 10:20-30.
62. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the « kindling » hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2000 août; 157(8):1243-51.
63. Ki Woong, K., Eun Ae, C., Seok Bum, L., Joon Hyuk, P., Jung Jae L., Yoonseok, H., Jong Choul, Y., Jin Hyeong, J., Il Han, C., Myoung-Hee, K., Dong Young, L., Jong Inn, W. «Prevalence and neuropsychiatric comorbidities of alcohol use disorders in an elderly Korean population». *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009. 24 (12) ; 1420-1428.
64. Kim J-M, Stewart R, Shin I-S, Yoon J-S. Vascular disease/risk and late-life depression in a Korean community population. *Br J Psychiatry*. 2004 août; 185:102-7.
65. Kiosses DN, Alexopoulos GS, Murphy C. Symptoms of striatofrontal dysfunction contribute to disability in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 nov; 15(11):992-9.
66. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997 avr; 154(4):497-501.
67. Krishnan KR, Hays JC, George LK, Blazer DG. Six-month outcomes for MRI-related vascular depression. *Depress Anxiety*. 1998; 8(4):142-6.
68. Krishnan KRR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biological Psychiatry*. 2004 févr 15;55(4):390-7.
69. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 oct 16; 455(7215): 894-902.
70. Lamour Y. *Le Vieillissement cérébral*. Presses Universitaires de France - PUF; 1990.
71. Lawton, M.P., and Brody, E.M. « Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living ». *Gerontologist* 1969; 9:179-186.
72. Lazorthes G. *Histoire du cerveau: Genèse, organisation et devenir*. Ellipses Marketing; 1999.
73. Lechevallier-Michel N, Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Dartigues J-F. Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez des sujets âgés de 70 ans et plus: données de la cohorte PAQUID. *Revue Neurologique*. 2004 nov; 160 (11):1059-70.
74. Léger J-M. *Psychiatrie du sujet âgé*. Flammarion Médecine; 1999.
75. Lockwood KA, Alexopoulos GS, van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 2002 juill; 159(7):1119-26.

76. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996 août; 27(8):1274-82.
77. Lyness JM, King DA, Conwell Y, Cox C, Caine ED. Cerebrovascular risk factors and 1-year depression outcome in older primary care patients. *Am J Psychiatry*. 2000 sept; 157(9):1499-501.
78. Lebert F. Dépression vasculaire, limites du concept. *Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse*. 2004; vol. 2, n° 3: 173-9.
79. McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Criqui MH, Pearce WH, et al. Depressive Symptoms and Lower Extremity Functioning in Men and Women with Peripheral Arterial Disease. *J Gen Intern Med*. 2003 juin; 18(6):461-7.
80. Merrick, E.L., Horgan, C.M., Hodgkin, D., Garnick, D.W., Houghton, S.F., Panas, L., Saitz, R., Blow, F. C. «Unhealthy drinking patterns in older adults: prevalence and associated characteristics». *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008; 56(2): 214-223.
81. Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ, Lim KO, Ardekani B, Shields JK, et al. White-matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2007 avr 15; 61(8):1007-10.
82. Nebes RD, Vora IJ, Meltzer CC, Fukui MB, Williams RL, Kamboh MI, et al. Relationship of deep white matter hyperintensities and apolipoprotein E genotype to depressive symptoms in older adults without clinical depression. *Am J Psychiatry*. 2001 juin; 158(6):878-84.
83. Niti M, Yap K-B, Kua E-H, Ng T-P. APOE- ϵ 4, Depressive Symptoms, and Cognitive Decline in Chinese Older Adults: Singapore Longitudinal Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 févr; 64A (2):306-11.
84. O'Brien JT, Ames D. White matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996 nov; 169(5):671.
85. Onen, S.H. «Problems of alcohol abuse in the elderly». *NPG Neurologie, Psychiatrie, Geriatrie*. 2008;(8 (45)):p. 9-14.
86. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006 mai; 63(5):530-8.
87. Peigneux P, Van Der Linden M, Andres-Benito P, Sadzot B, Franck G, Salmon E. A neuropsychological and functional brain imaging study of visuo-imitative apraxia. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2000 mai; 156(5): 459-72.
88. Poitrenaud J, Parot S. Effects of age on the learning and retention processes. *Gerontologia*. 1971; 17(3):183-9.
89. Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Welsh-Bohmer KA, Krishnan KRR. Neuropsychological correlates of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 mars; 24(3):219-25.

90. Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiology of Aging*. Mai ; 23(3):421-31.
91. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Dubey P, Stockmeier CA, Krishnan KRR. Prominent Reduction in Pyramidal Neurons Density in the Orbitofrontal Cortex of Elderly Depressed Patients. *Biol Psychiatry*. 2005 août 15; 58(4):297-306.
92. Ramasubbu R. Relationship between depression and cerebrovascular disease: conceptual issues. *J Affect Disord*. 2000 mars; 57(1-3):1-11.
93. Raoux N, Le Goff M, Auriacombe S, Dartigues J-F, Amieva H. Fluences verbales sémantiques et littérales : normes en population générale chez des sujets âgés de 70 ans et plus issus de la cohorte PAQUID. *Revue Neurologique*. 2010 juin; 166(6-7):594-605.
94. Rapp MA, Dahlman K, Sano M, Grossman HT, Haroutunian V, Gorman JM. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry*. 2005 avr; 162(4):691-8.
95. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*. 2009 mars; 24(2):98-104.
96. Rosenberg PB, Mielke MM, Xue Q-L, Carlson MC. Depressive symptoms predict incident cognitive impairment in cognitive healthy older women. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 mars; 18(3):204-11.
97. Ruo B, Liu K, Tian L, Tan J, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Persistent Depressive Symptoms and Functional Decline Among Patients With Peripheral Arterial Disease. *Psychosom Med*. 2007 juin; 69(5):415-24.
98. Salloway S, Correia S, Boyle P, Malloy P, Schneider L, Lavretsky H, et al. MRI subcortical hyperintensities in old and very old depressed outpatients: the important role of age in late-life depression. *J. Neurol. Sci*. 2002 nov 15; 203-204:227-33.
99. Santos M, Kavari E, Hof PR, Gold G, Bouras C, Giannakopoulos P. The impact of vascular burden on late-life depression. *Brain Research Reviews*. 2009 déc 11; 62(1):19-32.
100. Schneiber LS. Treatment update in geriatric psychiatry. *West J Med*. 1998 juill; 169(1):42-3.
101. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci*. 1999 juin 15; 19(12):5034-43.
102. Smith GS, Alexopoulos GS. Neuroimaging in geriatric psychiatry. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009 août 1; 24(8):783-7.
103. Spreen O. Prognosis of learning disability. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988; 56(6):836-42.

104. Spreen O, Benton AL. Simulation of mental deficiency on a visual memory test. *Am J Ment Defic.* 1963 mai; 67:909-13.
105. Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depression and Anxiety.* 2002 janv 1; 15(1):23-8.
106. Stelle, C.D., Scott, J.P. «Alcohol abuse by older family members: A family systems analysis of assessment and intervention». *Alcoholism Treatment Quarterly.* 2007; 25 (1-2):p. 43-63.
107. Stewart R, Prince M, Mann A, Richards M, Brayne C. Stroke, vascular risk factors and depression: Cross-sectional study in a UK Caribbean-born population. *Br J Psychiatry.* 2001 janv; 178(1):23-8.
108. Gallarda. T. Éditorial. *L'Encéphale.* 2008 avr; 34, Supplement 2(0):S45-S46.
109. Taylor WD, McQuoid DR, Krishnan KRR. Medical comorbidity in late - life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2004 oct 1; 19(10):935-43.
110. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, McQuoid DR, Payne ME, Provenzale JM, et al. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003 nov; 60(11):1090-6.
111. Thomas P, Hazif Thomas C, Billon R, Peix R, Faugeron P, Clément J-P. Dépression et syndrome frontal : quels risques pour la personne âgée ? *Encephale.* 2009 sept; 35(4):361-9.
112. Thomas P, Hazif-Thomas C. Dépression chez la personne âgée. *Rev Prat.* 2008 févr 29; 58(4): 389-93.
113. Vidailhet P. Récidives dépressives: modifications cognitives et neuroplasticité *Encephale.* 2010 déc; 36 Suppl 5: S140-144.
114. Yamanaka G, Otsuka K, Hotta N, Murakami S, Kubo Y, Matsuoka O, et al. Depressive mood is independently related to stroke and cardiovascular events in a community. *Biomed Pharmacother.* 2005 oct; 59(Suppl 1):S31.
115. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982 1983; 17(1):37-49.
116. Yochim BP, MacNeill SE, Lichtenberg PA. « Vascular depression » predicts verbal fluency in older adults. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006 mai; 28(4):495-508.
117. Zimmerman JA, Mast BT, Miles T, Markides KS. Vascular risk and depression in the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly (EPESE). *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009 avr; 24(4):409-16.
118. Anne Pla, Catherine Beaumel, division Enquêtes et études démographiques, Insee. « Bilan démographique 2010 : la population française atteint 65 millions d'habitants », *Insee Première* n° 1332, janvier 2011.

Annexe 1

CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR, C'EST-A-DIRE CARACTERISE (DSM-IV-TR)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

1- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).

2- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres)

3- Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).

8- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalées par le sujet ou observées par les autres).

9- 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.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Trouble dysthymique : Trouble de l'humeur comportant des symptômes dépressifs en nombre inférieur à celui des épisodes dépressifs majeurs caractérisés, pendant au moins 2 années consécutives, à l'origine d'une souffrance cliniquement significative et d'une incapacité fonctionnelle.

Annexe 2 Critères de la dépression « vasculaire »

Critères cliniques majeurs	-Éléments cliniques ou biologiques en faveur d'une maladie vasculaire ou de facteurs de risque vasculaires -dépression avec début après 65 ans ou changement de présentation au moment de l'événement vasculaire
Critères cliniques mineurs	-atteinte cognitive -ralentissement psychomoteur -affects dépressifs pauvres -faible « insight » -incapacité -absence d'antécédents familiaux de dépression ou de trouble de l'humeur

Une dépression peut être de type vasculaire si le patient répond au critère A et à au moins 1 des 3 critères B

A. Dépression majeure survenant dans un contexte clinique ou d'imagerie de maladie cérébrovasculaire ou de déficit neuropsychologique

B1. Manifestations cliniques incluant une histoire d'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire, des signes neurologiques focaux

B2. Imagerie cérébrale montrant des hyperintensités en substance blanche ou grise (score de Fazekas > 2 ou des lésions > 5 mm de diamètre et irrégulières), des lésions confluentes en substance blanche ou des infarctus corticaux ou sous-corticaux

B3. Troubles cognitifs comprenant une altération des fonctions exécutives (planification, organisation, abstraction), de la mémoire et de la rapidité de traitement de l'information.

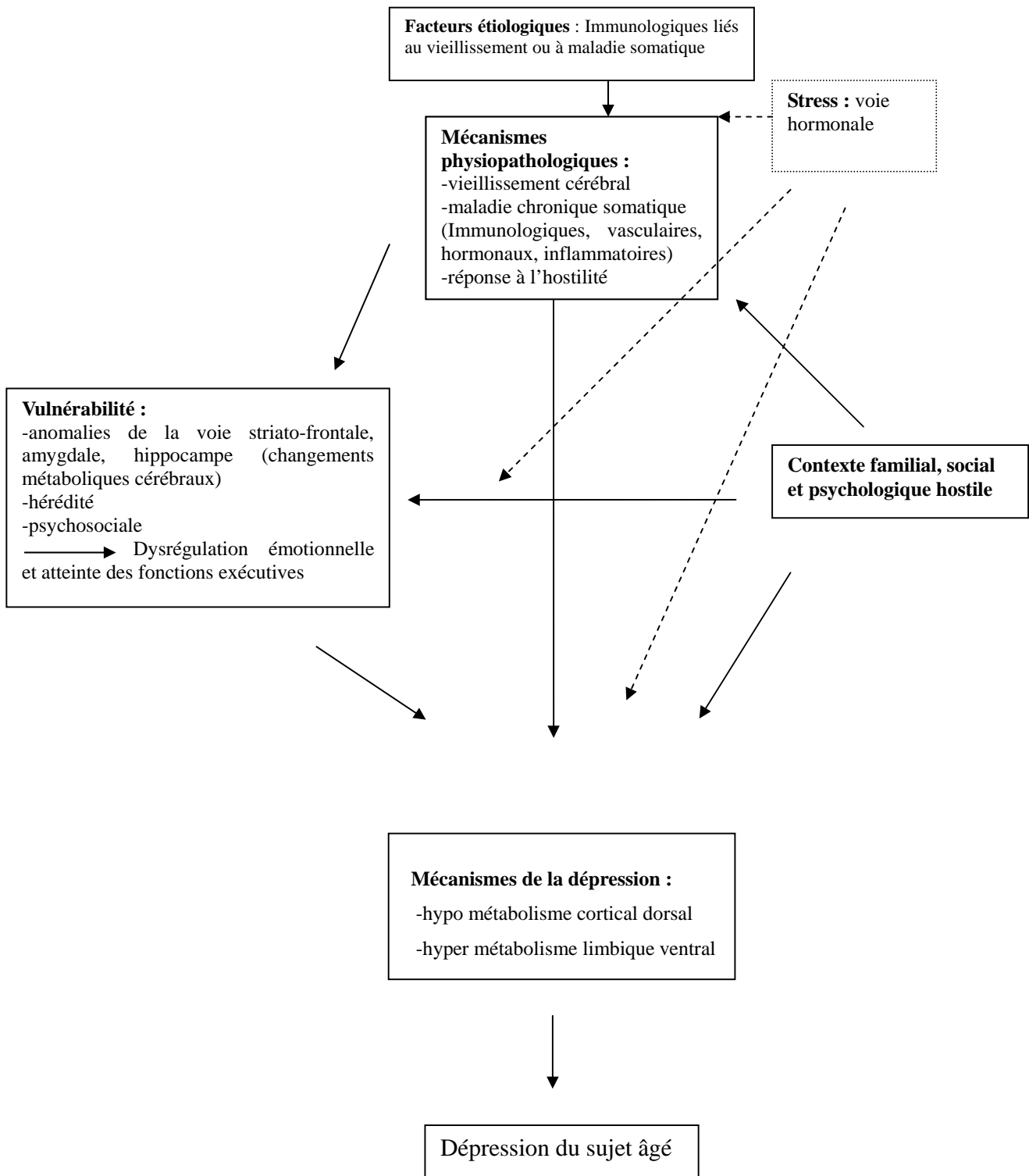
Le diagnostic est appuyé par la présence des signes suivants :

Un épisode maniaque débutant après 50 ans. L'absence d'histoire familiale de troubles de l'humeur. Une restriction dans les activités instrumentales ou l'autonomie.

Annexe 3 Liste des médicaments et des affections somatiques dépressogènes chez la personne âgée

<p>Médicaments dépressogènes (utilisation de la substance dépassant un mois et présence d'affects dépressifs)</p>	<p>Méthyl dopa Benzodiazépines Propranolol Résérpine Stéroïdes Antiparkinsoniens Bêta-bloquants Cimétidine Clonidine Hydralazine Oestrogènes Progestérone Tamoxifène Vinblastine Vincristine Dextropropoxyphène Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques</p>
<p>Affections somatiques</p>	<p>Infection virale Endocrinopathies : hypo ou hyperthyroïdie, hypo ou hyperparathyroïdie, syndrome de Cushing ou la maladie d'Addison Affections tumorales malignes Affections cardio-vasculaires comme l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral, démence vasculaire Affections métaboliques : carence vitamine B12 ou malnutrition</p>

Annexe 4 Pathogenèse de la dépression « vasculaire »



Annexe 5 : Rappel d'immunologie du système nerveux central

Classiquement le système nerveux central est peu fourni en système immunitaire. Dépourvu de système lymphatique et bien protégé par la barrière hémato-encéphalique, le système immunitaire périphérique n'y a pas accès. Il a donc son propre système immunitaire.

Il peut y avoir communication entre les systèmes immunitaires et cela mène à des changements au niveau du système immunitaire du système nerveux central.

Il est également constitué d'un système immunitaire primaire et secondaire.

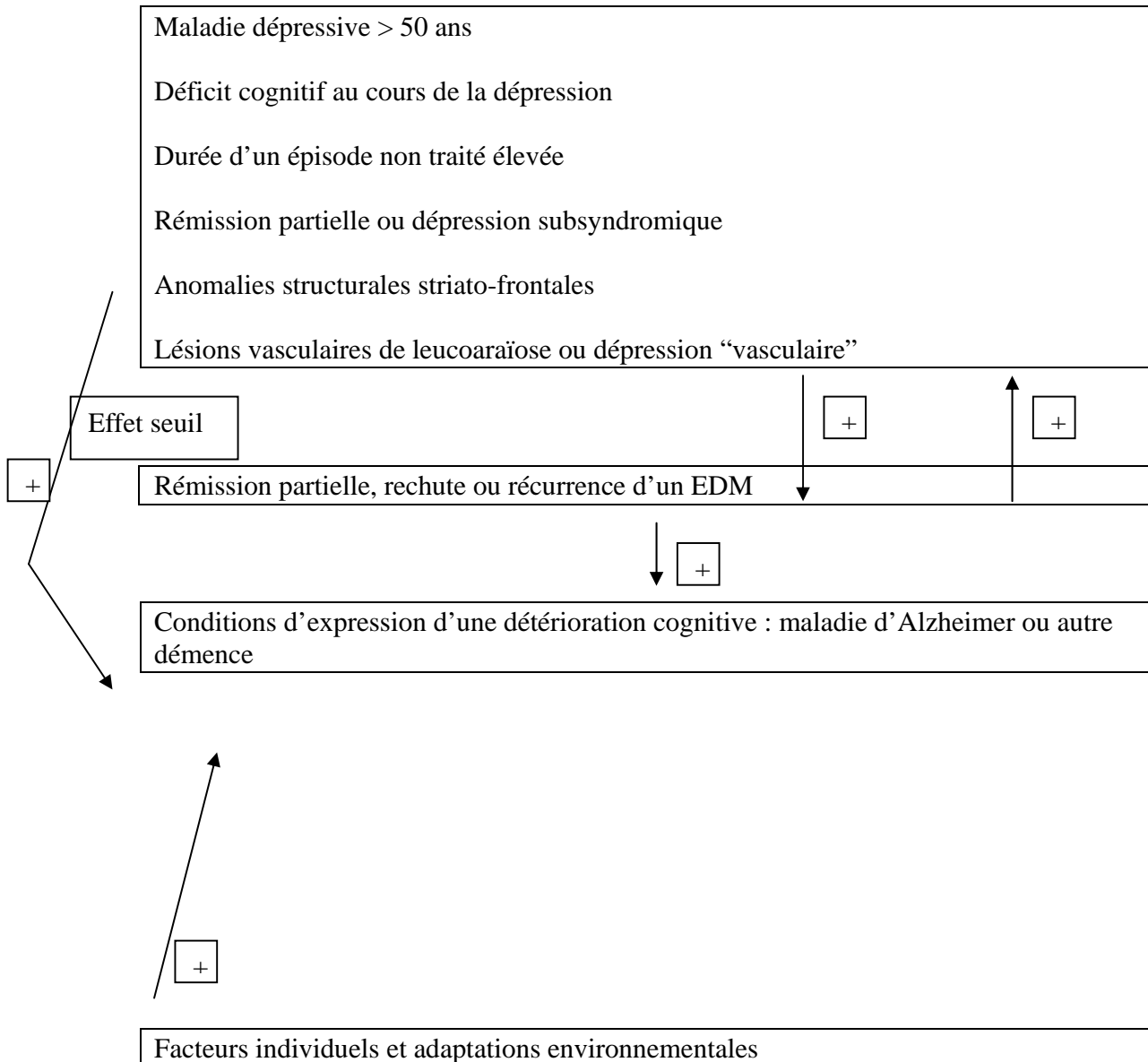
La réponse immunitaire est régulée par les cellules gliales. La microglie est responsable de la réponse immunitaire primaire et la macroglie de la réponse immunitaire secondaire.

Habituellement la réponse immunitaire primaire est latente et la microglie secrète peu de cytokines.

Cependant en présence d'un antigène, elle s'active et secrète des cytokines dont certaines activent la macroglie. Ce sont des phagocytes comme les macrophages du système immunitaire périphérique.

L'activation de la microglie par un antigène peut être neuroprotectrice ou neurotoxique. Dans la plupart des cas, elle permet l'homéostasie en éliminant les tissus endommagés et en permettant la réparation cellulaire. A cet effet, elles communiquent entre elles et avec la macroglie via les cytokines de différentes familles. Mais dans certains cas, comme les maladies immunes et les atteintes neurodégénératives elles endommagent les tissus sains et entretiennent une réponse inflammatoire non adaptée.

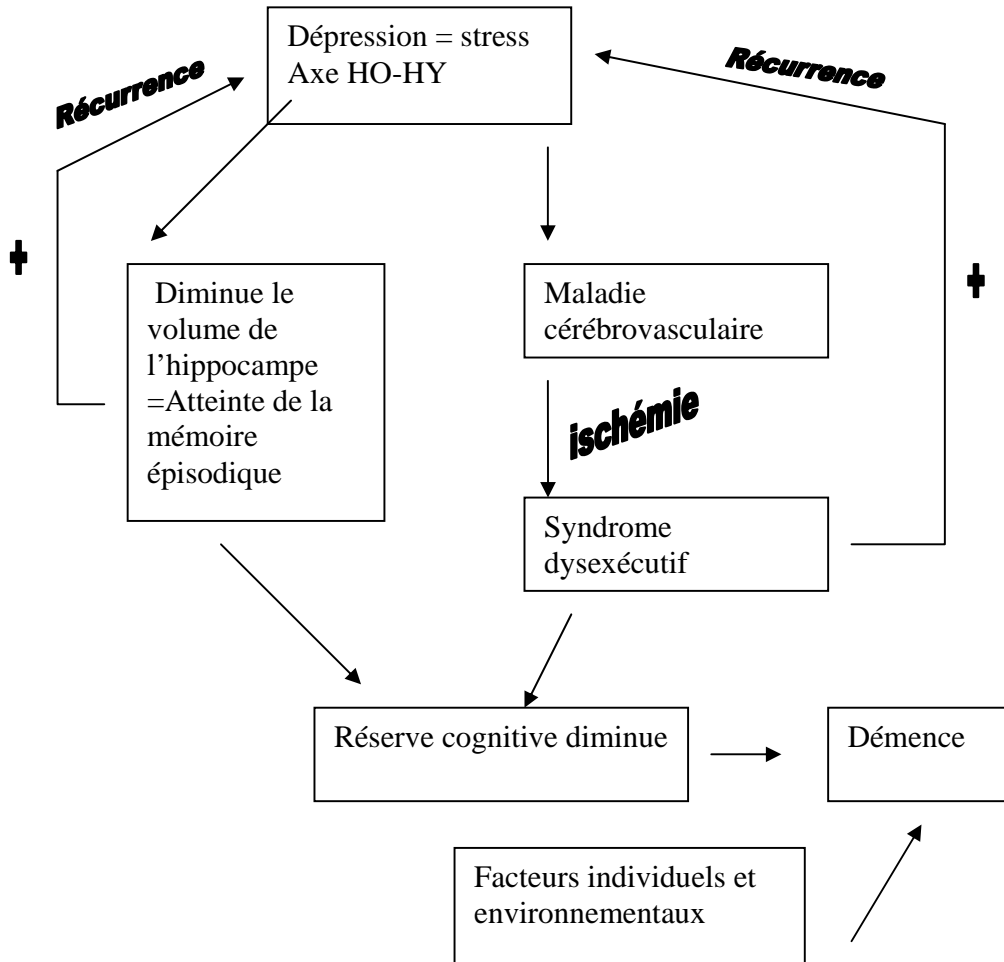
Annexe 6 : Relation entre récurrence dépressive et détérioration cognitive



(Benoit M « Récurrence dépressive chez la personne âgée : quel pronostic cognitif ? »
Encéphale 2010)

Annexe 7 : Lien entre dépression, troubles cognitifs persistants et démence

(Butters MA. et al « Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia » 2008).



Annexe 8 : Apathie et critères de Robert

Pour le diagnostic d'apathie, le patient doit remplir les critères A, B, C et D

A. Perte ou baisse de motivation comparativement à l'état antérieur ou au fonctionnement normal pour l'âge et le niveau culturel du patient. Ce changement est rapporté par le patient lui-même ou son entourage

B. Présence la plupart du temps pendant une période minimum de 4 semaines d'au moins 1 symptôme dans au moins 2 des trois domaines suivants:

B1. ACTION: Perte ou réduction des comportements dirigés vers un but, mises en évidence par au moins un des symptômes suivant:

- INITIATION: Perte des comportements auto initiés (p.ex., entamer une conversation, réaliser des activités de la vie quotidienne, initier une activité sociale, communiquer des choix),
- REPONSE: Perte des comportements en réponse aux sollicitations de l'environnement (p.ex.: répondre dans la conversation, participer à une activité sociale)

B2. COGNITION: Perte ou réduction des activités cognitives orientées vers un but, mise en évidence par au moins un des symptômes suivant:

- INITIATION: Perte de spontanéité ou de curiosité pour les événements nouveaux ou habituels (p.ex., initier des tâches complexes, s'intéresser aux événements récents, répondre aux opportunités sociales, manifester un intérêt pour les affaires personnelles, familiales ou sociales)
- REPONSE: Perte de réactivité aux commentaires ou questions de l'entourage concernant les événements nouveaux ou habituels (p.ex. à propos de la résidence, du voisinage ou du quartier)

B3. EMOTION: Perte ou diminution des émotions mises en évidence par au moins un des symptômes suivants:

- INITIATION: un manque de ressenti émotionnel (p.ex., sentiment subjectif d'un manque ou d'une absence d'émotion ou observation par autrui d'affects émoussés), rapporté par le sujet lui-même ou observé par les autres
- REPONSE: Perte de réactivité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs de l'environnement (p.ex., l'entourage rapporte une absence ou une faible réactivité émotionnelle face à des événements agréables, une épreuve personnelle, une maladie grave, des nouvelles bouleversantes)

C. Les critères (A et B) sont à l'origine d'une souffrance et/ou interfèrent avec la vie sociale et occupationnelle.

D. Les critères (A et B) ne s'expliquent pas exclusivement par un handicap physique (p.ex. cécité, surdité, etc.) ou des troubles moteurs, par une réduction du niveau de conscience ou par les effets physiologiques directs d'une substance (p.ex. abus de toxique, médicaments)

DIAGNOSTIC APATHIE (selon critères A, B, C, D)

P.Robert, C.U.Onyike, A.F.G. Leentjens, K. Dujardin, P. Aalten, S.Starkstein, FRJ Verhey, J.Yessavage, J.P.Clement, D.Drapier, F.Bayle, M.Benoit, P.Boyer, PM. Lorca, F.Thibaut, S.Gauthier G.Grossberg, B.Vellas, J.Byrne. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's Disease and other neuropsychiatric disease. European Psychiatry, 24, 98 - 104 2009.

Annexe 9: Dépression ischémique souscorticale

Critères d'inclusion

- A. Dépression majeure suivant les critères du DSM-IV
- B. Images confluentes de la substance blanche ou diffuse souscorticale en IRM

Critères d'exclusion

Antécédents de maladies psychiatriques, y compris les troubles bipolaires
Une maladie neurologique (AVC, démence, maladie de Parkinson...).

Annexe 10: Critères de Fazekas

	Substance blanche profonde	Substance grise souscorticale
0	Absents	Absents
1	Punctiforme	Punctiforme
2	Confluents	Multiples
3	Largement confluent	Diffuse

(Fazekas et al, "MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging" 1987).

Les étiologies de l'apathie d'après Marin [2, 3]

1. Sujet indemne d'affections psychiatrique ou neurologique : trait de personnalité, manque de stimulation ou de récompenses dans l'environnement (institutionnalisation, isolement...); déficits sensoriels (auditifs, visuels) ou moteurs ; variété apathique de l'hyperthyroïdisme, hyperparathyroïdisme.

2. Affections psychiatriques : schizophrénie, dépression, personnalités évitantes ou schizotypiques.

3. Perturbations de la neurotransmission : maladie de Parkinson et autres états impliquant une hypoactivité dopaminergique (akinésie induite par les neuroleptiques), hyperactivité sérotoninergique (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine).

4. Intoxication par le cannabis, sevrage d'une intoxication aux amphétamines, à la cocaïne.

5. Perturbations neurologiques diffuses (confusion mentale, démences) ou focales touchant les régions critiques pour l'intégration de l'état motivationnel avec les systèmes moteurs ou sensoriels (lobe frontal, régions fronto pariétales de l'hémisphère droit, régions hippocampiques, noyaux amygdaliens, infarctus touchant le gyrus cingulaire/l'aire motrice supplémentaire.

Annexe 11: ADL de Katz et IADL de Lawton

ADL

1. HYGIENE CORPORELLE

2. HABILLAGE

3. ELIMINATION

4. LOCOMOTION

5. CONTINENCE

6. REPAS

IADL

Capacité à utiliser le téléphone

Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros

Je compose un petit nombre de numéros bien connus

Je réponds au téléphone mais je n'appelle pas

Je suis incapable d'utiliser le téléphone

Moyen de transport

Je peux voyager seul de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)

Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus

Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné (e)

Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)

Je ne me déplace pas du tout

Responsabilité pour la prise des médicaments

Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire

Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance

Je suis incapable de les prendre moi-même

Capacité à gérer son budget

Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures)

Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses)

Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Chaque item est coté en se basant sur les réponses du patient et en tenant compte de la personne vivant avec lui au quotidien.

Annexe 12 : Tests psychométriques

Echelle GDS

1. Etes-vous satisfait de votre vie
2. Avez-vous abandonné un grand nombre de vos intérêts
3. Vous ennuyez-vous souvent
4. Avez-vous de l'espoir quant au futur
5. Etes-vous assailli par des pensées dont vous ne pouvez vous débarrasser
6. Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps
7. Craignez-vous que quelque catastrophe ne vous arrive
8. Etes-vous content la plupart du temps
9. Eprenez-vous souvent un sentiment d'impuissance
10. Vous sentez-vous souvent agité
11. Préférez-vous rester chez vous plutôt que sortir et essayer du nouveau
12. Vous faites-vous beaucoup de soucis pour le futur
13. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la plupart des gens
14. Etes-vous heureux de vivre, aujourd'hui ?
15. Vous sentez-vous souvent déprimé et mélancolique
16. Avez-vous le sentiment que vous n'êtes plus bon à rien
17. Vous préoccupez-vous beaucoup du passé
18. Trouvez-vous que la vie est belle
20. Avez-vous du mal à vous lancer dans de nouveaux projets
21. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie
22. Pensez-vous que votre situation est sans espoir
23. Pensez-vous que la plupart des gens sont plus favorisés
24. Etes-vous souvent contrarié(e) par des petites choses
25. Avez-vous souvent envie de pleurer
26. Avez-vous du mal à vous concentrer
27. Etes-vous content de vous lever le matin
28. Préférez-vous éviter les contacts sociaux
29. Vous est-il facile de prendre des décisions
30. Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois

Test de McNair

Quand je suis interrompu(e) dans une lecture, j'ai du mal à retrouver où j'en suis

Quand je fais des courses, j'ai besoin d'une liste écrite

J'oublie des engagements, de me rendre à des rendez-vous, des réunions

J'oublie de rappeler quand on m'a téléphoné

J'ai du mal à mettre une clef dans une serrure

J'oublie en cours de route des courses que j'avais projeté de faire

J'ai des difficultés pour me rappeler le nom des gens que je connais

J'ai des difficultés pour me concentrer sur un travail ou une occupation

J'ai des difficultés à raconter une émission que je viens de voir à la télévision

J'ai des difficultés à exprimer clairement ce que je voudrais dire

Il m'arrive de ne pas reconnaître des gens que je connais

Il m'arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir

J'ai des difficultés à comprendre ce que je lis

J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'aient été présentés

Je perds le fil de mes idées lorsque j'écoute quelqu'un d'autre

J'ai des difficultés à boutonner mes vêtements ou à tirer une fermeture éclair

J'oublie quel jour de la semaine nous sommes

Je fais des erreurs en écrivant ou en faisant des calculs

Il m'est difficile de fixer mon esprit sur quelque chose

J'ai du mal à coudre, à raccommoder, à faire des paquets, à effectuer des petites réparations

J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis

J'oublie immédiatement ce que les gens viennent de dire

J'oublie de payer des notes, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster le courrier

J'ai par moment l'impression d'avoir la tête vide

J'oublie quel jour du mois nous sommes

J'ai des difficultés à utiliser des outils, des ciseaux, un tire-bouchon, un ouvre-boîtes

Test de Grober et Buschke :

GROBER ET BUSCHKE 16 ITEMS

NOM
PRENOM
NUMERO SUJET

DATE : / / / /

APPRENTISSAGE

CATEGORIES SEMANTIQUES

ITEMS CIBLES

Poisson
Vêtement
Jouet
Fleur
Profession
Fruit
Métal
Instrument de musique
Oiseau
Arbre
Sport
Légume
Danse
Maladie
Meuble
Ce qu'on apprend à l'école

hareng
gilet
domino
jonquille
dentiste
groseille
cuivre
harpe
mésange
tilleul
judo
céleri
valse
rougeole
tabouret
géographie

EPREUVE DE RAPPEL

ITEMS CIBLES	1ER RAPPEL		2EME RAPPEL		3EME RAPPEL		RAPPEL DIFFERE	
	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE
HARENG								
GILET								
DOMINO								
JONQUILLE								
DENTISTE								
GROSEILLE								
CUIVRE								
HARPE								
MESANGE								
TILLEUL								
JUDO								
CELERI								
VALSE								
ROUGEOLE								
TABOURET								
GEOGRAPHIE								

INTRUSIONS : / ____ /

PERSEVERATIONS : / ____ /

REMARQUES :

Annexe 16 : Les calculs des taux d'incidence dans notre échantillon de 48 sujets

$$Ti = m/PT$$

Avec,

- Ti : taux d'incidence
- m : nombre de malades
- PT : nombre de personnes temps non malades.

- Calcul du taux d'incidence de la dépression :

$$\begin{aligned} Ti &= 12/8 \\ &= 1.5 \text{ par an} \\ &= 3.1\% \end{aligned}$$

- Calcul du taux d'incidence de la dysthymie :

$$\begin{aligned} Ti &= 7/8 \\ &= 0.9 \text{ par an} \\ &= 1.9\% \end{aligned}$$

- Calcul du taux d'incidence des troubles dépressifs :

$$\begin{aligned} Ti &= 19/8 \\ &= 2.4 \text{ par an} \\ &= 4.9\%. \end{aligned}$$

Liste des abréviations :

ADELAHYDE	Analyse des Déterminants génétiques et Environnementaux de la Leucoaraïose dans une population de sujets Agés Hypertendus présentant des troubles cognitifs DEbutants
ADL	Activity of Daily Living
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ApoE	Apolipoprotéine E
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
DV	Dépression Vasculaire
GDS	Geriatric Depression Scale
CMPF	Cortex Médio-Préfrontal
ECT	Electroconvulsivothérapie
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
BADL	Basic Activities of Daily Living
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
OR	Odds Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
EDM	Episode Dépressif Majeur
VOP	Vélocité d'Onde de Pours
NMDA	acide N-Méthyl-D-Aspartique
CIM	Classification Internationale Médicale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
SB	Substance blanche
HS	Hypersignaux
IDM	Infarctus du myocarde
HTA	Hypertension artérielle
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
CIRS	Cumulative Illness Rating scale

RESUME

La dépression, fréquente chez le sujet âgé, est un obstacle à son bien-être. Le diagnostic des troubles dépressifs est souvent difficile et la dépression reste à ce jour sous-diagnostiquée et sous-traitée. Il existe des formes masquées de dépression qui mettent en avant des symptômes comme la démotivation, le syndrome dysexécutif, les symptômes somatiques ou des troubles du comportement comme l'agressivité. Chez la personne âgée, l'atteinte dysexécutive est souvent responsable d'invalidité, de dénutrition et de chutes. Ces dernières années, le concept de dépression « vasculaire » est devenu plus restrictif : il exige l'association d'hypersignaux sous-corticaux confluents ou diffus à un épisode dépressif majeur. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'incidence de la dépression « vasculaire » à 8 ans, au sein d'une cohorte de sujets de plus de 65 ans, hypertendus, autonomes et indemnes de démence. Les cinquante premiers sujets de la cohorte ADELAHYDE ont été étudiés, au plan clinique, radiologique et neuropsychologique lors du début de l'étude et huit ans après. Suite à une analyse statistique descriptive, deux profils de troubles dépressifs ont pu être mis en évidence : l'épisode dépressif majeur et la dysthymie. Les sujets déprimés ont été mis en évidence grâce à l'échelle gériatrique de la dépression. Les sujets dysthymiques ont été évalués lors d'un entretien avec une psychologue clinicienne entraînée. Le premier profil de sujets déprimés associait des symptômes thymiques aux symptômes cognitifs. Les sujets dysthymiques présentaient des affects thymiques mineurs et d'importants troubles cognitifs. La mémoire, les fonctions exécutives et la mémoire visuelle de travail étaient significativement inférieures pour les sujets dépressifs par rapport aux témoins. Le score de Fazekas était plus élevé pour les sujets déprimés par rapport aux sujets témoins. Les résultats de l'étude soulignent l'importance d'un bilan neuropsychologique complet et d'une imagerie par résonance magnétique chez les sujets de plus de 65 ans et présentant un épisode dépressif majeur.

Risque vasculaire et apparition de dépression chez des personnes âgées de plus de 65 ans sur une période de 8 ans et présentant une plainte mnésique.

Title in English

The impact of vascular burden and white matter lesions on late life « vascular » depression, an 8-year outcome in dementia free subjects.

Keywords : vascular burden, white matter hyperintensities, vascular depression, elderly

THESE : DES DE PSYCHIATRIE- ANNEE 2012

MOTS CLES : hypertension artérielle, hypersignaux de la substance blanche, dépression « vasculaire », vieillissement

Université de Lorraine

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505- VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX