



**HAL**  
open science

# Troubles de la mémoire déclarative verbale et dépression : revue de la littérature et étude de l'impact des antécédents dépressifs sur la mémoire déclarative verbale chez une population de patients déprimés

Marie Patillon

## ► To cite this version:

Marie Patillon. Troubles de la mémoire déclarative verbale et dépression : revue de la littérature et étude de l'impact des antécédents dépressifs sur la mémoire déclarative verbale chez une population de patients déprimés. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01139382

**HAL Id: dumas-01139382**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01139382>**

Submitted on 4 Apr 2015

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 131

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Troubles de la mémoire déclarative verbale et dépression : revue  
de la littérature et étude de l'impact des antécédents dépressifs  
sur la mémoire déclarative verbale chez une population de  
patients déprimés

Présentée et soutenue publiquement  
le 8 octobre 2014

Par

***PATILLON, Marie***

Née le 4 juillet 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Gorwood, Philip

Jury :

M. Le Professeur Rouillon, Frédéric ..... Président

M. Le Professeur Fossati, Philippe ..... Membre

M. Le Docteur Le Strat, Yann ..... Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Tout d'abord, je remercie vivement le Professeur P. Gorwood de m'avoir proposé un sujet stimulant qui m'a tout particulièrement intéressé, et d'avoir accepté d'encadrer ma thèse en se montrant toujours disponible et soutenant.

Je remercie chaleureusement le Professeur F. Rouillon de m'avoir fait l'honneur d'être mon président de jury.

Tous deux avez été des grands exemples de psychiatres particulièrement compétents, attentifs et généreux, qu'il est précieux de rencontrer au cours de son internat, dans un service dont je garde par ailleurs un excellent souvenir. Mon passage à la CMME aux troubles de l'humeur m'a beaucoup marqué par la qualité de l'équipe soignante et des prises en charge des patients, et par la découverte de mon goût pour les troubles de l'humeur. Ce fut un réel plaisir que de prolonger mon semestre dans ce service par des venues régulières pour aller retrouver l'équipe et voir les patients dans le cadre de ma thèse !

Je remercie également vivement le Professeur P. Fossati et le Docteur Y. Le Strat d'avoir gentiment accepté de faire partie du jury de ma soutenance de thèse, en manifestant un réel intérêt pour le sujet de ce travail.

Je tiens à remercier la super équipe médicale des troubles de l'humeur de la CMME, mesdames les docteurs L. Mékaoui et M-L. Clery-Melin, qui m'ont fait découvrir et aimer les subtilités des troubles de l'humeur. A toutes les deux ainsi qu'à Elise Blandin, merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre soutien tout au long de mon étude !

Un grand merci également à mes chères co-internes de la CMME, Hélène la vraie psychiatre, et Léa et Chloé mes copines de thèse, qui toutes ont rendu ce passage à la CMME encore plus plaisant, et dont l'amitié, la présence, et les grandes discussions sur nos thèses ont été d'un grand soutien qui m'a permis d'avancer plus sûrement dans ce travail.

Je remercie aussi l'équipe de l'intersecteur 8 pour son soutien, et tout spécialement Alice ma formidable assistante, pour son amitié et ses précieux conseils qui m'ont aidé à démarrer sereinement ma thèse.

Un grand merci également pour mes deux chefs du pavillon F, les fameux Dr Darcel et Mousson, pour leur gentillesse, leurs précieux conseils, et leur compréhension très aidante dans cette dernière ligne droite.



Je remercie évidemment vivement mes parents et mes sœurs, qui m'ont toujours accompagné si solidement tout au long de mes études, et dont l'attention bienveillante et le soutien m'ont permis d'être là aujourd'hui. Un merci tout spécial à Blandine, pour tes conseils forts de ton expérience ô combien méritante, et ton attentive relecture.

Un immense merci à toi Jérémie, le plus tenace d'entre tous, qui, à défaut de connaître par cœur le contenu de ma thèse, en maîtrise la forme mieux que personne ! Merci pour ton accompagnement quotidien, ton admirable patience dans tes tentatives de m'apprendre tes connaissances en informatique, ton adorable mobilisation et tes encouragements dans ce travail...

Un grand merci également à tous mes amis (avec une pensée particulière à Charlotte, Marie, Aline), à mes presque beaux-parents, pour toute l'attention, le soutien et l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce travail.

# Sommaire

---



<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE 1 - LA DEPRESSION.....</b>	<b>19</b>
<b>1. Formes cliniques.....</b>	<b>21</b>
1.1. Caractéristiques de l'épisode dépressif majeur.....	21
1.2. Polarité du trouble de l'humeur.....	22
1.3. Sévérité de l'épisode.....	22
1.4. Caractéristiques mélancoliques.....	23
<b>2. Evolution du trouble dépressif majeur.....</b>	<b>24</b>
2.1. Morbidité et mortalité.....	24
2.2. Récurrence.....	25
2.3. Stress et dépression.....	25
<b>3. Echelles d'évaluation clinique de la dépression.....</b>	<b>28</b>
3.1. Echelles d'hétéro-évaluation.....	28
3.2. Echelles d'auto-évaluation.....	30
<b>PARTIE 2 - LA MEMOIRE.....</b>	<b>33</b>
<b>1. Mémoire à court terme.....</b>	<b>35</b>
1.1. Mémoire sensorielle.....	35
1.2. Mémoire de travail.....	35
<b>2. Mémoire à long terme.....</b>	<b>35</b>
2.1. Mémoire déclarative ou explicite.....	35
2.2. Mémoire non déclarative ou implicite.....	36
<b>3. Structures cérébrales associées.....</b>	<b>37</b>
3.1. Généralités.....	37
3.2. Hippocampe.....	38
<b>4. Tests mnésiques.....</b>	<b>43</b>
4.1. Tests de mémoire verbale.....	43
4.2. Autres tests.....	45
<b>PARTIE 3 - TROUBLES DE LA MEMOIRE DECLARATIVE VERBALE ET DEPRESSION.....</b>	<b>47</b>
<b>1. Selon la polarité du trouble de l'humeur.....</b>	<b>50</b>
<b>2. Selon les aspects cumulatifs des dépressions.....</b>	<b>58</b>
<b>3. Selon la sévérité ou les caractéristiques mélancoliques de l'épisode dépressif.....</b>	<b>63</b>
<b>4. Trouble de mémoire déclarative : endophénotype de trouble de l'humeur ?.....</b>	<b>71</b>
<b>5. Trouble de la personnalité : lien entre trouble mnésique et dépression ?.....</b>	<b>72</b>
<b>PARTIE 4 - HIPPOCAMPE ET DEPRESSION.....</b>	<b>75</b>
<b>1. Apport de l'imagerie et hippocampe.....</b>	<b>77</b>

1.1.	Selon la polarité du trouble de l'humeur .....	77
1.2.	Selon les aspects cumulatifs des dépressions .....	81
1.3.	Selon la sévérité ou les caractéristiques mélancoliques de l'épisode dépressif .....	83
<b>2.</b>	<b>Mécanismes physiopathologiques.....</b>	<b>86</b>
2.1.	Hypercortisolémie et atrophie neuronale hippocampique .....	86
2.2.	Déterminants moléculaires de la plasticité neuronale .....	89
2.3.	Rôle de l'inflammation.....	91
2.4.	Déterminants génétiques .....	92

**PARTIE 5 - ROLE DES TRAITEMENTS SUR LA MEMOIRE DANS LA DEPRESSION..... 99**

<b>1.</b>	<b>Electro-convulsivo-thérapie.....</b>	<b>101</b>
1.1.	Généralités.....	101
1.2.	Théorie neuro-endocrine .....	103
1.3.	Neurogenèse hippocampique.....	105
<b>2.</b>	<b>Traitements psychotropes.....</b>	<b>108</b>
2.1.	Généralités.....	108
2.2.	Psychotropes non antidépresseurs.....	109
2.3.	Efficacité sur les fonctions mnésiques et l'hippocampe des antidépresseurs.....	112
2.4.	Neurogenèse hippocampique et antidépresseurs.....	116
<b>3.</b>	<b>Thérapie Cognitivo-Comportementale .....</b>	<b>124</b>
<b>4.</b>	<b>Remédiation cognitive.....</b>	<b>127</b>
<b>5.</b>	<b>Exercice physique .....</b>	<b>129</b>
<b>6.</b>	<b>Prévention de la neurotoxicité de la dépression.....</b>	<b>131</b>

**PARTIE 6 – ETUDE CLINIQUE.....133**

<b>1.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>135</b>
<b>2.</b>	<b>Méthode .....</b>	<b>136</b>
2.1.	Echantillon de patients .....	136
2.2.	Déroulement de l'étude.....	137
2.3.	Tests de mémoire déclarative verbale.....	138
2.4.	Analyse statistique.....	139
<b>3.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>140</b>
3.1.	Caractéristiques démographiques et cliniques des patients .....	140
3.2.	Analyses statistiques de corrélation : données générales .....	145
3.3.	Analyses statistiques de corrélation : tests mnésiques .....	145
3.4.	Analyses complémentaires de variance avec régression linéaire.....	149
<b>4.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>151</b>
4.1.	Concernant la relation entre la mémoire déclarative verbale et la sévérité longitudinale du trouble dépressif.....	152
4.2.	Concernant la relation entre la mémoire déclarative verbale et les caractéristiques de l'épisode dépressif actuel .....	154
4.3.	Concernant la relation entre la mémoire déclarative verbale et l'âge .....	155
4.4.	Limites de l'étude.....	155
<b>5.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>158</b>

---

<b>CONCLUSION.....</b>	<b>161</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>167</b>
<b>ANNEXE 1 - ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON 17 ITEMS.....</b>	<b>189</b>
<b>ANNEXE 2 - INDEX CORE.....</b>	<b>193</b>
<b>ANNEXE 3 - LES 15 MOTS DE REY.....</b>	<b>197</b>
<b>ANNEXE 4 - ECHELLE CLINIQUE DE MEMOIRE DE WECHSLER – 3<sup>EME</sup> EDITION .....</b>	<b>203</b>



# Liste des sigles et acronymes

---





<b>5-HTT</b>	Serotonin (5-HT) Transporter
<b>5-HTTLPR</b>	Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region
<b>ACTH</b>	Hormone adrénocorticotrophine
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
<b>ANCOVA</b>	analyse de la covariance
<b>AVLT</b>	Auditory Verbal Learning Test
<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory
<b>BDNF</b>	Brain –Derived Neurotrophic-Factor
<b>BRMES</b>	Bech-Rafaelsen Melancholia Scale
<b>CA</b>	Champ Ammonien
<b>cAMP</b>	Cyclic Adenosine Monophosphate
<b>CANTAB</b>	Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiologic Studies Depression
<b>CORE</b>	Consortium for Research in ECT
<b>CREB</b>	cAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate) Response Element Binding protein
<b>CRH</b>	Hypothalamic Corticotropin Releasing Hormone
<b>CVLT</b>	California Verbal Learning Test
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>DST</b>	Dexamethasone Suppression Test
<b>ECS</b>	Electro-Convulsivo-Stimulation
<b>ECT</b>	Electro-Convulsivo-Thérapie
<b>EDM</b>	Episode Dépressif Majeur
<b>GDNF</b>	Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor
<b>GFAP</b>	Glial Fibrillary Acidic Protein
<b>HAD</b>	Hamilton Anxiety and Depression scale
<b>HARS</b>	Hamilton Anxiety Rating Scale
<b>HDRS</b>	Hamilton Depression Rating Scale
<b>HHS</b>	Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien
<b>HPA</b>	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IRS</b>	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
<b>IRSNa</b>	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
<b>ISRS</b>	Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>MADRS</b>	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
<b>MMSE</b>	Mini-Mental State Examination
<b>NAA</b>	N-Acétyl-Aspartate
<b>NART</b>	National Adult Reading Test
<b>NCAM</b>	Neural Cell Adhesion Molecule
<b>NMDA</b>	N-Méthyl-D-Aspartate
<b>QI</b>	Quotient Intellectuel
<b>RAVLT</b>	Rey Auditory Verbal Learning Test
<b>RBANS</b>	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>RVIP</b>	Rapid Visual Information Processing
<b>SRRS</b>	Salpêtrière Retardation Rating Scale
<b>TCC</b>	Thérapie Cognitivo-Comportementale
<b>WMS</b>	Wechsler Memory Scale
<b>WMS-R</b>	Wechsler Memory Scale-Revised
<b>YMRS</b>	Young Mania Rating Scale

# Introduction

---



D'après une enquête sur la santé mentale (World Mental Health Survey Initiative) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) réalisée sur un très grand nombre (9 282) de sujets (Kessler et coll. 2005 [96]), la dépression est un trouble psychiatrique parmi le plus fréquent, avec une prévalence vie entière de 16,6 %. Son âge moyen de survenue se situe généralement entre 25 et 30 ans, mais peut se déclencher à tout âge. La dépression est un trouble récurrent : au moins 50% des patients ayant présenté un premier EDM feront un nouvel EDM dans les quinze années à venir (Mueller et coll. 1999 [128]), et la fréquence des récurrences continue à croître au fur et à mesure des nouveaux épisodes.

La sévérité du trouble dépressif majeur tient aux caractéristiques cliniques des dépressions, mais aussi à leur impact en termes de mortalité et de morbidité. La dépression est la pathologie psychiatrique la plus fréquemment associée au suicide : son diagnostic est retrouvé dans près d'un cas sur deux. De plus, elle est associée à une mortalité somatique, dite de cause « naturelle », non négligeable (Hardy P. 2009 [80]).

Par ailleurs, les symptômes dépressifs résiduels persistent dans 20 à 30 % des cas, du fait d'une résistance partielle au traitement, et s'aggravaient au fur et à mesure de la récurrence des EDM. La dépression engendre différents troubles neurocognitifs qui influent directement sur la qualité de vie et le fonctionnement individuel et social, tels que des troubles attentionnels, mnésiques, et des fonctions exécutives. Sur le plan professionnel également, la dépression peut avoir de lourdes conséquences en termes d'absentéisme ou de diminution de la productivité.

L'ensemble de ces données font de la dépression un enjeu majeur de santé publique, du fait de ses conséquences en terme de handicap, surmortalité, coût pour la société, et justifient le développement de la prévention et du dépistage de ces pathologies chez les patients déprimés.

Cela invite donc à se questionner sur les mécanismes physiopathologiques de la dépression, dont la connaissance permettrait un meilleur traitement des épisodes dépressifs majeurs, une possible prévention des récurrences, des symptômes dépressifs résiduels, ainsi que des troubles neurocognitifs associés qui peuvent perdurer et s'aggraver au fur et à mesure des épisodes. Ces derniers ont une valeur clinique et pronostique, des retentissements fonctionnels divers, mais surtout ils pourraient représenter les étapes d'une cascade physiopathologique de la dépression. Leur étude permettrait ainsi de préciser les mécanismes impliqués dans la pathogénie de la dépression. Une hypothèse relativement récente suggère que la dépression exercerait une action neurotoxique sur la fonction cognitive, qui se manifesterait par des anomalies cérébrales morphologiques, avec notamment une réduction du volume de

l'hippocampe (Sheline et coll. 2002 [165]). Cette dernière entraînerait alors des troubles mnésiques persistants, et plus particulièrement des troubles de mémoire déclarative verbale. Dans notre travail, afin d'étudier cette hypothèse de neurotoxicité induite dans la dépression, nous allons nous intéresser spécifiquement à ce type particulier de trouble mnésique. En nous appuyant sur des études cliniques, neurobiologiques, et de neuro-imagerie, nous chercherons un lien entre dépression et trouble de mémoire déclarative verbale, en fonction éventuellement de la catégorie diagnostique dans laquelle s'intègre l'épisode dépressif majeur (trouble de l'humeur bipolaire versus trouble dépressif récurrent dit trouble de l'humeur unipolaire), ou de son expression clinique (selon la présence ou non de caractéristiques mélancoliques, la sévérité actuelle de l'épisode ou la sévérité longitudinale du trouble dépressif).

Pour cela, nous allons d'abord décrire le trouble dépressif majeur et ses diverses caractéristiques cliniques et évolutives, puis les différentes formes de mémoire en nous intéressant particulièrement à la mémoire explicite ou déclarative qui est très liée à l'hippocampe, structure cérébrale que nous allons donc décrire. Nous allons ensuite nous intéresser, au travers d'une revue de la littérature, au lien entre trouble de mémoire déclarative verbale et dépression, puis entre hippocampe et dépression. Puis nous étudierons le rôle de différents traitements sur la mémoire dans la dépression. Enfin, nous présenterons une étude clinique portant sur l'impact des antécédents de dépression sur les troubles de mémoire déclarative verbale dans une population de 30 patients déprimés.

# Partie 1

---

# La dépression





# 1. FORMES CLINIQUES

## 1.1. Caractéristiques de l'épisode dépressif majeur

Un épisode dépressif majeur (EDM) se définit, selon les critères du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5), par la présence, pendant une durée d'au moins deux semaines, d'au moins cinq symptômes (dont au moins un est humeur dépressive ou aboulie ou anhédonie) parmi : humeur dépressive, diminution marquée de la capacité à ressentir de l'intérêt (aboulie) ou du plaisir (anhédonie), diminution ou augmentation de l'appétit avec modification pondérale (variation d'au moins 5 % du poids habituel en un mois), insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, sentiment de dévalorisation ou sentiment de culpabilité inappropriée, troubles de l'attention et de la concentration ou indécision, pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir) ou idées récurrentes ou tentative de suicide.

Ces symptômes doivent persister presque tous les jours et sont présents pendant la majeure partie de la journée. Ils entraînent un changement notable avec l'état antérieur, et induisent une souffrance cliniquement significative ainsi qu'une altération du fonctionnement social et professionnel. Les symptômes dépressifs ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale somatique telle que l'hypothyroïdie, ne seront pas traités dans notre travail.

La durée d'un EDM est variable. Non traité, il dure généralement entre quatre et six mois.

Le DSM-5 décrit également différents types de critères diagnostiques spécifiques :

- la sévérité de l'EDM (voir ci-dessous) ;
- les caractéristiques mélancoliques associées (voir ci-dessous) ;
- l'existence de variation saisonnière des EDM ;
- le déclenchement en peri-partum (apparition au cours de la grossesse ou dans les 4 semaines suivant l'accouchement) ;
- les caractéristiques psychotiques associées (congruentes ou non à l'humeur) ;
- les critères de catatonie ;

- les critères de dépression atypique (associant une humeur réactive avec au moins deux symptômes parmi : augmentation significative de l'appétit et/ou du poids, hypersomnie, sensation de lourdeur notamment dans les bras et les jambes, profil de personnalité particulièrement sensible au rejet d'autrui, de manière non limitée à l'épisode dépressif et retentissant sur le fonctionnement social du sujet).

Les critères de mélancolie ou de catatonie ne peuvent s'associer aux critères de dépression atypique lors d'un même épisode dépressif. Il est à noter que la présence d'un deuil avant le déclenchement des symptômes dépressifs ne fait plus partie dans le DSM-5 des critères d'exclusion.

## **1.2. Polarité du trouble de l'humeur**

Un EDM, sur le plan du diagnostic, peut s'intégrer dans deux catégories nosographiques : le trouble dépressif récurrent (ou trouble de l'humeur unipolaire) et le trouble de l'humeur bipolaire.

Le trouble dépressif récurrent ne concerne que les patients présentant des épisodes dépressifs majeurs, ou mineurs dont au moins un épisode dépressif majeur, et n'ayant jamais présenté d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Le trouble de l'humeur bipolaire quant à lui se caractérise par la survenue d'au moins un épisode maniaque (pour le trouble bipolaire de type I) ou hypomaniaque (pour le trouble bipolaire de type II), associé éventuellement à des épisodes dépressifs.

Les EDM correspondant aux critères du trouble schizo-affectif, ou se superposant à une schizophrénie ou à un autre trouble psychotique, ne seront volontairement pas étudiés et pris en compte dans notre travail.

## **1.3. Sévérité de l'épisode**

Un épisode dépressif majeur peut s'exprimer différemment en fonction notamment de son intensité. La classification internationale des maladies (CIM-10) distingue trois niveaux de sévérité de la dépression, selon le nombre de symptômes typiques (baisse de l'humeur avec possibilité de variations nyctémérales, diminution de l'intérêt et du plaisir, réduction de l'énergie et fatigabilité) et d'autres symptômes (diminution de la concentration et de l'attention, diminution de l'estime et de la confiance en soi, idées de culpabilités ou de dévalorisation,

pessimisme, idées ou tentatives de suicide, perturbation du sommeil, diminution de l'appétit) présents sur une durée au moins égale à deux semaines. Un épisode dépressif léger se caractérise par au moins deux symptômes typiques et au moins deux symptômes autres mais non sévères ; un épisode dépressif moyen par au moins deux symptômes typiques et au moins trois symptômes autres pouvant être d'intensité sévère ; et un épisode dépressif sévère par au moins trois symptômes typiques et au moins quatre symptômes autres d'intensité sévère.

#### **1.4. Caractéristiques mélancoliques**

Une distinction classiquement admise et très utilisée en pratique courante, individualise, dans le DSM-V comme dans la CIM-10, les dépressions non mélancoliques, des dépressions mélancoliques. Ces dernières se caractérisent (DSM-5) par la présence obligatoire d'une aréactivité de l'humeur ou d'une anhédonie généralisée, et s'accompagne d'au moins trois symptômes parmi : une qualité particulièrement intense de l'humeur dépressive avec sentiment de désespoir, une variation nyctémérale avec aggravation de l'humeur dépressive le matin et amélioration vespérale, des réveils matinaux précoces (au moins deux heures avant l'heure habituelle), un ralentissement psychomoteur ou une agitation psychomotrice marquée, une perte d'appétit et de poids importante, un sentiment de culpabilité inapproprié.

Dans un éditorial de Parker et coll. 2010 [140], les 17 auteurs proposaient de reconnaître dans le DSM-5, avant la sortie officielle de ce dernier, la mélancolie comme un trouble de l'humeur indépendant de la dépression majeure non mélancolique. Pour cela, ils soulignaient les caractéristiques cliniques de la mélancolie, ainsi que son association, plus fréquente que dans les autres formes de dépression, avec trois marqueurs : une hypercortisolémie (mise en évidence par le Dexamethasone Suppression Test ou DST), des troubles psychomoteurs (mesurables par l'index CORE, dont les scores montrent une relation linéaire avec les taux du DST), et des troubles caractéristiques de l'architecture du sommeil (diminution du temps de latence entre le moment d'endormissement et la phase de mouvements oculaires rapides dite « Rapid Eye Movement » (REM), diminution du temps de REM, diminution du sommeil profond).

De même, dans un article de Taylor et coll. 2006 [175], les deux auteurs insistent sur le fait que la dépression mélancolique doit constituer un diagnostic bien distinct de la dépression non mélancolique, de par sa physiopathologie et sa prise en charge thérapeutique spécifique. En effet, la séparation de ces deux troubles est d'autant plus pertinente que le traitement diffère : les patients mélancoliques répondant généralement mieux aux antidépresseurs tricycliques à

larges spectres qu'aux antidépresseurs tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), bien à l'électro-convulsivo-thérapie (ECT), et très rarement aux placebos, psychothérapies, et autres interventions sociales (Brown WA. 2007 [19]).

## **2. EVOLUTION DU TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR**

### **2.1. Morbidité et mortalité**

Les comorbidités sont fréquentes dans le trouble dépressif majeur, et surviennent dans deux tiers des cas avec un autre trouble psychiatrique hors trouble de la personnalité, dans un tiers des cas avec un trouble de la personnalité, et environ dans la moitié des cas avec une maladie somatique. En effet, la dépression peut à la fois compliquer une maladie physique grave, mais également être un facteur de risque pour l'apparition d'une maladie somatique. Il est retrouvé que les dépressions sévères s'associent à une surmortalité naturelle comparable à la surmortalité suicidaire en valeur absolue, à un risque suicidaire à long terme 4 à 5 fois plus élevé que pour les dépressions d'intensité légère ou moyenne (Hardy P. 2009 [80]). D'après l'étude d'Ösby et coll. 2001 [136] réalisée sur un très large échantillon de patients (39 182 unipolaires et 15 386 bipolaires), le ratio de mortalité standardisé des patients ayant été hospitalisés pour un trouble dépressif unipolaire est de 2,0 (de 2,5 pour les patients bipolaires). Le risque suicidaire est multiplié par 20,9 chez les hommes et 27,0 chez les femmes pour les patients unipolaires (respectivement par 15,0 et 22,4 pour les patients bipolaires), tandis que les décès de cause naturelle sont multipliés par 1,5 chez les hommes et 1,6 chez les femmes pour les patients unipolaires (respectivement par 1,9 et 2,1 pour les patients bipolaires).

Les maladies cardio-vasculaires, notamment coronariennes, sont particulièrement impliquées dans cette surmortalité naturelle (environ 50 % des causes naturelles de décès). De nombreux facteurs ont été proposés pour expliquer cette surmortalité, comme des comportements à risque pour la santé (tabagisme, consommation d'alcool, alimentation déséquilibrées), des réactions psychologiques inadaptées lors de la survenue d'une maladie somatique, des perturbations biologiques (hyperactivité de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien, dysrégulation neuro-immunitaire, dysrégulation du système sympathique-adrénergique) et une mauvaise adhésion aux traitements (Cuijpers et Schoevers, 2004 [36]).

## 2.2. Récurrence

Un trouble dépressif récurrent est défini par la présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs (EDM) séparés d'au moins deux mois.

D'après une étude de Kessing et coll. 1998 [95] portant sur l'ensemble de la population générale du Danemark, 50% des sujets ayant fait un EDM a fait ou fera un second épisode. Plus les sujets ont faits d'EDM, plus le risque de récurrence augmente : de 70% après le deuxième EDM jusqu'à 100% après une dizaine d'EDM. De plus, il est montré que les périodes de rémission entre deux EDM diminuent au fur et à mesure de la récurrence des EDM. Cette prévalence importante montre bien que la dépression est un trouble récurrent.

L'étude de Bertschy G. 2009 [11] s'intéresse à la relation entre sévérité clinique de la dépression, risque de récurrence et risque de chronicité. D'après ce travail, 60 % environ des sujets ayant fait un premier épisode de dépression majeure présenteront un second épisode durant leur vie. Le risque de récurrence augmenterait légèrement avec la sévérité de l'épisode index, et, inversement, la sévérité de la dépression tendrait à être légèrement plus marquée dans les épisodes récurrents par comparaison avec les premiers épisodes. Des symptômes de dépression mineurs (troubles dysthymiques ou symptômes résiduels) augmenteraient aussi le risque d'un nouvel épisode dépressif. Cette étude montre que chronicité et récurrence ne contribuent pas uniquement à la sévérité du prochain épisode, mais contribuent à la sévérité à long terme des troubles dépressifs. Par ailleurs, le facteur de risque de récurrence d'un EDM le plus important est le nombre d'épisodes antérieurs et la présence de symptômes résiduels (ces deux facteurs étant largement inter-dépendants). Cependant, il existe de nombreux autres facteurs de risque de récurrence, comme une rémission incomplète, un âge précoce de déclenchement, le sexe féminin, un faible niveau socio-économique et socio-éducatif, un trouble de la personnalité (névrosisme) associé, une comorbidité psychiatrique, la présence d'événements de vie stressants, un soutien social insuffisant, un trouble de l'adaptation comorbide, une maladie somatique associée, une origine iatrogène.

## 2.3. Stress et dépression

La dépression est très fréquemment associée à des symptômes anxieux. Ces derniers ont d'ailleurs leur place dans le score de sévérité de la dépression de l'échelle « Hamilton

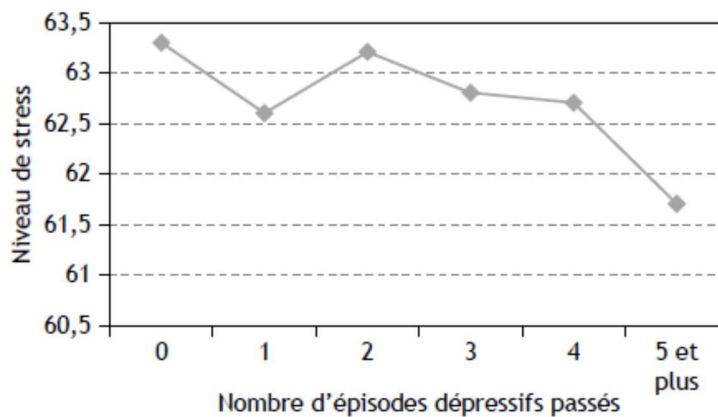
Depression Rating Scale » (HDRS). L'étude de Kessler et coll. 2003 [97], estime que près de 60% des patients souffrant un trouble dépressif majeur, présentent au moins un trouble anxieux comorbide. L'étude de Rodriguez et coll. 2004 [156], retrouve quant à elle que 40% environ des patients ayant un premier diagnostic de trouble anxieux, présentent en fait également des critères suffisants pour un épisode dépressif majeur (EDM).

Les événements de vie stressant peuvent également avoir un impact dans l'évolution du trouble dépressif, et dans le déclenchement de nouveaux épisodes dépressifs. L'étude de Hardy et Gorwood, 1993 [81] retrouve que les événements de vie survenant avant le premier épisode dépressif ne sont prédictifs ni de la réponse au traitement, ni de l'évolution à long terme du trouble dépressif. Les dépressions dites « réactionnelles » (en réaction à un événement de vie), seraient plus sensibles à un traitement par placebo que les dépressions « non-réactionnelles », et les dépressions réactionnelles mineures pourraient avoir une évolution plus favorable. Cette étude montre également que les difficultés prolongées et les événements de vie stressants (parfois indépendants, ou parfois provoqués par l'état dépressif du sujet) contemporains d'un EDM, sont des indices parmi les plus importants de la durée voire de la chronicité des symptômes dépressifs. Au contraire, certains événements de vie positifs permettent la réduction du stress et des difficultés chroniques du sujet, et sont alors favorables à la rémission de certains épisodes dépressifs mineurs. Le rôle des événements de vie dans la rechute et la récurrence de la dépression est significatif, cependant il reste moins important que la rechute d'un premier épisode dépressif.

Les études de Corruble E. 2006 [33] et Corruble et coll. 2006 [34], présentent les résultats d'une enquête transversale qui portait sur un large échantillon de 13 377 patients âgés de 47,6 ans en moyenne et présentant un EDM unipolaire, et qui avait pour objectif d'étudier la relation entre le nombre d'EDM antérieurs et le poids des événements de vie, dans le déclenchement d'un épisode dépressif. L'impact des événements de vie a été évalué, en aveugle, à partir du questionnaire du « Life Events Inventory », et seuls les événements de vie stressants survenus dans les 3 mois précédant l'EDM actuel étaient considérés. Les résultats montrent que le nombre d'EDM antérieurs est corrélée de manière significative à l'âge ( $F=114,28$  ;  $p<0,0001$ ), du pourcentage de femmes ( $\text{Chi}^2(10 \text{ ddl})=144,23$  ;  $p<0,0001$ ), de la sévérité de la dépression évaluée avec l'échelle MADRS ( $F=45,56$  ;  $p<0,0001$ ), de la fréquence des antécédents familiaux de dépression ( $\text{Chi}^2(5 \text{ ddl})=803,83$  ;  $p<0,0001$ ), ainsi qu'à une diminution indépendante, progressive, et linéaire, du poids des événements de vie stressants qui précèdent l'EDM ( $F=5,71$  ;  $p<0,0001$ ) (cf. Figure 1). Cette dernière corrélation restait

significative après analyse multivariée en maîtrisant les effets de l'âge, du sexe, et de la sévérité de l'EDM actuel. Les événements de vie stressants et le stress joueraient donc un rôle important dans la survenue de la dépression et le déclenchement de nouveaux épisodes.

Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse du « kindling », c'est-à-dire avec une vulnérabilité accrue aux événements de vie stressants au fur et à mesure de la répétition des épisodes dépressifs. Cependant, cette hypothèse ne fait que refléter la vulnérabilité acquise sans en donner les mécanismes, à savoir ceux d'une éventuelle neurotoxicité associée à la dépression (Gorwood P. 2010 [71]). Nous allons plus tard étudier plus précisément ces mécanismes, en faisant le lien entre stress et dépression, ainsi qu'entre stress et troubles mnésiques dans la dépression.



**Figure 1 : Niveau de stress relié aux événements de vie vécus dans la période précédant l'épisode dépressif majeur actuel, en fonction du nombre d'épisode dépressifs passés.** (Corruble et coll. 2006 [34], repris dans Gorwood P. 2010 [71])

L'étude de Kronmüller et coll. 2008 [103] s'intéresse au lien entre événements de vie stressants (évalués par le questionnaire « Munich Interview for the Assessment of Life Events and Conditions ») et volume hippocampique (évalué à l'IRM) chez 28 patients présentant un premier EDM. Les résultats montrent une corrélation significative et inverse entre événements de vie stressants dans les trois mois précédant l'EDM et le volume hippocampique gauche des patients hommes. Cette étude montre donc l'importance de la relation négative entre stress et taille de l'hippocampe dans la dépression.

Si l'on prend en compte les données précédentes de l'étude de Corruble et coll. 2006 [34], nous pouvons supposer que cette corrélation négative serait d'autant plus importante que le nombre d'EDM passés augmente, et que le volume hippocampique des patients déprimés



diminue d'autant plus que le nombre passé d'EDM ou leur durée cumulative est important. Le stress et l'hippocampe joueraient donc un rôle crucial dans la pathogénèse de la dépression.

### **3. ECHELLES D'ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DÉPRESSION**

Il existe plusieurs échelles de dépression, d'hétéro ou d'auto-évaluation, utiles en pratique clinique, détaillées par Guelfi JD, dans un ouvrage de Goudemand M. sur les états dépressifs, en 2010 [73].

#### **3.1. Echelles d'hétéro-évaluation**

L'échelle « Hamilton Depression Rating Scale » (HDRS) (1960), dont il existe plusieurs formes, à 17 (la forme initiale, la plus utilisée ; cf. Annexe 1), 21, 23, et 26 items. Les 17 premiers items sont : humeur déprimée, sentiment de culpabilité, suicidalité, insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit, insomnie tardive, travail et activités, ralentissement, agitation, anxiété psychique, anxiété somatique, symptômes somatiques gastro-intestinaux, symptômes somatiques généraux, symptômes génitaux, hypocondrie, perte de poids, conscience de la maladie. Le score total est de 54. Un score de 0 à 7 correspond à une rémission.

L'échelle « Montgomery and Asberg Depression Rating Scale » (MADRS) (1979) comprenant 10 items : tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, réduction du sommeil, réduction de l'appétit, difficultés de concentration, lassitude, incapacité à ressentir, pensées pessimistes, idées de suicide. Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le score maximal est de 60. Le seuil de dépression est fixé à 15, et une rémission correspond à un score inférieur à 10. Il s'agit d'une échelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique (Bouvard et Cottraux, 2002 [15]).

L'échelle de dépression de Raskin, qui comprend trois items, cotés chacun de 0 à 4, qui évaluent : le discours du sujet, son comportement, et les symptômes associés (qui sont pour la dépression : insomnie, bouche sèche, perte d'appétit, difficultés de concentration).

L'échelle polydimensionnelle de l'humeur dépressive de Jouvent et coll. 1980 [91] qui comprend 16 items cotés de 0 à 4.

L'échelle du ralentissement dépressif de Jouvent et coll. 1987 [92], comprenant 14 items de 0 à 4 associés à une appréciation générale du ralentissement, inspirée de l'échelle de ralentissement dépressif de Widlöcher (1983).

L'échelle quadridimensionnelle HARD (pour Humeur, Anxiété, Ralentissement et Danger) de Ferreri et Rufin (1984), avec trois items cotés de 0 à 6 pour chacune des quatre dimensions.

Il existe également différentes échelles de mélancolie :

L'index CORE de Parker (1994), est un instrument à visée diagnostique de la mélancolie, comprenant 18 items cotés de 0 à 3 (cf. Annexe 2). Il permet de mieux individualiser un sous-groupe de patients déprimés, sur la base de leurs troubles psychomoteurs. Les 18 items évalués sont : la non-interactivité, l'immobilité faciale, l'affaissement postural, l'aréactivité de l'humeur, l'appréhension faciale, le délai des réponses verbales, la longueur des réponses verbales, l'inattention, l'agitation faciale, l'immobilité corporelle, l'agitation motrice, la pauvreté des associations, la lenteur des mouvements, l'expression verbale stéréotypée, le délai de l'activité motrice, le défaut de spontanéité du discours, la lenteur du débit verbal, et la motricité stéréotypée. Un score supérieur à 7 caractérise la mélancolie. La traduction française de cet outil a été publiée et validée par Thuile et coll. 2005 [177]. Sa fidélité inter-juges est excellente.

L'échelle « Bech-Rafaelsen Melancholia Scale » (BRMES) (1980), est une échelle de mélancolie visant à mesurer le syndrome dépressif de façon globale. Les auteurs de cette échelle de mélancolie ont repris 6 des 17 items de l'échelle de Hamilton-17 (selon les auteurs, ces 6 items mesurent de manière unidimensionnelle la sévérité de la dépression), et y ont ajouté les 5 items de l'échelle de dépression de Cronholm-Ottosson qui se rapportent au ralentissement. L'échelle de mélancolie comporte donc 11 items : activité motrice, activité verbale, ralentissement cognitif, anxiété, impulsions suicidaires, humeur dépressive, autodépréciation avec culpabilité, émoussement affectif, troubles du sommeil, fatigue-douleur, travail-intérêt. Ces items sont définis de façon opérationnelle, et gradués de 0 à 4, pour un score total pouvant varier de 0 à 44. Une note supérieure à 15 correspond selon Bech à une dépression majeure caractérisée. (Bech et Rafaelsen, 1980 [10]).

### 3.2. Echelles d'auto-évaluation

Ces questionnaires sont moins sensibles au changement que les échelles d'hétéro-évaluation. Utilisés seuls, ils peuvent avoir, sinon une véritable valeur diagnostique, du moins une valeur de dépistage particulièrement intéressante au sein de la population ou en médecine pratique. Ils reflètent le vécu subjectif des patients, et, à ce titre, sont parfois directement intégrés au cadre thérapeutique, lors d'une thérapie cognitive par exemple. Ils peuvent être sources cependant, du fait d'une éventuelle subjectivité, à de faux négatifs ou de faux positifs selon la tendance du patient à sous- ou sur-évaluer ses symptômes dépressifs. Cependant cette subjectivité tend à être actuellement remise en question.

L'inventaire de dépression de Beck ou « Beck Depression Inventory » (BDI) (1961) dont il existe trois versions de 13, 21, et 25 items (cotés de 0 à 3), la première version datant de 1961. Il concerne principalement les cognitions dépressives. Une version abrégée a été publiée en 1964 et comprend les 13 items les plus corrélés à l'intensité globale de la dépression. Des scores seuils ont été proposés : 0 à 4 correspondant à l'absence de dépression, 4 à 7 à une dépression légère, 8 à 15 à une dépression modérée, et au-delà de 16 à une dépression sévère.

L'échelle « Center for Epidemiologic Studies Depression » (CES-D) de Radloff a été publiée en 1977. Elle est destinée à être utilisée lors d'enquêtes épidémiologiques réalisées en population générale. Elle comprend 20 assertions dont le patient doit évaluer la fréquence au cours de la semaine écoulée, variant de « Jamais-Très rarement » (coté 0), à « Fréquemment-Tout le temps » (coté 3). L'humeur dépressive, la culpabilité, l'impuissance, le désespoir, le ralentissement, la perte d'appétit, et l'insomnie sont explorés. Une note-seuil de 16 discrimine les patients déprimés des non-déprimés.

Le questionnaire de dépression de Pichot (1984) dont il existe une forme longue QD2 à 52 items, et une forme abrégée QD2A à 13 items binaires. Cette dernière est constituée de 13 phrases courtes auxquelles le sujet répond par « vrai » (1 point) ou « faux » (0 point). Toute note égale ou supérieure à 7 points permet d'affirmer l'existence d'une symptomatologie cliniquement significative.

Le questionnaire de Carroll (1981) correspond à une présentation en auto-évaluation de la HDRS. La note maximale de 52 est la même pour les deux outils.

L' « Hospital Anxiety and Depression scale » (HAD) explore les symptômes anxieux et dépressifs. Chaque question est cotée sur 3 points, correspondant à un maximum de 21 points pour chacun des versants anxiété et dépression. Entre 8 et 10 points l'état anxieux ou dépressif est douteux, au-delà de 10 point l'état anxieux ou dépressif est certain.



## **Partie 2**

---

# **La mémoire**



## **1. MEMOIRE A COURT TERME**

La mémoire à court terme comprend la mémoire sensorielle et la mémoire de travail.

### **1.1. Mémoire sensorielle**

La mémoire sensorielle permet, comme son nom l'indique, de garder en mémoire une information sensorielle, pour une durée de quelques secondes (s) seulement (environ 500ms pour une information visuelle, et jusqu'à 10s pour une information auditive).

### **1.2. Mémoire de travail**

La mémoire de travail permet de garder les informations nécessaires à la réalisation d'une tâche cognitive. Les informations sont issues des données de la mémoire sensorielle ou de la mémoire à long terme. La mémoire de travail a une capacité de stockage limitée, et a une durée de l'ordre de quelques secondes ou dizaines de secondes. Ses exemples d'utilisation dans la vie quotidienne sont nombreux, comme se souvenir d'un numéro de téléphone en le composant, faire un calcul mental, retenir ce que dit un interlocuteur dans une discussion, etc.

## **2. MEMOIRE A LONG TERME**

La mémoire à long terme comprend la mémoire explicite ou déclarative, et la mémoire implicite ou non déclarative. Elle est d'une durée de l'ordre de jours à années.

### **2.1. Mémoire déclarative ou explicite**

La mémoire déclarative rassemble à son tour deux types de mémoire : épisodique et sémantique. Elle implique principalement l'hippocampe.

La mémoire épisodique est une mémoire personnelle et biographique, constituée des événements de notre vie personnelle, tel que le souvenir d'une rencontre, ou d'un anniversaire.



Elle implique un sentiment conscient de ces événements passés, avec une capacité à se remémorer le contexte de ces épisodes. Le rappel de ces souvenirs peut être volontaire (comme rechercher le nom d'un lieu où l'on a passé des vacances il y a plusieurs années) ou involontaire (comme croiser un inconnu dans la rue qui nous rappelle le souvenir d'un ancien professeur). Les souvenirs sont rares avant l'âge de cinq ans, quasi inexistantes avant 2-3 ans.

La mémoire sémantique comprend l'ensemble des connaissances pratiques ou théoriques, indépendantes des circonstances dans laquelle ces connaissances sont acquises, que l'on a conservé, telles que le sens des mots, la manière de poser une soustraction, les règles de l'orthographe, le nom d'une célébrité, une recette de cuisine, le code de la route, etc. Certains souvenirs peuvent appartenir à la mémoire épisodique et à la mémoire sémantique, comme savoir le sens des aiguilles sur une horloge et se souvenir du contexte dans lequel on a appris cette connaissance (qui était la personne qui nous a appris, dans quel lieu...). De plus, la mémoire épisodique peut être soumise à un phénomène de sémantisation, lorsque l'on se souvient d'une connaissance théorique en ayant oublié le contexte autobiographique associé à son apprentissage.

## **2.2. Mémoire non déclarative ou implicite**

La mémoire non-déclarative concerne des informations acquises et durablement retenues, mais qui ne font pas l'objet d'un rappel conscient.

Il s'agit par exemple de la mémoire procédurale telle que savoir nager, conduire, faire du vélo, écrire, qui nous « reviennent » lorsque nous sommes en situation de les pratiquer, et ce d'autant plus facilement que nous les pratiquons souvent.

Elle comprend également des phénomènes tels que l'amorçage : une série de 8 mots est présentée au sujet, puis on évalue sa capacité à compléter un fragment de mot comprenant des lettres manquantes, et on observe alors que sa performance sera d'autant plus élevée que les mots lui ont été présentés précédemment.

Bien des phénomènes de la vie quotidienne relèvent de la mémoire implicite. Si nous avons subi un désagrément dans une situation donnée (par exemple, un vol à l'arraché dans une rue piétonne), le souvenir même non explicite peut guider en partie notre comportement (inconsciemment, nous évitons la rue, nous serrons notre sac contre nous, nous sommes stressés, etc.).

### 3. STRUCTURES CEREBRALES ASSOCIEES

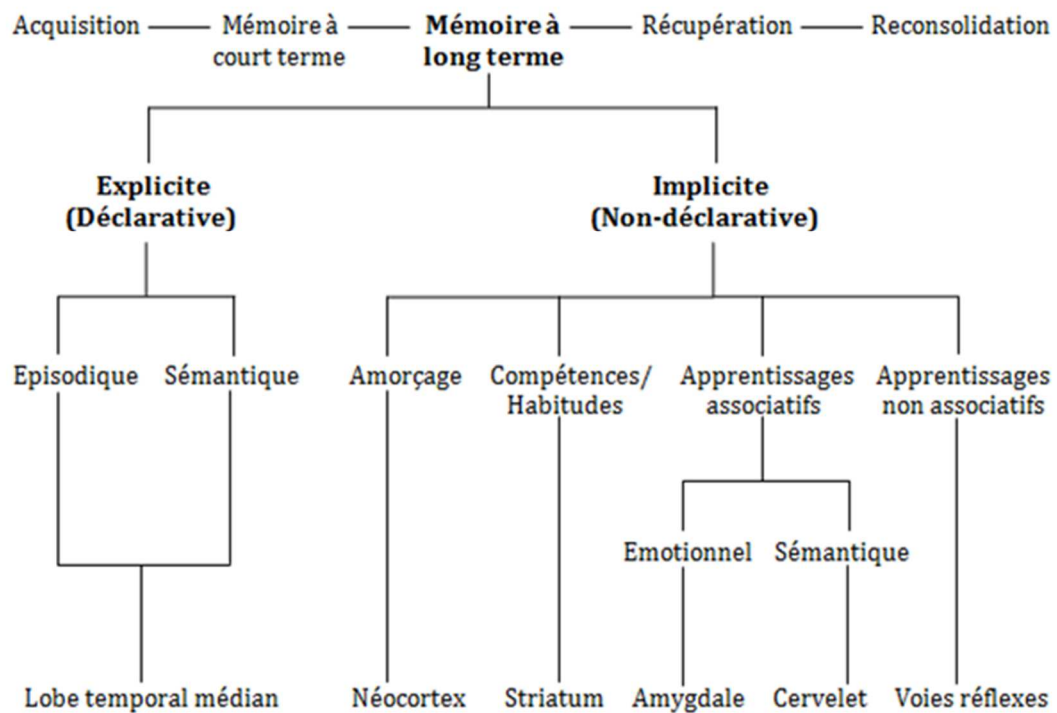
#### 3.1. Généralités

La mémoire déclarative implique principalement l'hippocampe, tandis que la mémoire non déclarative requiert le striatum, l'amygdale, le cervelet, et le néocortex pour l'amorçage (cf. Figure 2).

La mémoire implique quatre processus : l'encodage, la consolidation, le stockage, et la récupération.

Concernant la mémoire déclarative, ces quatre étapes impliquent différentes structures cérébrales. L'hippocampe est indispensable pour l'encodage et le stockage ; et une partie du stockage s'effectue également dans le cortex (ce sont les traces mnésiques). La récupération implique une activation, par le cortex préfrontal, de la zone où l'information est gardée.

Une étude de Zola-Morgan et Squire, 1990 [199] étudie de manière prospective l'amnésie rétrograde chez des singes, afin d'observer la contribution de l'hippocampe dans la mémoire. Tous les primates étudiés avaient appris à mémoriser 100 paires d'objets différents en commençant 16, 12, 8, 4, puis 2 semaines avant de subir une ablation chirurgicale de l'hippocampe (20 paires d'objets à chaque période). 2 semaines après la chirurgie, la mémoire était évaluée en présentant au singe chacune des 100 paires d'objets, selon un test défini. Les résultats montraient que les singes non opérés de l'hippocampe se souvenaient mieux des objets récemment appris que des objets mémorisés plusieurs semaines auparavant, alors que les singes ayant des séquelles hippocampiques post-chirurgicales présentaient d'importants troubles mnésiques concernant les objets récemment appris, alors qu'ils se souvenaient significativement mieux (et aussi bien que les singes contrôles) des objets mémorisés plusieurs semaines auparavant. Ces résultats montrent bien que l'hippocampe joue un rôle majeur dans le stockage des informations, mais seulement pour une période limitée après l'apprentissage, après laquelle son rôle dans la mémoire diminue et une mémoire plus permanente se développe indépendamment de l'hippocampe, probablement dans le néocortex.



**Figure 2: Les différentes mémoires et les structures cérébrales associées.** (Schéma issu de Stern et Alberini, 2013 [173]).

Dans ce travail, nous nous pencherons sur la mémoire déclarative, sans s’attarder sur les troubles de la mémoire autobiographique, ni sur les biais mnésiques liés à la valence émotionnelle du stimulus. Puisque la mémoire déclarative est liée principalement à l’hippocampe, nous allons plus précisément décrire cette structure.

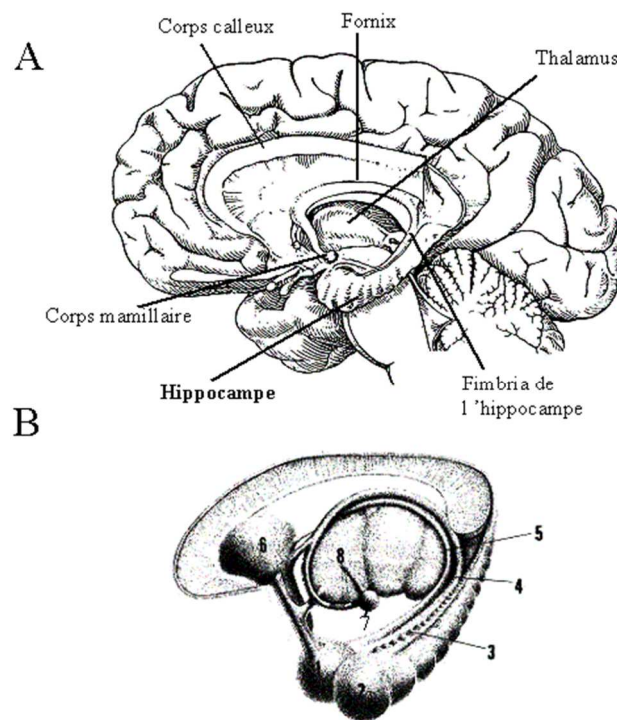
### 3.2. Hippocampe

L’hippocampe est donc une structure clé dans la mémoire, pour l’encodage et le maintien d’informations. De plus, plusieurs études ont ciblé l’hippocampe comme une des structures cérébrales limbiques impliquées dans l’étiologie et le traitement de la dépression. Du fait de ses différentes connexions, l’hippocampe est également impliqué dans :

- L’orientation spatiale ;
- Les processus émotionnels (via ses liens avec les structures limbiques dont l’amygdale, et avec l’axe Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien (HHS) dit « axe du stress ») ;
- La réaction aux facteurs de stress (via l’axe HHS agissant sur l’hippocampe par l’intermédiaire des glucocorticoïdes) ;

- Les fonctions cognitives (via ses liens avec le cortex préfrontal et cingulaire antérieur notamment, et avec le noyau accumbens).

Sur le plan anatomique, l'hippocampe, divisé en un corps, une tête, et une queue, est une petite structure sous-corticale enroulée sur elle-même et occupant la face médiane du lobe temporal. Il est recouvert en grande partie par la circonvolution para-hippocampique à laquelle il est relié par le subiculum et le cortex entorhinal. Attaché à la face dorsale de l'hippocampe se trouve un ruban épais de fibres, la fimbria de l'hippocampe, qui constitue le fornix et se termine au niveau du corps mamillaire. Connectées à l'amygdale, au septum et au thalamus, ces structures constituent les éléments principaux du système limbique (cf. Figure 3 ; Toni N. 2000 [178]).



**Figure 3: A : Hippocampe humain après ablation de l'hémisphère gauche ; B : Le système limbique : 1.Amygdale, 2.Hippocampe, 3.Fimbria, 4.Fornix, 5.Strie terminale, 6.Septum, 7.Corps mamillaire, 8.Thalamus. (Toni N. 2000 [178])**

L'hippocampe est formé de deux structures : le gyrus denté et la corne d'Ammon. Cette dernière est subdivisée en trois parties ou champs ammoniens (CA) : CA1, CA2 et CA3 (Cajal SR. 1911 [22]).

. Sur le plan cellulaire, l'hippocampe comprend différents types de cellules (Caeser et Aertsen, 1991 [21] ; Beach et coll. 1982 [7]) :

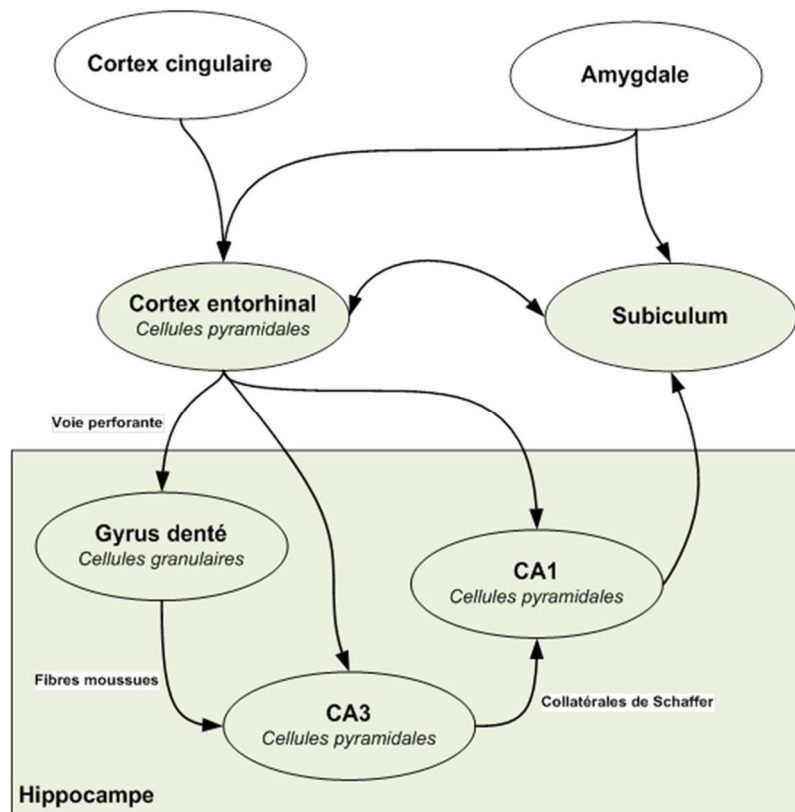
- Les cellules pyramidales, appelées ainsi à cause de leur forme, sont des neurones excitateurs glutamatergiques, et constituent la majeure partie des cellules du stratum pyramidale de la corne d'Ammon et sont également majoritaires dans diverses régions corticales.

- Les cellules granulaires sont les neurones principaux du gyrus denté. Elles envoient leurs projections axonales, appelées les fibres moussues, vers le stratum radiatum du CA3.

- Les cellules dites non-pyramidales, dont il existe 5 types différents, n'appartenant ni à la classe des cellules pyramidales ni aux cellules granulaires, représentent environ 12 % des neurones hippocampiques. La plupart de ces cellules ont été décrites comme des interneurons utilisant le GABA comme neurotransmetteur principal et donc exerçant une action inhibitrice sur les réseaux avoisinants.

- Quatre types de cellules gliales ont été décrits dans l'hippocampe. Les astrocytes, qui représentent environ 75 % des cellules non-neuronales, sont en contact avec les vaisseaux sanguins par leurs filopodes et participent ainsi à la constitution de la barrière hémato-encéphalique. Les oligodendrocytes sont impliqués dans la myélinisation des plus grosses fibres axonales. La microglie, largement mobile, est impliquée dans la phagocytose d'éventuels déchets cellulaires. Les fibroblastes sont des cellules de soutien larges et plates, sans excroissance.

Le flux d'informations à travers l'hippocampe est unidirectionnel (Andersen et coll. 1977 [1]). Les cellules pyramidales du cortex entorhinal envoient leurs axones, formant la voie perforante, vers le gyrus denté pour contacter les cellules granulaires. Les axones des cellules granulaires, les fibres moussues, contactent les cellules pyramidales du CA3 qui, à leur tour, envoient des axones, appelés les collatérales de Schaffer, à travers le stratum pyramidale vers l'aire du CA1. Ces derniers neurones envoient leurs projections hors de l'hippocampe, vers le subiculum qui contacte en retour le cortex entorhinal, formant ainsi une boucle anatomique. Le subiculum est la partie basse de la formation hippocampique, située entre le cortex entorhinal et la corne d'Ammon CA1. C'est la voie principale de sortie de l'hippocampe par des afférences venant de CA1. Outre cette voie principale trisynaptique, d'autres régions de l'hippocampe sont également contactées par le cortex entorhinal, telles que le CA1 et le CA3, ainsi que le subiculum (cf. Figure 4).



**Figure 4: Modélisation du flux d'information nerveuse à travers l'hippocampe.**

L'hippocampe reçoit des afférences de 4 régions principales (Zigmond et coll. 1999 [195] ; Toni N. 2000 [178]) :

- L'hippocampe controlatéral (via les afférences commissurales, par l'intermédiaire de fibres courant le long de la fimbria) ;

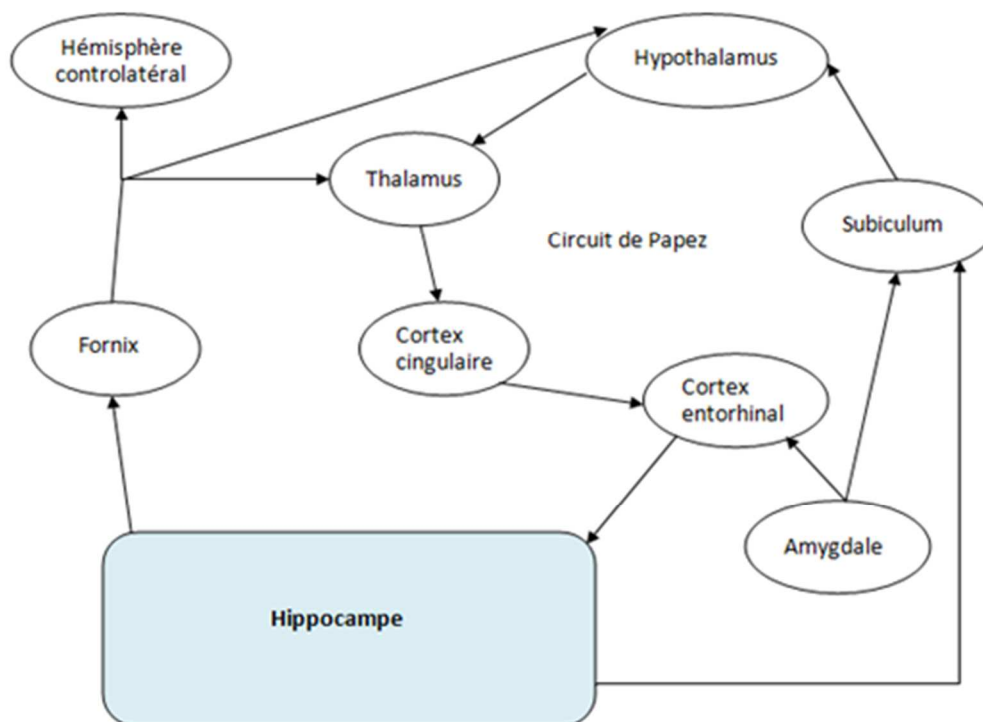
- Le cortex entorhinal qui appartient au cortex olfactif primaire (via la voie perforante qui traverse le subiculum pour aller dans la corne d'Ammon ou vers le gyrus denté), le cortex entorhinal recevant des informations de différentes aires corticales et notamment du cortex cingulaire) ;

- L'aire du septum médian (via la fimbria et le fornix) ;

- Différents sites du tronc cérébral (notamment via la fimbria).

Enfin, l'amygdale projette vers le cortex entorhinal et le subiculum. Le cortex entorhinal peut donc être considéré comme un centre de convergence de modalités sensorielles provenant de différentes aires associatives du néocortex.

La principale voie efférente de l'hippocampe est le fornix. Les neurones pyramidaux concentrent leurs axones dans ce faisceau qui projette, soit vers d'autres structures de l'hémisphère controlatéral (telles que le noyau accumbens, la formation réticulée, l'aire préoptique, le tronc cérébral), soit en s'enfonçant en avant du thalamus, au sein de l'hypothalamus, pour s'articuler avec les corps mamillaires, diverses régions thalamiques, et l'aire septale médiale du cortex. Une efférence particulière est représentée par le circuit de Papez. Ce dernier part du subiculum pour contacter les corps mamillaires de l'hypothalamus, qui connectent le noyau antérieur du thalamus (par le faisceau mamillo-thalamique), puis le cortex cingulaire. Celui-ci fournit des informations au cortex entorhinal qui contacte en retour l'hippocampe. Cette boucle anatomique est un élément majeur, avec l'amygdale, du système limbique décrit par Pierre Paul Broca au 19<sup>ème</sup> siècle comme jouant un rôle important dans les émotions et la mémoire. (cf. Figure 5 ; Toni N. 2000 [178])



**Figure 5: Voies efférentes de l'hippocampe.**

Certaines structures adjacentes à l'hippocampe jouent également un rôle majeur dans la mémoire. En effet, une lésion du cortex entorhinal et péri-hippocampique induit une amnésie rétrograde sévère.

D'un point de vue cellulaire, l'encodage mnésique dans l'hippocampe a lieu par un processus de potentialisation à long terme, qui renforce des connexions synaptiques en passant par des récepteurs-canaux (sensibles à un neurotransmetteur excitateur : le glutamate) « N-Méthyl-D-Aspartate » (NMDA), «  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid » (AMPA), et des canaux calciques. (Nous évoquerons plus loin un processus inverse, lors d'une dépression à long terme, qui altère la fonction synaptique.) Une partie des informations encodées subissent ensuite un processus de consolidation, rendant leur trace mnésique présente au sein du cortex.

## 4. TESTS MNESIQUES

### 4.1. Tests de mémoire verbale

La mémoire verbale est très affectée chez les patients déprimés. Une association significative et stable entre dépression et trouble mnésique, ainsi qu'une altération plus importante du rappel de stimuli verbaux par rapport à celui de stimuli non verbaux chez les patients présentant un épisode dépressif est mise en évidence dans une revue de la littérature par Burt et coll. 1995 [20]. La mémoire verbale peut être évaluée, notamment chez les patients déprimés, par différents tests :

Le test des 15 mots de Rey ou « Rey Auditory Verbal Learning Test » (RAVLT), évalue l'encodage, les rappels immédiat et différé, et la reconnaissance, au moyen d'une liste de 15 mots. Cette liste est lue au sujet qui doit juste au décours rappeler autant de mots que possible. Cela (lecture des 15 mots puis rappel immédiat par le sujet) est répété 5 fois de suite. Après 20 minutes, et sans avoir au préalable prévenu le sujet, un rappel différé lui est demandé (plus possible de mots). Puis le sujet a une épreuve de reconnaissance, où il essaie de reconnaître les 15 mots, au sein d'un texte comprenant des distracteurs. Ce texte étudie spécifiquement la mémoire déclarative (soit la mémoire épisodique si l'on considère que le sujet se rappelle de la situation au cours de laquelle il a retenu ces mots, soit la mémoire sémantique si l'on considère plutôt que le sujet a acquis une connaissance générale) (Lezak M. 1983 [108] ; cf. Annexe 3).

L'« Auditory Verbal Learning Test » (AVLT) diffère du RAVLT par la durée avant le rappel différé qui est de 30 minutes, et par l'absence de test de reconnaissance.



Le « Wechsler Memory Scale » (WMS) comprend un sous-test, le « Logical Memory subtest », séparé en deux épreuves : mémoire logique 1 (épreuve de rappel immédiat), et mémoire logique 2 (épreuve de rappel différé). L'épreuve consiste à lire au sujet une première courte histoire, puis une deuxième (cette deuxième sera lue deux fois). Il est ensuite demandé au sujet immédiatement après chaque lecture (mémoire logique 1) ce qu'il a retenu de l'histoire, en employant des mots se rapprochant le plus possible du texte, un point étant accordé pour tout mot exact ou alternatif proche. Cela lui est redemandé à nouveau, sans l'en avoir averti au préalable, après 25 à 35 minutes (mémoire logique 2). Par la suite, une épreuve de reconnaissance consiste à poser une série de 30 questions concernant les deux histoires (15 questions par histoire), auxquelles le sujet doit répondre par oui ou non. (Wechsler D. 1945 [187] ; Chelune et coll. 1990 [29]). Depuis sa mise en place, plusieurs versions ont existé, notamment une version révisée dite WMS-R, et la WMS-3<sup>ème</sup> édition (cf. Annexe 4).

Le « California Verbal Learning Test » (CVLT) consiste à présenter au sujet une première liste (liste A) de 16 mots, séparés en 4 groupes de 4 mots appartenant à un même champ sémantique, et à lui demander au décours immédiat de rappeler le plus de mots possible. L'opération est ensuite renouvelée 5 fois de suite afin de garantir un bon encodage. Une nouvelle liste (liste B) de 16 mots, servant de distracteurs (dont certains partagent le champ sémantique avec d'autres mots de la première liste), est alors présentée au sujet. Il est ensuite demandé à ce dernier, immédiatement (rappel différé à court terme) et après 20 minutes (rappel différé à long terme) de tests non verbaux, de rappeler les mots de la liste A. Ce rappel peut être spontané ou indicé en rappelant au sujet les 4 champs sémantiques. Enfin, le sujet effectue une tâche de reconnaissance, en essayant de retrouver parmi une liste de 44 mots, ceux qui faisait partie de la liste A et ceux qui faisait partie de la liste B (Elwood RW. 1995 [54]).

Le test dit « free and cued selective reminding procedure », de Grober et Buschke. 1987, est un test de mémoire verbale utilisé dans la recherche de démence chez des patients (Grober et coll. 1988 [78]) évaluant la mémoire épisodique. Une carte contenant 4 items différents est placée devant le sujet qui doit pointer et nommer l'item correspondant à la catégorie demandée par l'examineur. Une fois les 4 items correctement nommés, la carte est enlevée et une épreuve de rappel immédiat indicé (indice : la catégorie de chaque item) est réalisée afin de voir si le sujet retrouve les 4 items de la carte (le sujet a la possibilité de regarder une fois la carte s'il échoue à un item). Une fois les 4 items retrouvés, cette procédure est répétée jusqu'à ce que le sujet ait identifié 16 items au total. Cette épreuve est suivie de trois essais de rappel libre

(indiqué dans un second temps si le sujet ne retrouve pas les items). Puis une épreuve de reconnaissance consiste pour le sujet à reconnaître les mots correspondant aux 16 items parmi une liste de mots comprenant des distracteurs appartenant ou non aux différentes catégories (Fossati et coll. 1999 [59]).

#### 4.2. Autres tests

Dans la dépression, plusieurs fonctions neurocognitives, dont la mémoire verbale, sont affectées, et peuvent être évaluées par différents tests, et notamment par la « Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery » ou CANTAB (Elliott et coll. 1996 [53] ; Purcell et coll. 1997 [150]) qui évalue l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire et le traitement d'information, en associant différents tests (Sweeney et coll. 2000 [174]).

Certains tests de la CANTAB sont sensibles aux dysfonctions fronto-striatales :

- Une épreuve dite « Stockings of Cambridge », version modifiée de l'épreuve de la Tour de Londres, évalue les capacités de planification ;
- Une épreuve dite « Spatial working memory task », évalue la mémoire de travail et la capacité à concevoir des stratégies de recherche ;
- Une épreuve dite « Intradimensional/extradimensional attentional set-shifting task », évalue la capacité à maintenir son attention et à la réorienter sur un nouveau critère de jugement qui était auparavant non pertinent, soit la flexibilité mentale ;
- Une épreuve dite « Spatiale recognition memory task », évalue la capacité à se souvenir de la localisation dans l'espace d'un stimulus visuel.

D'autres tests de la CANTAB sont sensibles aux dysfonctions temporales et pariétales :

- Une épreuve dite « Simultaneous and delayed matching to sample task », évalue la capacité à reconnaître des schémas visuels complexes après différents délais ;
- Une épreuve dite « Pattern recognition memory task », évalue la capacité à reconnaître des schémas abstraits ;
- Une épreuve dite « Paired associate learning task », évalue la capacité à apprendre la localisation de schémas visuels spécifiques ;
- Une épreuve dite « Spatial span test », évalue la capacité à se souvenir de l'ordre de présentation de différents stimuli visuels.

Il existe également la « Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status » ou RBANS (Randolf et coll. 1998 [152]) qui évalue les mémoires immédiate et différée, l'attention, le langage, les tâches visuo-spatiales et constructives.

Dans une étude d'Elliott et coll. 1996 [53], l'évaluation par la CANTAB de 22 patients déprimés unipolaires en comparaison avec 22 sujets contrôles, retrouve chez les patients déprimés des déficits dans tous les domaines évalués, en corrélation avec la sévérité de la dépression. Elle retrouve des troubles dans les tâches exécutives, caractéristiques d'une dysfonction fronto-striatale, et dans les tâches utilisant les capacités mnésiques, caractéristiques d'une dysfonction temporale.

Lors d'un épisode dépressif majeur ou au décours, on retrouve des troubles des fonctions exécutives ainsi que de l'attention et de la concentration qui peuvent influencer les résultats des différents tests (Ottowitz et coll. 2002 [137]). Les troubles de l'attention peuvent persister au décours d'un épisode thymique, comme le montre une étude de Clark et coll. 2002 [31], qui met en évidence des troubles de l'attention soutenue (avec le « Rapid Visual Information Processing » ou RVIP) chez les patients euthymiques ayant un trouble bipolaire de type I (sans association avec la prise de traitement thymorégulateur), d'une manière significative par rapport aux sujets contrôles. Les troubles des fonctions exécutives sont également à prendre en considération, du fait que ces dernières comprennent un ensemble de processus cognitifs qui peuvent en partie intégrer et contrôler d'autres activités cognitives, comme la mémoire épisodique (Fossati et coll. 2002 [61]). L'évaluation des troubles des fonctions exécutives et de l'attention est donc à prendre en compte dans l'interprétation des résultats des tests de mémoire. Une revue de Parker G. 2007 [139] met effectivement en avant le fait que ces différents tests ne peuvent faire abstraction des difficultés de concentration prolongée des patients déprimés.

## **Partie 3**

---

# **Troubles de la mémoire déclarative verbale et dépression**



La mémoire déclarative ou explicite, qui nous intéresse particulièrement dans ce travail, semble plus affectée que la mémoire non déclarative ou implicite, chez les patients déprimés. Cela est retrouvé dans une étude de Pedersen et coll. 2009 [142], qui compare les performances de mémoire implicite et de mémoire explicite de 20 patients présentant un épisode dépressif majeur (EDM) en rémission (HDRS <8) et de 20 sujets témoins. Cette étude montre également que les scores de mémoire explicite sont significativement corrélés aux scores de dépression (« Beck Depression Inventory » ou BDI), et aux résultats de certains tests neuropsychologiques : uniquement aux scores de mémoire verbale (évaluée avec l' « Auditory Verbal Learning Test » ou AVLT) et aux capacités attentionnelles.

Une revue de la littérature de Porter et coll. 2007 [146] étudiant les troubles neuropsychologiques chez les patients déprimés, insiste également sur l'attention, trouvant que les tâches requérant un effort sont les plus affectées.

De plus, une étude de Sweeney et coll. 2000 [174] portant sur 35 patients bipolaires (21 au cours d'un EDM ; 14 en état mixte ou maniaque) et 58 patients unipolaires pendant un EDM, utilise la CANTAB Neurocognitive Battery, et une tâche de mémoire différée (non verbale) « Delayed Match to Sample ». Elle retrouve chez les patients déprimés à la fois unipolaires et bipolaires, des troubles significatifs par rapport aux sujets contrôles restreints au domaine de la mémoire épisodique. Ces troubles étaient présents et comparables dans les trois groupes de patients. D'autres déficits concernant de multiples domaines cognitifs, notamment des troubles de mémoire de travail, de la reconnaissance visuo-spatiale, de la résolution de problèmes, sont également retrouvés, mais uniquement chez les patients bipolaires en état mixtes ou maniaques. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet lié au traitement. Cela suggère donc la présence au cours des épisodes dépressifs, unipolaires et bipolaires, d'anomalies relativement circonscrites au lobe temporal au niveau des structures de la mémoire.

Nous allons ici nous pencher sur le lien entre la mémoire déclarative verbale et la dépression, en fonction de la polarité du trouble de l'humeur dans laquelle s'inscrit l'EDM, de la sévérité de ce dernier, de la sévérité longitudinale du trouble dépressif, et de la prise de traitement.

## 1. SELON LA POLARITE DU TROUBLE DE L'HUMEUR

Plusieurs études mettent en évidence des troubles des fonctions cognitives et notamment de mémoire déclarative verbale chez les patients présentant un trouble dépressif récurrent (dépression unipolaire), mais également chez les patients bipolaires. Nous allons d'abord étudier les travaux s'intéressant aux troubles de la mémoire déclarative chez les patients unipolaires en état déprimés ou euthymiques, puis à ceux s'intéressant plus spécifiquement aux patients ayant un trouble de l'humeur bipolaire en état de dépression, de manie, ou d'euthymie. Puis nous étudierons les études qui comparent les performances mnésiques des patients présentant un trouble unipolaire par rapport aux patients présentant un trouble bipolaire. Les résultats de ces travaux sont résumés dans le tableau 1.

Concernant les capacités de mémoire déclarative verbale des patients unipolaires, une étude de Preiss et coll. 2009 [148] a évalué la persistance de troubles cognitifs après rémission d'un EDM, en étudiant, dans leur milieu de vie normal, 97 sujets en rémission depuis au moins deux mois d'un EDM unipolaire et 97 sujets contrôles indemnes de toute pathologie psychiatrique. L'état de rémission des patients était contrôlé par l'échelle « Montgomery-Asberg Depression Rating Scale » (MADRS), dont le score moyen était de 4,4. Les performances cognitives évaluées étaient la mémoire verbale (au moyen de l'AVLT), l'attention et les fonctions exécutives. Les résultats montrent des performances significativement moindres des patients par rapport aux témoins pour la mémoire verbale à court terme ( $p=0,014$ ) et différée ( $p<0,001$ ), l'attention ( $p<0,001$ ), et les fonctions exécutives ( $p=0,033$ ). Les sujets indemnes de tout traitement n'ont pas montré des performances cognitives différentes des sujets traités. On retient de ces données que les sujets présentant un trouble dépressif récurrent, bien qu'en rémission d'un EDM depuis plus de deux mois, présentent des troubles de mémoire déclarative verbale.

Une étude allemande de Deuschle et coll. 2004 [39] évalue la mémoire déclarative verbale, avec le CVLT, de 59 patients ayant un trouble dépressif récurrent, déprimés au moment de l'étude ( $\text{HDRS} > 17$ ), avant puis après 35 jours de traitement par antidépresseur (Amitriptyline ou Paroxetine). Les résultats retrouvent des troubles de la mémoire déclarative verbale chez les patients, sans qu'aucune modification significative des performances au CVLT ne soit observée après la période de traitement, que les patients soient en rémission (peu de troubles au CVLT initialement, et amélioration non significative des différents scores du CVLT

à J35), répondeurs au traitement (de même : amélioration non significative des différents scores du CVLT à J35), ou non répondeurs (petite amélioration significative uniquement à l'épreuve de rappel spontané différé à court terme). Ces résultats amènent les auteurs à formuler l'hypothèse qu'il existe des troubles mnésiques liés à la dépression, dont la récupération serait retardée par rapport à la réponse clinique. Afin de répondre à cette question, 24 des 59 patients déprimés de la première étude, alors tous euthymiques et en rémission depuis plus de 6 mois, ont été à nouveau évalués en passant le CVLT 12 à 30 mois plus tard. Les auteurs retrouvent que lors de ce suivi à long terme, tous les scores mesurés par le CVLT (évaluant les processus d'apprentissage, puis d'encodage et de récupération des données) sont dans des valeurs normales, et sans différences entre les différents groupes de patients (selon les groupes de réponse au traitement à J35). De plus, des scores faibles au CVLT à J35 sont liés tout de même à une amélioration de ces scores à plus long terme. Par ailleurs, les auteurs soulignent qu'un faible degré de troubles de mémoire déclarative est associé à une rémission complète et précoce de la dépression : les patients en rémission à J35 ayant des scores initiaux (à J0) aux tests d'apprentissage ( $p < 0,04$ ) et de rappel spontané différé à long terme ( $p < 0,01$ ) significativement meilleurs que ceux des patients non répondeurs. Dans cette étude, les biais liés à la prise de traitement des patients (pouvant contribuer aux troubles cognitifs) sont peu probables, du fait de l'amélioration des performances mnésiques à long terme, indépendamment du traitement, chez les patients répondeurs comme non répondeurs au traitement. Aucun lien n'est mis en évidence entre la sévérité de la dépression avant traitement et les performances mnésiques. La récupération des troubles de mémoire déclarative serait donc, d'après ces données, en décalage avec la récupération clinique de la dépression, et l'évaluation des capacités mnésiques juste après une rémission clinique serait trop précoce. Cette étude ne s'est cependant pas intéressée au lien entre les aspects cumulatifs des EDM et les performances de mémoire verbale, qui pourrait éventuellement avoir un rôle dans cette récupération décalée des troubles mnésiques.

Une autre étude de Clark et coll. 2005 [32] évalue les performances au CVLT de 15 patients euthymiques ayant un trouble dépressif récurrent, 27 apparentés au premier degré de patients ayant un trouble de l'humeur bipolaire, et 47 sujets témoins. Aucune différence significative de performance entre les groupes n'est retrouvée ( $p = 0,54$  pour l'épreuve de rappel différé,  $p = 0,57$  pour l'épreuve de reconnaissance). Cependant cette étude ne comprend qu'un faible nombre de patient, limitant sa puissance statistique.

Plusieurs études s'intéressent aux performances de mémoire déclarative verbale chez les patients bipolaires.



L'étude de Martinez-Aran et coll. 2004 [121] évalue plusieurs domaines cognitifs et notamment la mémoire verbale (au moyen du CVLT et du « Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) logical memory subtest ») chez 30 patients bipolaires déprimés (HDRS > 17), 34 patients bipolaires en état de manie ou d'hypomanie (« Young Mania Rating Scale » (YMRS) > 12), 44 patients bipolaires euthymiques en rémission depuis plus de 6 mois (HDRS < 8 et YMRS < 6), et chez 30 sujets sains témoins. Les trois groupes de patients présentent des troubles de mémoire verbale à toutes les épreuves de rappel du CVLT (et également dans certaines tâches évaluant les fonctions frontales exécutives) en comparaison au groupe contrôle, de manière significative y compris après correction pour les symptômes dépressifs résiduels (HDRS) pour les patients euthymiques. Seuls les patients déprimés, hypomaniaques et maniaques, et non les patients euthymiques, ont des scores significativement inférieurs aux sujets sains à la tâche de reconnaissance du CVLT, et aux épreuves de rappels immédiat et différé du WMS-R (ainsi qu'aux épreuves de mémoire visuelle). La présence de troubles à la fois du rappel et de la reconnaissance évoque un trouble au niveau de l'encodage et de la récupération, en faveur d'une atteinte des structures frontales et temporo-hippocampiques. De plus, les troubles de la mémoire déclarative verbale sont significativement liés à la durée de la maladie bipolaire, au nombre d'épisodes maniaques passés, au nombre d'hospitalisations, et au nombre de tentatives de suicide. Par ailleurs, les patients déprimés et euthymiques ont de moins bonnes performances à certaines tâches telles le Trail Making Test que les sujets contrôles. Cependant, les auteurs n'analysent pas les résultats aux tests mnésiques en fonction des résultats aux tests d'attention/concentration, ce qui peut constituer un biais. Les patients bipolaires ayant des antécédents de symptômes psychotiques (aucun patient n'en présente au moment de l'étude) ont de moins bonnes performances à tous les scores de mémoire verbale des différents tests ( $p < 0,001$ ). Les patients bipolaires de type I ont de moins bonnes performances de mémoire verbale que les patients bipolaires de type II, de manière significative aux épreuves d'apprentissage, de rappel à court terme spontané et avec indice. Aucune différence n'est retrouvée en regardant les antécédents de traitement par Lithium. Un bon fonctionnement occupationnel (capacité à travailler ou s'occuper de manière normale) est significativement associé à de meilleures performances à toutes les épreuves du CVLT ( $p < 0,005$ ). Cette étude met donc en évidence des troubles de la mémoire déclarative chez les patients bipolaires déprimés, et également euthymiques si l'on considère les scores du CVLT, en lien avec la sévérité évolutive du trouble, et avec des difficultés de fonctionnement social.

Une étude du même auteur, Martinez-Aran et coll. 2002 [120] s'intéresse toujours aux patients bipolaires, mais uniquement déprimés (EDM) (30 patients) ou en rémission (30

patients). Les résultats retrouvés, non seulement confirment les données précédentes en retrouvant des scores de mémoire déclarative verbale avec le CVLT abaissés dans les deux groupes, mais ne mettent en évidence aucune différence significative entre les deux groupes, laissant suggérer que les troubles mnésiques seraient aussi importants en période de dépression qu'en période d'euthymie chez les patients bipolaires.

Une récente méta-analyse de Torres et coll. 2010 [180] s'intéresse aux différentes performances cognitives des patients présentant un trouble bipolaire uniquement en état d'euthymie. Les résultats retrouvent également chez ces patients, en comparaison aux sujets contrôles, des performances significativement inférieures dans le domaine de la mémoire épisodique (ainsi que dans divers domaines tels que l'attention, la rapidité de traitement, les fonctions exécutives).

Des résultats plus controversés concernant les performances mnésiques chez les patients bipolaires en état d'euthymie sont retrouvés dans l'étude de Mahli et coll. 2007 [115]. Cette dernière s'intéresse à une population de 35 patients bipolaires de type I âgés de 19 à 59 ans, dont elle étudie les performances psychosociales et neuropsychologiques (notamment mnésiques avec le RAVLT) en les comparant à celles de 25 sujets sains témoins appariés sur l'âge, le sexe, l'éducation, et la latéralité. La période de l'étude est de 30 mois, afin d'observer les différences de performances selon les différentes phases de dépression majeure, hypomanie, et euthymie des patients. Les résultats montrent des troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, et de l'attention chez les patients en phase d'hypomanie et de dépression majeure. Les troubles mnésiques présents initialement chez les patients euthymiques n'étaient plus significatifs après contrôle sur les variables de confusion (comme l'anxiété, les traits de névrosisme). Cependant, le temps passé en état d'euthymie n'était pas précis par les auteurs, et pourrait expliquer l'absence de significativité de ces résultats. La nature des troubles mnésiques entre patients déprimés et hypomaniaques était différente : les troubles mnésiques au niveau du rappel verbal différé étaient plus marqués chez les patients en état de dépression, et cela d'une manière comparable bien que non significative, avec les patients euthymiques. Le fonctionnement psychosocial était altéré dans les trois groupes de patients par rapport aux sujets contrôles, mais n'était significativement corrélé aux performances neuropsychologiques que pour les patients déprimés ou hypomaniaques. Cette étude montre donc que les troubles de mémoire déclarative sont retrouvés chez les patients bipolaires déprimés (ou hypomanes mais avec un profil de trouble différent) et sont corrélés à une altération du fonctionnement psychosocial.

Concernant maintenant le rôle joué par l'appartenance à une catégorie diagnostique du trouble thymique (trouble unipolaire versus trouble bipolaire) sur les performances de mémoire verbale, plusieurs études sont intéressantes.

Une étude de Fossati et coll. 2004 [64] évalue les performances de mémoire verbale, en utilisant le test dit « free and cued selective reminding procedure » de Grober et Buschke, de patients déprimés présentant soit un premier EDM (23 patients) soit une récurrence de dépression unipolaire (28 patients) ou de dépression bipolaire (18 patients), et les compare à celles de 88 sujets contrôles. Les résultats ne montrent aucune différence significative de performance au rappel libre entre les patients unipolaires et bipolaires en prenant le nombre d'EDM vécus comme covariable, après analyse de la covariance (ANCOVA). Au sein des patients bipolaires, aucune différence de performance n'est retrouvée entre les patients traités par Lithium, et les patients traités par anticonvulsivants.

Une étude de Mojtabai et coll. 2000 [127] ne retrouve pas non plus de différence significative aux performances de mémoire verbale, évaluées avec l'échelle du WMS-R, entre les patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire et les patients présentant un trouble de l'humeur unipolaire. Dans cette étude, les 695 patients inclus initialement étaient hospitalisés pour la première fois pour une symptomatologie psychiatrique comprenant des caractéristiques psychotiques. Les auteurs ont suivi régulièrement les patients pendant deux ans et leur ont fait passer des tests neuropsychologiques. Au terme de l'étude, il ne restait que 223 patients, dont 102 avaient un diagnostic de schizophrénie, 72 de trouble bipolaire, et 49 de trouble dépressif unipolaire. Il est à noter que les patients présentant un trouble de l'humeur avaient par rapport aux patients schizophrènes des performances de mémoire verbale significativement plus élevées, au rappel immédiat ( $p < 0,001$ ) comme différé ( $p < 0,01$ ). Cette étude a plusieurs limites : elle n'est pas contrôlée sur un groupe de sujets sains, ce qui ne permet pas d'identifier des troubles mnésiques par rapport à « la normale », et elle ne prend en compte que des patients ayant une courte évolution de la maladie, ce qui peut limiter la mise en évidence de troubles cognitifs à plus long terme, et également une éventuelle différence de performances selon le trouble thymique.

Une étude de Bearden et coll. 2006 [8] étudie et compare les capacités de mémoire déclarative, au moyen du CVLT, chez 30 patients ayant un trouble de l'humeur unipolaire, 30 patients ayant un trouble de l'humeur bipolaire, et 30 sujets témoins (les 3 groupes étant appariés sur l'âge, le sexe, la latéralité, l'éducation, le niveau intellectuel). Les 2 groupes de patients, en état de rémission ou de dépression légère à sévère, sont appariés sur la sévérité de la symptomatologie thymique au moment de l'étude, la durée et l'âge de début de la maladie

thymique. Les résultats de cette étude ne retrouvent pas de différences significatives entre les deux groupes de patients tant sur les épreuves de rappels à court et long terme ( $p=0,06$ ) que sur l'épreuve de reconnaissance ( $p=0,76$ ). Cependant des différences significatives sont mises en évidence entre les groupes de patients et le groupe contrôle, avec de moins bonnes performances en terme de nombre de mots rappelés au total et en terme de reconnaissance, pour les patients unipolaires (respectivement :  $p=0,05$  et  $p=0,003$ ) et pour les patients bipolaires (respectivement :  $p=0,02$  et  $p=0,001$ ). Le profil de déficit des fonctions d'apprentissage et de mémoire déclarative verbale est similaire dans les deux groupes de patients unipolaires et bipolaires, reflétant des troubles dans les processus de rappel et de reconnaissance. Aucune diminution des performances après un rappel différé à long terme n'est observée, indiquant que les troubles du rappel différé sont en rapport avec un défaut d'encodage plutôt qu'un processus d'oubli rapide. De plus, les troubles au rappel ne sont pas secondaires à des déficits de stratégies de traitement et d'organisation, du fait de l'absence de différence significative mise en évidence entre les deux groupes de patients unipolaires et bipolaires et le groupe contrôle concernant les stratégies de traitement (regroupement des mots en différents champs sémantiques, dépendance à l'indigage des champs sémantiques). Les troubles de la reconnaissance persistent dans les deux groupes de patients en comparaison au groupe contrôle après que le nombre de mots rappelés au dernier essai d'apprentissage ait été ajouté comme covariable dans l'analyse, indiquant que ces troubles de la reconnaissance ne sont pas dus au fait que les patients ayant un trouble de l'humeur apprennent moins de mots au fur et à mesure des différents rappels que les sujets témoins, mais bien qu'il s'agit d'un trouble indépendant chez les patients ayant un trouble dépressif, et que l'effort n'est pas un déterminant majeur de la performance aux tests mnésiques. Au sein du groupe de patients ayant un trouble bipolaire, le score de rappel total est significativement plus faible dans le groupe de patients bipolaires de type I (22 patients) par rapport aux sujets contrôles ( $p=0,013$ ), mais non entre le groupe de patients bipolaires de type II (8 patients) et les sujets contrôles ( $p=0,33$ ). Cette étude montre donc comme les précédentes que les patients présentant un trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire présentent, de manière comparable entre eux et significative par rapport aux sujets sains, des troubles de mémoire déclarative verbale au niveau de l'encodage, du stockage, et de la récupération d'information. Au sein des patients bipolaires, les patients ayant un trouble de type II semblent plus épargnés que ceux ayant un trouble de type I.

Une autre étude de Smith et coll. 2006 [169] observe les troubles neurocognitifs (mémoire verbale évaluée avec le CVLT, et fonctions exécutives) présents dans une population de jeunes adultes âgés en moyenne de 22 ans, présentant soit un trouble de l'humeur bipolaire

en état d'euthymie (n=21), soit un trouble dépressif récurrent en état de rémission (n=42), en comparaison avec un groupe témoin (n=33) apparié. Les résultats montrent que les patients bipolaires ont de significativement moins bonnes performances que les patients unipolaires et les sujets contrôles aux tests de mémoire verbale (concernant les rappels immédiats et retardés, ainsi que la reconnaissance) et des fonctions exécutives. Les patients unipolaires quant à eux, présentent par rapport aux sujets témoins des performances de mémoire verbale inférieures mais pas de manière significative, et des fonctions exécutives significativement altérées. Cela met donc en évidence qu'en comparaison aux sujets contrôles, les patients euthymiques bipolaires auraient des troubles neurocognitifs significatifs correspondant aux fonctions du cortex préfrontal et de l'hippocampe. Les patients unipolaires en rémission occuperaient quant à eux une position intermédiaire entre les patients bipolaires et les sujets contrôles en terme de performance neurocognitive (mémoire verbale et fonctions exécutives).

**Tableau 1: Performances de mémoire déclarative verbale et dépression unipolaire ou bipolaire**

Article	Patients inclus	Test mnésique	Résultats
<b>Preiss et coll. 2009</b>	97 TDR en rémission ; 97 témoins	AVLT	Troubles de la mémoire verbale immédiate et différée, de l'attention, et des fonctions exécutives, chez TDR par rapport à témoins
<b>Deutschle et coll. 2004</b>	59 TDR déprimés initialement ; 24 de ces patients 12 à 30 mois plus tard, tous euthymiques	CVLT	Troubles mnésiques : pas de différence avant et après 35 jours de traitement, chez tous les patients répondeurs ou non au traitement ; Faible degré de trouble mnésique initial associé à une rémission complète et précoce de l'EDM ; 12 à 30 mois plus tard : CVLT normal chez tous les patients (=> Récupération des troubles retardés par rapport à la réponse clinique)
<b>Clark et coll. 2005</b>	15 TDR euthymiques ; 27 apprentés de TB ; 47 témoins	CVLT	Pas de différence de performance entre les groupes
<b>Martinez-Aran et coll. 2004</b>	30 TB déprimés ; 34 TB hypomaniaques ou maniaques ; 44 TB euthymiques	CVLT ; WMS-R	Tous TB : troubles aux rappels immédiat et différé du CVLT ; TB déprimés , hypomaniaques et maniaques : troubles à la reconnaissance du CVLT et aux rappels immédiat et différé du WMS-R (=> troubles de l'encodage et de la récupération) ; Troubles mnésiques liés à la durée de la maladie et au nombre d'hospitalisations, et à un moins bon fonctionnement social ; TB type I : moins bonnes performances au rappel à court terme que TB type II
<b>Martinez-Aran et coll. 2002</b>	30 TB déprimés ; 30 TB en rémission	CVLT	Troubles mnésiques chez tous les patients ; Pas de différence de performance entre les groupes
<b>Torres et coll. 2010 (méta-analyse)</b>	TB euthymiques		Performances de mémoire déclarative moindres chez TB par rapport aux témoins ; Troubles de l'attention, des fonctions exécutives, et de la rapidité de traitement chez TB par rapport aux témoins
<b>Mahli et coll. 2007</b>	35 TB type I (différentes phases du trouble) ; 25 témoins	RAVLT	Troubles mnésiques (et de l'attention et des fonctions exécutives) quand état de dépression ou d'hypomanie, non d'euthymie ; Différence de nature des troubles mnésiques entre EDM et hypomanie (troubles au rappel différé plus marqués de manière significative si dépression, et non significative si euthymie) ; Fonctionnement social altéré et corrélé aux performances cognitives chez TB déprimés et hypomaniaques
<b>Fossati et coll. 2004</b>	23 patients premier EDM (non TB) ; 28 TDR déprimés ; 18 TB déprimés ; (Patients des 3 groupes appariés selon sévérité de l'EDM) ; 88 témoins	"free and cued selective reminding procedure" de Grober et Buschke	Pas de différence de performance entre patients 1er EDM et témoins ; Déficit significatif au rappel libre (rappel indicé et reconnaissance normaux) chez TDR et TB par rapport aux témoins et patients 1er EDM ; Pas de différence de performance au rappel libre entre TDR et TB après prise en compte du nombre d'EDM vécus ; Effet significatif sur les performances au rappel libre de : âge au 1er EDM, durée de la maladie, nombre d'hospitalisations, durée de l'EDM actuel ; Différences de performances non expliquées par la sévérité de l'EDM actuel
<b>Mojtabai et coll. 2000</b>	49 TDR ; 72 TB ; 102 schizophrènes	WMS-R	Pas de différence de performance entre TDR et TB ; TDR et TB : performances plus élevées que schizophrènes aux rappels immédiat et différé ; Mais courte évolution de la maladie des patients (2 ans)
<b>Bearden et coll. 2006</b>	30 TDR (euthymie ou EDM) ; 30 TB (euthymie ou EDM) ; (Patients appariés sur sévérité des symptômes dépressifs, durée et âge de la maladie) ; 30 témoins	CVLT	Moins bonnes performances des patients par rapport aux témoins aux rappels et à la reconnaissance (=> trouble de l'encodage, stockage, et récupération) ; Pas de différences de performance et profil de déficit identique entre TDR et TB ; Pas de trouble dans les stratégies de traitement ; Plus de troubles au rappel chez TB de type I que TB de type II
<b>Smith et coll. 2006</b>	21 TB euthymiques ; 42 TDR euthymiques ; 33 témoins	CVLT	Moins bonnes performances mnésiques aux rappels immédiat et différé, et reconnaissance (et troubles des fonctions exécutives) des TB par rapport à TDR et témoins ; TDR : performances de mémoire verbale inférieures aux témoins (non significativement) (et troubles des fonctions exécutives significatifs par rapport aux témoins)
TDR : Patients ayant un Trouble Dépressif Récurrent		AVLT : Auditory Verbal Learning Test	
TB: Patients ayant un Trouble Bipolaire		RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning test	
EDM : Episode Dépressif Majeur		CVLT : California Verbal Learning Test	
		WMS-R : Wechsler Memory Test-Revised	

Ces différents travaux nous indiquent donc que les troubles de mémoire déclarative verbale sont retrouvés d'une manière assez constante chez les patients bipolaires, quelque soit leur état thymique, par rapport aux sujets sains, suggérant un caractère stable et chronique de ces déficits. Mais ils sont également retrouvés dans le trouble de l'humeur unipolaire, en état de dépression ou de rémission, et cela d'une manière soit équivalente aux patients bipolaires, soit légèrement moindre selon les études considérées. Il est possible que selon le type de trouble de l'humeur, les mécanismes de ces troubles mnésiques diffèrent. Cependant, une hypothèse serait que la dépression unipolaire ou bipolaire soit neurotoxique. Par ailleurs, l'évaluation des troubles de mémoire doit se faire en prenant en compte les autres troubles cognitifs avec lesquels ils sont fréquemment associés. L'ensemble de ces troubles cognitifs peut aider à expliquer les difficultés de fonctionnement au quotidien chez ces patients, y compris en phase de rémission. Cela invite à penser à la nécessité d'un traitement antidépresseur ou thymorégulateur efficace associé à une psychoéducation afin de prévenir les rechutes et donc les troubles cognitifs des patients, ainsi qu'à une réhabilitation neurocognitive qui pourrait aider à diminuer l'impact des troubles cognitifs et améliorer le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie des patients.

## **2. SELON LES ASPECTS CUMULATIFS DES DEPRESSIONS**

Il existe donc des troubles de mémoire déclarative verbale associés à la dépression, quelque soit le trouble de l'humeur dans lequel celle-ci s'inscrit, et pouvant persister en période d'euthymie. Nous avons vu dans l'étude de Bertschy G. 2009 [11] que chronicité et récurrence contribuent à la sévérité à long terme des troubles dépressifs. L'hypothèse que les troubles mnésiques associés à la dépression, en période de dépression ou en période d'euthymie, s'aggravent au fur-et-à-mesure des récurrences dépressives, semble donc importante à considérer. Nous allons étudier plusieurs études, résumées dans le tableau 2, évaluant cette hypothèse de toxicité au long cours. Les aspects cumulatifs des dépressions comprennent le nombre d'EDM au cours de la vie ainsi que leur durée cumulée.

Une étude de Basso et Bornstein. 1999 [5] compare les troubles de mémoire déclarative verbale au moyen du CVLT, entre un groupe de 46 patients déprimés présentant un trouble dépressif récurrent, et un groupe de 20 patients déprimés dont c'est le premier EDM. Les sujets des deux groupes sont appariés sur l'âge, l'éducation, le quotient intellectuel (QI) estimé, la

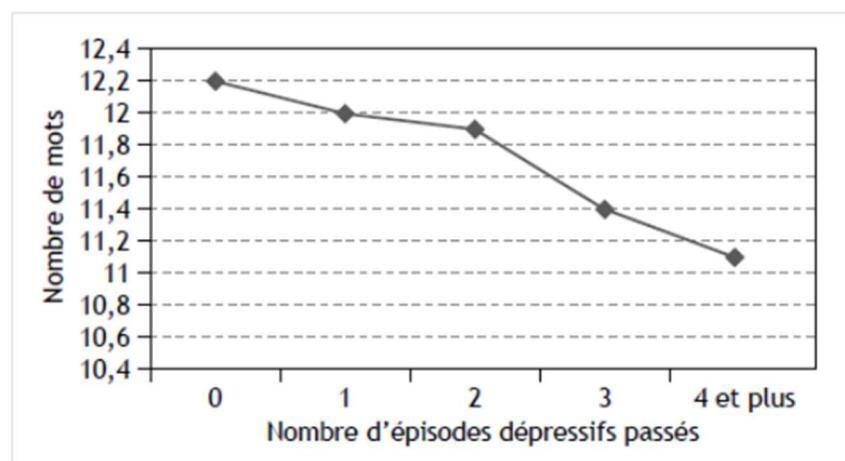
sévérité de l'épisode dépressif actuel, les données démographiques. Les résultats montrent que les patients présentant un trouble dépressif récurrent ont significativement de moins bons scores au CVLT (aux essais d'apprentissage initial, au rappel spontané différé à court terme, aux rappels spontané et indicé différés à plus long terme, et à l'épreuve de reconnaissance) que les patients présentant un premier EDM et que la moyenne dite normale selon les normes du CVLT (les résultats des patients dont c'est le premier EDM avoisinent cette moyenne normale). Les déficits de mémoire déclarative semblent donc associés au caractère récurrent de la dépression, alors qu'ils ne sont pas forcément évidents lors d'un premier EDM.

Une autre étude d'Elgama et coll. 2010 [52] compare les performances cognitives de 149 patients présentant un EDM dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent, avec celles de 104 sujets témoins. Elle retrouve également une différence significative (après ANCOVA) entre les deux groupes au niveau de la mémoire verbale, évaluée avec le CVLT, et également au niveau de la vitesse de traitement. En effet, chez les patients ayant un trouble de l'humeur unipolaire, la mémoire verbale est significativement ( $p=0,05$ ) affectée, au niveau du rappel spontané à court terme, du rappel différé spontané et avec indicage à plus long terme, et de l'épreuve de reconnaissance. Après une analyse de régression statistique, aucune corrélation n'est retrouvée entre la sévérité clinique des symptômes de dépression actuels et les performances cognitives, tandis qu'une corrélation significative est mise en évidence chez les patients déprimés entre la durée de la maladie dépressive et la mémoire verbale ( $p=0,008$ ), entre la durée de la maladie dépressive et la vitesse de traitement, ainsi également qu'entre la mémoire verbale et le QI estimé ( $p=0,006$ ). Concernant cette association entre mémoire verbale et QI, une étude de Donaldsen et coll. 2003 [43], retrouve des résultats opposés. Cette dernière étudie la contribution de facteurs prédictifs sur la fonction intellectuelle et sur la mémoire déclarative verbale (évaluée par le WMS) dans une population de patients ayant un trouble bipolaire de type I, et met en évidence que la durée des troubles est associée négativement avec les scores de mémoire mais n'a pas d'effet sur le quotient intellectuel.

Ces études observent un lien entre durée des troubles dépressifs et troubles de mémoire déclarative verbale, mais n'ont cependant pas une grande puissance. Répondant à cela, une importante étude est réalisée par Gorwood et coll. 2008 [70] sur un grand échantillon de 8 229 patients remplissant les critères DSM-IV d'un EDM dans le cadre d'un trouble de l'humeur unipolaire. Elle évalue l'hypothèse d'un lien clair entre la durée cumulée des EDM vécus et les troubles de mémoire déclarative verbale, qui suggérerait ainsi que la sévérité longitudinale de la dépression a un effet toxique sur les cognitions, et notamment sur les fonctions cognitives liées à l'hippocampe. Dans cette étude, la mémoire déclarative est évaluée avec le WMS-R. Le



nombre de réponses correctes à l'épreuve de rappel différé est calculé lors d'une première visite au moment de l'inclusion du patient, puis lors d'une seconde visite en moyenne 42 jours plus tard, sachant que deux paragraphes différents du WMS-R sont utilisés aux deux visites afin d'éviter un éventuel effet d'apprentissage. Le nombre de réponses correctes au rappel différé est négativement corrélé, de manière significative, au nombre passé d'EDM ( $r=-0,056$  ;  $p<0,001$ ), ainsi (mais de manière un peu moins importante), qu'à la durée cumulée des EDM ( $r=-0,032$  ;  $p=0,011$ ). Après analyse séparée des scores d'anxiété et de dépression, il est mis en évidence que la dépression est significativement corrélée avec les scores au rappel différé ( $r=-0,125$  ;  $p<0,001$ ), mais non l'anxiété ( $r=-0,016$  ;  $p=0,579$ ). Un résultat également important de cette étude est que, lors de la première visite, la sévérité clinique de l'épisode dépressif (évaluée avec le nombre de symptômes de dépression selon les critères du DSM-IV et les scores de dépression de l'« Hospital Anxiety and Depression scale » ou HAD) a un effet significatif important sur le nombre de réponses correctes au rappel différé ( $r=-0,165$  ;  $p<0,05$ ), alors que la durée et le nombre d'EDM passés sont des facteurs non contributifs ( $r=-0,010$  ;  $p>0,05$ ). Inversement, lors de la seconde visite, une corrélation très significative est observée entre le nombre d'EDM passés et le nombre de réponses correctes au rappel différé ( $r=-0,063$  ;  $p<0,001$ ) (cf. Figure 6).



**Figure 6: Nombre de mots rappelés au paragraphe de Wechsler en fonction du nombre d'épisodes dépressifs passés, après 6 semaines de prise de traitement antidépresseur, chez des patients présentant un épisode dépressif majeur. (Gorwood et coll. 2008 [70])**

Ces résultats sont majorés chez les 23 % des patients qui sont en rémission clinique (scores de dépression diminués de moitié, et moins de 5 critères DSM-IV pour un EDM) au moment de la seconde visite : le nombre d'EDM passés et la durée cumulée de ces épisodes sont significativement corrélés au nombre de réponses correctes au rappel différé ( $r=-0,128$  ;

$p < 0,05$ ), alors que le score de dépression ne l'est pas ( $r = -0,052$  ;  $p = 0,067$ ). Aux deux visites, l'âge et le niveau d'éducation sont notées comme ayant un impact significatif sur le score de mémoire. Une étude secondaire a porté sur les scores au rappel différé lors de la première visite du sous-groupe de patients (23 % des patients) qui était en rémission lors de la seconde visite, afin de voir si l'impact sur la mémoire déclarative du nombre et de la durée des EDM passés n'était pas masqué par la sévérité clinique de l'épisode au moment de la première visite. L'analyse montre alors que la durée cumulée et le nombre d'EDM ne sont pas significativement corrélés au nombre de réponses correctes au rappel différé ( $r = 0,019$  ;  $p = 0,59$ ), contrairement à l'état thymique ( $r = -0,249$  ;  $p < 0,001$ ). Chez les sujets répondeurs à 6 semaines, ce lien entre le nombre de mots restitués de manière différée et les antécédents dépressifs est statistiquement conservé même lorsque les nombreux paramètres potentiellement confondants sont pris en considération (comme l'âge, la longueur des études, l'importance des symptômes dépressifs résiduels...). Cette étude met donc en évidence que lors d'un EDM, la sévérité clinique de l'épisode est le plus grand déterminant des performances de mémoire déclarative, alors qu'une fois une certaine amélioration clinique obtenue, la sévérité longitudinale de la maladie dépressive (durée cumulée et nombre d'EDM) a un impact significatif sur la mémoire déclarative, et plus important que la symptomatologie dépressive actuelle. L'hypothèse avancée est que lorsque le sujet est déprimé (première visite), la faible motivation, la baisse des capacités attentionnelles et de manière générale des capacités cognitives, empêche de repérer un lien entre sévérité longitudinale de la maladie dépressive et mémoire déclarative (effet censure). Par contre, lorsque ces fonctions cognitives complexes sont accessibles (quand le sujet est sorti de la dépression actuelle), on retrouve un fort lien entre les deux.

Les études précédentes montrent que la sévérité évolutive d'un trouble dépressif récurrent est négativement corrélée aux performances de mémoire verbale des patients. Des résultats comparables sont également retrouvés chez les patients bipolaires.

Dans l'étude de Fossati et coll. 2004 [62], les auteurs évaluent à la fois le rôle du sous-type diagnostique unipolaire versus bipolaire (détaillé dans le paragraphe précédent) et celui du nombre d'EDM passés, sur les performances de mémoire verbale (en utilisant le test dit « free and cued selective reminding procedure », de Grober et Buschke) chez des patients déprimés présentant un premier EDM (23 patients) ou une récurrence de dépression unipolaire (28 patients) ou bipolaire (18 patients), en comparaison à 88 sujets contrôles. Les résultats mettent en évidence que les patients ayant un premier EDM ne présentent pas de différence significative avec le groupe contrôle pour les tests de mémoire verbale. Ces données contrastent avec les

résultats des patients déprimés unipolaires et bipolaires qui présentent, en comparaison au groupe contrôle et aux patients dont c'est le premier EDM, des déficits significatifs de la mémoire verbale portant sur le rappel libre (unipolaires :  $p < 0,005$  ; bipolaires :  $p < 0,05$ ), d'une manière plus prononcée sur le premier essai du rappel libre, avec un rappel indicé et une reconnaissance normaux. Un effet significatif de l'âge au premier EDM, de la durée de la maladie, du nombre d'hospitalisation, et de la durée de l'EDM actuel, est retrouvé chez les patients déprimés après analyse de variance multivariée (ANOVA). Après analyse de régression multiple, il semble que les variables liées à l'évolution de la maladie (nombre d'hospitalisations, nombre d'EDM, durée moyenne de la maladie), expliquent 7 % de la variance du premier test de rappel libre. Dans cette étude, les caractéristiques cliniques de l'épisode actuel (score de dépression) et les variables démographiques (âge, sexe, années d'éducation) n'expliquent pas les différences entre les patients dont c'est le premier EDM et ceux ayant des dépressions récurrentes, puisque les patients déprimés dans les trois groupes ont été appariés sur ces différentes variables. Cette étude montre donc que le nombre d'EDM vécus, et d'une manière plus générale les aspects cumulatifs de la maladie, influencent négativement les performances de mémoire verbale chez les patients déprimés, et cela, comme nous l'avons vu dans le précédent paragraphe, indépendamment de leur sous-type diagnostique de dépression.

Une autre étude de Nehra et coll. 2006 [131], ne portant que sur des patients bipolaires, s'intéresse aux troubles cognitifs, et retrouve également une aggravation avec les épisodes thymiques de la mémoire verbale uniquement. Pour cela, les auteurs ont inclus 16 patients bipolaires euthymiques à la suite de leur premier épisode dysthymique, 30 patients bipolaires euthymiques ayant fait de nombreux épisodes dysthymiques, et 20 sujets sains contrôles, et leur ont fait passer des tests de mémoire verbale (en utilisant le « PGI Memory Scale », adaptation indienne du WMS), de fonctions exécutives, d'attention et concentration. L'euthymie était caractérisée par un HDRS  $< 8$  et un YMRS  $< 6$ . Les comparaisons entre les trois groupes étaient contrôlées sur l'éducation, le QI, et les symptômes dysthymiques résiduels. Les résultats montrent que les patients bipolaires n'ayant fait qu'un épisode présentaient des troubles cognitifs avec une différence significative par rapport aux sujets contrôles mais également par rapport aux patients bipolaires ayant fait plusieurs épisodes, dans les domaines des fonctions exécutives et de l'attention soutenue, mais non de la mémoire verbale. Les patients bipolaires ayant fait dans le passé de multiples épisodes ne présentaient quant à eux des troubles significatifs par rapport aux sujets sains uniquement dans le domaine de la mémoire verbale. Même si cette étude ne comprend qu'un petit échantillon de patients, elle montre que, dans le trouble bipolaire comme dans le trouble unipolaire, la répétition des épisodes est associée à des

troubles de mémoire verbale significatifs, qui ne sont pas forcément présents au premier épisode. Cependant, les auteurs ne précisent pas le nombre d'épisodes dépressifs majeurs traversés par les patients, ni la répartition des épisodes dysthymiques des patients entre épisodes maniaques ou hypomaniaques et épisodes dépressifs, ne permettant pas de conclure dans cette étude sur l'association entre récurrence d'EDM et troubles mnésiques chez les patients bipolaires.

L'étude de Bearden et coll. 2006 [8], détaillée dans le paragraphe précédent, retrouve des résultats plus contrastés, soit qu'une partie seulement des composants de la sévérité longitudinale de la maladie dépressive peut être mis en lien avec les troubles de la mémoire déclarative. Nous avons vu que cette étude mettait en évidence des troubles de mémoire déclarative verbale (évaluée avec le CVLT), par rapport aux témoins, chez les patients bipolaires comme chez les patients unipolaires, sans différence de performance entre eux. Il est également montré que la durée de la maladie thymique n'est pas significativement associée aux performances de mémoire déclarative verbale chez les patients ayant un trouble de l'humeur unipolaire ( $p=0,85$ ) ou bipolaire ( $p=0,77$ ), tandis que le nombre d'hospitalisations est inversement corrélé aux performances mnésiques chez les patients déprimés bipolaires ( $p=0,005$ ) mais non chez les patients déprimés unipolaires ( $p=0,62$ ).

Dans le trouble unipolaire comme dans le trouble bipolaire, les études précédentes retrouvent globalement un impact négatif de la sévérité évolutive du trouble sur les performances de mémoire déclarative verbale. Cela soutient donc l'hypothèse d'une toxicité de la maladie dépressive sur les cognitions et plus précisément sur la mémoire explicite. Nous pouvons donc étendre le raisonnement au fait que la dépression serait associée à une neurotoxicité de l'hippocampe, cette structure étant associée à la mémoire déclarative. L'importance d'un traitement précoce et sur une durée suffisante de tout EDM, et la nécessité pour les praticiens de ne pas se satisfaire d'une rémission partielle d'une dépression, devient alors indispensable.

### **3. SELON LA SEVERITE OU LES CARACTERISTIQUES MELANCOLIQUES DE L'EPISODE DEPRESSIF**

Si la dépression au long court, c'est-à-dire le temps cumulé passé en dépression et la répétition des EDM, a un impact négatif sur la mémoire déclarative verbale, il paraît probable

que des troubles de mémoire verbale peuvent se retrouver lors d'un EDM précis, et ce d'autant plus que ce dernier est d'intensité sévère ou présente des caractéristiques mélancoliques. Le ralentissement psychomoteur, les difficultés de concentration, le manque d'entrain et d'envie retrouvés lors d'un EDM, peuvent être autant de symptômes qui masquent ou au contraire aggravent les troubles de mémoire liés à la dépression. Plusieurs des études détaillées dans le paragraphe précédent retrouvaient un effet sur la mémoire verbale des aspects cumulatifs des dépressions, mais également des caractéristiques de l'EDM actuel. Dans ce paragraphe, nous allons étudier plusieurs études, résumées dans le tableau 2, qui ont recherché un lien entre la sévérité de l'EDM ou le caractère mélancolique et les troubles de mémoire déclarative verbale.

Certaines études ne retrouvent pas de corrélation entre les troubles de mémoire déclarative verbale et la sévérité de l'épisode dépressif actuel.

C'est le cas de l'étude de Bearden et coll. 2006 [8], évoquée dans les deux paragraphes précédents, qui compare les performances au CVLT entre un groupe de 30 patients unipolaires, un groupe de 30 patients déprimés bipolaires, et un groupe de 30 témoins. Les caractéristiques cliniques des deux groupes de patients varient d'un état de dépression légère à sévère à un état de rémission. Les patients des deux groupes sont appariés sur la sévérité de la symptomatologie thymique au moment de l'étude, ainsi que sur la durée et l'âge de début de la maladie thymique. Aucune corrélation n'est retrouvée entre les scores aux rappels du CVLT et la symptomatologie clinique (sévérité de la dépression), pour les patients déprimés unipolaires ( $p=0,9$ ) et bipolaires ( $p=0,4$ ). Aucune différence de performance mnésique n'est également mise en évidence selon la prise de traitement. Au sein du groupe de patients unipolaires, aucune différence significative dans les performances mnésiques n'est retrouvée selon le caractère mélancolique (7 patients) ou non de la dépression ( $p=0,78$ ). Cependant le petit nombre de patients mélancoliques dans cette étude ne permet pas de conclure une absence certaine de différence.

Une autre étude, norvégienne, de Wang et coll. 2006 [185] compare également les performances au CVLT, entre un groupe de 57 patients présentant un EDM caractérisé d'intensité légère à modérée (aucun patient n'étant hospitalisé) dans le cadre d'un premier EDM sans notion de trouble bipolaire ou d'un trouble dépressif récurrent, un groupe de 42 patients euthymiques présentant un trouble dépressif récurrent, et un groupe de 46 sujets sains n'ayant jamais été déprimés. Tous les sujets de l'étude sont jeunes (étudiants entre 25 et 30 ans environ), et majoritairement non traités (seuls 9 patients du premier groupe et un du second groupe sont sous antidépresseur). Avec des analyses de variance multivariées, aucune différence significative de performance au CVLT n'apparaît ni entre les 3 groupes, ni entre les

patients dont c'est le premier EDM et les patients ayant fait plusieurs EDM, après contrôle sur l'épisode dépressif actuel. Cette étude met donc en évidence que de jeunes adultes faiblement à modérément déprimés, traités en ambulatoire, ne présentent pas de troubles de mémoire déclarative verbale en comparaison aux patients euthymiques, et que la dépression majeure chez de jeunes adultes, indépendamment du nombre d'EDM antérieurs, n'est pas associée à une dysfonction mnésique significative.

Ces deux études ne permettent cependant pas de conclure formellement à l'absence de lien entre sévérité des troubles actuels et performances mnésiques. En effet, dans la première étude, tous les patients de l'étude ne sont pas en dépression majeure au moment de l'étude, mais seulement un petit nombre d'entre eux, et seulement un petit nombre de patients présente des caractéristiques mélancoliques, la puissance statistique est donc fortement limitée. Et dans la seconde étude, les sujets inclus sont tous relativement jeunes, laissant suggérer que l'âge pourrait avoir un impact sur les troubles de la mémoire verbale liés à la dépression, et de plus les patients de l'étude ne sont que peu sévèrement déprimés, permettant de penser que les troubles de mémoire verbale ne sont présents que dans des situations de dépression sévère, possiblement chez des patients hospitalisés, et seraient alors corrélés à la sévérité de la dépression.

Une étude de Fossati et coll. 2002 [60] a trouvé des résultats contradictoires avec ceux de Wang et coll. 2006 [184], en mettant en évidence que les patients jeunes ne sont pas moins vulnérables que les plus âgés concernant l'impact de la dépression sur la mémoire verbale, et a de plus mis en évidence un lien entre le fait de présenter un EDM et les troubles de mémoire déclarative. Dans cette étude, les performances de mémoire verbale avec le « free and cued selective reminding procedure » de 49 patients hospitalisés présentant un EDM unipolaire ou bipolaire sont comparées avec celles de 70 sujets contrôles. L'âge frontière utilisé dans ce travail pour départager les patients et les sujets témoins plus âgés des plus jeunes est de 45 ans. Parmi les patients, 28 sont considérés comme « jeunes », et 21 comme « âgés ». La sévérité de la dépression des patients est évaluée par la « Montgomery-Asberg Depression Rating Scale » (MADRS) et par l'échelle « Salpêtrière Retardation Rating Scale » (SRRS), et les fonctions exécutives de tous les sujets sont évaluées par le « Wisconsin Card Sorting Test ». Des troubles aux rappels libre et indicé ainsi qu'à l'épreuve de reconnaissance chez les patients déprimés sont significativement mis en évidence en comparaison aux sujets sains ( $p < 0,001$ ), montrant un déficit de l'encodage et de la récupération chez les patients déprimés. Il est également montré un effet du nombre d'EDM passés et de l'âge sur les performances mnésiques, les sujets dit

jeunes (déprimés et contrôles) ayant de meilleures performances que les sujets plus âgés ( $p < 0,001$ ). Aucune interaction entre âge et fonctions exécutives n'est retrouvée, et la diminution des performances mnésiques chez les sujets âgés n'est pas due à une atteinte plus marquée des fonctions exécutives. Des analyses de régression multiples montrent que les performances au rappel libre sont liées à l'âge et au ralentissement psychomoteur chez les patients déprimés. Le ralentissement psychomoteur pourrait générer ces déficits en diminuant les capacités cognitives d'initiation et de génération d'indices au cours de l'étape de récupération de souvenirs. Les données de ce travail sont donc en faveur d'un effet de l'EDM actuel, des EDM passés, et de l'âge sur les performances mnésiques. Une atteinte à la fois du cortex préfrontal, en lien avec les fonctions exécutives et en partie avec l'encodage et la récupération mnésiques, et à la fois de l'hippocampe en lien avec les troubles de mémoire déclarative, peut être mise en question.

Plusieurs études retrouvent quant à elles une association entre la sévérité de la dépression et les troubles de mémoire déclarative verbale.

Une corrélation significative entre la sévérité de l'EDM actuel et certaines performances cognitives est retrouvée dans une méta-analyse de McDermott et Ebmeier, 2009 [122] : notamment pour la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, la rapidité de traitement, mais non pour les mémoires sémantique et visuo-spatiale.

Celle de Porter et coll. 2003 [147] évalue les troubles neurocognitifs, et notamment la mémoire verbale au moyen du RAVLT, dans un groupe de 44 patients présentant un EDM, non traités depuis au moins 6 semaines avant le recrutement, par rapport à un groupe de 44 sujets contrôles appariés aux patients selon les caractéristiques démographiques. Il s'agit d'un premier EDM pour 30 (68 %) des 44 patients déprimés, d'un second EDM pour 11 patients (25 %), et d'un troisième EDM voire plus pour 3 patients (7 %). 26 patients (59 %) sont vierges de tout traitement psychotrope antérieur. Aucune différence significative n'est retrouvée entre le groupe de patients déprimés et le groupe contrôle sur le plan de la mémoire déclarative verbale, ni pour le rappel immédiat ( $p=0,16$ ), ni pour le rappel différé ( $p=0,06$ ), ni pour l'épreuve de reconnaissance ( $p=0,06$ ). Cependant, une corrélation significative est mise en évidence entre la sévérité de l'EDM actuel (évaluée avec la HDRS) et la mémoire déclarative verbale, au niveau du rappel différé ( $p=0,043$ ) et de la reconnaissance ( $p=0,034$ ). Du fait des caractéristiques des patients inclus (ces derniers n'ayant pas pris de traitement psychotrope depuis au moins 6 semaines avant le recrutement, et 59 % d'entre eux était vierge de tout traitement), cette corrélation significative ne peut pas être attribuée à l'administration d'un traitement psychotrope ou à l'arrêt d'un traitement.

L'étude de Gorwood et coll. 2008 [70], que nous avons détaillé dans le paragraphe précédent, portant sur un échantillon de 8 229 patients en état de dépression majeure unipolaire, évalue la mémoire déclarative avec le WMS-R au moment de l'épisode dépressif des patients, puis 42 jours après. Au moment de l'EDM, lors de la première évaluation, la sévérité clinique de l'épisode dépressif (évaluée avec le nombre de symptômes de dépression selon les critères du DSM-IV et les scores de dépression de l'HAD) a un effet significatif important sur le nombre de réponses correctes au rappel différé du WMS-R ( $r=-0,165$  ;  $p<0,05$ ), alors que la durée et le nombre d'EDM passés sont des facteurs non contributifs ( $r=-0,010$  ;  $p>0,05$ ). Ces résultats restent valables y compris en ne prenant en compte que le sous-groupe de patients (23 %) qui sera en rémission lors de la seconde visite à 6 semaines, laissant penser que la sévérité clinique de l'EDM ne masquait pas le rôle des antécédents dépressifs dans les performances mnésiques, mais était bien un facteur important lors de l'EDM. Des résultats opposés sont observés lors de la seconde évaluation 42 jours plus tard (la durée cumulée et le nombre d'EDM sont significativement corrélés aux performances mnésiques, contrairement à l'état thymique). Cette étude retrouve donc que lors d'un EDM, la sévérité clinique de l'épisode est le plus grand déterminant des performances de mémoire déclarative, alors qu'une fois une certaine amélioration clinique obtenue, c'est la sévérité longitudinale de la maladie dépressive qui a l'impact le plus significatif.

Quelques études existent sur le lien entre troubles neurocognitifs et dépression à caractéristiques mélancoliques.

Une étude de Gallagher et coll. 2007 [64] suggère un lien entre importance des troubles psychomoteurs et troubles de mémoire déclarative verbale. Ce travail s'intéresse à l'évolution des déficits cognitifs et notamment de la mémoire verbale après instauration d'un traitement antidépresseur, et après rémission de l'EDM, dans une population de 25 patients ayant un trouble de l'humeur unipolaire âgés de 18 à 65 ans. Au début de l'étude, les patients présentent tous un EDM pour lequel ils sont tous non traités depuis au moins 6 mois, et sont évalués par une batterie de tests neuropsychologiques. Ils sont ensuite traités d'une manière adaptée pour leur dépression et sont réévalués après une période de suivi de 6 mois au terme de laquelle 11 patients sont en rémission de l'EDM. Les résultats montrent que ces 11 patients en rémission à 6 mois présentaient initialement significativement moins de troubles psychomoteurs que les patients non en rémission à 6 mois. De plus, ces patients en rémission à 6 mois ont présenté au cours de cette période une amélioration de leurs performances de mémoire verbale



significativement meilleure que pour les patients non en rémission à 6 mois. Cette étude ne comporte qu'un faible nombre de patients, cependant ses données suggèrent que l'amélioration des troubles cognitifs associés à la dépression puisse être un marqueur de réponse favorable au traitement, et serait liée à de moindres troubles psychomoteurs initiaux. Puisque l'on retrouve ces derniers notamment dans la mélancolie, l'amélioration des performances verbales pourrait être plus importante en l'absence de caractéristiques mélancoliques. Les auteurs formulent également l'hypothèse qu'il puisse y avoir différentes trajectoires au niveau temporel pour expliquer l'amélioration mnésique.

Un travail de Marcos et coll. 1994 [119] s'est intéressé à la persistance de troubles mnésiques chez 28 patients euthymiques âgés de 31 à 68 ans, en rémission depuis au moins trois mois d'un EDM avec caractéristiques mélancoliques dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent, en comparaison à 19 sujets contrôles. Les tests neuropsychologiques utilisés comprenaient le « Logical Memory » du WMS pour la mémoire verbale, le « Visual Memory Test » du WMS pour la mémoire visuelle, et le « Paired Learning » pour la capacité d'apprentissage. Des résultats significativement inférieurs ont été trouvés chez les patients par rapport aux témoins, pour la mémoire verbale différée ( $p=0,0173$ ), la mémoire visuelle immédiate ( $p=0,015$ ) et différée ( $p=0,0026$ ) et l'apprentissage ( $p=0,0369$ ). Aucune différence n'était retrouvée pour les tests évaluant l'attention / concentration. La durée d'évolution moyenne du trouble dépressif de ces patients était de 9,61 +/- 10,18 ans, ce qui peut expliquer des résultats aussi significatifs, dans un modèle d'effet cumulatif délétère des EDM sur les fonctions mnésiques.

Une étude de Withall et coll. 2010 [189] a comparé les performances cognitives de 17 patients présentant un EDM mélancolique (selon les critères du DSM-IV) avec celles de 17 patients présentant un EDM non mélancolique. Tous avaient un score de dépression HDRS supérieur à 17 à l'inclusion. Les sujets traités par tricycliques étaient exclus en raison de l'effet anticholinergique pouvant éventuellement modifier les performances cognitives. Les patients étaient testés à trois reprises : à 2 ou 3 jours après leur admission à l'hôpital, puis à la sortie de l'hôpital, et enfin 3 mois après la sortie (soit en moyenne 4 mois après leur admission à l'hôpital et après traitement). Neuf tests évaluaient la mémoire verbale différée (avec le CVLT), les fonctions exécutives, l'attention, et la mémoire de travail. Lors de la dernière évaluation, les scores à la HDRS avaient autant proportionnellement diminué dans les deux groupes de patients, mais restaient plus élevés chez les patients mélancoliques initialement. Le contraste entre les deux groupes pour les performances cognitives après 4 mois de traitement révélait, après correction pour les scores de dépression (HDRS), une différence significative pour les

tâches de mémoire sémantique immédiate et différée. Il est important de noter qu'il n'existait pas entre les groupes de différences significatives d'attention ou de temps de réaction, éliminant un biais attentionnel ou de ralentissement psychomoteur. Les résultats restent cependant à nuancer par le fait que les patients mélancoliques ont un passé comprenant plus d'EDM que les patients non-mélancoliques, et l'absence de correction pour cette différence constitue possiblement un biais si l'on considère l'hypothèse de l'effet cumulatif négatif des EDM sur les performances cognitives.

Une très récente étude de Lin et coll. 2014 [110] a recherché un lien plus évident entre dépression mélancolique et certains troubles cognitifs. 142 patients présentant une dépression mélancolique, 76 patients présentant une dépression atypique (selon les critères du DSM-IV comprenant une humeur réactive, associée à au moins deux symptômes parmi : augmentation de l'appétit ou prise de poids, hypersomnie, impression de membres en plomb, sensibilité extrême au rejet dans les relations interpersonnelles (Lutz et coll. 2013 [112])), 91 patients présentant un EDM indifférencié, et 200 sujets sains contrôles sont inclus. Tous sont évalués par une batterie de tests neurocognitifs au début de l'étude au moment de la dépression majeure, puis après rémission au cours d'une période de six semaines seulement. Initialement, les patients mélancoliques ne diffèrent pas des patients présentant une dépression indifférenciée ou atypique sur les performances de mémoire verbale. Ces dernières sont significativement affectées chez les patients par rapport aux sujets sains au moment de la dépression, mais non au moment de la rémission. Les patients mélancoliques et les patients présentant une dépression atypique différaient de manière significative au niveau de la fluence verbale et de la vitesse de traitement. Aucune relation n'est retrouvée entre les traitements et les performances cognitives.

L'ensemble de ces études nous permet de conclure à un effet délétère de la sévérité de l'EDM sur les performances de mémoire déclarative verbale au moment de cet EDM, pouvant s'étendre par la suite après obtention de la rémission clinique. Cependant, la sévérité évolutive (aspects cumulatifs) du trouble dépressif semble être au moment de la rémission le facteur le plus important pour ces capacités mnésiques. Les troubles de mémoire verbale sont retrouvés d'une manière plus constante chez les patients présentant ou ayant présenté un EDM avec caractéristiques mélancoliques, laissant penser que les mécanismes physiopathologiques en lien avec les troubles mnésiques diffèrent dans la mélancolie et dans les dépressions non mélancoliques.

**Tableau 2: Effet des antécédents dépressifs et des caractéristiques cliniques de l'EDM actuel sur la mémoire déclarative verbale dans la dépression**

Article	Patients inclus	Test mnésique	Résultats
<b>Basso et Bornstein. 1999</b>	46 TDR déprimés ; 20 patients premier EDM ; (patients appariés selon la sévérité de l'EDM)	CVLT	TDR : moins bonnes performances que patients 1er EDM pour l'apprentissage, aux rappels spontané et indicé différés, et à la reconnaissance ; Pas de troubles mnésiques des patients 1er EDM par rapport à la norme ; => troubles mnésiques associés au caractère récurrent des dépressions
<b>Elgama et coll. 2010</b>	149 TDR déprimés ; 104 témoins	CVLT	Moins bonnes performances des patients par rapport aux témoins aux rappels spontané et indicé et à la reconnaissance ; Pas de corrélation entre performances mnésiques et sévérité clinique de l'EDM ; Corrélation négative entre performances mnésiques et durée de la maladie dépressive
<b>Gorwood et coll. 2008</b>	8229 TDR déprimés	WMS-R	Au moment de la 1ère visite lors de l'EDM : performances au rappel différé négativement corrélées avec la sévérité clinique de l'EDM, et pas avec le nombre et la durée des EDM passés (y compris en ne prenant en compte que les 23 % de patients qui seront en rémission 42 jours plus tard) ; Lors de la 2ème visite après 42 jours de traitement : performances au rappel différé négativement corrélées avec le nombre d'EDM (résultats majorés chez les 23 % de patients en rémission : forte corrélation avec nombre et durée cumulée des EDM) ; Aux 2 visites : effet significatif de l'âge et du niveau d'éducation sur les performances mnésiques
<b>Fossati et coll. 2004</b>	23 patients premier EDM (non TB) ; 28 TDR déprimés ; 18 TB déprimés ; (Patients des 3 groupes appariés selon sévérité de l'EDM) ; 88 témoins	"free and cued selective reminding procedure" de Grober et Buschke	Pas de différence de performance entre patients 1er EDM et témoins ; Déficit significatif au rappel libre (rappel indicé et reconnaissance normaux) chez TDR et TB par rapport aux témoins et patients 1er EDM ; Pas de différence de performance au rappel libre entre TDR et TB après prise en compte du nombre d'EDM vécus ; Effet significatif sur les performances au rappel libre de : âge au 1er EDM, durée de la maladie, nombre d'hospitalisations, durée de l'EDM actuel ; Différences de performances non expliquées par la sévérité de l'EDM actuel
<b>Nehra et coll. 2006</b>	16 TB euthymiques (suite à 1er épisode dysthymique) ; 30 TB euthymiques (nombreux épisodes dysthymiques) ; 20 témoins	adaptation indienne du WMS	TB ayant fait 1 seul épisode : pas de troubles mnésiques (mais troubles des fonctions exécutives et de l'attention) par rapport à témoins et TB ayant fait plusieurs épisodes ; TB ayant fait plusieurs épisodes : troubles uniquement de mémoire verbale par rapport aux témoins et TB n'ayant fait qu'1 seul épisode
<b>Bearden et coll. 2006</b>	30 TDR (euthymie ou EDM) ; 30 TB (euthymie ou EDM) ; (Patients appariés sur sévérité des symptômes dépressifs, durée et âge de la maladie) ; 30 témoins	CVLT	Moins bonnes performances des patients par rapport aux témoins aux rappels et à la reconnaissance ; Pas de différences de performance et profil de déficit identique entre TDR et TB ; Plus de troubles au rappel chez TB de type I que TB de type II ; Nombre d'hospitalisation inversement corrélé aux performances mnésiques des patients, non la durée de la maladie thymique ; Pas de corrélation entre les performances mnésiques et la sévérité clinique des symptômes dépressifs ou la présence de caractéristiques mélancoliques (7 patients)
<b>Wang et coll. 2006</b>	57 patients premier EDM traités en ambulatoire (intensité légère à modérée) ; 42 TDR euthymiques ; 46 témoins ; (tous âgés de 25 à 30 ans)	CVLT	Pas de différence de performances mnésiques entre les 3 groupes, ou entre les 2 groupes de patients après contrôle sur les symptômes dépressifs résiduels ; (=> hypothèses : effet possible de l'âge et de la sévérité de la dépression sur les performances de mémoire verbale, non mis en évidence du fait des caractéristiques des patients inclus ?)
<b>Fossati et coll. 2002</b>	49 TDR ou TB déprimés (28 "jeunes" (<45 ans), 21 "âgés" (>45 ans) ; 70 témoins	"free and cued selective reminding procedure" de Grober et Buschke	Troubles des performances mnésiques aux rappels libre et indicé et à la reconnaissance des patients par rapport aux témoins ; Effet négatif du nombre d'EDM passés et du ralentissement psychomoteur sur les performances mnésiques des patients ; Effet négatif de l'âge sur les performances mnésiques de tous les sujets ; Pas d'association entre troubles mnésiques et atteinte des fonctions exécutives
<b>Porter et coll. 2003</b>	44 patients déprimés non traités (30 : 1er EDM ; 11 : 2ème EDM ; 3 : >2 EDM) ; Témoins	RAVLT	Pas de différence de performances mnésiques aux rappels immédiat et différé et à la reconnaissance entre patients et témoins ; Corrélation entre la sévérité de l'EDM actuel et les performances mnésiques au rappel différé et à la reconnaissance
<b>Gallagher et coll. 2007</b>	25 TDR déprimés non traités	Batterie de tests neuropsychologiques	Moins de troubles psychomoteurs au début de l'étude chez les 11 patients qui seront en rémission 6 mois plus tard par rapport aux autres patients ; Amélioration des performances de mémoire verbale de ces 11 patients au cours des 6 mois significativement meilleure que les autres patients ; (=> troubles psychomoteurs associés à une moindre amélioration des troubles mnésiques et une moins bonne réponse au traitement antidépresseur)
<b>Marcos et coll. 1994</b>	28 TDR en rémission d'un EDM mélancolique ; 19 témoins	WMS	Troubles des performances au rappel différé des patients par rapport aux témoins ; Pas de troubles de l'attention / concentration chez les patients
<b>Withall et coll. 2010</b>	17 TDR déprimés (EDM mélancolique) ; 17 TDR déprimés (EDM non mélancolique)	CVLT	Moins bonnes performances de mémoire déclarative immédiate et différée chez les patients mélancoliques, initialement et après 4 mois de traitement, après correction sur les scores de dépressions, par rapports aux patients non mélancoliques ; Pas de différence d'attention ou de temps de réaction entre les groupes
<b>Lin et coll. 2014</b>	142 patients : EDM mélancolique ; 76 patients : EDM atypique ; 91 patients : EDM indifférencié ; 200 témoins	Batterie de tests neuropsychologiques	Performances de mémoire verbale affectée chez les patients par rapport aux témoins au moment de l'EDM, non après rémission 6 mois plus tard ; Pas de différence de performance de mémoire verbale entre les patients mélancoliques et les autres patients initialement (au moment de l'EDM) ; Fluence verbale et vitesse de traitement moindre chez patients mélancoliques par rapport aux patients ayant une dépression atypique

## **4. TROUBLE DE MEMOIRE DECLARATIVE : ENDOPHENOTYPE DE TROUBLE DE L'HUMEUR ?**

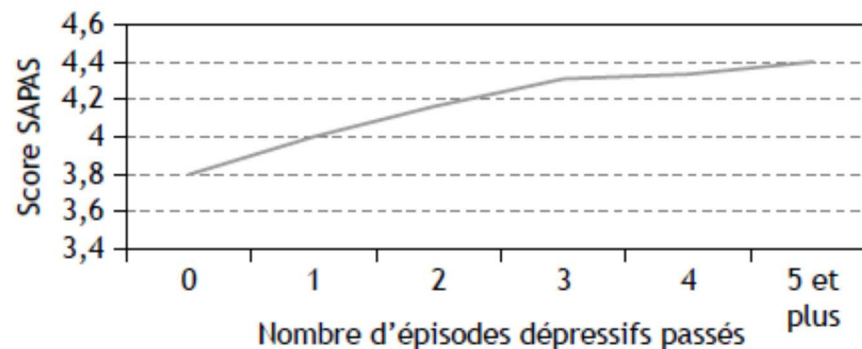
Les troubles de mémoire déclarative sont donc, parmi d'autres troubles cognitifs, retrouvés dans les troubles de l'humeur unipolaire ou bipolaire. Ce dernier ayant une héritabilité élevée, comme le montrent différentes études de jumeaux, les apparentés de patients ayant un trouble de l'humeur seraient donc plus à risque d'en présenter un eux-même. La recherche d'un endophénotype dans cette population à risque paraît donc intéressante, et les troubles de mémoire déclarative comme endophénotype du trouble de l'humeur ont été évalués dans différentes études, portant notamment sur le trouble bipolaire.

En effet, une étude indienne de Kulkarni et coll. 2010 [104] compare les performances neuropsychologiques, et notamment de mémoire verbale au moyen du RAVLT, de 30 individus sains membres de fratrie de patients bipolaires de type I avec celle de 30 individus sains contrôles appariés sur le sexe, l'âge, l'éducation. Elle retrouve des performances significativement plus faibles au score total d'apprentissage du RAVLT ( $p=0,001$ ) ainsi qu'au test de la Tour de Londres, chez les membres de la fratrie de sujets bipolaires par rapport aux sujets contrôle, suggérant alors que les troubles de la mémoire déclarative verbale et les troubles des fonctions exécutives comme la planification pourraient être des endophénotypes potentiels du trouble de l'humeur bipolaire.

Ces données sont confirmées notamment par deux revues de la littérature. Celle de Glahn et coll. 2004 [65], retrouve également que la mémoire déclarative ainsi que les fonctions exécutives sont de bons candidats à être des endophénotypes neurocognitifs du trouble de l'humeur bipolaire. Cependant les auteurs soulignent qu'il pourrait y avoir d'autres candidats (comme l'attention) parmi les différentes fonctions cognitives, qui ne peuvent pas forcément être mis en évidence au regard du petit nombre d'études existantes sur les performances neurocognitives chez les apparentés sains de patients bipolaires. La revue de Balanzá-Martínez et coll. 2008 [4], retrouve chez les apparentés de patients bipolaires des troubles de mémoire déclarative verbale et de mémoire de travail, qui seraient selon ce travail les endophénotypes les plus acceptables pour le trouble bipolaire (la mémoire immédiate, la fluence verbale, l'intelligence, ne semblant pas affecté chez les apparentés de patients bipolaires). Ces données pourraient aider au diagnostic et au traitement précoce du trouble bipolaire, ainsi qu'aux études de génétique moléculaire recherchant les gènes de prédisposition au trouble bipolaire.

## 5. TROUBLE DE LA PERSONNALITE : LIEN ENTRE TROUBLE MNESIQUE ET DEPRESSION ?

Une étude de Gorwood et coll. 2010 [71] s'intéresse au lien entre la réponse au traitement antidépresseur et le trouble de la personnalité, dans un large échantillon de 8229 patients hospitalisés présentant un épisode dépressif majeur (EDM). Le niveau de sévérité de trouble de la personnalité est évalué au moyen du « Standardised Assessment of Personality – Abbreviated Scale » (SAPAS), auto-questionnaire comportant 8 items. Les résultats montrent que la réponse au traitement antidépresseur est associée à un faible nombre d'EDM antérieurs (odds ratio (OR)=0,931 ; 95 % IC 0,897–0,966 ;  $p<0,001$ ) et est très corrélée avec le SAPAS qui est plus élevé chez les non-répondeurs au traitement ( $t=4,92$  ; d.f.=8227 ;  $p<0,001$ ). Le SAPAS est également très corrélé avec le nombre d'EDM antérieurs ( $r=0,148$  ;  $p<0,001$ ) avec une relation linéaire entre ces deux variables (cf. Figure 7).



**Figure 7: Niveau de sévérité du trouble de la personnalité, évalué avec le score SAPAS, en fonction du nombre d'épisodes dépressifs passés.** (Gorwood et coll. 2010 [71])

Les résultats retrouvent également que les troubles de la personnalité et le nombre d'EDM antérieurs sont associés à une faible réponse à court terme (après 6 semaines) au traitement antidépresseur ( $p<0,001$ ). Cependant, après contrôle sur les troubles de la personnalité, le nombre d'EDM antérieurs n'est plus corrélé significativement ( $p=0,21$ ) à la réponse au traitement. L'effet délétère des dépressions passées sur la réponse au traitement antidépresseur pourrait donc être en lien avec la gravité de troubles de la personnalité. Les deux explications possibles, mais non exclusives l'une de l'autre, seraient : d'une part l'hypothèse d'une vulnérabilité chez les personnes présentant des troubles de la personnalité importants, qui les prédisposeraient à des risques de récurrences dépressives plus élevés ; d'autre part l'hypothèse que les épisodes dépressifs cumulés ont en soit, par leur neurotoxicité, un effet délétère sur la

personnalité, qui secondairement altérerait la réponse au traitement. L'effet des troubles de la personnalité sur la réponse au traitement antidépresseur, et la forte association des troubles de la personnalité avec le passé dépressif (nombre d'EDM), pose la question d'un lien éventuel entre les troubles de la personnalité et les troubles de mémoire dans la dépression. Il est assez cohérent de concevoir l'impact des troubles dépressifs récurrents sur la personnalité d'une part et sur la mémoire de l'autre, comme des conséquences représentant les deux faces d'une même pièce. Les symptômes résiduels, les troubles mnésiques, et le score élevé de neuroticisme ou du trouble de la personnalité s'il en existe un, représentent vraisemblablement des niveaux d'analyse différents d'un même phénomène.



## **Partie 4**

---

# **Hippocampe et dépression**





Les troubles de la mémoire déclarative dans la dépression étant le sujet de notre étude, et la mémoire déclarative verbale étant liée à l'hippocampe, nous allons spécifiquement dans cette partie nous appliquer à décrire cette structure dans la maladie dépressive.

Une étude de Sheline YI. 2002 [165], s'intéresse aux changements neuro-anatomiques mis en évidence dans plusieurs études utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ainsi qu'au rôle du stress, chez des patients souffrant de dépression unipolaire. Elle retrouve que les changements neuro-anatomiques liés au trouble dépressif récurrent concernent l'hippocampe, l'amygdale, le noyau caudé, le putamen, et le cortex frontal, toutes ces structures étant interconnectées, et comprenant un circuit dit « limbico-cortico-striato-pallido-thalamique ». Parmi ces différentes structures, seule la perte de volume de l'hippocampe est le changement qui persiste une fois l'EDM résolu. D'après l'auteur, les mécanismes possibles pour cette perte de substance visible à l'IRM seraient : l'exposition répétée à des épisodes d'hypercortisolémie, la perte de cellules gliales résultant d'une augmentation de la vulnérabilité à la neurotoxicité du glutamate, la diminution induite par le stress de facteurs neurotrophiques et de la neurogénèse.

Nous allons tout d'abord évoquer ce que l'IRM cérébrale peut nous apprendre de l'hippocampe dans la dépression, en fonction de la polarité du trouble de l'humeur dans laquelle elle s'intègre, en fonction de la sévérité longitudinale du trouble dépressif, et en fonction de la sévérité de l'épisode en lui-même. Puis nous allons nous intéresser aux différents mécanismes physiopathologiques, suggérés par Sheline, pouvant expliquer les modifications anatomiques observées.

## **1. APPORT DE L'IMAGERIE ET HIPPOCAMPE**

### **1.1. Selon la polarité du trouble de l'humeur**

Plusieurs études retrouvent un volume de l'hippocampe diminué à l'imagerie cérébrale chez les patients souffrant d'un trouble dépressif unipolaire par rapport aux sujets sains.

C'est notamment le cas de la méta-analyse de McKinnon et coll. 2009 [124] qui fait une synthèse des données de 32 études mesurant par IRM le volume de l'hippocampe de patients atteints d'EDM. Ce travail confirme une différence de volume de l'hippocampe, mais uniquement chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur depuis plus de 2 ans ou qui ont présenté plus d'un épisode de la maladie. Cet effet semble également, dans cette méta-analyse, se limiter aux patients d'âge moyen ou plus âgés, les patients adultes jeunes présentant

un trouble dépressif majeur ayant des volumes hippocampiques équivalent à celui des sujets sains de la même tranche d'âge. Ce résultat est potentiellement attribuable au fardeau moins lourd de la maladie chez cette population. Le sexe du patient, son âge lors du déclenchement de la maladie, la gravité de la dépression au moment de l'épreuve d'imagerie, et l'épaisseur des coupes, n'ont pas influé sur les différences de volume hippocampique entre les patients atteints d'EDM et les témoins.

Dans une étude de Sheline et coll. 1999 [166] évaluant le volume à l'IRM de l'hippocampe de 24 femmes ayant un trouble dépressif récurrent, non déprimées au moment de l'étude, et de 24 femmes témoins (le choix de n'étudier que des femmes était justifié par la volonté d'éviter d'éventuelles différences liées au sexe), des différences significatives de volume de l'hippocampe sont retrouvées, de manière bilatérale, ainsi que de l'amygdale, chez les sujets ayant des antécédents de dépression par rapport aux témoins (persistant après contrôle sur les antécédents d'électro-convulsivo-thérapie). De plus ces résultats sont directement corrélés aux scores de mémoire verbale (évalués avec le WMS-R, et le RAVLT). Aucune corrélation n'est retrouvée entre le volume de l'hippocampe et l'âge dans les deux groupes évalués.

Un volume inférieur de l'hippocampe gauche, et non bilatéral, est mis en évidence dans une étude de Bremner et coll. 2000 [17] portant sur l'analyse du volume de l'hippocampe à l'IRM de 16 patients présentant une dépression majeure en rémission, en comparaison à celui de 16 sujets sains témoins. Il est en effet retrouvé, après contrôle sur le volume cérébral total, les antécédents d'abus d'alcool, et l'âge, que les patients ayant un trouble dépressif majeur ont un volume de l'hippocampe gauche significativement inférieur, de 19 %, à celui des sujets témoins, et un volume de l'hippocampe droit inférieur de 12 % mais de manière non significative. Dans cette étude, aucune corrélation n'est retrouvée entre le volume de l'hippocampe gauche et les variables cliniques comme la durée de la rémission, le nombre d'EDM antérieurs et le nombre d'hospitalisations pour dépression.

Un travail de Sheline et coll. 2003 [164] porte sur 38 femmes souffrant d'un trouble dépressif récurrent en période de rémission (ayant traversé en moyenne 5,4 EDM, pour un temps moyen passé en dépression de 111,75 mois), et 38 sujets sains appariés. Il montre que le volume de l'hippocampe gauche, de l'hippocampe droit, et de l'hippocampe total, est significativement inférieur (de respectivement 10 %, 9 %, et 10 %) chez les sujets ayant un trouble dépressif en comparaison aux sujets sains (sachant que les deux groupes sont comparables pour l'âge, l'éducation, le poids, et le volume cérébral total).

Une étude de Neumeister et coll. 2005 [133] compare, au moyen d'une IRM haute résolution 3 Tesla, le volume hippocampique de 31 sujets en période de rémission complète d'un EDM depuis au moins 3 mois au moment de l'étude, dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent, avec le volume hippocampique de 57 sujets sains contrôles. Tous les patients en rémission sont non traités (8 sujets n'ayant jamais reçus de traitement pour dépression, et 23 ne prenant plus d'antidépresseurs depuis au moins 30 mois). Les résultats montrent que les patients présentant un trouble dépressif ont un volume total de l'hippocampe statistiquement inférieur à celui des sujets sains ( $p=0,001$ ), notamment au niveau de la partie postérieure de l'hippocampe ( $p<0,001$ ), alors que le volume de la partie antérieure ne diffère pas entre les deux groupes. La partie postérieure de l'hippocampe serait plus spécifiquement impliquée dans les fonctions mnésiques et l'apprentissage spatial.

Toutes ces études mettent donc en évidence une réduction de volume de l'hippocampe droit et/ou gauche, chez les sujets souffrants de trouble dépressif récurrent par rapport aux sujets contrôles, y compris en période de rémission. De telles observations sont également retrouvées chez les patients bipolaires.

C'est ce que montre la revue de la littérature de Konarski et coll. 2009 [99], en rassemblant les résultats de 140 études évaluant à l'IRM les changements volumétriques des régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie du trouble dépressif unipolaire ou du trouble bipolaire. Les résultats montrent que le volume cérébral total des patients ayant un trouble de l'humeur ne diffère pas de celui des sujets contrôles, contrairement à certaines régions du lobe frontal (particulièrement les cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal) et de certaines structures sous-corticales, plus particulièrement l'hippocampe, les amygdales et le striatum, qui sont affectés à la fois dans le trouble de l'humeur unipolaire et dans le trouble bipolaire.

L'étude de El-Badri et coll. 2006 [51] s'intéresse uniquement à une population de sujets ayant un trouble bipolaire. Elle étudie le volume du lobe temporal, au moyen d'une IRM 0,5 Tesla, de 50 patients euthymiques ayant un trouble bipolaire évoluant en moyenne depuis 8,9 ans, âgés de 20 à 39 ans (âge moyen de 30,2 ans), par rapport à celui de 26 sujets témoins. Les résultats montrent que les patients bipolaires ont un lobe temporal d'un volume inférieur à celui des sujets contrôles, avec notamment à gauche une réduction de 6,4 cm<sup>3</sup> ( $p=0,007$ ) et à droite une réduction de 8,6 cm<sup>3</sup> ( $p=0,001$ ), avec un volume du lobe temporal droit plus grand que celui du lobe temporal gauche ( $p<0,001$ ). La réduction significative du volume des lobes temporaux droit et gauche dans le groupe patients est également retrouvée après analyse de

régression linéaire avec comme covariables : présence de la maladie, sexe, et volume total cérébral. Ce travail met aussi en évidence des différences de volume du lobe temporal selon le sexe, avec un volume significativement inférieur à gauche ( $p=0,003$ ) et à droite ( $p=0,03$ ) chez les femmes par rapport aux hommes dans le groupe patients. Cette étude n'étudie pas précisément la taille de l'hippocampe, mais seulement celle du lobe temporal. De plus, l'IRM est de faible résolution.

Robinson et coll. 2009 [155] ont étudié l'activation de l'hippocampe à l'IRM cérébrale fonctionnelle, lors d'une tâche mnésique, de 15 patients bipolaires en état d'euthymie, en comparaison à 15 sujets sains contrôles appariés aux patients. L'épreuve mnésique utilisée, dite « Delayed-Non-Match-to-Sample » (DNMS), implique deux conditions : l'une dite « familière » nécessitant l'existence de traces mnésiques et engageant le cortex préfrontal (les sujets doivent reconnaître des schémas visuels préalablement présentés), l'autre dite « nouvelle » impliquant la formation de nouvelles traces mnésiques et engageant le lobe temporal médial (les sujets doivent identifier parmi plusieurs schémas visuels celui qui ne leur a jamais été présenté). Les résultats montrent que malgré des performances comportementales identiques entre les deux groupes, les profils d'activation cérébrale visibles à l'IRM au cours de la réalisation de la tâche DNMS étaient significativement différents entre les deux groupes. En effet, dans la « condition familière », les patients bipolaires ont par rapport aux contrôles une activation moindre dans les lobes temporaux et les lobes pariéto-occipitaux, ainsi qu'une relative hyperactivation dans le gyrus préfrontal droit. Dans la « condition nouvelle », les patients bipolaires ont par rapport aux contrôles une activation moindre dans les lobes temporaux, le cortex cingulaire postérieur, le gyrus parahippocampique gauche, le cuneus gauche, et le gyrus fusiforme gauche, et ont une activité accrue dans les régions frontales et préfrontales. Ces données suggèrent une interruption du circuit neuronal fronto-temporal, qui pourrait être à la base des troubles mnésiques fréquemment observés chez les patients bipolaires. Les auteurs émettent l'hypothèse que les patients souffrant d'un trouble bipolaire privilégieraient une stratégie de contrôle, alors que les sujets sains opteraient pour une stratégie de mémorisation.

Une autre étude d'imagerie fonctionnelle de Glahn et coll. 2010 [66] consiste à étudier avec une IRM, chez 15 patients bipolaires de type I en rémission et 24 sujets sains appariés sur les caractéristiques démographiques, l'activité cérébrale au cours d'une épreuve de mémoire déclarative consistant à devoir associer des visages avec leur noms (ces derniers sont présentés ensemble au sujet pendant la phase d'encodage, puis, après une phase de distraction, les paires doivent être retrouvées par le sujet pendant l'épreuve de reconnaissance). Lors de l'encodage, les patients bipolaires montrent une hyper-activation bilatérale du cortex dorsolatéral préfrontal

(DLPFC) par rapport aux sujets contrôles, et une activité de l'hippocampe similaire. Inversement, lors de la phase de reconnaissance, les patients bipolaires ont, par rapport aux sujets sains, une hypo-activation du DLPFC droit mais non gauche, et présentent une hypo-activation au niveau de l'hippocampe gauche et de la région para-hippocampique, en dépit de résultats identiques à l'épreuve de mémoire déclarative. Les patients bipolaires montrent une relation inverse, contrairement aux sujets sains, entre les performances au test mnésique et l'activité de l'hippocampe. Ces résultats suggèrent l'existence d'une base neuronale aux troubles mnésiques au long cours chez les patients bipolaires, d'autant plus que les patients étudiés étant en état de rémission clinique, ils ne peuvent théoriquement être mis en lien avec une symptomatologie thymique.

Les résultats de ces études fonctionnelles corroborent les données morphologiques témoignant d'une atrophie de l'hippocampe chez les sujets bipolaires.

Ces différentes études montrent qu'il existe une atrophie hippocampique, prédominant selon les études au niveau postérieur, droit, gauche, ou de manière bilatérale, chez les patients souffrant d'un trouble dépressif récurrent ou d'un trouble bipolaire par rapport aux sujets sains, et cela en état de dépression mais également en période de rémission. Cela appuie l'hypothèse d'une neurotoxicité sur l'hippocampe de la dépression, indépendamment de la polarité du trouble thymique. Celle-ci resterait présente en état de rémission, ce qui laisserait supposer un éventuel effet neurotoxique cumulatif de la répétition des EDM.

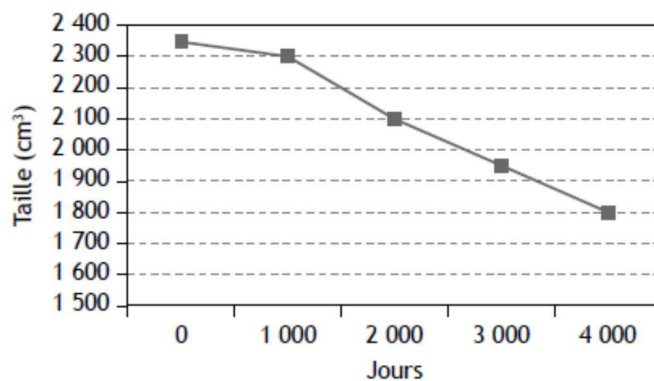
## **1.2. Selon les aspects cumulatifs des dépressions**

Un seul premier EDM pourrait d'emblée avoir une action neurotoxique sur l'hippocampe. C'est ce que met en évidence une étude de Zou et coll. 2010 [200], qui évalue le volume de la substance grise de l'hippocampe de 23 patients âgés de 31 ans en moyenne présentant un premier EDM, naïfs de tout traitement et sans aucun antécédent psychiatrique personnel, en comparaison à celui de 23 sujets contrôles appariés aux patients sur les données démographiques. Les résultats montrent une réduction significative du volume de la substance grise de l'hippocampe (non de la substance blanche) chez les patients déprimés par rapport aux sujets contrôles, qui n'est corrélée ni à la sévérité de l'EDM (évaluée par le HDRS), ni à la durée de l'EDM (qui était en moyenne de 7,6 mois +/- 4,4). La neurotoxicité de la dépression sur l'hippocampe semble donc présente dès le premier épisode. Il est à noter cependant que les patients étudiés étant indemnes de tout traitement, cela a pu augmenter la neurotoxicité de ce

seul épisode. De plus, il s'agit dans cette étude de patients en phase de dépression, et d'un premier EDM, les résultats ne permettent donc pas de conclure entre une atrophie hippocampique transitoire ne se retrouvant plus en phase de rémission, et une atrophie qui perdure au décours de l'EDM voire s'aggrave avec leur répétition.

Dans la méta-analyse de McKinnon et coll. 2009 [124] évoquée dans le paragraphe précédent, faisant une synthèse des données de 32 études mesurant par IRM le volume de l'hippocampe de patients atteints d'EDM dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent, une différence de volume de l'hippocampe n'était retrouvée qu'uniquement chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur depuis plus de 2 ans ou qui ont présenté plus d'un épisode de la maladie. De plus, ces patients étaient d'un âge généralement moyen ou plus âgé. Ces résultats sont donc clairement en faveur d'un effet délétère cumulatif des EDM sur l'hippocampe.

C'est le travail de Sheline et coll. 2002 [165] qui a exposé cette notion de neurotoxicité des épisodes dépressifs. Cette étude a consisté à mesurer la taille des hippocampes droit et gauche chez des sujets ayant eu des durées cumulatives de dépression variées. Cette variabilité était importante, puisqu'elle allait de 0 (sujet n'ayant jamais eu de dépression) à 10 ans (dépression chronique). Les résultats ont montré une très forte corrélation ( $r^2=0,34$ ) entre la taille de l'hippocampe et le temps de vie passé en dépression.



**Figure 8: Taille de l'hippocampe en fonction de la durée cumulative passée en dépression.** (Sheline et coll. 2002 [165])

C'est également ce que semble mettre en évidence la méta-analyse de Videbech et coll. 2004 [183] portant sur 12 études comprenant au total 351 patients qui présentent un trouble dépressif récurrent et 279 sujets sains (très hétérogènes au regard de l'âge, du sexe, de l'âge de début des troubles, du nombre d'épisodes de dépression, de la réponse au traitement). Les

résultats montrent une réduction significative à l'IRM de l'hippocampe droit (10 %) et gauche (8 %) dans le groupe de patients par rapport au groupe témoin. Après une analyse de méta-régression sur les causes d'hétérogénéités entre les groupes, il est montré que le nombre total d'EDM est corrélé à la réduction de volume de l'hippocampe, d'une manière significative pour l'hippocampe droit, et non significative pour l'hippocampe gauche. La réduction du volume de l'hippocampe des patients présentant un trouble de l'humeur unipolaire pourrait être une conséquence de la répétition des EDM.

La méta-analyse de Campbell et coll. 2004 [24] portant sur 17 études évaluant la taille de l'hippocampe à l'IRM d'un total de 434 patients présentant un trouble dépressif majeur et 379 témoins, arrive également à la conclusion que le volume de l'hippocampe des patients est inférieur à celui des témoins, et que plus le nombre d'EDM passé est élevé, plus petit est l'hippocampe.

Ces différents résultats sont donc en faveur d'un effet de neurotoxicité induite de la dépression sur l'hippocampe, s'aggravant au fur et à mesure des récurrences dépressives.

### **1.3. Selon la sévérité ou les caractéristiques mélancoliques de l'épisode dépressif**

Si la sévérité longitudinale de la maladie dépressive influe négativement sur le volume de l'hippocampe, cela laisse penser que la sévérité clinique ou la présence de caractéristiques mélancoliques au niveau d'un EDM puisse avoir également un rôle particulier dans cette neurotoxicité.

En effet, la symptomatologie mélancolique semble avoir un impact particulier sur le volume de l'hippocampe, dont la réduction serait d'autant plus importante que la dépression présente des caractéristiques mélancoliques. C'est ce que retrouve l'étude de Hickie et coll. 2005 [86], en évaluant à l'IRM 1,5 Tesla le volume de l'hippocampe de 66 patients présentant un EDM (19 patients soit 29 % n'étaient pas mélancoliques ; 47 patients soit 71 % étaient mélancoliques), âgés en moyenne de 53,5 ans, et le comparant à celui de 20 sujets sains contrôles âgés en moyenne de 55,8 ans, appariés aux patients selon l'âge et le sexe. Les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, de pathologie neurodégénérative, de traumatisme crânien, et de traitement par sismothérapie dans les trois mois précédents, étaient exclus. La sévérité de l'EDM actuel était évaluée par la HDRS et le caractère mélancolique de l'épisode par l'index CORE. 49 patients (74 %) avait eu leur premier EDM avant l'âge de 50



ans (âge de début de la dépression dit précoce), dont 32 patients (65 %) étaient mélancoliques au moment de l'étude. 17 patients (26 %) avait eu leur premier EDM après 50 ans (âge de début de la dépression dit tardif), dont 15 patients (88 %) étaient mélancoliques au moment de l'étude. 14 des patients avaient un trouble bipolaire, avec pour tous un âge de début de la dépression précoce. Les résultats montrent qu'aucune corrélation n'est retrouvée entre l'âge des sujets contrôles et leur volume hippocampique, contrairement aux patients déprimés dont la taille de l'hippocampe diminuait significativement avec l'âge, et ce de manière plus évidente lorsque la dépression était à début tardif ( $r=-0,5$  ;  $p=0,047$ ) par comparaison avec la dépression à début précoce ( $r=-0,3$  ;  $p=0,026$ ). Le volume de l'hippocampe n'est significativement associé ni à la sévérité de la dépression, ni à la durée de l'épisode ou au nombre d'années depuis le début du trouble dépressif, ni au trouble bipolaire. Aucune association n'est retrouvée entre les performances de mémoire verbale, évaluées avec le RAVLT, et le volume de l'hippocampe chez les sujets sains contrôles. A contrario, une réduction du volume total de l'hippocampe et plus précisément de l'hippocampe gauche, est associée significativement à de moins bonnes performances mnésiques chez les patients déprimés. Après correction sur l'âge et le volume cérébral total, il est mis en évidence que l'hippocampe gauche est de taille significativement réduite chez les patients par rapport aux sujets contrôles, quelque soit l'âge de début des troubles ; alors que les volumes de l'hippocampe droit et de l'hippocampe total ne montrent une réduction significative par rapport aux sujets témoins que pour les patients déprimés ayant un âge de début de la dépression tardif. Cependant, après correction de Bonferroni, les analyses mettent en évidence que seuls les patients mélancoliques ont un volume hippocampique gauche ( $p=0,006$ ) et total ( $p=0,021$ ) significativement inférieur à celui des patients contrôles. Une atrophie de l'hippocampe apparaît donc chez les patients déprimés âgés, quelque soit l'âge de début du trouble dépressif, et d'une manière plus évidente chez les patients mélancoliques, tandis que la sévérité du trouble dépressif n'a pas d'effet significatif.

Une étude de Greenberg et coll. 2008 [77] évalue, à l'IRM 1,5 Tesla, le volume hippocampique de 56 patients présentant une dépression mélancolique, en le comparant à celui de 68 patients présentant une dépression atypique selon les critères du DSM-IV (comprenant une humeur réactive, associée à au moins deux symptômes parmi : augmentation de l'appétit ou prise de poids, hypersomnie, impression de membres en plomb, sensibilité extrême au rejet dans les relations interpersonnelles (Lutz et coll. 2013 [112])), et à celui de 83 sujets contrôles. Les patients étaient tous âgés de plus de 60 ans. Les auteurs font le choix de différencier et comparer les sujets présentant une dépression mélancolique des sujets présentant une dépression atypique, du fait que les premiers présentent généralement une hypercortisolémie,

qui seraient associée à une atrophie de l'hippocampe, quand les seconds présenteraient plus souvent une hypocortisolémie (Antonišević IA. 2006 [2] ; Gold and Chrousos, 2002 [68]). Les performances de mémoire déclarative verbale étaient évaluées par le « logical memory subtest » du WMS-R, et les fonctions cognitives par le « Consortium to Establish a registry in Alzheimer's Disease » (CERAD). Une analyse transversale a été réalisée à partir de la première série d'images IRM, ainsi qu'une analyse longitudinale au moyen de deux nouvelles IRM, réalisées chacune à deux ans d'intervalle, chez tous les sujets. Aucune différence significative n'a été retrouvée aux tests neurocognitifs entre les trois groupes, cependant les patients mélancoliques présentaient une tendance à des résultats inférieurs à ceux des sujets présentant une dépression atypique. Aucune différence significative de l'hippocampe n'a été trouvée entre les trois groupes, en analyse transversale comme en analyse longitudinale. Il existait en revanche une corrélation significative chez les patients mélancoliques entre le volume de l'hippocampe gauche et les résultats de mémoire verbale (pour la mémoire immédiate (mémoire logique I) :  $r=0,63$  ;  $p=0,0006$  ; ainsi que pour la mémoire différée (mémoire logique II) :  $r=0,66$  ;  $p=0,0003$ ).

La mélancolie semble donc avoir un impact particulier sur l'hippocampe, mais également sur d'autres structures cérébrales. C'est ce que recherche spécifiquement l'étude de Soriano-Mas et coll. 2011 [171] en analysant les IRM cérébrales 1,5 Tesla (en réalisant une analyse volumétrique basée sur les voxels) d'une cohorte de 70 patients âgés en moyenne de  $61,56 \pm 9,68$  ans, présentant une dépression mélancolique, et en les comparant à celles de 40 sujets contrôles (ne présentant pas de différences avec les patients sur le plan de l'âge, du sexe et des caractéristiques sociodémographiques). L'analyse retrouve une réduction significative du volume de la substance grise de l'insula postérieure gauche et une augmentation de la partie supérieure du tegmentum du tronc cérébral chez les patients en comparaison aux témoins, sans relation avec l'âge et le sexe. Une diminution du volume de matière grise du thalamus droit est retrouvé, uniquement chez les patients déprimés hommes. Par ailleurs, une corrélation négative est retrouvée entre les volumes de l'hippocampe gauche, l'insula, le gyrus post-central gauche, le gyrus supramarginal, et le délai entre le début du traitement antidépresseur et la rémission clinique dans le groupe des patients. Dans leur discussion, les auteurs soulignent le fait que l'insula gauche reçoit beaucoup de nombreuses afférences du système parasympathique, et que la partie supérieure du tronc cérébral comprend des fibres du système réticulaire, ce qui peut être mis en lien avec la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et les troubles du sommeil dans la mélancolie.

Ces différentes études montrent donc un lien particulier entre dépression mélancolique et atrophie hippocampique, pouvant être associé à la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dont nous allons plus précisément parler plus loin.

## **2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES**

Nous avons vu dans les paragraphes précédents que la dépression unipolaire et bipolaire serait associée à une perte de volume de l'hippocampe, d'autant plus que son évolution est sévère ou qu'elle est associée à des caractéristiques mélancoliques. Une perte et une atrophie neuronales significatives de l'hippocampe lors d'une dépression pourraient expliquer cette modification anatomique. Dans leur étude de 2007, Bolwig et Madsen [14] font l'hypothèse que cette réduction neuronale pourrait résulter d'un effet neurotoxique du cortisol. Les épisodes dépressifs pourraient agir comme facteur de stress sur l'organisme et devenir neurotoxiques. Cependant cette atrophie neuronale pourrait également être un facteur de vulnérabilité à la maladie dépressive, comme nous l'avons suggéré dans le paragraphe précédent. Nous allons déterminer ci-dessous quels pourraient être les différents mécanismes liés à cette perte de volume de l'hippocampe.

### **2.1. Hypercortisolémie et atrophie neuronale hippocampique**

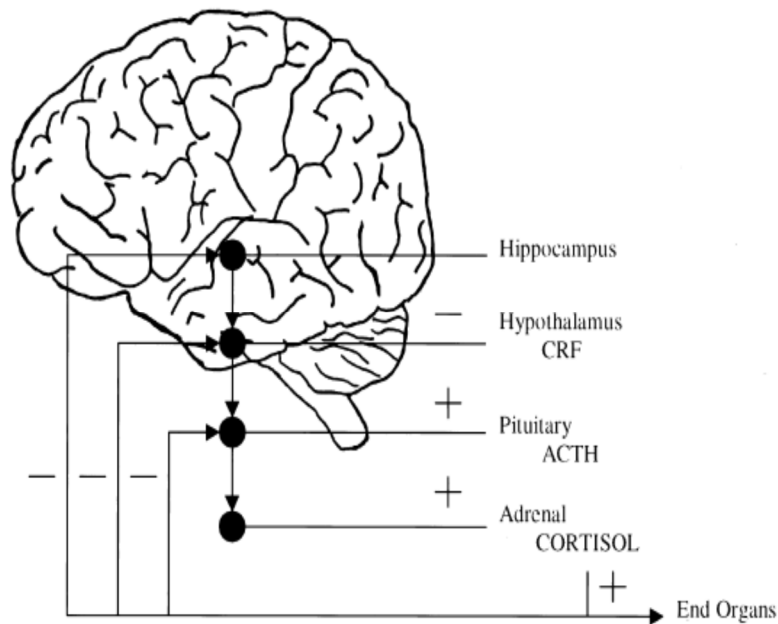
Les patients présentant une dépression sévère ont, par rapport aux sujets sains, une cortisolémie élevée, ainsi que des variations nyctémérales de cortisol peu importantes. Cette découverte a conduit à développer le Dexaméthasone Suppression Test (DST). Ce dernier reflète la fonctionnalité de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS), et pourrait être un marqueur de dépression (Carroll et coll. 1968). Une résistance au DST (non-suppression au DST, soit des taux plasmatiques de 11-hydroxy-corticostéroïde (11-OHCS) non abaissés après administration de Dexaméthasone) serait corrélée à la sévérité de la dépression, alors que la rémission d'une dépression serait associée à un retour à une réponse normale au DST (Carroll et coll. 1981 [26] ; Fink M. 2005 [57]). En effet, l'étude de Sheline et coll. 1999 [166], précédemment détaillée au § 4.1.1, met en évidence que les patientes présentant un trouble dépressif récurrent en phase d'euthymie n'ont pas d'hypercortisolémie ou d'anomalie persistante de l'axe HHS (mais présentent malgré tout une atrophie de la substance grise de l'hippocampe qui est corrélée à la durée passée en dépression, et à la persistance de trouble de

mémoire déclarative verbale). De plus, Carroll et coll. 2007 [25], montrent que l'hypercorticisme est fortement associé au caractère mélancolique de la dépression, en étudiant 17 patients déprimés, dont 8 mélancoliques, en comparaison à 22 sujets contrôles. Des dosages des taux de cortisol et de l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) sont réalisés avec un cathéter toutes les 10 minutes sur 24 heures chez tous les sujets. Les patients présentant un hypercorticisme étaient 7 des 8 patients mélancoliques, et 6 patients présentant une dépression à caractéristiques psychotiques. L'étude de Yerevanian et coll. 2004 [191], va plus loin en trouvant qu'une non-suppression au DST serait également prédicteur de suicidalité (en terme de suicide et d'hospitalisation pour tentative de suicide) chez les patients déprimés unipolaires. Dans une autre étude de Coryell W. en 2001 [35] le risque suicidaire est évalué, sur une période de 15 ans, à 27 % chez les patients ayant un DST perturbé, comparé à 3 % chez les patients ayant un DST normal.

Cependant, le DST n'est pas utilisé de nos jours en psychopharmacologie clinique. Dans son éditorial de 2005, Fink M. [57] remet en question cette non-utilisation des tests neuro-endocrinologiques qui permettrait selon lui une meilleure fiabilité des diagnostics de mélancolie, ainsi qu'une meilleure orientation thérapeutique de ces patients.

L'hippocampe est la cible cérébrale la plus importante des glucocorticoïdes surrénaliens via de nombreux récepteurs. Il exerce une influence inhibitrice sur l'activité corticosurrénalienne et participe au rétrocontrôle par les glucocorticoïdes (Sapolsky et coll. 1984 [159]). Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer le lien entre l'hippocampe et la dysrégulation de l'axe corticotrope (HHS).

Dans une étude sur des rats de Salposky et coll. 1984 [159], les auteurs observent qu'une hypersécrétion de glucocorticoïdes engendre au niveau de l'hippocampe une diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes, et qu'inversement ce déficit en récepteurs se normalise après correction de la sécrétion de glucocorticoïdes. Leur hypothèse est qu'une exposition prolongée au stress entraînerait une perte de sensibilité aux corticoïdes des neurones hippocampiques, une diminution du nombre de récepteurs hippocampiques aux glucocorticoïdes, et bloquerait alors le rétrocontrôle négatif de l'axe HHS par l'hippocampe qui ne détecterait plus des doses élevées de cortisol. Dans une revue de la littérature de Brown et coll. 1999 [8], les auteurs font quant à eux l'hypothèse que ce serait l'atrophie de l'hippocampe qui lèverait le rétrocontrôle négatif par l'hippocampe sur la sécrétion de cortisol, accentuant ainsi l'hyper-sécrétion de cortisol.



**Figure 9: Représentation de la relation entre l'hippocampe et l'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénalien (HHS) dans la réponse au stress.** L'activation de l'axe HHS entraîne une élévation du cortisol et de possibles dommages au niveau de l'hippocampe. Cette atrophie de l'hippocampe interrompt l'influence inhibitrice de l'hippocampe sur l'hypothalamus, provoquant en retour une augmentation du taux de « corticotropin-releasing factor » (CRF) ou CRH sécrété par l'hypothalamus, ainsi qu'une augmentation de l'« adrenocorticotrop hormone » (ACTH) sécrétée par l'hypophyse (« Pituitary »), et du cortisol sécrété par la surrénale (« Adrenal »). (Sheline YI. 2000 [163])

L'étude de Gould et coll. 1992 [74], met en évidence que l'administration de glucocorticoïdes surrénaliens entraîne une diminution de la neurogénèse hippocampique, indiquant que l'activation de l'axe HHS et la libération de glucocorticoïdes sont à l'origine d'une sous-régulation de la neurogénèse dans la réponse au stress. D'autres études reprises dans celle de Sapolsky (2000) [157], montrent que l'exposition à un stress prolongé, c'est-à-dire à des glucocorticoïdes (sécrétés par la surrénale au cours notamment d'une dépression majeure, d'un état de stress post-traumatique, d'un syndrome de Cushing), a un effet sur l'hippocampe, en réduisant son volume par un effet neurotoxique, par le biais d'une hyperexcitation par un neurotransmetteur : le glutamate. Cela engendre alors des troubles de la neurogénèse et de la plasticité neuronale de l'hippocampe, et cliniquement des troubles mnésiques notables.

Ces troubles de la neurogénèse et de la plasticité neuronale hippocampique sont mises en évidence dans différentes études pré-cliniques. Une étude de Gould et coll. 1998 [75], s'intéresse à la prolifération des cellules granulaires de l'hippocampe chez des primates exposés à une situation de stress, afin de voir si l'inhibition de la prolifération des précurseurs des

cellules granulaires du gyrus denté suite à une exposition à un stress observée dans de précédentes études pré-cliniques chez le rat se retrouvaient chez ces singes. Les résultats montrent qu'une simple exposition à une situation stressante entraîne également une réduction significative de ces cellules précurseurs. Une étude de Czéh et coll. 2006 [37], a également examiné l'influence d'un stress psychosocial au long court sur la quantité et la morphologie des astrocytes de l'hippocampe, dans un modèle animal (« tree shrews »). Après 5 semaines d'exposition à ce stress, diverses techniques immunocytochimiques, dimensionnelles, et quantitatives ont été utilisées afin d'estimer le nombre et le volume des astrocytes hippocampiques (en s'intéressant à la « Glial Fibrillary Acidic Protein » (GFAP)). Les résultats montrent une diminution du nombre (-25 %) et du volume (-25 %) de l'astroglie, effets corrélés avec l'atrophie hippocampique induite par le stress. La plasticité de l'astroglie hippocampique en réponse au stress pourrait donc avoir un rôle dans la physiopathologie du trouble dépressif.

Précisant ces résultats, McEwen a montré dans une revue de la littérature de 1999 [123], ainsi que Campbell et MacQueen en 2004 [23], que l'hippocampe était une région particulièrement plastique et vulnérable, cible des hormones du stress. Un stress répété aurait des effets importants sur la morphologie des neurones de l'hippocampe, avec une diminution de l'arborisation dendritique et une atrophie des neurones pyramidaux de la région du champ ammonien 3 (CA3) de l'hippocampe. Un stress aigu ou chronique entraînerait une suppression de la neurogénèse des cellules granulaires dans le gyrus denté de l'hippocampe. Les glucocorticoïdes, des acides aminés excitateurs (notamment le glutamate), ainsi que les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), seraient impliqués dans ces deux formes de plasticité de l'hippocampe, comme nous allons le détailler dans le paragraphe suivant.

Cette atrophie sélective de l'hippocampe, en lien avec une dysrégulation de l'axe HHS, joue un rôle important dans la physiopathologie de la dépression (Sapolsky RM. 2004 [158]), notamment sévère ou à caractéristiques mélancoliques, et s'accompagne de déficits de la mémoire déclarative.

## **2.2. Déterminants moléculaires de la plasticité neuronale**

Plusieurs études sur la mémoire ont mis en évidence un rôle de facteurs de transcription de gènes spécifiques et de facteurs neurotrophiques incluant le « Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) Response Element Binding protein » (CREB), et le « Brain-Derived

Neurotrophic-Factor » (BDNF). Tous deux, CREB et BDNF, sont connus pour avoir un rôle dans la plasticité cérébrale et la survie neuronale, qui seraient altérées par le stress, et restaurées par les traitements antidépresseurs (Finkbeiner S. 2000 [58] ; Duman et coll. 2000 [45]).

Plusieurs signaux de transduction régulant la cAMP cascade et activant le CREB existent, et impliquent plusieurs protéines telles que « Ca<sup>2+</sup> - calmoduling dependent kinase », protéine kinase C, « ribosomal S3 kinase », « cAMP – dependent protein kinase ». CREB peut ainsi servir de centre intégrateur de signalisation pour différents stimuli extracellulaires qui influencent la plasticité et la survie neuronales.

Le BDNF est un facteur de croissance ayant une action dans le développement et la maturation des neurones, mais également dans la survie de ces derniers. Une étude de Smith et coll. 1995 [170], montre que l'expression du BDNF dans l'hippocampe est d'une manière très importante sous-réglée suite à une exposition à un stress. Cet effet est observé au niveau du gyrus denté, des cellules pyramidales des champs ammoniens (CA) CA1 et CA3, suite à un stress aigu ou chronique. Il est donc possible que la sous-régulation du BDNF puisse contribuer à l'atrophie neuronale du CA3 et à la réduction de la neurogénèse des cellules granulaires de l'hippocampe, même si une élévation des glucocorticoïdes surrénaliens pourrait également aboutir à ces effets.

L'étude de McEwen BS. 1999 [123], citée plus haut, démontre le rôle joué par le glutamate dans l'excitotoxicité ou destruction neuronale. Le glutamate en trop grande concentration, comme les glucocorticoïdes, hyperactive les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) avec qui il se lie, provoquant une entrée massive dans la cellule d'ions calcium Ca<sup>2+</sup>, qui vont à leur tour dégrader les structures cellulaires. Dans sa revue de la littérature, Serafini G. 2012 [162], redit le rôle central du glutamate, et de l'activation de ses récepteurs N-Méthyl-D-aspartate (NMDA) et  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), en induisant des changements morphologiques régulant la neuroplasticité, particulièrement dans la région de l'hippocampe et du gyrus denté. Le glutamate, à un certain niveau de concentration, et probablement sous l'influence d'un taux élevé de glucocorticoïdes, induit un remodelage de la structure neuronale, et des modifications réversibles telles que réduction de la neurogénèse, inhibition de la croissance neuronale.

Nous verrons dans la suite de notre travail que l'inhibition de la recapture du glutamate par les récepteurs NMDA pourrait empêcher ce remodelage. Des études pharmacologiques comme celle de Riedel et coll. 2003 [153], indiquent que la manipulation des récepteurs NMDA

permet d'améliorer à la fois la mémoire de travail et la consolidation de la mémoire à long terme, suggérant que l'expression synaptique du récepteur du glutamate jouerait un rôle significatif dans la formation et le maintien de la mémoire.

### **2.3. Rôle de l'inflammation**

Selon certains, la dépression pourrait être considérée comme une pathologie inflammatoire.

La revue de la littérature de Makhija et Karunakaran, 2013 [116] évalue justement le rôle de l'inflammation dans le développement de la dépression. Il est retrouvé que les cytokines pro- inflammatoires, par différents mécanismes, peuvent contribuer voire avoir un rôle central dans le développement de la dépression : en agissant sur la voie neuroendocrine, sur la déplétion de la sérotonine, neurotransmetteur important dans la dépression, et sur l'atrophie hippocampique. En effet, il semble que ces cytokines peuvent induire une hypercortisolémie en dysrégulant l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS), soit en l'activant directement, soit indirectement en modifiant la sensibilité au cortisol des récepteurs aux glucocorticoïdes, entraînant une hypersécrétion de cortisol. Ces cytokines peuvent également diminuer les niveaux synaptiques de sérotonine à la fois en diminuant sa synthèse et en augmentant sa recapture. Un troisième mécanisme serait l'activation par ces cytokines de différentes cascades à l'origine d'une excitotoxicité et d'une apoptose, ainsi que d'une inhibition de la neurogénèse hippocampique. Les auteurs soulignent cependant que toute personne présentant d'un syndrome inflammatoire important ne souffre pas de dépression, suggérant bien que la dépression n'est pas le résultat d'une élévation des cytokines inflammatoires uniquement, mais de mécanismes plus complexes.

Dans une revue de la littérature de Raison et coll. 2010 [151], les auteurs font une hypothèse particulière sur le lien entre l'origine de cette inflammation et l'augmentation de la prévalence de la dépression de nos jours. Les auteurs retrouvent une sécrétion accrue de molécules pro-inflammatoires (interleukine 6, facteur nucléaire Kappa-B) lors d'une exposition au stress chez des sujets déprimés, par rapport à des sujets contrôles. Selon eux, les données étudiées suggèrent qu'une variété de microorganismes auparavant ubiquitaires dans le sol, la nourriture, la flore intestinale, dont le rôle au cours de l'évolution était d'entraîner le système immunitaire humain à tolérer des stimuli potentiellement pro-inflammatoires, disparaissent



dans nos sociétés industrielles. La perte d'exposition à ces micro-organismes pourrait promouvoir l'augmentation des niveaux de cytokines dépressogènes, et prédisposer des individus vulnérables à des réponses inflammatoires inappropriées à des facteurs de stress psychosociaux, augmentant ainsi la prévalence du trouble dépressif majeur dans notre monde moderne (ainsi que le développement des pathologies auto-immunes, inflammatoires, et allergiques). La dépression serait ainsi liée à une inflammation et à une résistance aux glucocorticoïdes. Cette hypothèse pourrait expliquer en partie la dysrégulation de l'axe HHS.

Une étude de Patki et coll. 2013 [141], s'intéresse aux effets physiques (poids, alimentation), comportementaux (apparentés à de l'anxiété ou de la dépression), mnésiques, et biochimiques (mesures du stress oxydatif, de marqueurs d'inflammation et d'autres paramètres moléculaires), de l'induction d'un stress psychosocial dans un modèle animal (rats), par rapport à des rats contrôles. Les résultats montrent chez les rats ayant subi un stress psychosocial, par rapport aux contrôles : une augmentation des comportements d'anxiété et de dépression, des troubles significatifs de la mémoire à long terme ( $p < 0,05$ ), une activation significative d'un marqueur d'inflammation, l'interleukine-6 ( $p < 0,05$ ), ainsi qu'une diminution significative des taux de CREB et BDNF au niveau de l'hippocampe ( $p < 0,05$ ) mais non au niveau du cortex préfrontal et de l'amygdale. Ces données chez le rat semblent montrer qu'un stress psychosocial peut entraîner une réponse inflammatoire, à l'origine d'un stress oxydatif induisant une diminution des taux de CREB et BDNF hippocampiques, ainsi que des comportements apparentés à la dépression et des troubles de mémoire à long terme.

Ces différentes études sont donc en faveur d'un lien entre inflammation excessive, hypercortisolisme, et anomalies moléculaires, cellulaires, et morphologiques de l'hippocampe, qui sont observés dans la dépression. Ces différents mécanismes peuvent donc être à l'origine d'une toxicité particulière sur les cognitions et notamment sur la mémoire déclarative.

### **2.4. Déterminants génétiques**

Plusieurs études suggèrent que l'atrophie hippocampique observée dans la dépression ne soit pas forcément une conséquence d'un effet de neurotoxicité des épisodes dépressifs majeurs (EDM), mais puissent en soi constituer une vulnérabilité préalable prédisposant à la dépression.

Un travail de Frodl et coll. 2004 [63], porte sur l'analyse par IRM de l'évolution du volume de l'hippocampe et de l'amygdale à un an, de 30 patients présentant un EDM initialement (il s'agit du premier EDM pour 11 des 30 patients), et 30 sujets sains contrôles. Aucune différence significative du volume de l'hippocampe et de l'amygdale après un an n'est mise en évidence dans les deux groupes de patients. Cependant, dans le sous-groupe de patients déprimés qui ne sont pas en rémission au bout d'un an, une réduction significative des volumes de l'hippocampe droit et gauche apparaît par rapport aux patients déprimés en rémission après un an. Dans ce sous-groupe de patients, le volume de l'hippocampe droit est significativement inférieur, au début de l'étude et à un an, à celui des sujets sains contrôles. Il est également observé que l'âge des patients est significativement corrélé au volume de l'hippocampe dans le groupe des sujets sains, non dans le groupe des patients ayant un trouble dépressif récurrent. Les résultats de cette étude laissent penser qu'un volume hippocampique réduit serait lié à l'absence d'amélioration clinique de la dépression. De plus, l'hypothèse qu'un volume hippocampique réduit pourrait ne pas être seulement une conséquence de la dépression, mais également un facteur prédisposant à la dépression ou à l'absence de rémission d'une dépression, est soutenu par différentes choses : par le fait que l'âge de début de la maladie et la durée de la maladie dépressive ne sont pas corrélés avec le volume de l'hippocampe, par le fait que le volume de l'hippocampe droit des sujets toujours déprimés à un an soit inférieur dès le début de l'étude à celui des sujets contrôles, ainsi que par le fait que parmi les patients déprimés il y en ait 11 dont c'est le premier EDM (repris dans l'éditorial de Schatzberg en 2002 [160]).

L'hypothèse que l'atrophie de l'hippocampe précède et favorise la survenue d'un trouble dépressif majeur est évaluée dans le travail de Chen et coll. 2010 [30]. Dans ce dernier, la taille des hippocampes de 23 jeunes filles âgées de 9 à 15 ans qui ont une mère ayant un trouble dépressif récurrent (soit ayant eu au moins 2 EDM depuis la naissance de leur fille), est comparée à la taille de l'hippocampe de 32 jeunes filles n'ayant aucun antécédent familial psychiatrique, au moyen d'une IRM. Toutes les filles n'ont aucun antécédent de trouble psychiatrique personnel (recherché au moyen de différents tests adaptés à l'âge des sujets). Les deux groupes ne présentent pas de différences significatives concernant l'âge, les stades de développement (évalués avec le score de Tanner), le niveau intellectuel (évalué avec le « vocabulary subscale of the Wechsler Intelligence Scale for children »), ou le volume cérébral total. Les résultats montrent que les 23 jeunes filles ayant une mère qui a un trouble dépressif ont un volume de la substance grise hippocampique significativement inférieur ( $p < 0,001$ ), de manière bilatérale (réduction de 6,3 % pour l'hippocampe gauche, et de 2,2 % pour l'hippocampe droit), à celui des 23 jeunes filles n'ayant pas d'antécédent familial psychiatrique.

Cependant, après analyse de variance incluant différentes covariables (âge des filles, âge des mères, score « Children's Depression Inventory-Short Form » (CDI-S)), seul l'effet de groupe pour l'hippocampe gauche reste significatif ( $p=0,03$ ). Ces données permettent ainsi de conclure que l'atrophie de l'hippocampe serait un facteur de vulnérabilité de la dépression. Cependant, il faut considérer que le fait que les mères aient un trouble dépressif récurrent avec au moins deux EDM depuis la naissance de leur fille puisse constituer un facteur de stress qui aurait perturbé l'interaction mère-enfant et qui aurait un rôle dans l'atrophie hippocampique retrouvée chez les filles.

Une étude de Gourovitch et coll. 1999 [76], est également en faveur d'une vulnérabilité préalable à la survenue de la dépression. Ce travail s'intéresse au profil neurocognitif de 7 paires de jumeaux homozygotes discordant pour le trouble bipolaire que seul un des deux jumeaux présente (3 jumeaux euthymiques, 2 dépressifs, et 2 maniaques au moment de l'étude, recevant tous des traitements), et le compare à celui de 7 paires de jumeaux monozygotes contrôles. Les analyses de ce travail montrent que les jumeaux ne présentant pas de trouble bipolaire mais ayant un jumeau atteint ont des performances de mémoire verbale et visuo-spatiales moindre que pour les sujets contrôle. Cela laisse à penser qu'il y a des facteurs de prédispositions génétiques au trouble bipolaire, en lien avec des troubles de mémoire verbale, donc avec une éventuelle atteinte hippocampique.

Une étude de Taylor et coll. 2005 [176], fait justement le lien entre le volume de l'hippocampe (mesuré à l'IRM) de patients ayant un trouble dépressif récurrent et le polymorphisme allélique observé dans la région du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine ou « Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region » (5-HTTLPR). 72 patients dont le premier EDM a eu lieu avant l'âge de 50 ans (début dit précoce), 63 patients dont le premier EDM a eu lieu après 50 ans (début dit tardif), et 83 sujets sains contrôles participent à l'étude. Le génotype « s-s » 5-HTTLPR est associé de manière significative ( $p=0,04$ ) au volume de l'hippocampe droit. Les patients avec un âge de début de dépression tardif et homozygotes pour l'allèle long « s » (génotype s/s), ont un volume de l'hippocampe droit significativement inférieur à celui des patients ayant un âge de début de dépression précoce et un génotype l/l ( $p=0,046$ ) ou à celui des sujets contrôles ayant le génotype s/l ( $p=0,01$ ). Les analyses post-hoc montrent quant à elles qu'un âge tardif de début de dépression est associé à un volume hippocampique réduit chez les sujets ayant le génotype l/l, alors qu'un âge précoce de début de la dépression est associé à un volume hippocampique réduit chez les sujets homozygotes pour l'allèle court « short » ou « s » (génotype s/s). Le génotype semble donc constituer un facteur de vulnérabilité agissant sur l'âge de début du trouble

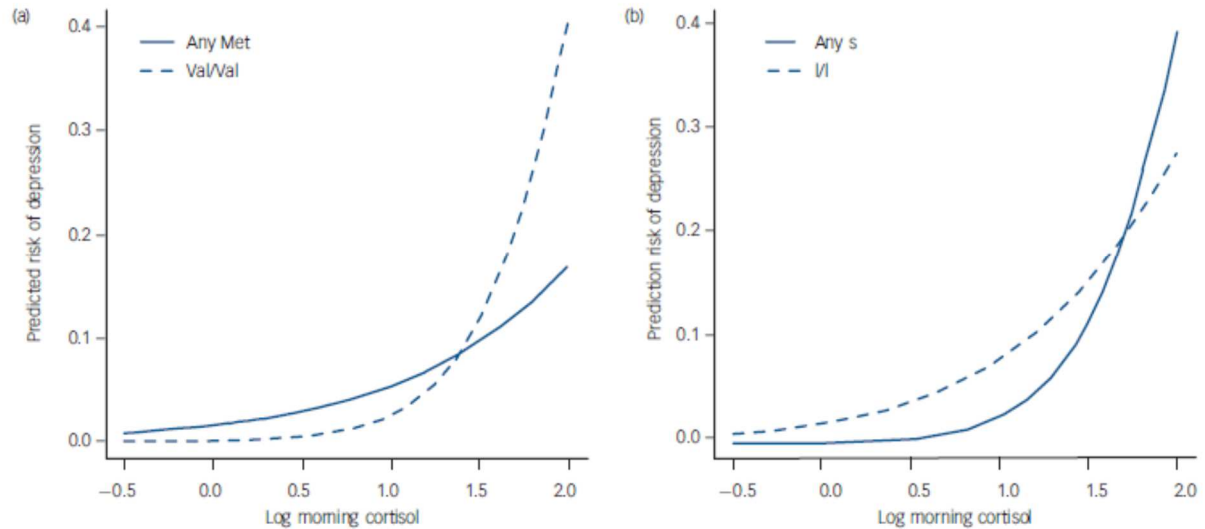
dépressif et le volume de l'hippocampe. Une explication possible de ces résultats serait l'interaction entre le système sérotoninergique et les facteurs neurotrophiques ou la réponse au stress (cortisol), qui peuvent avoir un effet sur le volume de l'hippocampe.

Ces études sont donc en faveur de l'existence d'une vulnérabilité génétique existante pouvant agir sur le volume de l'hippocampe et sur la survenue de la dépression, notamment par le biais du système sérotoninergique.

Il existe cependant d'autres facteurs de vulnérabilité génétique pouvant agir sur l'axe HHS et donc sur l'activité médiée par le cortisol, sur les facteurs neurotrophiques affectés dans la dépression, voire sur la survenue de la dépression.

Une étude de Goodyer et coll. 2010 [69], s'intéresse à une éventuelle relation entre le polymorphisme Val66Met du gène codant pour le BDNF (l'allèle Met étant retrouvé dans 25 à 30% de la population humaine d'après Casey et coll. 2009 [28]) ou le polymorphisme du promoteur du gène 5-HTTLPR, avec le taux de cortisol salivaire au réveil le matin et le risque de survenue d'un EDM. Pour cela, les auteurs ont inclus 401 adolescents âgés de 12 à 16 ans, dits « à haut risque de dépression », les ont génotypés pour les gènes BDNF (génotypes : Val66Val, Val66Met, ou Met66Met) et 5-HTTLPR (allèle long « l », allèle court « s » : génotypes l/l, l/s, ou s/s), et ont recueilli des échantillons salivaires dans l'heure suivant le réveil matinal pendant 4 jours de classe consécutifs. Le « haut » risque de dépression consistait en la présence d'antécédents familiaux psychiatriques, et/ou la présence d'au moins deux critères parmi : la présence de deux deuils dans l'enfance, un tempérament « émotionnel négatif », un divorce parental, une mésentente des parents évoluant depuis au moins 6 mois, deux événements de vie indésirables ou difficultés avec la famille ou l'entourage amical dans les 12 derniers mois. Afin de n'étudier que les EDM à venir au cours de l'étude, les adolescents présentant à l'inclusion ou dans les 3 mois auparavant un EDM étaient exclus. L'évaluation psychiatrique à l'entrée dans l'étude se faisait par la « Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version » (K-SADS-PL). 365 (91%) patients ont été réévalués à 12 mois sur la survenue d'épisodes psychiatriques sur toute la période de suivi. Parmi eux, 41 (11,2%) sujets ont rapporté avoir fait un EDM caractérisé au cours de l'année. Les résultats montrent que la survenue d'un EDM est corrélée à un taux élevé de cortisol salivaire matinal ( $p < 0.001$ ), et à la survenue d'événements de vie négatifs ( $p < 0.001$ ). Aucune corrélation n'est retrouvée entre la survenue d'un événement de vie indésirable ou d'un EDM au cours de la période de suivi et un génotype particulier des gènes BDNF et 5-HTTLPR. Cependant, en prenant également en compte le taux de cortisol salivaire matinal, il est mis en

évidence un risque augmenté de survenue d'un EDM chez les sujets ayant un taux élevé de cortisol matinal qui sont porteurs soit du génotype Val66Val sur le gène du BDNF, soit d'au moins un allèle court « s » au niveau du gène 5-HTTLPR (cf. Figure 10).



**Figure 10: Probabilité de survenue d'un épisode dépressif majeur et taux de cortisol matinal selon (a) génotype Val66Met du gène BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) ou (b) génotype « s/l » ou « s/s » au niveau du promoteur du gène 5-HTTLPR (codant pour le transporteur de la sérotonine). (Goodyer et coll. 2010 [69])**

Aucune influence de l'âge, du sexe, ou de la présence de symptômes dépressifs mineurs n'est présente. Cette étude montre donc que les gènes codant pour BDNF et 5-HTTLPR peuvent modifier le risque de survenue d'un nouvel EDM, associé à l'augmentation des taux de cortisol salivaire matinal. Les adolescents porteurs du génotype Val66Val pour le gène codant pour le BDNF ou porteurs d'un ou de deux allèle(s) court(s) au niveau du promoteur du gène codant pour le récepteur de la sérotonine (5-HTTLPR) seraient à plus haut risque de dépression, et de neurotoxicité par les corticoïdes lors de l'exposition à des événements de vie indésirables. De plus, les auteurs suggèrent que ce taux de cortisol salivaire matinal chez les adolescents pourrait constituer un biomarqueur de certaines formes de dépression unipolaire. Ils soulignent également que si des facteurs de risque de survenue de dépression sont présents avant un EDM, ils n'en demeurent pas moins des facteurs de vulnérabilité uniquement. Seule l'interaction entre cette vulnérabilité et l'environnement donnera lieu à un épisode dépressif, en lien avec une dysrégulation de l'axe HHS.

L'étude de Kendler et coll. 2005 [94] s'intéresse au lien entre événements de vie stressants et polymorphisme du gène codant pour le récepteur de la sérotonine (5-HTTLPR), dans la prédiction de l'apparition d'un EDM (ou d'un trouble anxieux généralisé). Pour cela,

549 jumeaux des deux sexes, âgés en moyenne de 34,9 ans, ont été génotypés pour le gène 5-HTTLPR. Les individus ayant deux allèles courts (génotype s/s) au locus 5-HTT étaient plus sensibles aux effets dépressogènes des événements de vie dits stressants que les sujets ayant un ou deux allèles longs (génotype l/s ou l/l). En prenant en compte le niveau de stress associé aux événements de vie stressants, il est mis en évidence que les individus ayant un génotype s/s présentent une sensibilité augmentée aux événements de vie communément perçus comme peu stressants, et ayant peu d'impact chez les sujets ayant un génotype l/s ou l/l. Le polymorphisme du gène 5-HTTLPR semble donc influencer sur la sensibilité des individus aux différents événements de vie, en augmentant chez les individus ayant le génotype s/s le risque de survenue d'un EDM (non d'un trouble anxieux généralisé).

L'étude de Pezawas et coll. 2005 [145], étudie parmi un large échantillon de plus de 200 sujets sains, les porteurs de l'allèle court « s » du 5-HTTLPR. Ces derniers présentent des traits d'anxiété plus marqués, une augmentation de la réactivité de l'amygdale, et un risque plus élevé de dépression. Les analyses morphométriques à l'IRM montrent chez ces sujets une réduction de volume de substance grise dans les régions limbiques impliquées dans les émotions, notamment l'amygdale et le cortex cingulaire, ainsi que des interactions altérées entre certaines structures sous-corticales (complexe amygdalo-hippocampique) et corticales (pré-frontale et cingulaire) essentielles dans la gestion des émotions. Des analyses fonctionnelles retrouvent une hyper-activation de l'amygdale en situation d'anxiété.

Nous avons évoqué plus haut le rôle central du glutamate dans l'atrophie neuronale mise en évidence dans la dépression, au niveau notamment de l'hippocampe. L'intérêt particulier du glutamate semble également suggéré par la découverte du lien entre les idées suicidaires chez les patients déprimés et certains polymorphismes de gènes codant pour les récepteurs ionotropiques du glutamate. En effet, dans l'étude de Laje et coll. 2007 [105], l'ADN de 1915 patients, hospitalisés pour un EDM traité par Citalopram, a été génotypé au niveau de 768 polymorphismes nucléotidiques sur 68 gènes candidats. Les allèles et le génotype des 120 patients ayant développé des idéations suicidaires au cours des 14 semaines de traitement ont été comparés. Deux marqueurs ont été significativement associés à l'émergence d'idées suicidaires sous traitement par Citalopram, résidant sur les gènes GRIA3 et GRIK2, codant tous deux pour les récepteurs ionotropiques du glutamate.

Ces différentes études mettent en évidence des anomalies anatomiques (taille de l'hippocampe) et fonctionnelles (hyper-activation de l'amygdale en situation d'anxiété,

dysrégulation de l'axe HHS) liées au génotype, et permettent de mieux comprendre la vulnérabilité dépressive face à certains événements de vie de certains sujets présentant une vulnérabilité génétique. Cependant, on ne parle bien que d'une vulnérabilité, en prenant comme exemple le rôle de l'allèle « s » du 5-HTT qui ne fait pas varier le risque des individus porteurs de l'allèle court en l'absence d'exposition environnementale à un facteur de stress.

## **Partie 5**

---

# **Rôle des traitements sur la mémoire dans la dépression**





Nous avons montré que la dépression était associée à une dysrégulation de l'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénalien (HHS) avec une hypercortisolémie, à une augmentation des marqueurs inflammatoires, et à certaines anomalies moléculaires, ayant des répercussions sur la neurogénèse et le volume de l'hippocampe, ainsi que, sur le plan clinique, sur les capacités de mémoire déclarative verbale. Nous allons présenter dans cette partie le rôle des traitements utilisés dans la dépression, qu'ils soient médicamenteux ou non, sur la neurogénèse et le volume de l'hippocampe, et donc sur la mémoire déclarative.

## **1. ELECTRO-CONVULSIVO-THERAPIE**

### **1.1. Généralités**

L'électro-convulsivo-thérapie (ECT) est un traitement efficace de la dépression mélancolique, avec ou sans symptômes psychotiques associés. Cette efficacité est mise en évidence, notamment dans une étude multicentrique menée par le « Consortium for Research in ECT » (CORE) (Petrides et coll. 2001 [143]), sur 253 patients présentant un épisode dépressif majeur (EDM) d'intensité sévère. Ce travail compare l'efficacité de l'ECT entre les patients présentant (n=176) ou ne présentant pas (n=77) de symptômes psychotiques associés à l'EDM. Les résultats retrouvent des taux de rémission (définis par un score HDRS  $\leq$  10) de 87 % pour tous les patients déprimés, et plus précisément de 95 % pour les patients déprimés avec éléments psychotiques, et de 83 % pour les patients déprimés sans éléments psychotiques associés. Le nombre de séance d'ECT moyen pour tous les patients est de 7,8 au rythme de trois fois par semaine, pour une rémission apparaissant en moyenne au bout de deux semaines. L'amélioration clinique apparaissait de manière plus précoce et solide chez les patients présentant un EDM avec caractéristiques psychotiques. Une autre étude menée également par le CORE (Husain et coll. 2004 [87]), étudie la rapidité de réponse et de rémission grâce aux ECT de 253 patients présentant un EDM sévère (HDRS  $\geq$  21), et retrouve des résultats légèrement différents avec un taux de réponse soutenue au traitement (définie par une diminution d'au moins 50 % du score HDRS, à deux mesures consécutives) de 79 %, et un taux de rémission en moyenne de 75 %, pour une rémission (définie par deux scores HDRS consécutifs  $\leq$  10) obtenue en 7,4 séances et en 2,5 semaines en moyenne. Il semblerait par ailleurs que ce temps nécessaire à l'obtention d'une rémission d'un EDM sévère soit inférieur avec un traitement par ECT par rapport à un traitement médicamenteux.

De plus, l'ECT montre une réelle et rapide efficacité sur le risque suicidaire, comme le montre une étude de Kellner et coll. 2005 [93], portant sur 444 patients déprimés unipolaires traités par ECT : les idées suicidaires disparaissent totalement après une semaine de traitement (3 séances d'ECT) chez 38,2 % des 131 patients ayant d'importantes idées suicidaires au début du traitement, chez 61,1 % de ces patients après deux semaines (6 séances d'ECT), et chez 80,9 % de ces patients à la fin du traitement.

Cette efficacité clinique des ECT sur la symptomatologie dépressive s'associe à des effets neurotrophiques au niveau de l'hippocampe. C'est ce que montre l'étude de Nordanskog et coll. 2010 [134], en étudiant à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale l'effet des ECT sur l'hippocampe de 12 patients âgés de 40 +/-16 ans et présentant un EDM avec, pour 6 d'entre eux, des caractéristiques mélancoliques. Deux IRM ont été réalisées chez chaque patient, avant le début puis au décours de la cure d'ECT (moins d'une semaine après la fin). Cette cure était réalisée au rythme de 3 séances par semaine, pour une durée de 16 à 37 jours selon les patients. Les traitements antidépresseurs, et thymorégulateurs pour 4 patients, étaient maintenus pendant la cure d'ECT. La comparaison de la taille de l'hippocampe sur les deux IRM montrait une augmentation significative et bilatérale de la taille de l'hippocampe ( $p < 0.01$  pour l'hippocampe droit, et  $p < 0.001$  pour l'hippocampe gauche). Aucun changement d'intensité du signal dans les séquences T2 et FLAIR n'était retrouvé, éliminant une augmentation de volume due à la présence d'un œdème. Les traitements médicamenteux prescrits pendant la cure d'ECT étaient ceux préalablement prescrits, l'augmentation de volume de l'hippocampe ne pouvait donc pas leur être attribuée (à moins que les patients n'aient été inobservant avant la cure d'ECT). Cette étude comporte peu de patients, mais présente l'avantage que les patients soient leurs propres témoins.

En dépit de ces effets bénéfiques, cliniques et neurotrophiques, sur l'hippocampe, la sismothérapie a également des effets délétères sur la mémoire rétrograde ainsi que sur la mémoire antérograde (Squire LR. 1986 [172]). Les effets sur la mémoire antérograde sont réversibles en quelques semaines au plus (jusqu'à 10 semaines en moyenne) après la cure d'ECT. Les altérations de la mémoire rétrograde apparaissent généralement après la cinquième séance d'ECT. Elles ne concernent que la période de la cure d'ECT, avec généralement un débord rétrograde de quelques jours à quelques mois. Il est également reconnu que les ECT réalisées en unilatéral entraînent moins de troubles mnésiques que les ECT réalisées en bilatéral.

## 1.2. Théorie neuro-endocrine

L'ECT a une efficacité supérieure dans le traitement de la dépression mélancolique. Une étude de Bolwig et Madsen, 2007 [14] montre que l'hypercortisolisme associé à la mélancolie, et l'apport du test de suppression à la Dexaméthasone (DST) dans son diagnostic, sont la base d'une théorie neuro-endocrine des ECT. Cette théorie contrôlerait la plasticité neuronale en régulant l'axe HHS, mettant l'accent sur le rôle de l'hypothalamus dans la dépression sévère. Dans une revue de la littérature de Haskett RF. 2014 [82], l'auteur reprend en détail cette hypothèse neuro-endocrine des ECT, en la basant sur plusieurs observations. Tout d'abord, sur le fait que le DST serait anormal chez 40 à 50 % des patients mélancoliques, alors que la réponse est normale chez 90 % des sujets sains. Ensuite, une augmentation des hormones hypothalamiques a été observée dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) suite à une crise d'épilepsie généralisée. Enfin, la plupart des patients ayant de sévères troubles de l'humeur présentent des troubles endocriniens associés, qui se normalisent après un traitement efficace par ECT. Selon l'auteur, l'hypothèse de l'effet spécifique des ECT est que ce dernier résulterait du passage transverse du courant à travers le cerveau, stimulant directement des structures axiales incluant le diencephale. De nombreux symptômes cliniques observés au cours d'une dépression endogène, comme les troubles du sommeil, de l'appétit, du rythme nyctéméral, du transit intestinal, de la libido, impliquent des fonctions végétatives régulées par les structures diencephaliques, et reviennent à la normale après traitement par ECT. La libération rapide dans le sang de l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH), de cortisol, et de prolactine, a été mise en évidence dans les suites d'une séance d'ECT, avec un retour aux niveaux pré-thérapeutiques dans les heures qui suivent. Le niveau élevé de ces hormones serait absorbé par le LCR, provoquant un contact avec les cellules cérébrales et les structures du système nerveux central. La libération de prolactine et cortisol post-ECT suggère un lien avec une substance libérée au cours des ECT qui aurait des propriétés d'antagoniste dopaminergique ou antipsychotique (les systèmes hypothalamiques dopaminergiques inhibant habituellement fortement la sécrétion de prolactine). La nature exacte de cette molécule qui serait ainsi libérée est inconnue. Plusieurs études avaient émis l'hypothèse qu'il s'agisse d'un peptide opioïde endogène, cependant, l'administration au cours d'une séance d'ECT de Naloxone, antagoniste des récepteurs aux opiacés, n'empêche pas l'augmentation de prolactine post-ECT, éliminant cette hypothèse.

Une étude de Papakostas et coll. 1981 [138], s'est intéressée au lien entre efficacité antidépressive des ECT et retour à la normale de l'hypercortisolisme et du fonctionnement de l'axe HHS. Sur 20 patients présentant un épisode mélancolique au moment de l'étude, dans le cadre d'un trouble dépressif unipolaire, 17 (85 %) avaient initialement un hypercortisolisme, et 14 (70 %) avaient une réponse négative au DST. 14 de ces 20 patients ont été traités par ECT. Les résultats montraient alors que l'amélioration clinique de la dépression était directement liée à la normalisation des mesures de cortisolémie et du DST, soit de la fonction de l'axe HHS. Cette relation entre la fonction de l'axe HHS et les données cliniques perdurait tout au long de la période de suivi (1 à 9 mois). Une autre étude de Yuuki et coll. 2005 [193] montre également qu'un traitement par ECT a un effet favorable sur la régulation de l'axe HHS, bien que cette étude ne comprenne qu'un petit nombre de patients. Cette étude évalue, chez 7 patients âgés de 60,8 +/- 7,9 ans, présentant un EDM sévère (score moyen à la HDRS de 29,3 +/- 8) résistant au traitement médicamenteux, les altérations et l'éventuel retour à un fonctionnement normal de l'axe HHS, ainsi que l'évolution du métabolisme cérébral du glucose avec un traitement par ECT. Pour cela les auteurs utilisent le « Dexaméthasone-Corticotropin releasing Hormone (DEX/CRH) test » (consistant en un DST suivi d'une administration de « Corticotropin-Releasing-Hormone » ou CRH) et une tomographie par émission de positron au 18-F-Fluorodeoxyglucose, avant puis 2 à 9 jours après la dernière séance d'ECT. La cure d'ECT comprenait 6 à 20 séances selon les patients. Les résultats montrent chez les patients après ECT efficace une réponse significative au DEX/CRH test avec une diminution significative des taux de cortisol (taux basal de cortisol, pic de cortisol, et aire sous la courbe ( $p < 0,05$ )), ainsi qu'un hypométabolisme au niveau frontal et un hypermétabolisme au niveau pariétal en comparaison aux contrôles. La rémission obtenue avec les ECT chez des patients sévèrement déprimés résistants au traitement médicamenteux s'accompagne dans cette étude d'une résolution de la dysrégulation de l'axe HHS (mais non des anomalies du métabolisme cérébral).

L'efficacité clinique des ECT dans le traitement de la dépression sévère résistante au traitement médicamenteux et de la dépression à caractéristiques mélancoliques, qui est associée d'une manière plus marquée à une franche dysrégulation de l'axe HHS et une hypercortisolémie, semble donc liée à son rôle dans le retour à un fonctionnement normal de l'axe HHS. C'est la « théorie endocrine des ECT ». L'hypercortisolémie ayant un rôle dans l'atrophie de l'hippocampe, comme nous l'avons vu précédemment, cela laisse penser qu'il existe à l'inverse un effet favorable des ECT sur la trophicité de cette structure, accompagnant le retour à la norme des taux de cortisol.

### 1.3. Neurogénèse hippocampique

Un EDM est donc fréquemment associé à des taux de glucocorticoïdes élevés. Chez le rat, cela est associé à une diminution de la neurogénèse hippocampique. Un travail de Hellsten et coll. 2002 [83], s'intéresse à observer les effets sur la neurogénèse hippocampique d'une seule ou de 5 crises d'épilepsie provoquées, dites électroconvulsivo-stimulation (ECS) (assimilées à des ECT chez les humains), chez des rats dont le niveau de glucocorticoïdes est élevé (du fait d'injections de corticostérone réalisées pendant 21 jours) afin de reproduire les conditions de la dépression. Les cellules en prolifération étaient marquées par la Bromodeoxyuridine (BrdU). Les cellules hippocampiques positives pour BrdU étaient analysées et quantifiées après 3 semaines. Chez les rats ayant reçus de la corticostérone, la neurogénèse hippocampique était diminuée de 75 % par rapport à des rats contrôles ayant reçu un placebo. Cette diminution était corrigée après une séance seulement d'ECS. Des séances répétées d'ECS augmentait la neurogénèse, et faisait qu'après 5 séances d'ECS, aucune différence significative n'était mise en évidence entre les rats ayant reçu des corticoïdes et les rats ayant reçu un placebo. La neurogénèse était largement prédominante au niveau du gyrus denté (80 %). Cette étude montre que les ECS / ECT chez le rat permettent d'augmenter la neurogénèse hippocampique y compris en présence d'un taux de glucocorticoïdes élevés, ce qui est le cas quand l'axe HHS est dysrégulé. Cela soutient que l'induction de la neurogénèse serait un effet important de l'action antidépressive du traitement par ECT.

L'effet de l'ECT sur les marqueurs protéiques cérébraux, témoins d'un remodelage synaptique ou d'une neurogénèse, a été matérialisé dans différentes études animales. Dans un travail de Bolwig et coll. 1986 [13], l'ECS réalisée au rythme de 3 séances par semaine chez des rats, entraîne une augmentation des protéines cérébrales marqueurs des synapses, témoin d'un remodelage synaptique, notamment au niveau de l'hypothalamus. Ces changements protéiques se normalisent après 4 semaines d'arrêt des ECS. Dans une autre étude de Kragh et coll. 1993 [101], il est mis en évidence que l'ECS chez des rats entraîne une augmentation significative de la concentration d'un marqueur glial (Glial Fibrillary Acidic Protein : GFAP) activant les astrocytes dans les régions limbiques et notamment l'hippocampe. Ce remodelage synaptique et l'activation des astrocytes après une stimulation électrique chez le rat pourraient influencer les fonctions cérébrales et laisser supposer chez l'homme que ces mêmes mécanismes expliqueraient les effets positifs et négatifs sur la mémoire, de l'ECT. Toujours chez des rats traités par ECS, un travail de Dias et coll. 2003 [40], s'intéresse à l'effet des ECS

sur la régulation du gène codant le « Brain-Derived Neurotrophic Factor » (BDNF) en mesurant in situ par hybridation ses 4 transcrits ou exons (le gène codant pour le BDNF ayant 4 promoteurs codant chacun pour un transcrit différent). Après une séance d'ECS, les résultats montrent l'augmentation de deux exons du BDNF, notamment dans le gyrus denté et l'amygdale. Après 10 séances, différents exons du BDNF étaient augmentés, dans le gyrus denté ainsi que dans le champ ammonien CA3 et l'amygdale. Le traitement par ECS semble donc réguler spécifiquement les différents promoteurs du gène du BDNF, par divers mécanismes de signalisation, engendrant un recrutement d'ARN du BDNF spécifiques de certaines régions cérébrales, y permettant une neurogénèse. Chez les rats knock-out pour le BDNF, la neuroplasticité est presque nulle lors d'un traitement par ECS.

Une étude de Bolwig et Madsen. 2007 [14], portant sur le rôle de la neurogénèse hippocampique dans la mélancolie traitée par ECT, reprend plusieurs plus anciennes études, et notamment une de Jorgensen et coll. 1977 [90]. Dans cette dernière, des mesures de protéines synaptiques spécifiques, réalisées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients mélancoliques traités par antidépresseurs tricycliques ou ECT, retrouvent une augmentation, chez ces patients une fois en rémission, de la concentration dans le LCR de la protéine « Neural Cell Adhesion Molecule » (NCAM), impliquée dans la reconnaissance cellulaire au cours de la synapsogénèse. Ces résultats semblent indiquer que le turn-over synaptique cérébral, notamment dans la région de l'hippocampe, est augmenté au cours de la dépression et après traitement de celle-ci par ECT.

Plusieurs études plaident en faveur d'un mécanisme neurotrophique de l'effet antidépresseur des ECT. C'est le cas du travail de Marano et coll. 2007 [118], qui évalue, dans une population de 15 patients présentant un EDM (dont la sévérité est évaluée par le score HDRS), les taux de BDNF sanguin avant et après traitement par ECT. Les résultats montrent une augmentation significative de ce taux chez 13 des 15 sujets ( $z=2,897$  ;  $p=0,004$ ), accompagnée d'une diminution significative de la HDRS ( $z=3,411$  ;  $p=0,001$ ). De même, l'étude d'Okamoto et coll. 2008 [135], mesure chez 18 patients présentant un EDM résistant au traitement médicamenteux le taux de BDNF sanguin avant puis 5 semaines après le début d'un traitement par sismothérapie. Les résultats sont similaires à l'étude précédente, retrouvant une augmentation des taux de BDNF significative uniquement chez les patients répondeurs au traitement (avant ECT :  $8,0 \pm 9,7$  ng/mL ; 5 semaines plus tard :  $15,1 \pm 11,0$  ng/mL), alors que les taux chez les patients non répondeurs aux ECT sont inchangés (avant ECT :  $11,5 \pm 11,0$

ng/mL ; après 5 semaines : 9,4+/-7,5 ng/mL). Les effets thérapeutiques des ECT dans la dépression résistante semblent donc médiés par le BDNF.

L'étude de Zhang et coll. 2009 [196], s'intéresse quant à elle à un autre type de facteur neurotrophique : le facteur neurotrophique dérivée de la glie, ou « Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor » (GDNF). Les auteurs mesurent le taux sanguin de GDNF dans une population de 16 patients présentant un EDM résistant aux traitements antidépresseurs, traités par une série de 12 séances de sismothérapie. Suite à ces 12 séances, 11 des 16 patients sont décrits comme répondeurs (diminution du score HDRS de 50 % au moins). Une augmentation significative des taux de GDNF dans le sang entre le début (avant la première séance) et la fin des séances d'ECT est retrouvée ( $p=0,02$ ), mais n'est en fait significative que chez les patients répondeurs aux ECT pour qui l'augmentation de ce taux est de 58 % ( $z=2,135$  ;  $p=0,033$ ). Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre la baisse du score HDRS et l'augmentation du taux de GDNF ( $r=0,144$  ;  $p=0,595$ ). Ces données suggèrent donc qu'un traitement par ECT, s'il est efficace, serait associé à une augmentation des taux sanguins de GDNF. Ce dernier pourrait donc également avoir un rôle dans la thérapie antidépressive.

Deux études utilisant comme imagerie la spectroscopie par résonance magnétique, s'intéressent à évaluer un effet de neurogénèse lors d'un traitement par ECT en recherchant certains métabolites, dont le N-acétyl-aspartate (NAA) qui est un acide aminé présent dans les neurones uniquement et pouvant être considéré comme un marqueur de la quantité de neurones vivant, et la choline qui est considérée comme un index du « turn-over » membranaire. L'étude de Michael et coll. 2003 [125], a examiné la région de l'amygdale gauche chez 28 patients présentant un EDM d'intensité sévère avant et après traitement par ECT, en comparant les résultats à ceux de 28 sujets sains contrôles appariés pour l'âge et le genre. Une augmentation significative de NAA après traitement par ECT a été observée, uniquement chez les 14 patients répondeurs aux ECT ( $p=0,019$ ). 5 des 14 patients non répondeurs à la cure initiale d'ECT ont été réévalués ultérieurement, après une amélioration clinique obtenue par la poursuite des ECT et l'ajout d'un traitement antidépresseur, et ont alors montré également une augmentation significative de NAA. Une augmentation des concentrations de NAA après un traitement efficace par ECT pourrait donc indiquer un probable effet neurotrophique des ECT. L'étude de Ende et coll. 2000 [56], a mesuré également ces marqueurs, au niveau de l'hippocampe de 17 patients traités par ECT, en les comparant aux résultats de 24 sujets sains contrôles d'âge similaire. Aucune modification de la concentration de NAA dans l'hippocampe n'a été



retrouvée après ECT, au contraire de la choline dont le signal a augmenté de 16 % après 5 séances ou plus d'ECT, et ce d'une manière bilatérale alors que les ECT étaient réalisés en unilatéral pour 14 des 17 patients. Tous les patients traités étaient répondeurs aux ECT. En comparaison au groupe contrôle, l'importance du signal de la choline dans l'hippocampe des patients était significativement inférieure avant le début du traitement par ECT, et s'est ensuite normalisée après les ECT. Ces deux études sont donc en faveur d'un effet neurotrophique des ECT.

Toutes ces études, chez les rats comme chez les hommes, retrouvent de nombreux marqueurs d'un remodelage synaptique ou d'une neurogénèse, localisée notamment au niveau de l'hippocampe, suite à un traitement par sismothérapie. Cela peut expliquer l'effet neurotrophique des ECT visible à l'imagerie cérébrale, ainsi éventuellement que l'effet clinique sur les symptômes de dépression et sur l'amélioration ensuite des troubles mnésiques associés, notamment dans les dépressions sévères qui sont plus associées à une dysrégulation de l'axe HHS.

## **2. TRAITEMENTS PSYCHOTROPES**

### **2.1. Généralités**

De même que les ECT, les traitements médicamenteux utilisés dans le traitement du trouble dépressif unipolaire ou bipolaire peuvent se montrer efficaces en termes de rémission et de guérison de la dépression et des troubles cognitifs notamment mnésiques associés, ces derniers nous intéressant plus particulièrement. Selon le travail de Gualtieri et coll. 2006 [79], les fonctions cognitives en général, et les fonctions mnésiques en particulier, sont améliorées chez les patients déprimés traités par rapport aux patients non traités. L'absence de traitement, ainsi que le temps passé en dépression non traitée, apparaissent être des facteurs de mauvais pronostic. Pour cela, nous allons nous intéresser au rôle des traitements psychotropes, et plus spécifiquement des antidépresseurs, sur la mémoire déclarative verbale et sur l'hippocampe.

Si les psychotropes ont généralement des effets bénéfiques sur la mémoire, et sont neuroprotecteurs, il est à noter cependant que certains psychotropes peuvent avoir des effets délétères sur la mémoire.

C'est le cas notamment connu des benzodiazépines qui, en plus du risque d'abus et de dépendance, peuvent entraîner des troubles mnésiques, au niveau de l'encodage particulièrement. Dans l'étude de Licata et coll. 2013 [109], les auteurs recherchent les mécanismes moléculaires pouvant contribuer aux effets délétères des benzodiazépines sur l'hippocampe, en étudiant la régulation immédiate et l'expression (éventuellement altérée) au sein de l'hippocampe, de certains gènes, après une administration unique ou répétée de benzodiazépines chez des souris. Les gènes étudiés sont ceux codant pour le BDNF et c-Fos, du fait de la mise en évidence dans différentes études préalables de l'implication de ces derniers dans les capacités de mémoire, d'apprentissage, et dans la plasticité neuronale liée à l'abus de substance, et de l'altération de leur régulation après exposition aux benzodiazépines. En effet, les résultats montrent qu'une administration de Triazolam et de Zolpidem diminue les taux de BDNF, mais sont sans effet sur c-Fos. Le Zolpidem réduit spécifiquement l'exon IV contenant le transcript de BDNF, et entraîne une augmentation simultanée de l'association de « Methyl-CpG binding Protein 2 » (MeCP2) avec le promoteur IV du BDNF, suggérant que l'activité MeCP2 sur ce promoteur pourrait constituer un mécanisme propre au Zolpidem pour réduire l'expression du BDNF. Le Zolpidem augmente également l'association de « phosphorylated cAMP response element binding protein » (pCREB) avec le promoteur I du BDNF. Les benzodiazépines pourraient donc entrer dans le noyau cellulaire et entraîner une altération de l'expression de gènes cibles, au niveau notamment de l'hippocampe, retentissant ensuite cliniquement sur la mémoire.

D'autres traitements psychotropes peuvent avoir des effets délétères sur la mémoire par leur effet anticholinergique, comme les antidépresseurs tricycliques ou l'Hydroxyzine. L'étude de Schmitt et coll. 2001 [161] évalue les effets sur la mémoire de deux antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la Sérotonine (ISRS), la Paroxétine (20 à 40 mg/jour) et la Sertraline (50 à 100 mg/jour), administrés en double aveugle à des sujets sains. Les sujets prenant de la Sertraline avaient, par rapport aux sujets prenant de la Paroxétine, de meilleurs résultats aux tests mnésiques, notamment au rappel différé d'apprentissage de mots, ainsi qu'aux tests de fluence verbale. La première hypothèse des auteurs est que la Paroxétine est l'ISRS ayant le plus d'effet anticholinergique.

## **2.2. Psychotropes non antidépresseurs**

Différentes études s'intéressent aux effets des différents traitements utilisés dans la régulation de l'humeur sur la mémoire, la neurogénèse et la taille de l'hippocampe.

L'étude de Bearden et coll. 2008 [9] évalue le volume de l'hippocampe de 21 patients bipolaires traités par Lithium, et le compare à celui de 12 patients bipolaires non traités et de 62 sujets contrôles appariés aux patients. Le volume hippocampique total des patients sous Lithium était significativement supérieur à celui des sujets contrôles ( $p=0,001$ ) et des sujets bipolaires non traités ( $p=0,003$ ). Cette différence restait significative entre les patients bipolaires traités par Lithium et ceux non traités, après correction sur la sévérité de la dépression (évaluée par la HDRS). Le volume hippocampique des patients bipolaires non traités ne présentait pas de différence significative avec celui des sujets contrôles. Une analyse plus précise du volume de l'hippocampe a révélé une atrophie au niveau de la région du champ ammonien 1 (CA1) de l'hippocampe droit chez les patients bipolaires non traités par rapport aux patients traités par Lithium et aux sujets contrôles. Les patients bipolaires traités avaient également une réduction de 10 à 20 % du volume de l'hippocampe droit dans la région du CA1 et du subiculum. Même si le Lithium a été considéré cliniquement et expérimentalement comme donnant des troubles mnésiques, cette étude est en faveur d'un effet de neurogenèse du Lithium chez les patients bipolaires, mais qui ne serait pas prédominante dans les régions atrophiées telles que le CA1.

Une autre étude de Yucel et coll. 2007 [192] examine les effets sur le volume hippocampique et sur les performances mnésiques, du Lithium pris pendant 2 à 4 ans par 12 patients bipolaires n'ayant jamais reçu de traitement médicamenteux avant l'initiation du Lithium. Il est retrouvé que le volume hippocampique, évalué avec une IRM cérébrale 1,5 Tesla au bout de 2 ans puis au bout de 4 ans de suivi, augmente d'une manière bilatérale et significative avec le temps (de 4-5 %). Les capacités de mémoire déclarative verbale, évaluées avec le CVLT, s'améliorent également d'une manière significative au cours des 4 ans. D'après cette étude, le Lithium présenterait bien un effet neuroprotecteur, avec une augmentation de la taille de l'hippocampe à l'imagerie, et cliniquement une diminution des troubles de la mémoire déclarative verbale.

Concernant les thymorégulateurs de la classe des anti-épileptiques, seuls certains, tels la Lamotrigine et l'Acide valproïque, auraient, selon Zhang et coll. 2010 [198], des effets à la fois favorisant la neurogenèse et neuroprotecteurs (via l'inhibition de la « glycogen synthase kinase-3 » (GSK-3), la diminution de l'excitotoxicité induite par le glutamate, la réduction de l'apoptose). Dans l'étude de Kondziella et coll. 2011 [100], les auteurs recherchent chez le rat une neurogenèse au niveau de l'hippocampe, suite à l'administration quotidienne pendant 7 jours de Lamotrigine, ou de Valproate, ou de solution saline. Le 28<sup>ème</sup> jour, les animaux étaient

sacrifiés et les auteurs ont réalisé une étude post-mortem au niveau de la couche granuleuse du gyrus denté, retrouvant une prolifération cellulaire supérieure chez les rats ayant reçu de la Lamotrigine par rapport à ceux ayant reçu du Valproate ou de la solution saline. Ces résultats sont en faveur d'un effet de neurogénèse induite par la Lamotrigine, possiblement en lien avec l'effet thymorégulateur et antidépresseur de ce traitement.

Concernant les antipsychotiques, plusieurs études ont montré leur effet neuroprotecteur, et sur la neurogénèse, notamment pour les antipsychotiques atypiques.

Un travail de Lee et coll. 2009 [107] s'intéresse à mesurer dans le sang le BDNF chez 36 patients schizophrènes au début et après 6 semaines de traitement par Risperidone, et comparant ces taux à ceux de 36 sujets sains contrôles. Initialement, les taux sanguins de BDNF ne différaient pas de manière significative entre les patients et les sujets contrôles, mais différaient au sein des patients en étant significativement plus bas chez les patients qui étaient par la suite non répondeurs au traitement ( $p=0,038$ ). Après traitement, les patients répondeurs avaient des taux de BDNF sanguins significativement plus élevés que les patients non répondeurs ( $p=0,023$ ). Ces données suggèrent donc que la Risperidone serait associée à une élévation des taux sanguins de BDNF, et aurait ainsi un effet sur la neurogénèse. Ce dernier serait lié à l'effet thérapeutique de la Risperidone.

Une étude de Luo et coll. 2005 [111] montre également un effet neuroprotecteur de la Quétiapine dans un modèle animal (rats) soumis à un stress. La Quétiapine permettrait d'atténuer la diminution du BDNF présent dans l'hippocampe de rats soumis à un stress chronique. Dans cette étude, les auteurs utilisent des techniques d'immunohistochimie pour détecter au niveau de l'hippocampe les nouvelles cellules et les neurones immatures (anticorps dirigés contre la « phosphorylated cAMP response element-binding protein » (pCREB) marqués). Ils mettent en évidence une neurogénèse initialement peu importante chez les rats soumis à un stress, qui augmente ensuite pendant 7 à 21 jours après l'administration de Quétiapine, inversant les effets induits par le stress au niveau de l'hippocampe. Ces résultats suggèrent que la Quétiapine puisse avoir chez l'homme également des effets thérapeutiques sur les troubles cognitifs et notamment mnésiques associés à la dépression.

Une autre étude de Jones et coll. 2009 [88] évalue avec une IRM 1,5 Tesla, la taille de l'hippocampe de 125 patients bipolaires, âgés en moyenne de  $43,8 \pm 14,3$  ans, en fonction de leur traitement, et en comparaison à celui de 87 sujets contrôles d'âge similaire. La symptomatologie dépressive des patients bipolaires, évaluée par le « Center for Epidemiological Studies-Depression score », était plus élevée chez les patients bipolaires que

chez les sujets contrôles, sans préciser si les patients présentaient un épisode dépressif caractérisé. Les patients bipolaires avaient, en comparaison aux sujets contrôles, une plus grande taille de l'hippocampe, avec une augmentation spécifique de la substance blanche, mais non de la substance grise. Après analyses selon les traitements pris par les patients, et après correction de Bonferroni, seuls les patients traités par antipsychotiques présentaient cette caractéristique de manière significative. Ce résultat restait significatif également après que les patients prenant des antipsychotiques classiques étaient extraits du groupe de patient prenant des neuroleptiques. Dans cette étude, les antipsychotiques, en agissant uniquement sur le volume de substance blanche de l'hippocampe, n'auraient pas un effet de neurogénèse, mais un effet sur les connections des neurones de l'hippocampe.

### **2.3. Efficacité sur les fonctions mnésiques et l'hippocampe des antidépresseurs**

Les effets bénéfiques des psychotropes sur le volume de l'hippocampe sont manifestes pour les traitements non antidépresseurs, mais le sont également pour les différents traitements antidépresseurs. Ils semblent aussi montrer une efficacité sur les troubles de mémoire verbale.

Un travail de Sheline et coll. 2003 [164] porte sur 38 femmes souffrant d'un trouble dépressif récurrent en période de rémission (ayant traversé en moyenne 5,4 EDM, pour un temps moyen passé en dépression de 111,75 mois), et 38 sujets sains appariés. Il montre que le volume de l'hippocampe gauche, de l'hippocampe droit, et de l'hippocampe total, est significativement inférieur (de respectivement 10 %, 9 %, et 10 %) chez les sujets ayant un trouble dépressif en comparaison aux sujets sains (sachant que les deux groupes sont comparables pour l'âge, l'éducation, le poids, et le volume cérébral total). Dans le groupe de patients, une étude complémentaire est faite afin d'étudier l'effet des traitements antidépresseurs sur le volume de l'hippocampe. Il est alors montré que le temps passé en dépression non traitée est significativement et inversement corrélé à la réduction de volume de l'hippocampe droit comme gauche ( $p=0,008$ ), non avec le volume cérébral cortical. La perte de volume de l'hippocampe n'est significativement liée ni au temps passé en dépression traitée par antidépresseurs, ni au temps passé sous antidépresseurs au cours de la vie, ni à l'âge du patient, ni à son éducation ou à l'âge de début des troubles. Cette étude montre que les traitements antidépresseurs pourraient avoir un effet neuroprotecteur en protégeant de la perte de volume de l'hippocampe liée au cumul d'épisodes dépressifs.

Ces résultats sont cohérents avec une étude de Vermetten et coll. 2003 [182], qui retrouve, après 9 à 12 mois de traitement par Paroxétine chez 23 patients présentant un état de stress post-traumatique amélioré par le traitement, une amélioration significative des capacités de mémoire déclarative verbale (évaluée par le test WMS-R) pour la mémoire différée ( $t=-5,755$  ;  $p=0,000$ ), le pourcentage de rétention ( $t=-3,41$  ;  $p=0,003$ ), mais non pour la mémoire immédiate ( $t=-1,842$  ;  $p=0,079$ ). Les résultats retrouvent également une augmentation de 4,6 % en moyenne du volume de l'hippocampe ( $F=8,775$  ;  $p=0,005$ ), restant présente et significative après avoir ajouté dans le modèle d'analyse le volume cérébral total avant et après traitement, avec une augmentation de l'hippocampe gauche de 5,6 % ( $p=0,025$ ), et de l'hippocampe droit de 3,7 % ( $p=0,046$ ). Cela soutient ainsi l'hypothèse que les traitements antidépresseurs seraient associés à une amélioration des capacités de mémoire déclarative verbale, et auraient un rôle protecteur pour le volume de l'hippocampe, dans la dépression et les troubles anxieux.

Une amélioration des performances de mémoire verbale est également retrouvée chez des patients déprimés traités par Fluoxétine, dans une étude de Vythilingam et coll. 2004 [184]. Cette dernière étudie la corrélation entre troubles mnésiques (évalués par le WMS-R), taille de l'hippocampe (évalué à l'IRM), et régulation de l'axe HHS (évalué par des dosages du cortisol urinaire sur 24h, du cortisol plasmatique, et du test de suppression à la Dexaméthasone (DST)), chez 38 sujets présentant un EDM, âgés de 41 +/- 11 ans, en comparaison à 33 sujets contrôles âgés de 34 +/- 10 ans. La taille de l'hippocampe des patients (hippocampe droit, gauche, et total), ne montrait aucune différence significative par rapport aux témoins. Après un traitement efficace par Fluoxétine pendant 7 +/- 3 mois, le volume total de l'hippocampe des patients, ainsi que la cortisolémie et le DST, étaient inchangés. En revanche la cortisolurie était diminuée (alors qu'elle était significativement plus élevée initialement chez les patients par rapport aux sujets témoins) et les tests de mémoire déclarative verbale, immédiate comme différée, améliorés significativement. Dans cette étude, les patients présentant une dépression unipolaire présentait par rapport aux sujets témoins, des troubles spécifiques de la mémoire déclarative verbale, associés à un volume hippocampique normal. Un traitement par ISRS (Fluoxétine) a permis une amélioration significative de la symptomatologie dépressive et des troubles mnésiques associés, sans modification de l'hippocampe, laissant penser que les antidépresseurs pourraient améliorer la fonction hippocampique en l'absence de modification structurales détectables. L'étude de Nasrallah et coll. 2010 [130] retrouve un effet de neurogénèse dans le gyrus denté, chez des rats ayant reçu de la Fluoxétine pendant 28 jours.

Un travail de Herrera-Guzmán et coll. 2010 [85] a spécifiquement recherché et évalué les effets sur la mémoire de travail, l'attention, et les fonctions exécutives, d'un traitement Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) versus Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa). 73 patients présentant un EDM, parmi eux 36 étaient traités par Escitalopram (ISRS) et 37 par Duloxétine (IRSNa), et 37 sujets sains contrôles ont été inclus, et ont réalisé une batterie de tests neuropsychologiques (CANTAB) au début du traitement, puis à 24 semaines de traitement. L'administration pendant 24 semaines des deux traitements améliorait significativement les performances de mémoire, d'attention, et des fonctions exécutives dans les deux groupes de patients (sans différence significative de performance entre les groupes de patients) par rapport au début du traitement, sans toutefois atteindre les résultats du groupe contrôle qui restaient plus élevés que ceux des patients, au début comme à la fin de l'étude. Dans cette étude, ISRS et IRSNa montraient des efficacités équivalentes dans l'amélioration des diverses fonctions cognitives chez des patients déprimés. La poursuite de cette étude, a été faite par Herrera-Guzmán et coll. 2010 (paru en juin 2010), en reprenant les mêmes patients et en évaluant leur mémoire par le test des mots de Rey (RAVLT), en période de rémission (HDRS < 6) encore sous traitement, puis toujours en période de rémission mais après 24 semaines d'arrêt de traitement. Il ne restait à la fin que 21 patients ayant pris de l'Escitalopram, et 20 patients ayant pris de la Duloxétine, les autres sujets ayant été exclus en raison d'un épisode dépressif persistant ou d'une rechute dépressive. Les résultats au rappel différé du RAVLT à la fin de l'étude étaient significativement améliorés chez les patients en rémission ( $p < 0,001$ ), avec de meilleurs résultats pour les patients qui avaient été traités par Duloxétine. Ces deux études sont en faveur d'un effet positif des ISRS et IRSNa sur les fonctions cognitives, avec une meilleure efficacité des IRSNa sur les troubles de la mémoire déclarative verbale.

Par ailleurs, l'expérience clinique montre que, selon le type de dépression présentée par le patient, notamment mélancolique ou non, atypique ou non, la réponse au traitement antidépresseur sera plus ou moins efficace, selon le type d'antidépresseur utilisé. Certaines études s'attachent à mettre en lien la réponse au traitement antidépresseur et les mécanismes physiopathologiques observés au cours d'un EDM, selon son sous-type diagnostique. En effet, dans l'étude de Gold et Chrousos de 2002 [68], les auteurs individualisent la dépression mélancolique et la dépression atypique. Les patients mélancoliques présentent une anxiété importante, une appréhension de l'avenir, une aréactivité de l'humeur et vis-à-vis des

sollicitations de leur environnement, une insomnie, une perte d'appétit et de la libido, une variation nyctémérale de l'humeur dépressive qui s'aggrave le matin, des troubles psychomoteurs. A cela est associée une hyperactivation de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS), engendrant une augmentation de la sécrétion de l' « Hypothalamic Corticotropin Releasing Hormone » (CRH), qui à son tour joue un rôle important dans ces symptômes comportementaux cités. Les patients souffrant de dépression atypique manifestent des symptômes semblant à l'opposé de la mélancolie, avec une léthargie ou asthénie importante, une hyperphagie, une hypersomnie, une réactivité à leur environnement, et une variation de l'humeur dépressive qui s'améliore le matin ; et présentent une sous-régulation de l'axe HHS et des taux de CRH abaissés. Les effets de la libération hypothalamique de CRH seraient médiés par la présence de récepteurs CRH-R1 et R2 au niveau des aires limbiques comme l'hippocampe et les amygdales, ainsi que par les neurones afférents du locus coeruleus (neurones noradrénergiques) et du noyau raphé dorsal (neurones sérotoninergiques). Ces découvertes invitent à considérer un EDM selon son sous-type diagnostique, du fait des différentes réponses au stress, dysfonctionnelles, qui leur sont associées. Dans la revue de la littérature d'Antonijevic (2006) [2], l'auteur reprend le modèle proposé par Gold et Chrousos, en intégrant des données supplémentaires concernant les modifications endocriniennes et immunitaires retrouvées dans la dépression. Il évoque le rôle des voies afférentes noradrénergiques du locus coeruleus sur l'activité de l'axe HHS ainsi que celui des voies sérotoninergiques du noyau raphé dorsal sur la modification des noyaux hypothalamiques et limbiques, faisant ensuite le lien avec les différentes formes de dépression. Il met en évidence que la dépression mélancolique serait associée à une activation noradrénergique et sérotoninergique de l'axe HHS, ainsi qu'à une altération/réduction de la fonction des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>1A</sub>, et à une réaction immunitaire inflammatoire aigüe. Cela entraîne l'inhibition du rétrocontrôle négatif par les corticostéroïdes, et contribue alors à la stimulation de l'axe HHS. Il en résulte alors un hypercortisolisme qui altère ensuite les fonctions des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, amenant à un cercle vicieux, qui ne peut être résolu par la plupart des antidépresseurs ISRS du fait de la dysfonction des récepteurs sérotoninergiques. D'un autre côté, les patients présentant une dépression atypique comme décrite précédemment, avec donc une activité de l'axe HHS abaissée, médiée par l'augmentation du rétrocontrôle négatif par le cortisol et par un fonctionnement noradrénergique abaissé. Ils semblent également avoir une stimulation noradrénergique et sérotoninergique réduite, possiblement due à la diminution de la synthèse de sérotonine. Contrairement aux patients mélancoliques, la fonction des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> n'est pas affectée. Une sécrétion modérée mais prolongée de cytokines inflammatoires chez ces patients



(favorisée par une activité réduite de l'axe HHS empêchant une réponse immunitaire normale) pourrait diminuer les taux de sérotonine et la disponibilité du tryptophane, en augmentant le métabolisme de la sérotonine. Dans cette situation, les ISRS et IMAO pourraient alors être les traitements antidépresseurs de choix.

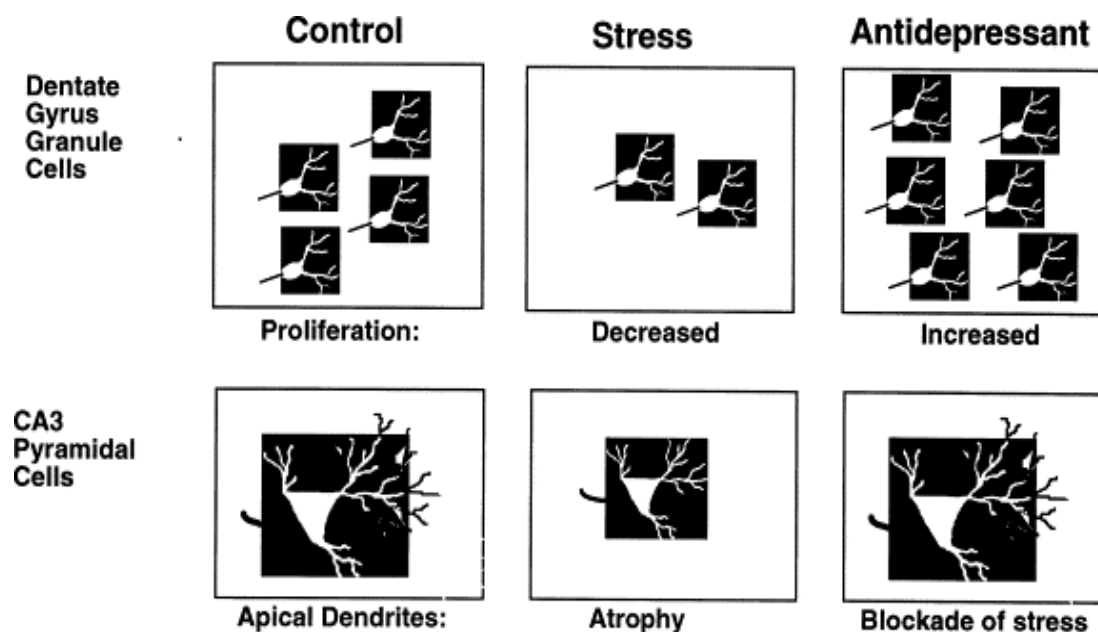
Ces différentes études montrent donc que les traitements antidépresseurs manifestent une efficacité clinique sur les symptômes de dépression mais également sur les troubles de mémoire déclarative verbale. La caractérisation du sous-groupe de dépression se basant sur des données cliniques et neurobiologiques semble avoir une certaine importance dans la réponse au traitement et paraît indispensable pour l'administration d'un traitement spécifique et efficace. Par ailleurs, les antidépresseurs présentent une action protectrice sur l'hippocampe, que nous allons maintenant détailler.

#### **2.4. Neurogénèse hippocampique et antidépresseurs**

Les traitements antidépresseurs sont associés, d'après la revue de la littérature de Serafini G. 2012 [162], à une neurogénèse, une gliogénèse, une augmentation de l'arborisation dendritique, une synapsogénèse, et à l'augmentation de la survie cellulaire, au niveau à la fois de l'hippocampe et du cortex pré-frontal. L'auteur retrouve que les antidépresseurs induisent des mécanismes de neuroplasticité pouvant inverser les effets pathologiques de la dépression et des troubles liés au stress. Ainsi, l'hypothèse de neuroplasticité pourrait expliquer l'action thérapeutique et prophylactique des antidépresseurs.

Plusieurs études précliniques, rapportées dans les travaux de Duman RS. (Duman et coll. 2000 [45], Duman et coll. 2001 [46], Duman RS. 2002 [47], Duman et Voleti. 2012 [48]), ont montré que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) favoriseraient la neurogénèse et inverseraient les effets neurotoxiques et atrophiant du stress sur l'hippocampe, en bloquant la sous-régulation de la neurogénèse en réponse au stress, en augmentant la prolifération des cellules granulaires de l'hippocampe, et en bloquant l'atrophie des neurones pyramidaux du CA3. La régulation de la prolifération cellulaire est également observée avec différentes classes d'antidépresseurs, incluant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa), indiquant que ce mécanisme d'action peut être commun aux différents antidépresseurs. Cet effet est de plus dépendant de la durée du

traitement. La figure 11 représente les altérations structurales de l'hippocampe lors d'un stress, et de la prise d'antidépresseur (Duman RS. 2002 [47]).



**Figure 11: Modèle des altérations structurales observées au niveau de l'hippocampe.** Le stress peut produire des changements de structure à la fois dans la couche de cellules granulaires et dans la couche de cellules pyramidales du champ ammonien CA3 de l'hippocampe. Le stress diminue la prolifération cellulaire de la couche des cellules granuleuses et provoque une atrophie des dendrites apicaux des neurones pyramidaux du CA3. Inversement, les traitements antidépresseurs augmentent la prolifération cellulaire et peuvent bloquer l'atrophie des neurones du CA3. (Duman RS. 2002 [47])

En effet, plusieurs études animales ou chez des patients (généralement en post-mortem) ont retrouvé des marqueurs de neurogénèse au niveau de l'hippocampe après la prise d'antidépresseurs.

Une étude post-mortem de Boldrini et coll. 2009 [12], a étudié les marqueurs de neurogénèse sur des hippocampes humains de 5 patients ayant présenté avant leur décès une dépression non traitée, de 7 patients ayant été déprimé et traité pour leur dépression, et 7 sujets contrôles. Les résultats montrent, après correction pour l'âge et le genre, que les hippocampes des patients déprimés et traités par antidépresseurs (ISRS ou tricycliques) avaient plus de marqueurs de progéniteurs neuronaux que les patients déprimés non traités ( $p=0,001$ ) et que les sujets contrôles ( $p=0,001$ ), sans différence observée selon le type d'antidépresseur reçu. La division cellulaire, non affectée par l'âge et le genre, est significativement plus importante chez les patients ayant reçu un antidépresseur tricyclique par rapport à ceux ayant reçu un ISRS ou n'ayant pas été traité, et par rapport aux sujets contrôles. Les marqueurs des progéniteurs

neuronaux et de la division cellulaire étaient localisés dans la partie antérieure du gyrus denté. De plus, le volume de ce dernier était plus important chez les patients ayant reçu un traitement que chez ceux n'ayant pas été traités ou les contrôles. Les antidépresseurs, ISRS ou tricycliques, semblent avoir, dans cette étude comprenant un petit nombre de patients, des effets sur la neurogénèse et sur la taille de l'hippocampe.

L'étude post-mortem de Jorgensen et coll. 1985 [90] (reprise dans l'étude de Bolwig et Madsen. 2007 [14]) s'intéresse à 6 patients présentant une dépression sévère mélancolique traitée par antidépresseurs tricycliques, 9 patients contrôles, et 6 patients atteints de la maladie de Parkinson, tous décédés d'affections non neurologiques. Elle retrouve une augmentation significative de la concentration de la protéine « Neural Cell Adhesion Molecule » (NCAM) dans l'hippocampe (non dans le cortex frontal) chez les patients déprimés en comparaison aux deux autres groupes. Aucune corrélation n'est retrouvée entre la concentration des protéines recherchée et l'âge des patients ou entre cette concentration et le délai entre la mort et l'analyse. Ces résultats semblent indiquer que le turn-over synaptique cérébral, notamment dans la région de l'hippocampe, est augmenté au cours de la dépression et après traitement de celle-ci par antidépresseur.

Le travail de Zhang et coll. 2008 [197] s'appuie sur les données d'études post-mortem qui retrouvaient une diminution de la densité de la glie au niveau de différentes aires cérébrales chez des patients souffrant d'un trouble dépressif récurrent, et fait l'hypothèse que des facteurs neurotrophiques sont impliqués dans l'étiologie du trouble dépressif majeur. Les concentrations sériques de « glial cell line-derived neurotrophic factor » (GDNF) sont mesurées chez des patients présentant un EDM, avant traitement (76 patients) et après 8 semaines de traitement antidépresseur (39 patients), ainsi que chez 50 sujets sains contrôles. Les résultats montrent avant traitement des taux sériques de GDNF significativement inférieurs chez les patients déprimés par rapport aux sujets témoins ( $p < 0,001$ ). Après rémission, après 8 semaines de traitement, une augmentation également significative du taux sérique de GDNF est retrouvée chez les patients déprimés par rapport aux sujets contrôles ( $p < 0,001$ ). Cette étude suggère donc qu'un taux sanguin faible de GDNF est impliqué dans la physiopathologie de la dépression, et que les traitements antidépresseurs sont associés à l'augmentation de ce taux chez les patients déprimés.

Une étude post-mortem de Dowlatsahi et coll. 1998 [44], a retrouvé au moment du décès de patients déprimés, des taux de « Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) Response Element Binding protein » (CREB) dans le cortex cérébral diminués, mais augmentés lorsque les patients avaient reçu un traitement antidépresseur. Ces résultats suggèrent (bien que d'autres

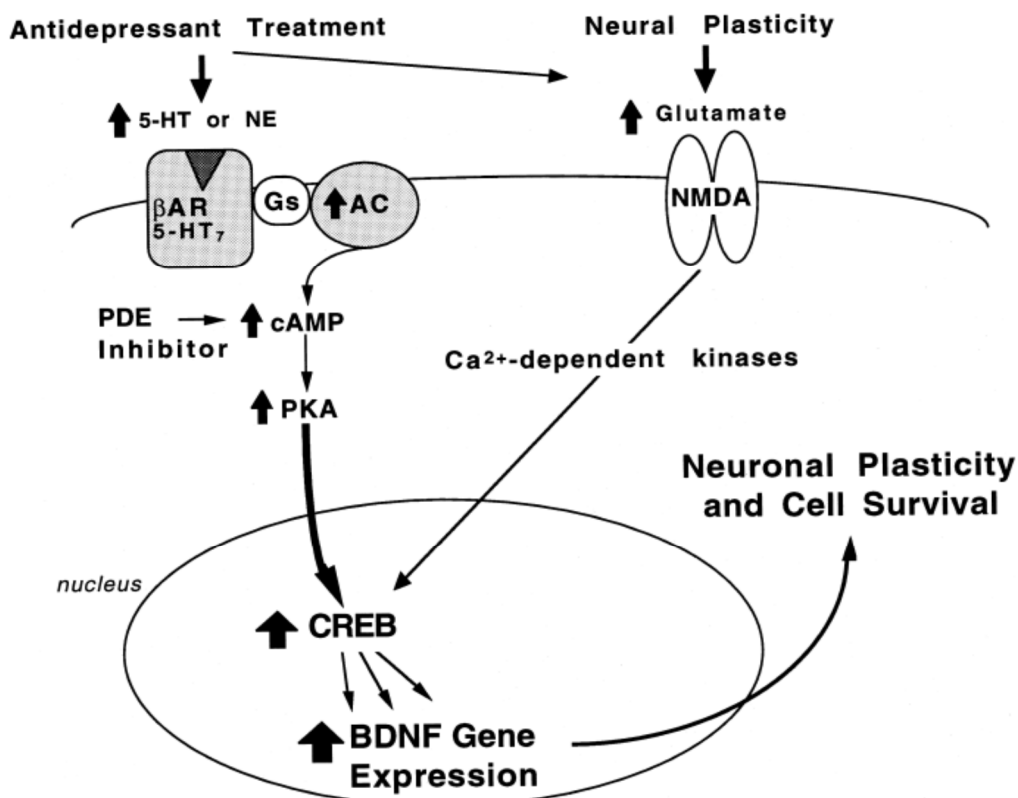
études post-mortem soient nécessaires) qu'une sous-régulation de CREB pourrait contribuer à la physiopathologie de la dépression, et qu'une sur-régulation de ce facteur de transcription pourrait contribuer à une réponse thérapeutique. Dans une étude de Duman et coll. 2000 [45], les auteurs rapportent également que la fonction et l'expression de CREB, serait régulée par les traitements antidépresseurs, influençant ainsi la plasticité et la survie neuronale.

Une étude animale de Peng et coll. 2008 [144] s'intéresse aux effets chez le rat d'un antidépresseur tricyclique : l'Imipramine, en étudiant in vitro des cellules du système nerveux central extraites de l'hippocampe de rat, après adjonction d'Imipramine. Les résultats montrent une augmentation de la survie de ces cellules, une majoration de l'expression du BDNF et de la protéine Bcl-2 (agissant comme un facteur protecteur de l'apoptose), et également une différenciation des cellules étudiées en cellules sécrétant de la Sérotonine. Selon cette étude, l'Imipramine aurait donc sur les cellules hippocampiques un effet neuroprotecteur, anti-inflammatoire, et favorisant la neurogénèse et la différenciation cellulaire en neurone sécrétant de la Sérotonine. Les travaux de Duman et coll. 2000 [45] montrent également que, contrairement à l'effet du stress, l'administration d'antidépresseur au long cours augmente l'expression du BDNF dans l'hippocampe ainsi que dans le cortex frontal. Cette induction est observée avec différentes classes d'antidépresseurs, mais non avec des psychotropes autres que les antidépresseurs, mettant en évidence un effet pharmacologique spécifique aux antidépresseurs. De plus, les traitements antidépresseurs bloquent la sous-régulation du BDNF en réponse au stress.

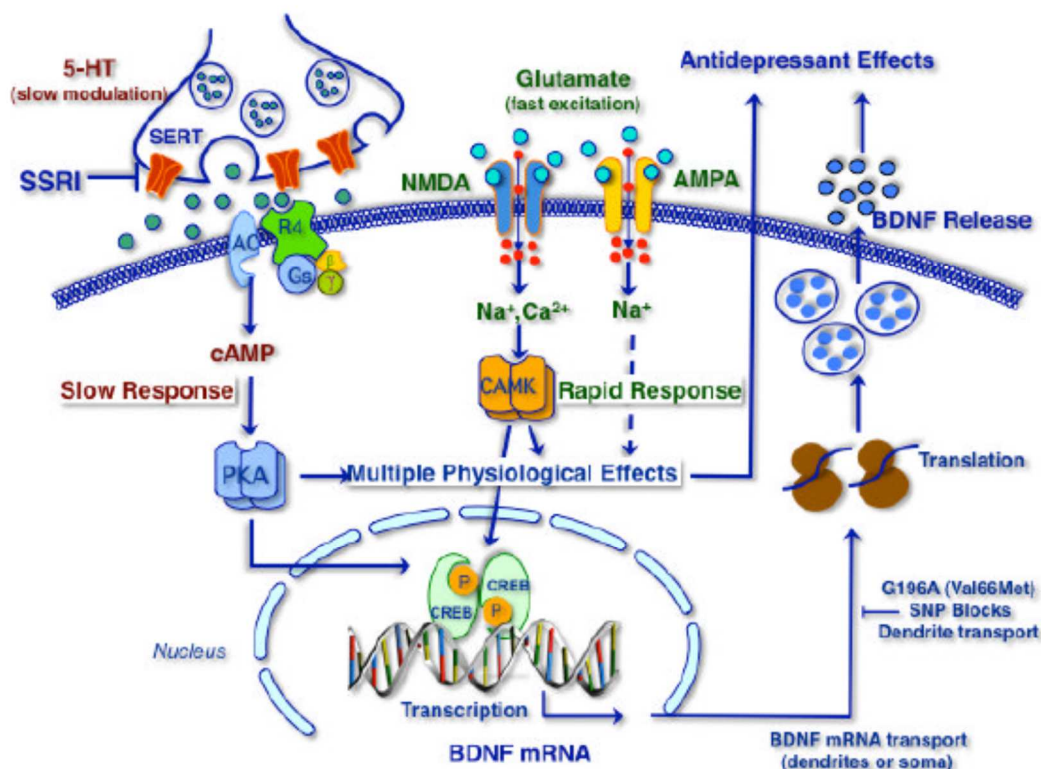
La possibilité que la sur-régulation du BDNF contribue à l'action thérapeutique des antidépresseurs est supportée par des études comportementales, comme celles de Siuciak et coll. 1997 [168] ou de Shirayama et coll. 2002 [167], qui montrent que l'infusion de BDNF dans le gyrus denté de l'hippocampe de rats produit un puissant et durable effet antidépresseur-like, dans deux modèles animal de dépression (tests en condition d'impuissance ou incapacité totale de l'animal : suite à un choc inévitable ou alors nage forcée). Dans les deux tests, l'infusion de BDNF diminue l'immobilité de l'animal de 70 %. Le travail de Larsen et coll. 2010 [106] utilise un modèle animal de dépression comparable, basé sur l'administration chronique d'un stress imprévisible, afin d'étudier les effets comportementaux, physiologiques et moléculaires de ce stress sur l'animal (rats) et les effets de l'administration d'un traitement antidépresseur (Venlafaxine ou Imipramine). L'anhédonie était évaluée par la mesure de la consommation d'une solution sensée être appétissante pour l'animal. L'exposition à un stress chronique diminuait la consommation de cette solution. L'administration au long cours d'un

antidépresseur l'augmentait à nouveau, et diminuait les comportements apparentés à la dépression lors du test de nage forcée. Les taux d'ARN messager (ARNm) de BDNF au niveau de l'hippocampe étaient évalués par des techniques d'hybridation in situ. L'exposition chronique à un stress imprévisible pour l'animal était corrélée, non pas à une diminution, mais à une augmentation de l'ARNm de BDNF dans le gyrus denté de l'hippocampe dorsal et la région du champ ammonien 3 de l'hippocampe ventral, indiquant qu'il n'y a pas un lien simple entre les comportements apparentés à la dépression et les niveaux cérébraux de BDNF chez les rats. Cependant, une augmentation significative des niveaux d'ARNm de BDNF dans le gyrus denté de l'hippocampe dorsal est corrélée à l'administration d'un traitement antidépresseur au long cours, laissant penser à un rôle du BDNF dans les mécanismes sous-tendant l'activité antidépressive.

La figure 12 représente l'influence du traitement antidépresseur sur la cascade CREB et l'expression du BDNF (Duman et coll. 2000 [45]), et la figure 13 les différentes voies de régulation des antidépresseurs (Duman et Voleti. 2012 [48]).



**Figure 12: Influence du traitement antidépresseur sur le « cyclic adenosine monophosphate (cAMP)–cAMP Response Element – Binding protein » (CREB) cascade et l’expression du « Brain-Derived Neurotrophic Factor » (BDNF).** Les antidépresseurs augmentent les niveaux synaptiques de Noradrénaline ou Norepinephrine (NE) ainsi que de Sérotonine (5-HT), en bloquant la recapture ou la dégradation de ces monoamines. Il en résulte l’activation de signaux intracellulaires de cascades de transductions, dont la cAMP–CREB cascade. Les traitements antidépresseurs au long cours augmentent la « stimulatory Guanosine Triphosphate (GTP) – binding protein » (Gs), couplée à l’ « Adénylyl Cyclase » (AC), ainsi que les niveaux de « cAMP-dependent protein kinase » (PKA), et de CREB. CREB peut également être phosphorylé par les « Ca<sup>2+</sup> - dependent protein kinases », qui peuvent activer la voie « phophatidylinositol » (non représentée) ou celle des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) du glutamate. Les récepteurs du glutamate et les « Ca<sup>2+</sup> - dependent protein kinases » sont également impliqués dans la plasticité neuronale. Un gène cible des traitements antidépresseurs et de la cAMP-CREB cascade est celui du « Brain-Derived Neurotrophic Factor » (BDNF), qui contribue au processus cellulaires sous-tendant la plasticité neuronale le remodelage synaptique, la neurogénèse, et la survie cellulaire. BAR: b-Adrenergic Receptor ; PDE: Phosphodiesterase. (Duman et. coll. 2000 [45])



**Figure 13: Voies de signalisation régulées par les traitements antidépresseurs.** Les antidépresseurs typiques, comme les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (SSRI), bloquent la recapture de la sérotonine (5-HT) par son transporteur (SERT). Cela conduit à la régulation de la protéine G postsynaptique couplée aux récepteurs, entraînant une variété de systèmes de second messenger, incluant les voies cAMP-PKA-CREB (« cyclic adenosine monophosphate » (cAMP) ; « cAMP-dependent protein kinase » (PKA) ; « cAMP Response Element – Binding protein » (CREB)). Ces effets nécessitent un traitement SSRI au long court, du fait de la nécessité d'une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT, et parce que la sérotonine est un neuromodulateur produisant une réponse neuronale lente. Inversement, le glutamate entraîne une excitation neuronale rapide par la stimulation de récepteurs ionotropiques, incluant les récepteurs  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) et N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), ayant comme effet la dépolarisation et un signal intracellulaire rapide, comme l'induction de la « Ca<sup>2+</sup>-calmodulin dependent protein kinase » (CAMK). Le glutamate et la sérotonine entraînent la régulation de multiples réponses physiologiques comme la régulation de la plasticité synaptique, et l'expression de gènes cibles. Une cible du traitement antidépresseur et notamment de la signalisation CREB est « Brain-Derived Neurotrophic Factor » (BDNF). Un polymorphisme fréquent du BDNF, Val 66Met, bloque le transport du BDNF aux dendrites. L'induction du BDNF et d'autres facteurs neurotrophiques font partie de l'action des traitements antidépresseurs, qui entraînent neuroprotection, neuroplasticité, et neurogénèse. (Duman et Voleti. 2012 [48])

Les altérations structurales causées par le stress semblent donc réversibles, comme cela est observé avec les traitements antidépresseurs. La découverte des voies de transduction du signal et des facteurs de transcription de gènes qui sous-tendent l'action du stress et des antidépresseurs, permettrait de révéler des cibles intéressantes pour le développement de nouveaux traitements.

De plus récents travaux, comme celui de Duman et Voleti en 2012 [48], reprenant de nombreuses études, mettent en évidence que l'action antidépressive rapide des antagonistes du récepteur N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) (comme la kétamine) est associée à l'activation de la transmission de glutamate et à l'induction de la synapsogénèse, procurant ainsi de nouvelles cibles pour des agents thérapeutiques plus efficaces. L'étude de Zarate et coll. 2006 [194] observe la réponse à un traitement par kétamine en injection intraveineuse en comparaison à l'administration d'un placebo, chez 17 sujets présentant un EDM résistant au traitement. Les sujets ayant reçu de la kétamine montrent, par rapport aux sujets recevant le placebo, une amélioration significative des scores de dépression (HDRS) apparaissant dans les deux heures après l'injection et restant significative pendant une semaine. Sur les 17 sujets traités avec de la kétamine, 71 % obtiennent une réponse au traitement et 29 % sont en rémission dans les jours suivant l'administration de kétamine. 35 % des sujets voient cette réponse au traitement se maintenir pendant au moins une semaine. Ces résultats sont confortés par ceux du travail de Murrough et coll. 2013 [129] qui étudie la réponse antidépressive chez 24 patients présentant un EDM résistant au traitement, pendant puis au décours de 6 injections de kétamine (0.5 mg/kg), au rythme de 3 injections par semaine pendant 12 jours. Le taux de réponse à la kétamine est de 70,8 %, avec une nette diminution du score de sévérité de la dépression (MADRS), notamment dans les deux heures suivant la première injection de kétamine ( $p < 0,001$ ), et d'une manière soutenue sur toute la période d'administration de kétamine et dans les jours qui suivent. Le délai moyen de rechute après la dernière injection de kétamine est de 18 jours. La kétamine serait également un traitement efficace et rapide de la dépression bipolaire (DiazGranados et coll. 2010 [41]), mais aussi des idées suicidaires, à la fois chez des patients déprimés résistants au traitement, ou en état de « crise suicidaire » aux urgences (DiazGranados et coll. 2010 [41] ; Price et coll. 2009 [149]).

L'administration intraveineuse d'antagoniste du N-methyl-D-aspartate semble donc avoir des effets antidépresseurs rapides, importants, et soutenus. Cependant, d'autres études semblent nécessaires afin de mettre en place des stratégies pour maintenir cette réponse antidépressive au long court.



Dans la revue de la littérature de Goeldner et coll. 2013 [67], les auteurs reprennent les études montrant de manière objective et mesurable les troubles cognitifs (troubles de l'attention, des mémoires épisodique et de travail, des fonctions exécutives, de la flexibilité mentale) présents chez les patients présentant un trouble dépressif récurrent, et font l'hypothèse que chez certains de ces patients, les déficits cognitifs sont indépendants et dissociables de la symptomatologie dépressive et pourraient nécessiter des interventions thérapeutiques spécifiques. Selon eux, l'hypothèse glutamatergique permet une base prometteuse pour de nouveaux traitements pertinents pour ce genre d'intervention, notamment des traitements modulateurs allostériques négatifs du « metabotropic glutamate receptor type 2/3 » (mGlu2/3 NAM) qui permettraient à la fois une amélioration des troubles cognitifs (en agissant entre autre sur l'activité hippocampique) et des symptômes dépressifs. Un tel composant, appelé RO4432717, a été testé, lors d'études précliniques sur des modèles animaux (rats) soumis à un stress chronique, sur des épreuves de mémoire à court terme, de reconnaissance, de flexibilité mentale, d'impulsivité, et de compulsivité, montrant une certaine amélioration de ces différents paramètres cognitifs, et donc un profil potentiellement intéressant de cette molécule pour améliorer les troubles cognitifs associés à la dépression.

Les traitements antidépresseurs, ainsi que la sismothérapie, sont associés à une neurogénèse, une gliogénèse, une synapsogénèse, une augmentation de l'arborisation dendritique et de la neuroplasticité au niveau notamment de l'hippocampe, comme en témoignent les nombreuses études retrouvant l'augmentation des marqueurs de neurogénèse au niveau de l'hippocampe de sujets traités par antidépresseurs. La découverte des mécanismes moléculaires sous-tendant l'effet du stress sur la dépression et l'hippocampe permet de révéler de nouvelles cibles pour le développement de nouveaux traitements, pouvant par exemple moduler l'action des récepteurs au glutamate.

### **3. THERAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE**

Une méta-analyse de Lynch et coll. 2010 [113] ne retrouve pas d'effet significatif de la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) sur le taux de récurrence d'un épisode thymique. Cependant, les sujets ayant un trouble de l'humeur présentant des troubles cognitifs, et notamment des troubles mnésiques et une dysrégulation émotionnelle, la TCC pourrait montrer une efficacité dans ces domaines spécifiques.

Une étude de Docteur et coll. 2013 [42] s'intéresse aux effets sur la mémoire déclarative de la TCC, dans une population de patients bipolaires. Puisqu'un des objectifs de la prise en charge en TCC des patients bipolaires est la régulation des affects, par l'apprentissage de techniques cognitives visant à apprendre à gérer les images et pensées intrusives, positives ou négatives, les auteurs ont émis l'hypothèse que la TCC permettrait de diminuer la tendance à se rappeler les souvenirs ou mots qualifiés de négatifs, et d'augmenter les performances mnésiques avec notamment le rappel d'un plus grand nombre de mots dits positifs. Pour cela, les auteurs ont inclus 68 patients bipolaires de type I en état de rémission, et ont évalué leurs symptômes de dépression (avec l'échelle « Hamilton Depression Rating Scale » (HDRS)), de manie (avec l'échelle « Mania Rating Scale » (MRS)), d'anxiété (avec l'échelle « Hamilton Anxiety Rating Scale » (HARS)), ainsi que leurs performances de mémoire déclarative totale et en fonction de la valence émotionnelle des mots rappelés par le patient (avec un test de rappel libre sur une liste de 30 mots : 10 à valence émotionnelle positive, 10 à valence émotionnelle négative, et 10 neutres). 6 mois plus tard, après un taux d'attrition de 16.2 %, les auteurs ont réévalué 42 patients ayant participé pendant les 6 mois à une prise en charge en TCC, et 20 patients considérés comme témoins car n'ayant pas participé à la TCC du fait de leur présence sur liste d'attente. Les deux groupes étaient initialement comparables en fonction de l'âge, du sexe, de l'âge de début des troubles, du nombre d'épisodes dépressifs majeurs et maniaques passés, des antécédents de tentative de suicide, de l'état thymique et d'anxiété, ainsi que pour les performances mnésiques. L'impact de la TCC était jugé sur l'amélioration obtenue au « Dysfunctional Attitudes Scale ». Avant TCC, et après contrôle sur l'âge, les résultats montrent que le nombre d'EDM passés est corrélé de manière significative avec le fait de rappeler davantage de mots à valence émotionnelle négative ( $r=0,354$  ;  $p=0,003$ ) et avec une tendance à rappeler moins de mots à valence émotionnelle positive ou neutre ( $r=-0,232$  ;  $p=0,058$ ). Après TCC, les résultats montrent une augmentation significative du nombre de mots rappelés à valence émotionnelle positive (+0,98 ;  $t=4,11$  ;  $p<0,001$ ), neutre (+0,64 ;  $t=1,92$  ;  $p=0,03$ ), et du nombre total de mots rappelés (+1,12 ;  $t=2,83$  ;  $p=0,004$ ). À l'inverse, le nombre de mots rappelés à valence émotionnelle négative est diminué de manière significative après TCC (-0,48 ;  $t=2,01$  ;  $p=0,02$ ), y compris quand l'amélioration des symptômes thymiques et de certaines attitudes dysfonctionnelles est pris en considération. Aucune de ces différences n'était observée de manière significative pour les patients témoins. De plus, après TCC, le nombre d'EDM passés n'est plus significativement corrélé au nombre de mots rappelés à valence émotionnelle négative ( $r=-0,184$  ;  $p=0,231$ ). Malgré le faible nombre de patients témoins, cette étude suggère que la TCC permet une amélioration des performances de mémoire déclarative,

et la réduction de la tendance mnésique à ne se souvenir que des mots à valence émotionnelle négative, permettant de formuler l'hypothèse que la TCC pourrait avoir un rôle dans la réduction de la neurotoxicité.

Aucune étude n'évalue la neurogénèse hippocampique lors d'une TCC. Cependant, l'étude de Ritchey et coll. 2011 [154] retrouve une certaine activité hippocampique évoluant suite à un traitement par TCC chez des patients présentant un trouble dépressif récurrent. Ce travail utilise l'IRM fonctionnelle afin d'étudier, chez 22 patients présentant un EDM non traité et 14 sujets contrôles, les effets sur le fonctionnement cérébral de la présentation d'images associées à des émotions positives, négatives, ou émotionnellement neutres. Après le recueil de ces premières images cérébrales, les patients étaient traités par TCC, puis ils bénéficiaient à nouveau d'une IRM fonctionnelle dans les mêmes conditions. Les auteurs s'intéressaient à l'évolution avec la TCC du fonctionnement des régions cérébrales qui présentaient initialement des différences entre le groupe de patients et le groupe témoin. En effet, avant la prise en charge en TCC, et de manière significative par rapport aux sujets contrôles, les patients présentaient : une activité réduite au niveau du cortex pré-frontal ventro-médian ; une diminution de la différence d'activité au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale, et du noyau caudé, au moment de la présentation d'images neutres et celles ayant une valence émotionnelle marquée (positive ou négative) ; et une réponse augmentée aux stimuli de valence émotionnelle négative par rapport aux stimuli de valence émotionnelle positive dans le lobe temporal antérieur gauche et le cortex pré-frontal dorso-latéral droit. De plus, l'amélioration des symptômes de dépression avec la TCC pouvait être prédite par l'augmentation de l'activité dans le cortex pré-frontal ventro-médian, et par les différents effets obtenus dans le lobe temporal antérieur et le cortex pré-frontal dorso-latéral selon la valence émotionnelle du stimulus. Enfin, entre le début et la fin de la prise en charge en TCC, les patients présentaient une augmentation de l'activation du cortex pré-frontal ventro-médian, de l'hippocampe, de l'amygdale et du noyau caudé, ainsi qu'un inversement de l'activité des stimuli de valence émotionnelle positive ou négative au niveau du lobe temporal antérieur. Cette étude montre que la TCC pourrait améliorer la régulation des émotions dans le trouble dépressif, en modifiant l'activité cérébrale et notamment l'activité hippocampique en fonction de la valence émotionnelle de stimuli perçus. Elle reste cependant préliminaire, du fait du faible nombre de patients inclus.

Ces données suggèrent donc que la TCC pourrait avoir un rôle dans la réduction de la neurotoxicité associée à la dépression, en améliorant les performances de mémoire déclarative

tout en réduisant l'influence négative sur la mémoire de la valence émotionnelle reliée aux mots ou aux souvenirs (faisant que les patients déprimés ont tendance à ne se souvenir que des mots/souvenirs à valence émotionnelle négative), ainsi qu'en modifiant l'activité hippocampique en fonction de la valence émotionnelle des stimuli perçus.

## **4. REMEDIATION COGNITIVE**

Une très grande proportion de patients souffrant un trouble dépressif récurrent ou d'un trouble bipolaire ayant des troubles cognitifs et notamment de mémoire déclarative verbale, y compris en période de rémission, la remédiation cognitive pourrait donc être d'une aide non négligeable dans l'amélioration des fonctions cognitives, et donc dans le fonctionnement et la vie quotidienne des patients.

Une étude de Demant et coll. 2013 [38] a évalué en aveugle 40 patients âgés de 18 à 50 ans, ayant un trouble bipolaire en état de rémission totale ou partielle, présentant des troubles cognitifs modérés à sévères. Les patients étaient randomisés soit dans le groupe bénéficiant de remédiation cognitive une fois par semaine en plus d'un traitement médicamenteux, soit dans le groupe ne prenant que le traitement médicamenteux seul. Tous les patients ont été évalués, au début de l'étude, après le traitement à 12 semaines, puis à la fin du suivi à 26 semaines, par différents tests neurocognitifs dont le RAVLT pour la mémoire verbale, par des tests de fonctionnement psychosocial, et par une IRM cérébrale. A la fin du traitement, les résultats montraient une amélioration significative par rapport au début de l'étude des performances de mémoire verbale. Les capacités d'attention, des fonctions exécutives, et du fonctionnement social étaient également améliorées, dans une moindre mesure.

De tels résultats sont également retrouvés dans l'étude de Bowie et coll. 2013 [16], qui étudie chez des patients ayant une dépression résistante au traitement médicamenteux l'éventuelle efficacité de la remédiation cognitive dans la diminution des troubles cognitifs associés à la dépression. La remédiation cognitive consistait en 10 sessions de groupe au rythme d'une séance hebdomadaire, associés à différents exercices quotidiens que le patient pouvait faire chez lui. Les participants étaient évalués sur les plans de l'humeur, des cognitions, de la motivation, et du fonctionnement général. Les résultats ont montré une amélioration significative avec la remédiation cognitive de la mémoire verbale, ainsi que de l'attention et de la vitesse de traitement. L'importance de cette amélioration était corrélée avec le temps passé à

pratiquer les différents exercices. Les changements dans le fonctionnement global de l'individu n'étaient pas significatifs, cependant l'amélioration des cognitions permettait d'envisager une prochaine amélioration du fonctionnement psycho-social. Chez des patients ayant des troubles cognitifs sévères et chroniques associés à un trouble de l'humeur, les déficits cognitifs comme la mémoire verbale peuvent donc évoluer avec un traitement comportemental et une remédiation adaptée.

Un travail sur l'amélioration des fonctions cognitives est également fait, bien que de manière moins ciblée, lors d'une thérapie de remédiation fonctionnelle. Celle-ci a pour but de permettre d'améliorer la qualité de vie et le fonctionnement quotidien des patients à divers niveaux comme l'autonomie, les occupations, les relations sociales, en ciblant ces différents domaines ainsi que les fonctions cognitives altérées, chez des patients présentant diverses pathologies psychiatriques ou neurologiques. Diverses fonctions cognitives sont visées dans ce programme thérapeutique, notamment l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives. Un des objectifs de l'étude de Torrent et coll. 2013 [179] est d'évaluer si cet outil peut être une aide à la récupération des troubles cognitifs. Ce travail a inclus 239 patients ayant un trouble bipolaire en état d'euthymie (HDRS score < 8, YMRS < 6) depuis au moins 3 mois. Tous les patients étaient traités sur le plan médicamenteux tout au long de l'étude. Les patients ont été divisés en 3 groupes de comparaison : 77 patients ont bénéficié de remédiation fonctionnelle pendant 21 semaines, 82 patients ont bénéficié de psychoéducation sur cette même période, et les 80 patients restants n'avaient que le traitement seul. Au début de l'étude puis après les 21 semaines, les patients étaient évalués sur les plans fonctionnel (autonomie, capacité à s'occuper et travailler, fonctions cognitives, relations interpersonnelles, loisirs), clinique (symptômes thymiques et histoire de la maladie), et cognitif (QI, vitesse de traitement, fonctions exécutives, mémoires visuelle et verbale, mémoire de travail, attention). La mémoire déclarative verbale était évaluée par le CVLT. Les résultats montrent, à la fin des 21 semaines, que les patients ayant bénéficié de la remédiation fonctionnelle avaient des performances sur le plan fonctionnel significativement meilleures que les patients ayant pris le traitement seul ( $p=0,001$ ), mais non significativement meilleures que les patients ayant bénéficié de psychoéducation. Concernant les performances cognitives, et notamment la mémoire déclarative verbale qui nous intéresse, aucun effet de groupe n'est retrouvé, alors qu'un effet du temps est mis en évidence d'une manière significative pour la mémoire verbale au CVLT ( $F=14,23$  ;  $df=1$  ;  $p<0,001$ ). Cette amélioration significative de la mémoire verbale ne peut donc être corrélée à la remédiation

fonctionnelle, dont le but premier est en effet l'amélioration fonctionnelle et non cognitive des patients. D'autres études semblent donc nécessaires pour étayer ces résultats préliminaires.

Ces différentes études nous montrent que la remédiation cognitive peut être une aide à l'amélioration voire la récupération de la mémoire déclarative verbale et d'autres troubles cognitifs associés au trouble de l'humeur, en période de dépression ou de rémission d'un épisode aigu. Elle permet ainsi une amélioration du fonctionnement social et de la qualité de vie des patients.

## **5. EXERCICE PHYSIQUE**

Dans la revue de la littérature de Stern et Alberini. 2013 [173], les auteurs, en reprenant les mécanismes physiopathologiques des troubles mnésiques, recherchent les différents moyens susceptibles d'améliorer la mémoire, et s'intéressent notamment à l'activité physique. Ils rapportent les résultats de précédentes études chez le rat ayant montré que l'exercice physique permettait l'amélioration de différentes tâches mnésiques, et notamment la reconnaissance, d'une manière plus prononcée chez les rats âgés. Différents mécanismes ont été imputés, comme une augmentation du BDNF, de la neurogénèse, de la survie cellulaire, et de la plasticité synaptique (Van Praag H. 2009 [181]). L'exercice physique présente de nombreuses qualités en termes de santé physique, augmentation de la durée de vie et prévention du vieillissement, mais aussi en terme de rôle dans la prévention de la neurotoxicité de la dépression. Le type et la quantité de sport requis afin d'obtenir un bénéfice spécifique sur la mémoire ne sont pas définis. Cependant il semblerait qu'une pratique excessive d'exercice physique pourrait se montrer délétère pour la mémoire déclarative, en provoquant une situation de stress extrême pour l'organisme (Eich et Metclafe. 2009 [50]).

Une étude de Krogh et coll. 2014 [102] recherche une association entre exercice physique et augmentation de volume hippocampique chez des patients déprimés, en s'appuyant sur le fait qu'une telle association a été retrouvée dans d'autres études chez des patients schizophrène et chez des sujets sains. D'après ces autres études, les effets de l'exercice physique sur l'hippocampe sont potentiellement médiés par différents facteurs de croissance, comme le « Brain-Derived Neurotrophic Factor » (BDNF), le « Vascular Endothelial Growth Factor » (VEGF), et l'« Insulin Like Growth Factor 1 » (IGF-1). Ce travail évalue les effets d'un exercice physique prolongé pendant 3 mois, sur le volume de l'hippocampe évalué à l'IRM cérébrale,

sur les taux sanguins de ces différents facteurs de croissance évalués par des techniques d'immunofluorescence, et sur les performances de mémoire verbales évaluées avec le « Buschke Selective Reminding Test », chez des patients présentant un épisode dépressif majeur (EDM) selon les critères du DSM-IV, en évaluant ces paramètres avant puis après les 3 mois. 79 patients avec un EDM d'intensité légère à modérée (un score de dépression à l'échelle de Hamilton supérieur à 12 pour une moyenne de 19), ont été inclus et séparés en deux groupes de comparaison : 41 patients dans le groupe d'étude d'exercice physique (aérobic), et 39 dans le groupe contrôle (stretching). Les deux groupes sont comparables sur les données cliniques (sévérité de la dépression) et démographiques. Sur les 36 sessions d'exercice physique ou stretching prévues initialement par les auteurs, seules 12,9 séances dans le groupe aérobic et 12,4 séances dans le groupe stretching ont été honorées par les patients, soit une moyenne d'une séance par semaine au lieu de trois pendant 3 mois. Les résultats montrent une augmentation de la recapture maximale d'oxygène dans le groupe aérobic par rapport au groupe contrôle ( $p=0,03$ ). Le volume hippocampique (droit, gauche, et total), ainsi que les taux des 3 facteurs de croissance considérés, ne diffèrent pas entre les groupes après 3 mois. Les analyses post-hoc ne montrent pas d'association entre la majoration de la recapture d'oxygène et le volume total de l'hippocampe ( $p=0,85$ ), mais retrouvent cependant des corrélations positives entre l'augmentation du volume hippocampique droit et la diminution des scores de dépression (échelle Hamilton) ( $Rho=0,30$  ;  $p=0,03$ ), et entre l'augmentation du volume hippocampique gauche et l'augmentation des performances de mémoire verbale des patients ( $Rho=0,27$  ;  $p=0,05$ ). Ces résultats ne diffèrent pas après prise en compte du traitement pris par les patients. Cette étude ne met donc pas en évidence une association significative entre pratique d'un exercice physique et augmentation de volume hippocampique et des taux de facteurs de croissance associés chez des patients présentant une dépression légère à modérée. Cependant, cette étude ne comprenant qu'un petit nombre de patients dont la participation a été limitée, on ne peut conclure formellement à l'absence d'effet.

Malgré l'absence de mise en évidence d'une augmentation de volume de l'hippocampe en imagerie, quelques études sont en faveur d'un effet de neurogénèse et d'amélioration des performances mnésiques d'une activité physique soutenue.

## **6. PREVENTION DE LA NEUROTOXICITE DE LA DEPRESSION**

Si la dépression est neurotoxique, comme le suggère l'ensemble de notre revue, plusieurs éléments sont alors à prendre en considération et paraissent indispensables afin de limiter voire prévenir les séquelles cognitives engendrées par un épisode dépressif majeur, et a fortiori par ses récurrences. Tout d'abord il s'agit de traiter le patient au plus vite, et de favoriser son accès au soin. Il s'agit également de le traiter d'une manière efficace, jusqu'à rémission complète, et pendant une période suffisante permettant la prévention des rechutes et des récurrences dépressives.

Cependant, pour favoriser une compliance du patient et sa bonne observance au traitement, le patient doit prendre conscience que le but d'un tel traitement dans la durée est non seulement d'obtenir une rémission de l'épisode, d'éviter ensuite une éventuelle rechute, mais également d'éviter les séquelles dues en soi à la neurotoxicité de la dépression. De même pour la prévention des récurrences, expliquer au patient qu'il s'agit de continuer son traitement au long cours afin de corriger les effets neurotoxiques des épisodes passés n'a probablement pas le même sens pour le patient que de prendre son traitement uniquement pour réduire le risque hypothétique d'un nouvel épisode dépressif. En effet, le travail sur l'observance semble indispensable, puisqu'un patient sur deux prendrait ce traitement antidépresseur pour une durée de moins d'un mois (Gorwood P. 2010 [71]). Afin de favoriser cette bonne observance, il s'agit également de prendre en compte et essayer de limiter l'apparition d'éventuels effets secondaires.

De plus, en complément du traitement médicamenteux indispensable, associé ou non à une thérapie cognitivo-comportementale ou une remédiation cognitive, il est indispensable de prévenir ou tenter de limiter la présence de facteurs pathologiques favorisant la dépression ou la résistance au traitement, ainsi que de valoriser et maintenir les capacités d'adaptation du patient.





# Partie 6

---

**EVALUATION DE L'IMPACT DES ANTECEDENTS DE DEPRESSION SUR  
LES TROUBLES DE LA MEMOIRE DECLARATIVE CHEZ UNE  
POPULATION DE 30 PATIENTS DEPRIMES AGES DE 20 A 70 ANS**



## 1. INTRODUCTION

Les patients présentant un trouble de l'humeur, bipolaire ou unipolaire, ont très fréquemment des troubles cognitifs associés tels que l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives (Porter et coll. 2007 [146] ; Torres et coll. 2010 [180] ; Smith et coll. 2006 [169] ; Ottowitz et coll. 2002 [137]). Parmi ces troubles, la mémoire déclarative verbale semble particulièrement affectée (Sweeney et coll. 2000 [174]). En effet, plusieurs études ont mis en évidence ce type de trouble mnésique d'une manière significative chez les patients présentant un trouble dépressif récurrent ou un trouble bipolaire, au cours d'un épisode dépressif majeur (EDM) (Elgama et coll. 2010 [52] ; Martinez-Aran et coll. 2002 [120] ; Fossati et coll. 2004 [62]) mais également au décours d'un EDM alors que le sujet est euthymique (Preiss et coll. 2009 [148] ; Nehra et coll. 2006 [131] ; Martinez-Aran et coll. 2002 [120] ; Bearden et coll. 2006 [8]). Il est connu que la mémoire déclarative verbale est très liée à l'hippocampe, notamment pour l'encodage et le stockage d'information (Zola-Morgan et Squire. 1990 [199]; Stern et Alberini. 2013 [173]). La présence quasi constante de troubles de mémoire déclarative associés à la dépression laisse envisager que la dépression agisse sur les cognitions par un mécanisme de neurotoxicité, qui affecterait notamment l'hippocampe. Plusieurs études d'imagerie cérébrale montrent en effet que cette structure est atrophiée dans la dépression unipolaire ou bipolaire, de manière persistante une fois l'EDM résolu (Sheline YI. 2002 [165] ; McKinnon et coll. 2009 [124] ; Konarski et coll. 2009 [99] ; Neumeister et coll. 2005 [133]). Par ailleurs, les patients ayant présenté plusieurs EDM semblent avoir davantage de troubles de la mémoire verbale que les patients n'en ayant fait qu'un seul (Basso et Bornstein. 1999 [5] ; Fossati et coll. 2004 [62] ; Nehra et coll. 2006 [131]). La sévérité longitudinale de la maladie dépressive semble en effet avoir un rôle important dans la sévérité des troubles de mémoire déclarative verbale (Gorwood et coll. 2008 [70] ; Elgama et coll. 2010 [52] ; MacQueen et coll. 2002 [114]) et dans l'atrophie hippocampique (Videbech et coll. 2004 [183] ; Campbell et coll. 2004 [24]). La première hypothèse serait alors que la répétition des EDM ait un impact délétère sur la mémoire, possiblement en lien avec une neurotoxicité qui s'accentuerait au fur et à mesure des récurrences dépressives. Cependant, la sévérité clinique de la dépression semble également avoir un impact important puisqu'au moment d'un EDM, il s'agirait du facteur le plus important agissant sur les performances de mémoire verbale (Gorwood et coll. 2008 [70]). Les caractéristiques mélancoliques d'un EDM semblent aussi avoir une influence négative

particulière sur les performances de mémoire verbale (Withall et coll. 2010 [189]), ainsi que sur la taille de l'hippocampe (Hickie et coll. 2005 [86]). La seconde hypothèse serait donc que les caractéristiques cliniques d'un EDM, en termes de sévérité de la dépression et de présence et sévérité des caractéristiques de mélancolie, aient un rôle important lors d'un EDM sur les fonctions mnésiques, mais puissent masquer en partie l'importance de l'influence de la sévérité évolutive de la maladie dépressive sur les performances de mémoire déclarative.

L'objectif de cette étude est d'évaluer ces deux hypothèses, en étudiant le rôle de la sévérité longitudinale de la maladie dépressive en terme de nombre d'EDM vécus et de temps passé en dépression au cours de la vie (durée cumulée de ces EDM), ainsi que le rôle des caractéristiques cliniques de l'EDM actuel en terme de sévérité des symptômes de dépression ou de présence et de sévérité des caractéristiques mélancoliques, sur les performances de mémoire déclarative verbale, chez des patients présentant un EDM dans le cadre d'un premier EDM ou d'une récurrence dépressive d'un trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire.

## **2. METHODE**

### **2.1. Echantillon de patients**

Les 30 patients adultes déprimés formant l'échantillon de l'étude, ont été inclus entre les mois d'août 2013 et d'avril 2014, dans l'unité des troubles de l'humeur, au sein du service du Pr Gorwood (anciennement du Pr Rouillon) de la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME) à l'hôpital Sainte Anne à Paris. Tous les patients, pendant l'étude, étaient hospitalisés dans le service pour un épisode dépressif majeur (EDM) caractérisé, dont le diagnostic a été posé par un médecin psychiatre, selon les critères du DSM-5.

Les critères d'inclusion étaient : un âge compris entre 18 et 70 ans inclus, un état actuel de dépression majeure selon les critères du DSM-5, sans éléments psychotiques associés, avec un score de Hamilton ou « Hamilton Depression Rating scale » (HDRS) à l'inclusion supérieur ou égal à 18, un diagnostic d'EDM rentrant dans le cadre d'un trouble de l'humeur connu de type bipolaire ou unipolaire, ou un diagnostic de premier EDM.

Les critères d'exclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans ou supérieur ou égal à 71 ans, la langue française non parlée couramment, un antécédent ou un diagnostic associé de maladie

neurologique susceptible d'affecter les cognitions et notamment la mémoire (démence, maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien), un « Mini-Mental State Examination » (MMSE) inférieur à 28, un antécédent ou un diagnostic associé de surconsommation de drogues (y compris d'alcool), un antécédent de traitement par électroconvulsivo-thérapie (y compris antérieur à un an), un trouble de la personnalité, un trouble schizo-affectif ou une schizophrénie (ou troubles psychotiques non schizophréniques), un trouble obsessionnel-compulsif.

## **2.2. Déroulement de l'étude**

Les patients étaient vus dans les premiers jours de leur hospitalisation, à deux reprises, à un jour d'intervalle, pendant 45 à 60 minutes à chaque fois.

Lors de la première entrevue, afin de vérifier les critères d'inclusion, le patient était évalué sur le plan de sa dépression concernant le diagnostic d'EDM selon les critères du DSM-5, et la sévérité clinique des symptômes dépressifs au moyen de l'échelle de Hamilton (ou HDRS ; cf. Annexe 1). Les critères de mélancolie étaient ceux du DSM-5, et la sévérité des troubles psychomoteurs évocateurs de mélancolie était quantifiée au moyen de l'index CORE (cf. Annexe 2). Une estimation du Quotient Intellectuel (QI) prémorbide était ensuite calculée au moyen du « National Adult Reading Test » (NART) (Nelson. 1982). Un « Mini-Mental State Examination » (MMSE) était réalisé si l'âge du patient était de 60 ans ou plus afin d'éliminer un critère d'exclusion (MMSE<18). Puis le patient passait le premier test de mémoire verbale dit « les 15 mots de Rey » (cf. Annexe 3). Les différentes échelles HDRS, index CORE, NART, mais non le MMSE qui comprend une tâche mnésique, pouvaient être réalisées pendant les 20 minutes séparant la fin de l'épreuve de rappel immédiat et le début de l'épreuve de rappel différé du test mnésique.

Lors de la seconde entrevue le lendemain, le patient passait le deuxième test de mémoire dit « Logical Memory subtest » ou mémoire logique du « Wechsler Memory Scale » (WMS) 3<sup>ème</sup> édition (cf. Annexe 4), et était interrogé sur ses antécédents de dépression et de traitement durant la période entre le sous test de mémoire logique 1 et le sous test de mémoire logique 2. Les antécédents médicaux et notamment psychiatriques étaient recherchés à l'interrogatoire, et complétés par la lecture du dossier médical et par les informations données par le psychiatre traitant le patient dans le service. Le nombre total d'EDM ainsi que la durée

de chaque EDM était déterminés en utilisant les critères du DSM-5. Le temps total passé en dépression était calculé en cumulant la durée de chaque EDM. Il ne correspondait pas nécessairement avec le temps passé sous traitement antidépresseur qui était également calculé (du fait d'EDM non traités, ou inversement d'antidépresseurs maintenus en période d'euthymie). Le temps passé sous Lithium ou sous d'autres thymorégulateurs (neuroleptiques atypiques, anticonvulsivants) étaient aussi recueilli, ainsi que traitement pris par le patient au cours des 3 derniers mois, et au moment de l'étude.

### **2.3. Tests de mémoire déclarative verbale**

Le premier test effectué était le test des 15 mots de Rey (cf. Annexe 3), ou « Rey Auditory Verbal Learning Test » (RAVLT), qui évalue l'encodage, les rappels immédiat et différé, et la reconnaissance, au moyen d'une liste de 15 mots. Les modalités de passation sont au préalable bien expliquées au patient : que cette liste est lue au sujet qui doit juste au-décours rappeler autant de mots que possible, et cela le plus rapidement possible du fait d'un chronométrage, et que cette lecture des 15 mots suivie d'une épreuve de rappel immédiat seront répétées 5 fois de suite. A chaque fois, un chronomètre, mis en route juste après la lecture par l'examineur des 15 mots, permet de compter le nombre de mots retrouvés par le patient en 15 secondes, et en 60 secondes. 20 minutes après l'épreuve du 5<sup>ème</sup> rappel immédiat, et sans avoir au préalable prévenu le sujet à qui l'on n'avait soumis aucune autre épreuve de mémoire déclarative ou de mémoire de travail pendant ce temps, un rappel différé des 15 mots initiaux lui est demandé, du plus de mots possible, le chronomètre permettant toujours de dénombrer le nombre de mots retrouvés en 15 secondes et en 60 secondes. Puis le sujet a une épreuve de reconnaissance, où il essaie de reconnaître les 15 mots au sein d'un texte comprenant des distracteurs. Ce texte étudie spécifiquement la mémoire déclarative.

Le second test effectué le lendemain est le « Logical Memory subtest », sous-test de « mémoire logique » du « Wechsler Memory Scale – troisième édition » ou WMS-III (cf. Annexe 4). Ce sous-test est séparé en deux épreuves : mémoire logique 1 (épreuve de rappel immédiat), et mémoire logique 2 (épreuve de rappel différé). La première épreuve de rappel immédiat consiste à lire au sujet une première courte histoire (histoire A), puis une deuxième (histoire B) qui sera, elle, lue deux fois, et de demander au sujet immédiatement après chacune des trois lectures ce qu'il a retenu de l'histoire, en employant des mots se rapprochant le plus possible du texte, un point étant accordé pour tout mot exact ou alternatif proche. La deuxième

épreuve, de mémoire différée, consiste à redemander à nouveau au patient, sans l'en avoir averti au préalable, et après 25 à 35 minutes au cours desquelles aucune autre épreuve de mémoire déclarative ou de mémoire de travail ne lui est demandée, ce dont il se souvient des deux histoires A et B, en essayant d'être le plus précis possible (la grille de cotation est identique à celle de la mémoire immédiate), sachant qu'aucun indice ne lui est donné. Par la suite, une épreuve de reconnaissance consiste à poser une série de 30 questions concernant les deux histoires (15 par histoire), auxquelles le sujet doit répondre par « oui » ou « non ». Les scores maximaux sont de 75 pour l'épreuve de rappel immédiat, de 50 pour l'épreuve de rappel différé, de 30 pour l'épreuve de reconnaissance.

Pour ces deux tests mnésiques, bien que toutes les données soient étudiées initialement, nous nous sommes en particulier intéressés dans l'analyse aux performances des patients à l'épreuve de rappel différé, qui correspondent à notre sujet d'intérêt, c'est-à-dire aux capacités de mémoire à long terme et plus particulièrement de mémoire déclarative verbale.

#### **2.4. Analyse statistique**

Les scores de corrélation (test de Pearson) ont été utilisés pour comparer chacune des différentes variables continues entre elles : données socio-démographiques (âge, temps de scolarité, QI prémorbide), données cliniques concernant les antécédents de dépression (âge du premier épisode dépressif majeur (EDM), nombre d'EDM, durée cumulée des EDM, temps passé sous antidépresseurs et sous traitement par Lithium ou autre thymorégulateur), données cliniques concernant l'épisode actuel (scores à l'échelle HDRS et à l'index CORE), résultats aux tests de mémoire verbale (tests de mémoire immédiate, de mémoire différée, de reconnaissance, pour le RAVLT et pour le WMS).

Des analyses de corrélation partielles ont ensuite été réalisées afin d'évaluer la relation entre deux données d'analyse, après avoir maîtrisé les effets d'une ou plusieurs variables continues et potentiellement confusionnantes.

Puis, des analyses de variance multivariées par régression linéaire ont été effectuées afin de retrouver les paramètres pouvant expliquer une variable d'intérêt.

Les analyses statistiques ont été réalisées sous SPSS version 22.0 pour Mac.

Le « p » de significativité a été défini à 0,05.



## 3. RESULTATS

### 3.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

30 patients ont été recrutés et remplissaient les critères d'inclusion. Tous ont donné leur consentement éclairé à la participation de l'étude puis ont été inclus. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont résumées dans le tableau 3.

Les patients étaient âgés de 48,6 ans en moyenne pour des âges allant de 20 à 70 ans. 2/3 des patients (20 patients) étaient des femmes.

4 patients sur les 30 patients (13,3 %) inclus remplissaient les critères diagnostiques DSM-5 de trouble de l'humeur bipolaire de type I, 4 patients sur les 30 (13,3 %) ont un diagnostic de premier EDM, et les 22 autres patients (73,3 %) remplissent les critères diagnostiques DSM-5 de trouble dépressif récurrent.

L'âge de début des troubles était en moyenne de 31,2 ans, et était en moyenne plus élevé chez les patients présentant un premier EDM (en moyenne de 47,7 ans), alors qu'il était comparable pour les autres patients (en moyenne de 29 ans). Les patients avaient vécu en moyenne 5,43 EDM, correspondant à une durée cumulée (temps passé en dépression) de 36,4 mois.

Le temps de scolarité était légèrement plus élevé chez les patients présentant un trouble bipolaire, et le QI prémorbide plutôt moins élevé chez les patients présentant un trouble dépressif récurrent.

Les patients présentaient tous une dépression d'intensité moyenne à sévère, avec un score HDRS de 25,9 en moyenne, plus élevé dans le sous-groupe de patient dont c'est le premier EDM (30 en moyenne).

Huit patients présentaient des caractéristiques mélancoliques selon les critères du DSM-5, associées à un score à l'index CORE supérieur à 7.

Au moment de l'étude, tous les patients sans exception recevaient un traitement, détaillé dans le tableau 4. 27 patients étaient traités par antidépresseurs (6 patients recevaient un ISRS, 16 un IRSNa, 4 un Tricyclique, 2 de la Mirtazapine), 12 patients prenaient un traitement thymorégulateur (anti-épileptique, Lithium, ou neuroleptique atypique), 23 patients étaient sous anxiolytique de la classe des Benzodiazépines, 13 patients prenaient un traitement neuroleptique sédatif (Cyamémazine, Loxapine), 13 patients avaient un traitement hypnotique et/ou un traitement anxiolytique autre (Buspirone, Hydroxyzine). Concernant le traitement thymorégulateur, 3 patients prenaient du Lithium, 5 patients prenaient un neuroleptique

atypique, 8 patients prenaient un anti-épileptique, 5 patients avaient une bithérapie thymorégulatrice (association de deux anti-épileptiques pour un patient, association de Lithium et anti-épileptique pour 2 patients, et association d'un anti-épileptique et d'un neuroleptique pour 2 patients).

En regardant les traitements de chaque patient, aucune différence significative n'est notée entre les traitements reçus au moment de l'étude par rapport aux traitements reçus dans les 12 semaines précédentes (26 patients sous antidépresseurs, 13 patients sous thymorégulateur, 22 patients sous Benzodiazépine, 16 patients sous hypnotique et/ou traitement anxiolytique non Benzodiazépine), hormis pour les neuroleptiques sédatifs (5 patients seulement en prenaient dans les 12 semaines précédentes).

Concernant les antécédents et la durée de prise de traitement au cours de la vie, 29 patients sur les 30 étaient concernés par une prise de traitement antidépresseur avant l'hospitalisation (durée en moyenne de 90,5 mois). Cependant, 24 de ces patients seulement avaient au préalable pris des antidépresseurs pour une durée supérieure à 3 mois (durée moyenne de prise de 112,8 mois). Concernant les thymorégulateurs, la prise au long cours concernait 14 patients (pendant 38,5 mois en moyenne), cependant seuls 8 de ces patients avaient pris un thymorégulateur pendant plus de 3 mois (66 mois en moyenne). Cinq patients avaient pris du Lithium au cours de leur vie (pendant 60,8 mois en moyenne), mais seuls 3 d'entre eux avaient reçu du Lithium sur une période de plus de 3 mois (100 mois en moyenne).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients du tableau 3 y ont été détaillées pour le total des 30 patients inclus, mais également en fonction du sous-type diagnostique de dépression : premier EDM, EDM dans le cadre d'un trouble bipolaire, ou EDM dans le cadre d'un trouble unipolaire. Cependant, ces données restent à titre indicatif, aucune comparaison statistique n'étant possible entre ces trois catégories de patients du fait d'un trop petit nombre de patient dont c'est le premier EDM et de patients bipolaires. Toutes les analyses sont donc réalisées sur l'ensemble des 30 patients.

De même, aucune analyse statistique n'est réalisée sur la durée de prise au cours de la vie de traitement thymorégulateur en général ou de Lithium en particulier, du fait d'un trop petit nombre de patients concernés. Les moyennes de durée de prise de traitement sont, dans le tableau 3, calculées en fonction du nombre de patients prenant ces traitements et non en fonction de la totalité des patients.

Les données du tableau 3 au niveau des tests mnésiques correspondent au nombre de mots rappelés en moyenne par les patients lors des différentes épreuves de rappel immédiat,

rappel différé, et reconnaissance, pour le RAVLT et pour le WMS. Au cours des trois épreuves du WMS (non du RAVLT), on observe une tendance des patients dont c'est le premier EDM à rappeler en moyenne moins de mots que les autres patients. Cependant, comme énoncé précédemment, aucune analyse de comparaison entre les groupes de patients n'est possible du fait du trop petit nombre de patients bipolaires et dont c'est le premier EDM. Tous les scores de rappel des patients correspondent à un rappel spontané, aucun indice n'ayant été donné aux patients lors des épreuves de rappel immédiat ou différé du RAVLT ou du WMS.

Tableau 3: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

	Trouble dépressif récurrent (n = 22)				Trouble bipolaire (n = 4)				Premier épisode dépressif (n = 4)				Total (n = 30)			
	Nombre	Moyenne	Ecart type	Mini / Maxi	Nombre	Moyenne	Ecart type	Mini / Maxi	Nombre	Moyenne	Ecart type	Mini / Maxi	Nombre	Moyenne	Ecart type	Mini / Maxi
<b>Données générales</b>																
Age		46.77	15.59	20 / 70		59.3	12.3	41 / 68		48.3	16.7	31 / 64		48.63	15.45	20 / 70
Sexe (F / M)	17 / 5				2 / 2			0 / 0	1 / 3				20 / 10			
Temps scolarité (an)		14.18	2.26	9 / 17		16.8	5.3	9 / 21		15.0	7.2	5 / 22		14.63	3.57	5 / 22
QI pré morbide		7.77	2.94	3 / 14		10.0	4.7	5 / 14		11.0	9.7	4 / 25		8.50	4.45	3 / 25
<b>Antécédents d'EDM</b>																
Age début EDM		28.68	15.18	6 / 60		29.0	11.6	15 / 39		47.8	16.1	31 / 63		31.27	15.84	6 / 63
Nombre d'EDM		5.73	5.29	2 / 22		8.3	2.8	5 / 11		1.0	0.0	1 / 1		5.43	4.99	1 / 22
Durée EDM (mois)		43.82	33.80	9 / 144		23.0	6.7	14 / 30		9.5	9.3	2 / 22		36.47	31.73	2 / 144
Durée ADT (mois)		79.68	88.47	0 / 288		234.3	170.8	1 / 408		6.6	6.2	0.5 / 12		93.67	112.90	0.5 / 408
Durée Lithium (mois)		1.27	5.11	0 / 24		69.0	81.0	0 / 156		0.0	0.0	0 / 0		60.80	72.17	2 / 156
Durée thymorégulateur (mois)		10.05	23.75	0 / 96		79.3	76.1	2 / 156		0.3	0.5	0 / 1		38.50	52.48	1 / 156
<b>EDM Actuel</b>																
HDRS		25.36	4.72	18 / 33		25.3	3.1	21 / 28		30.0	2.6	27 / 33		25.97	4.51	18 / 33
CORE		5.05	4.91	0 / 17		7.0	7.6	1 / 18		5.3	2.8	2 / 8		5.33	4.97	0 / 18
<b>RAVLT</b>																
Rappel immédiat 60sec		46.55	11.77	24 / 62		45.5	10.8	34 / 57		49.5	7.3	42 / 58		46.80	10.92	24 / 62
Rappel différé 60sec		9.82	3.86	4 / 15		8.3	2.9	5 / 12		11.0	2.0	10 / 14		9.77	3.55	4 / 15
Reconnaissance		13.05	2.48	6 / 15		14.0	0.8	13 / 15		14.5	1.0	13 / 15		13.37	2.22	6 / 15
<b>WMS-III</b>																
Immédiat		46.41	11.34	26 / 65		40.3	11.9	23 / 49		35.8	12.0	21 / 46		44.17	11.76	21 / 65
Différé		28.36	9.24	7 / 41		24.8	11.2	8 / 31		21.5	7.2	13 / 28		26.97	9.30	7 / 41
Reconnaissance		26.41	2.63	20 / 30		24.8	3.2	20 / 27		22.0	5.5	16 / 28		25.60	3.40	16 / 30
<b>Traitements</b>																
Antidépresseur	22				2				3				27			
Thymorégulateur	8				4				0				12			
Benzodiazépine	16				4				3				23			
Neuroleptique sédatif	9				1				3				13			

QI Quotient intellectuel  
EDM Episode Dépressif Majeur  
ADT Traitement Antidépresseur  
RAVLT « Rey Auditory Verbal Learning Test »

**Tableau 4: Description du traitement des patients au moment de l'étude**

Patient	Sous-type diagnostic	Antidépresseur (mg/j)	Neuroleptique (mg/j)	Thymorégulateur (mg/j)	Benzodiazépine (mg/j)	Autre (mg/j)
1	Premier épisode dépressif majeur	clomipramine 25	cyamemazine 15		lorazepam 3	
2		mirtazapine 45			oxazepam 150	alimemazine 30
3			cyamemazine 30		diazepam 20	
4		venlafaxine 75	chlorpromazine 55			zopiclone 7,5
5	Trouble bipolaire	paroxetine 20	x	divalproate 750 + lamotrigine 150	alprazolam 1,5	alimemazine 30
6		sertraline 150		divalproate 1000	alprazolam 1,5 + lorazepam 2,5	
7				lithium 750 + lamotrigine 50	prazepam 30	zolpidem 10
8			chlorpromazine 200	divalproate 2000	oxazepam 75	zopiclone 7,5
9	Dépression récurrente	duloxetine 60			alprazolam 1	zopiclone 7,5
10		amitriptyline 25 + venlafaxine 150			alprazolam 0,75	hydroxyzine 100 + zopiclone 7,5
11		venlafaxine 150	olanzapine 10	valpromide 300 + olanzapine 10	diazepam 10	
12		duloxetine 120				buspirone 25 + hydroxyzine 125 + zopiclone 7,5
13		venlafaxine 150	cyamemazine 50		prazepam 50	zopiclone 7,5
14		fluoxetine 40			bromazepam 6	zolpidem 10
15		venlafaxine 75	cyamemazine 75 + quetiapine 300	quetiapine 300	oxazepam 30	
16		clomipramine 50	loxapine 300		diazepam 45 + lopraxolam 1	
17		fluoxetine 10	cyamemazine 10			
18		clomipramine 150	quetiapine 200	quetiapine 200		zopiclone 7,5 + hydroxyzine 75
19		venlafaxine 150	quetiapine 150 + cyamemazine 50	lamotrigine 200 + quetiapine 150	diazepam 20	
20		venlafaxine 150	olanzapine 20	olanzapine 20	diazepam 10	
21		sertraline 25				hydroxyzine 25
22	mirtazapine 30	cyamemazine 12,5				
23	escitalopram 20				zopiclone 7,5	
24	venlafaxine 225				zolpidem 10	
25	venlafaxine 150	cyamemazine 20	teralithe LP 1000	alprazolam 2	zopiclone 7,5	
26	duloxetine 120	loxapine 100		alprazolam 1 + lopraxolam 2		
27	venlafaxine 225	cyamemazine 5			zolpidem 10	
28	venlafaxine 150		lamotrigine 100	prazepam 5	zolpidem 10	
29	venlafaxine 225		teralithe LP 200 + lamotrigine 25	prazepam 25	zolpidem 10	
30	venlafaxine 75			alprazolam 0,75	zopiclone 7,5 + alimemazine 30	

### 3.2. Analyses statistiques de corrélation : données générales

Les tests de corrélation réalisés entre les différentes données montrent plusieurs corrélations significatives méritant d'être soulignées. Tous ces résultats sont réalisés sur les 30 patients, mais sont similaires (voire avec des scores de corrélation légèrement renforcés) en ne prenant en compte que le sous-groupe des 22 patients présentant un trouble dépressif récurrent.

#### *Concernant la relation entre les antécédents de dépression et les données démographiques et cliniques :*

L'âge de début des troubles dépressifs est corrélé de manière significative à l'âge du patient ( $r=0,538$  ;  $p=0,002$ ).

Le nombre d'EDM vécus est inversement corrélé à la sévérité de la dépression actuelle (échelle HDRS) ( $r=-0,426$  ;  $p=0,019$ ), non à l'intensité des troubles psychomoteurs (index CORE) ( $p=0,288$ ) ; et est corrélé de manière significative, non pas avec le temps passé en dépression ( $p=0,228$ ) mais avec le temps passé sous traitement antidépresseur ( $r=0,647$  ;  $p<0,001$ ).

Le temps passé sous traitement antidépresseur est corrélé à l'âge du patient ( $r=0,385$  ;  $p=0,035$ ) ainsi que, de manière inverse, à la sévérité de la dépression actuelle ( $r=-0,527$  ;  $p=0,003$ ).

#### *Concernant les caractéristiques cliniques de l'EDM actuel :*

La sévérité de l'EDM (évaluée avec le score HDRS), et la sévérité des troubles psychomoteurs liés à des symptômes de mélancolie (évalués par l'index CORE) sont très significativement corrélés entre eux ( $r=0,552$  ;  $p=0,002$ ). Comme évoqué précédemment, le score HDRS est inversement corrélé au nombre d'EDM passés ( $r=-0,426$  ;  $p=0,019$ ), contrairement à l'index CORE qui n'est pas significativement corrélé au nombre d'EDM passés ( $p=0,288$ ).

### 3.3. Analyses statistiques de corrélation : tests mnésiques

Les scores de corrélation entre les performances des patients aux épreuves de rappel différé des deux tests mnésiques utilisés (le rappel différé correspondant à notre sujet d'intérêt, c'est-à-dire aux capacités de mémoire à long terme et plus particulièrement de mémoire

déclarative verbale), et différentes variables parmi les données socio-démographiques, la sévérité évolutive de la maladie dépressive, et les caractéristiques cliniques de l'EDM actuel, sont repris dans le tableau 5.

**Tableau 5: Scores de corrélation entre les performances de rappel différé aux tests mnésiques et d'autres variables d'intérêt**

Corrélation entre le rappel différé d'un test mnésique et une variable d'intérêt		Variable(s) corrigée(s)	Corrélation r	Significativité p
<b>Rappel différé en une minute au RAVLT</b>	Age		-0,370	<b>0,044</b>
	HDRS		-0,158	0,406
	CORE		-0,535	<b>0,002</b>
	CORE	Durée cumulée des EDM	-0,574	<b>0,002</b>
	CORE	Durée cumulée des EDM & HDRS	-0,450	<b>0,021</b>
	CORE	Age	-0,489	<b>0,010</b>
	Durée cumulée des EDM		-0,317	0,088
	Durée cumulée des EDM	CORE	-0,432	<b>0,024</b>
	Durée cumulée des EDM	HDRS & CORE	-0,414	<b>0,036</b>
<b>Rappel différé au WMS</b>	Age		-0,479	<b>0,007</b>
	HDRS		-0,361	<b>0,050</b>
	CORE		-0,526	<b>0,003</b>
	CORE	Durée cumulée des EDM	-0,528	<b>0,005</b>
	CORE	Durée cumulée des EDM & HDRS	-0,348	0,082
	CORE	HDRS	-0,417	<b>0,031</b>
	CORE	Age	-0,460	<b>0,016</b>
	CORE	Age & HDRS	-0,315	0,118
	Durée cumulée des EDM		-0,120	0,529
	Durée cumulée des EDM	CORE	-0,105	0,602
	Durée cumulée des EDM	Age	-0,137	0,495
	Durée cumulée des EDM	HDRS	-0,310	0,116
	Durée cumulée des EDM	HDRS & CORE	-0,195	0,339
	Durée cumulée des EDM	HDRS & Age	-0,351	0,078

***Concernant la relation entre les deux tests utilisés de mémoire déclarative verbale :***

Les deux tests (RAVLT et WMS) sont très significativement corrélés entre eux, pour les épreuves de rappel immédiat, en utilisant les deux scores en 15 secondes ( $r=0,474$  ;  $p=0,008$ ) et en 1 minute ( $r=0,648$  ;  $p<0,001$ ) pour le RAVLT, ainsi que pour les épreuves de rappel différé, aussi bien également pour le score en 15 secondes ( $r=0,550$  ;  $p=0,002$ ) qu'en 1 minute ( $r=0,660$  ;  $p<0,001$ ) pour le RAVLT, mais non pour les épreuves de reconnaissance ( $p=0,271$ ).

Ces résultats sont similaires en ne prenant en compte que le sous-groupe des 22 patients présentant un trouble dépressif récurrent, avec cependant des corrélations encore plus fortes

entre les scores au rappel immédiat du WMS et du RAVLT en 1 minute ( $r=0,682$ ), et entre les scores au rappel différé du WMS et du RAVLT en 1 minute ( $r=0,733$ ).

Après analyse complémentaire de corrélation partielle prenant en compte l'index CORE, les performances au rappel différé en 1 minute de RAVLT et au rappel différé de WMS restent très significativement corrélées ( $r=0,533$  ;  $p=0,004$ ). Il en est de même en prenant en compte toute la symptomatologie clinique actuelle (échelle HDRS et index CORE) ( $r=0,563$  ;  $p=0,003$ ), ou le temps passé en dépression ( $r=0,681$  ;  $p<0,001$ ), ou à la fois l'échelle HDRS et le temps passé en dépression ( $r=0,609$  ;  $p=0,001$ ).

***Concernant la relation entre la mémoire verbale et les données générales :***

L'âge du patient est corrélé de manière négative et significative avec certains scores aux tests de mémoire déclarative, comme les tests de rappel immédiat en 1 minute du RAVLT ( $r=-0,368$  ;  $p=0,045$ ), de rappel différé en 1 minute du RAVLT ( $r=-0,370$  ;  $p=0,044$ ), de rappel différé du WMS ( $r=-0,479$  ;  $p=0,007$ ), et avec une tendance à la significativité pour le rappel immédiat du WMS ( $r=-0,32$  ;  $p=0,085$ ).

Le QI prémorbide est significativement et inversement corrélé avec les épreuves de rappel immédiat ( $r=-0,484$  ;  $p=0,007$ ) et de reconnaissance ( $r=-0,389$  ;  $p=0,033$ ) du WMS.

En ne prenant en compte que le sous-groupe des 22 patients présentant un trouble dépressif récurrent, on retrouve des résultats similaires, hormis pour l'association du QI prémorbide qui montre des corrélations moindres avec les scores au rappel immédiat ( $r=-0,435$ ) et à la reconnaissance du WMS ( $r=-0,283$ ).

***Concernant la relation entre la mémoire verbale et la sévérité longitudinale de la maladie dépressive :***

Une relation inverse existe entre les deux, qui n'est cependant significative qu'entre la durée cumulée des EDM et les scores de rappel immédiat en 1 minute ( $r=-0,383$  ;  $p=0,037$ ) et de reconnaissance ( $r=-0,501$  ;  $p=0,005$ ) du RAVLT. Le nombre d'EDM vécus et le temps passé sous traitement antidépresseur ne sont pas corrélés avec les différentes performances des deux tests mnésiques. Ces résultats sont similaires en ne prenant en compte que le sous-groupe des 22 patients présentant un trouble dépressif récurrent.

Après analyse complémentaire de corrélation partielle prenant en compte la sévérité des troubles psychomoteurs liés à des symptômes de mélancolie (index CORE), la durée cumulée des EDM devient corrélée de manière inverse et significative avec les scores au rappel différé en 1 minute du RAVLT ( $r=-0,432$  ;  $p=0,024$ ), mais non avec les scores au rappel différé du



WMS ( $r=-0,105$  ;  $p=0,602$ ). De manière similaire, après prise en compte simultanée des deux scores caractérisant l'EDM actuel (HDRS et index CORE), la durée cumulée des EDM reste corrélée de manière inverse et significative avec les scores au rappel différé en 1 minute du RAVLT ( $r=-0,414$  ;  $p=0,036$ ), mais non avec les scores au rappel différé du WMS ( $r=-0,195$  ;  $p=0,339$ ).

La durée cumulée des EDM et le rappel différé du WMS restent non corrélés entre eux après prise en compte de l'âge ( $r=-0,137$  ;  $p=0,495$ ), ou après prise en compte de la sévérité de l'EDM (score HDRS) ( $r=-0,310$  ;  $p=0,116$ ), mais montrent cependant une certaine relation ou tendance non significative après prise en compte à la fois de l'âge et de la sévérité de l'EDM (score HDRS) ( $r=-0,351$  ;  $p=0,078$ ).

***Concernant la relation entre la mémoire verbale et les caractéristiques cliniques de l'EDM actuel :***

La sévérité de l'EDM (score HDRS) est significativement corrélée de manière négative avec les scores au rappel différé du WMS ( $r=-0,361$  ;  $p=0,05$ ), non avec les autres épreuves des deux tests mnésiques. Cette association avec les scores au rappel différé du WMS est moins franche en ne considérant que les patients ayant un trouble dépressif récurrent ( $r=-0,285$ ).

La sévérité des troubles psychomoteurs liés à des symptômes de mélancolie (index CORE) est quant à elle très significativement corrélée aux performances des deux tests mnésiques, pour la mémoire immédiate (score en 1 minute du RAVLT :  $r=-0,467$ ,  $p=0,009$  ; WMS :  $r=-0,508$ ,  $p=0,004$ ) comme pour la mémoire différée (score en 15 secondes du RAVLT :  $r=-0,385$ ,  $p=0,036$  ; score en 1 minute du RAVLT :  $r=-0,535$ ,  $p=0,002$  ; WMS :  $r=-0,526$ ,  $p=0,003$ ), mais non pour la reconnaissance (RAVLT :  $r=-0,261$ ,  $p=0,163$  ; WMS :  $r=-0,339$ ,  $p=0,067$ ). Ces résultats sont similaires en ne prenant en compte que le sous-groupe des 22 patients présentant un trouble dépressif récurrent.

Après analyse complémentaire de corrélation partielle en maîtrisant les effets du temps passé en dépression (durée cumulée des EDM), l'index CORE augmente sa corrélation, très significative et négative, avec les résultats des tests de rappel différé (RAVLT en 1 minute :  $r=-0,574$ ,  $p=0,002$  ; WMS :  $r=-0,528$ ,  $p=0,005$ ). Cependant, si l'on prend en compte dans l'analyse la sévérité de la dépression (score HDRS) en plus du temps passé en dépression, l'index CORE est toujours significativement et négativement corrélé aux résultats de rappel différé en 1 minute du RAVLT ( $r=-0,450$  ;  $p=0,021$ ), mais non au rappel différé du WMS, montrant simplement une tendance ( $r=-0,348$  ;  $p=0,082$ ).

Après avoir maîtrisé les effets de l'âge, l'index CORE reste également très significativement corrélé, de manière négative, aux résultats des tests de rappel différé (RAVLT en 1 minute :  $r=-0,489$ ,  $p=0,010$  ; WMS :  $r=-0,460$ ,  $p=0,016$ ). La corrélation entre l'index CORE et les résultats au rappel différé du WMS reste toujours significative en maîtrisant les effets de la sévérité de la dépression (score HDRS) ( $r=-0,417$  ;  $p=0,031$ ), mais n'est finalement plus significative si l'on prend en compte dans l'analyse à la fois le score HDRS et l'âge, ( $r=-0,315$  ;  $p=0,118$ ).

### **3.4. Analyses complémentaires de variance avec régression linéaire**

Afin de vérifier les associations retrouvées dans les analyses précédentes avec les performances de mémoire verbale, une analyse de variance multivariée est réalisée. Les quatre variables dépendantes à expliquer sont les variables correspondant aux tests mnésiques, ayant précédemment montré une association significative avec d'autres paramètres potentiellement explicatifs. Il s'agit pour le RAVLT des performances au rappel immédiat en 1 minute, au rappel différé en 1 minute, et à la reconnaissance, et pour le WMS des performances au rappel différé. Les différentes variables potentiellement explicatives intégrées dans le modèle d'analyse sont l'index CORE, le score HDRS, la durée cumulée des EDM, l'âge, le QI prémorbide, et le temps de scolarité.

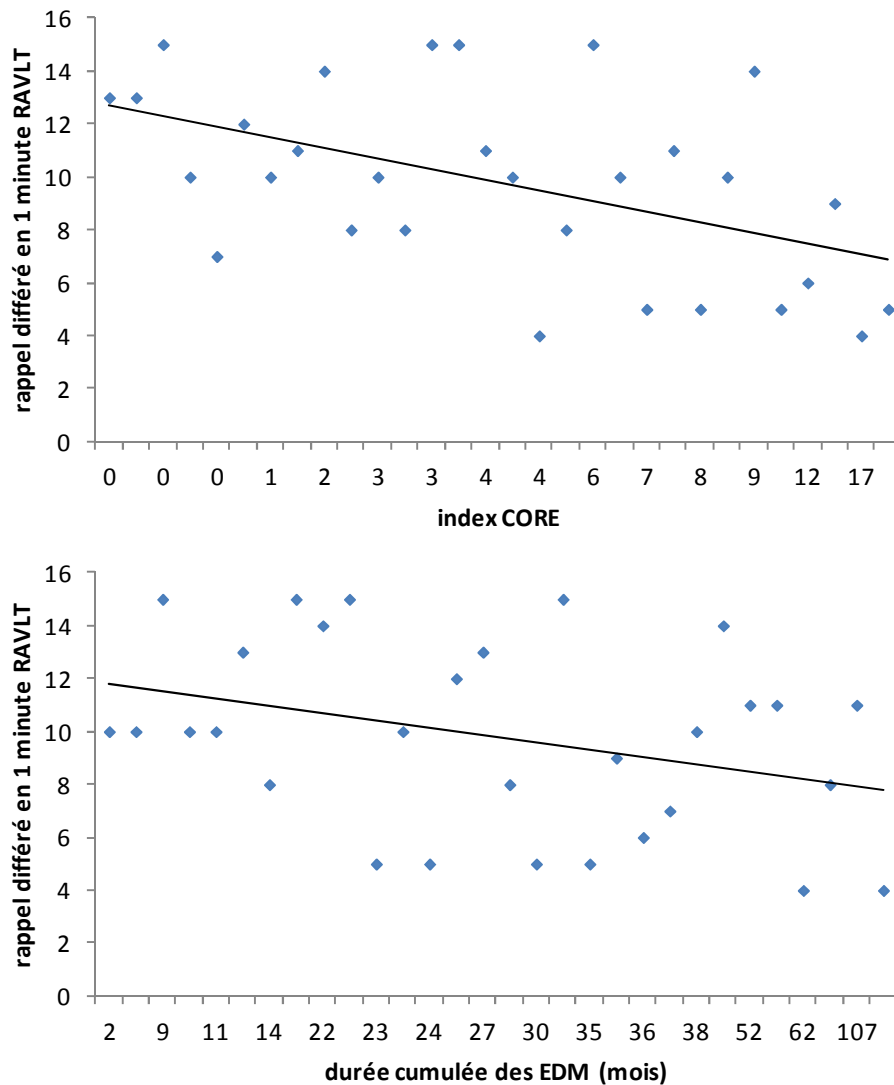
#### ***Concernant les performances au rappel immédiat du RAVLT :***

L'index CORE est fortement impliqué dans la prédiction de ce score, d'une manière significative ( $t=-2,874$  ;  $p=0,008$ ), ainsi que la durée cumulée des EDM ( $t=-2,091$  ;  $p=0,047$ ), l'ensemble de ce modèle expliquant un tiers de la variance ( $r=0,587$  ;  $r^2=0,345$ ). L'HDRS et l'âge, ajoutés séparément à ce modèle, ne participent pas significativement à l'explication de ce score.

#### ***Concernant les performances au rappel différé en 1 minute du RAVLT :***

L'index CORE est également très fortement et significativement impliqué dans la prédiction de ce score ( $t=-3,506$  ;  $p=0,002$ ), ainsi que la durée cumulée des EDM ( $t=-2,398$  ;  $p=0,024$ ), avec l'ensemble de ce modèle expliquant presque la moitié de la variance ( $r=0,655$  ;  $r^2=0,429$ ). Les performances au rappel différé du RAVLT en fonction de l'index CORE et en fonction du temps passé en dépression sont représentées dans la figure 14.

**Figure 14: Performances au rappel différé du RAVLT en fonction de l'index CORE et en fonction du temps passé en dépression**



***Concernant les performances à l'épreuve de reconnaissance du RAVLT :***

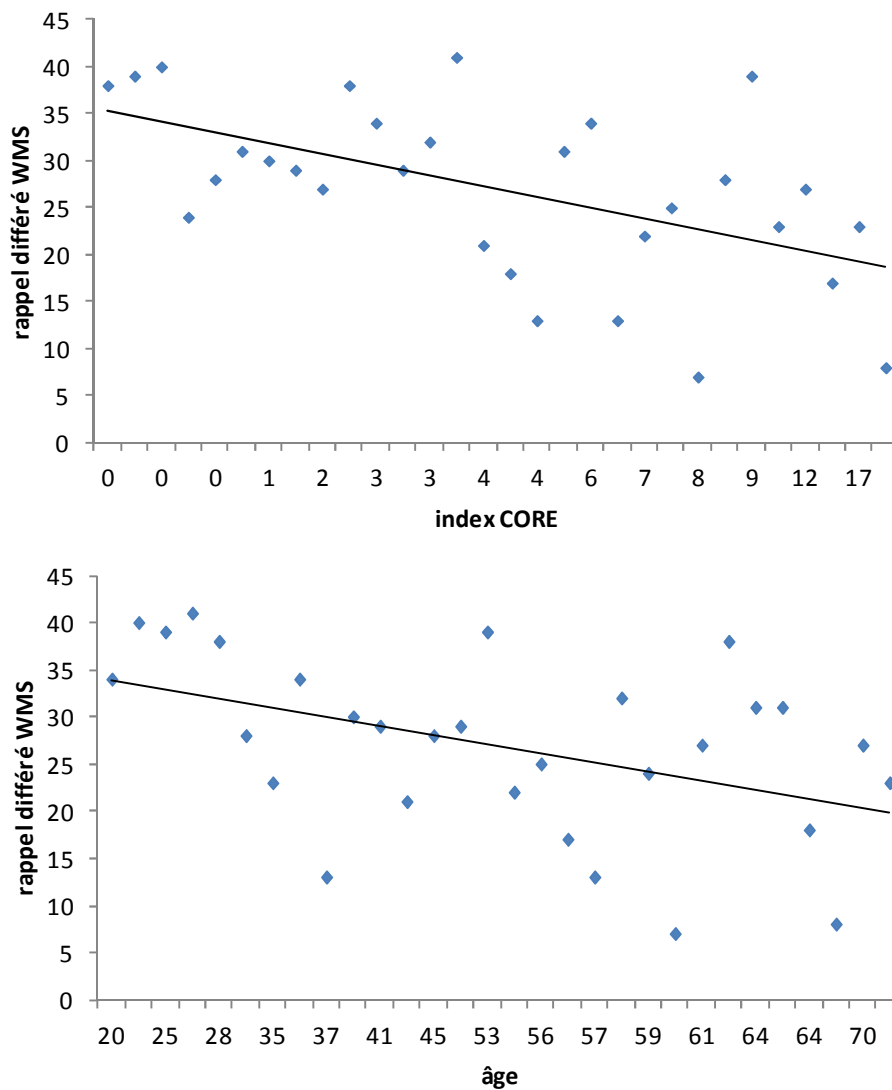
La durée cumulée des EDM est le seul paramètre sortant ( $t=-3,148$  ;  $p=0,004$  ;  $r=0,525$  ;  $r^2=0,276$ ).

***Concernant les performances au rappel différé du WMS :***

L'index CORE est fortement impliqué ( $t=-2,591$  ;  $p=0,016$ ) ainsi que l'âge ( $t=-2,195$  ;  $p=0,038$ ) dans la prédiction de ce score, formant un modèle expliquant plus d'un tiers de la variance

( $r=0,630$  ;  $r^2=0,397$ ). Les performances au rappel différé du WMS en fonction de l'index CORE et en fonction de l'âge sont représentées dans la figure 15.

**Figure 15: Performances au rappel différé du WMS en fonction de l'index CORE et en fonction de l'âge**



## 4. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence éventuelle de la sévérité longitudinale de la maladie dépressive et de la sévérité clinique de l'épisode dépressif actuel (EDM) sur les performances de mémoire à long terme déclarative verbale.

Comme le suggérait notre première hypothèse, les résultats de cette étude montrent que le temps passé en dépression (correspondant à la durée cumulée des EDM) a en effet une influence négative sur les scores de rappel différé et de reconnaissance au test des mots de Rey (RAVLT), mais non sur les performances au test de mémoire verbale de Wechsler (WMS). En répondant à notre seconde hypothèse, les résultats ne montrent pas d'effet de la sévérité de l'EDM actuel sur les scores de mémoire verbale, mais mettent en évidence un rôle important de la sévérité des troubles psychomoteurs en lien avec des symptômes de mélancolie dans les performances de mémoire à long terme (rappel différé) des deux tests mnésiques utilisés.

#### **4.1. Concernant la relation entre la mémoire déclarative verbale et la sévérité longitudinale du trouble dépressif**

Dans cette étude, la sévérité longitudinale du trouble dépressif, représentée par la durée cumulée des EDM ou temps passé en dépression, a une influence négative sur les performances à toutes les épreuves du test des mots de Rey, et notamment à celles de rappel différé et de reconnaissance. Des résultats comparables sont retrouvés dans l'étude d'Elgama et coll. 2010 [52], étudiant l'effet de la durée de la maladie dépressive et la mémoire verbale chez des patients en EDM dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent. Des résultats paraissant similaires sont également mis en évidence dans d'autres études qui, elles, comparent les performances de mémoire verbale des patients présentant un premier EDM avec d'autres patients dont il s'agit d'une récurrence d'EDM (Basso et Bornstein. 1999 [5] ; Fossati et coll. 2004 [62]). Il ne s'agit pas dans ces études d'étudier précisément l'effet du temps passé en dépression sur la mémoire, mais d'étudier les conséquences sur la mémoire de la récurrence d'EDM en comparaison à un seul EDM, ce qui correspond cependant également à une sévérité longitudinale de la maladie plus importante.

Dans notre étude, le nombre d'EDM vécus est significativement corrélé au temps passé sous antidépresseur, alors qu'il ne l'est pas avec le temps passé en dépression (durée cumulée des EDM). Le temps passé en dépression peut en effet ne pas être très bien représenté par le nombre d'EDM vécu ou par le temps passé sous antidépresseur, puisqu'un EDM peut avoir une durée très variable, et peut à la fois ne pas être traité comme être traité bien au-delà de la période de rémission. Ni le nombre d'EDM vécus, ni le temps passé sous antidépresseurs n'étaient corrélés dans notre étude avec les performances aux tests mnésiques, contrairement avec le temps passé en dépression. Ce dernier semble donc dans notre étude être un critère plus fiable

dans la quantification de la sévérité longitudinale du trouble dépressif en lien avec les troubles mnésiques, bien qu'il soit calculé en partie selon l'autoévaluation du patient. Cependant cette apparente subjectivité du calcul était contrôlée par l'examen du dossier médical du patient, et seuls les critères définis par le DSM-5 comme répondant à un EDM étaient pris en considération parmi les dires du patient.

L'influence négative du temps passé en dépression sur les performances au rappel différé n'est pas retrouvée avec le test de mémoire logique de Wechsler (WMS), alors qu'il l'est avec le test des 15 mots de Rey (RAVLT). Il n'a été retrouvé aucune étude comparant spécifiquement la capacité de ces deux tests de mémoire verbale à pouvoir mettre en évidence des troubles précis dans une même situation. Cependant, différentes études ont mis en évidence des troubles de mémoire déclarative verbale au rappel différé en lien avec la durée du trouble de l'humeur chez des patients déprimés au moment de l'étude, soit à l'aide du WSM (Martinez-Aran et coll. 2004 [121]) soit à l'aide du RAVLT (Mahli et coll. 2007 [115] ; Wolfe et coll. 1987 [190]). D'autres études, réalisées cependant dans un autre contexte de rémission d'un EDM, retrouvent des troubles de mémoire verbale à l'épreuve de rappel différé du WMS associés à la sévérité longitudinale du trouble de l'humeur unipolaire (Gorwood et coll. 2008 [70]) ou bipolaire (Nehra et coll. 2006 [131]). Le sous-test « Logical memory » du WMS a bien été décrit par Elwood RW. dans son étude de 1991 [55], comme un test montrant une certaine fiabilité. Par ailleurs, les analyses de corrélation dans notre étude montraient une association très forte et significative entre les résultats des deux tests mnésiques pour chaque épreuve considérée (rappel immédiat, rappel différé, reconnaissance), présente y compris après avoir pris en compte les caractéristiques de l'EDM actuel, et ne permettant donc pas d'expliquer les différences de résultats retrouvés entre les deux tests concernant l'influence de la durée cumulée des EDM sur les scores de rappel différé. Il est probable que le test de mémoire verbale de Wechsler soit plus « sensible » aux effets de la dépression présente (en termes de sévérité et d'endogénicité), et que le test des mots de Rey soit plus « solide », ce dernier test étant capable de refléter l'impact négatif immédiat et longitudinal de la dépression sur les fonctions mnésiques verbales.

Il est à noter également qu'il semblerait, d'après cette étude, que plus un patient a fait d'EDM et plus il a passé de temps sous antidépresseur, moins sévère sera son EDM. L'étude de Bertschy G. 2009 [11] retrouve à l'inverse que la sévérité de la dépression tendrait à être légèrement plus marquée dans les épisodes récurrents par comparaison avec les premiers

épisodes, mais souligne que chronicité et récurrence ne contribuent pas spécifiquement à la sévérité du prochain épisode, mais seulement à la sévérité à long terme des troubles dépressifs. D'après notre étude, l'intensité des symptômes de mélancolie n'est, quant-à-elle, pas prédite par les antécédents de dépression.

#### **4.2. Concernant la relation entre la mémoire déclarative verbale et les caractéristiques de l'épisode dépressif actuel**

D'après les résultats de cette étude, la sévérité clinique de l'EDM actuel, évaluée par l'échelle HDRS, n'influe finalement sur aucun des scores aux différentes épreuves des deux tests mnésiques. Ces résultats sont également retrouvés dans d'autres études comme celles de Bearden et coll. 2006 [8], évaluant les performances de patients unipolaires ou bipolaires en état de dépression majeure, ou celle de Wang et coll. 2006 [185], qui ne retrouve pas de différence de performance de mémoire verbale entre des patients ayant un trouble dépressif récurrent en état d'euthymie et des patients présentant un EDM d'intensité certes faible (légère à modéré), contrairement aux patients de notre étude qui présentaient un EDM d'intensité modérée à sévère. Cependant, ces résultats sont en contradiction avec ceux de l'étude de Porter et coll. 2003 [147], et de l'étude de Gorwood et coll. 2008 [70]. Cette dernière retrouve, sur un très large échantillon de patients en état de dépression traitée en ambulatoire (d'intensité donc plutôt légère à modérée), que les performances de rappel différé au WMS étaient influencées d'une manière importante par la sévérité de la dépression au moment de l'état dépressif. Mais il s'agit dans notre étude de patients qui sont hospitalisés, avec une dépression relativement sévère, associée pour plusieurs d'entre eux à des troubles psychomoteurs marqués, évalués par l'index CORE qui, lui, est très corrélé aux performances de mémoire déclarative verbale.

En effet, l'intensité des troubles psychomoteurs évocateurs de mélancolie, évalués par l'index CORE, influe négativement, et de manière importante et significative, sur les performances au rappel différé des deux tests mnésiques. Plusieurs études retrouvent également une influence négative des caractéristiques mélancoliques sur les capacités de mémoire verbale de patients déprimés par rapport aux patients déprimés sans caractéristiques mélancoliques (Marcos et coll. 1994 [119] ; Withall et coll. 2010 [189]). De plus, dans cette étude, l'intensité des troubles psychomoteurs semble être le déterminant majeur des performances de rappel, alors que le temps passé en dépression au cours de la vie n'a qu'une influence (légèrement moindre que l'index CORE pour les performances de rappel) sur les capacités évaluées avec le

RAVLT, non avec le WMS. Ces troubles psychomoteurs comprennent notamment des troubles de l'attention, un ralentissement psychique avec une pauvreté des associations, qui pourraient induire chez les patients des troubles du rappel spontané, en diminuant les capacités d'initiation cognitive et de génération d'indice au cours de la récupération des souvenirs ou mots énoncés. Les troubles psychomoteurs en lien avec des symptômes de mélancolie n'ont pas d'influence sur les performances à l'épreuve de reconnaissance des deux tests mnésiques, ce qui laisse supposer que les troubles psychomoteurs n'aient pas de rôle négatif dans l'encodage et le stockage d'information, alors qu'ils pourraient influencer négativement sur la récupération des souvenirs (trouble au rappel spontané). Par ailleurs, une étude de Gallagher et coll. 2007 [64] suggère que la sévérité des troubles psychomoteurs associés à la dépression est liée à une réponse au traitement antidépresseur moins favorable, et à une moindre récupération des troubles cognitifs associés au traitement.

#### **4.3. Concernant la relation entre la mémoire déclarative verbale et l'âge**

Un effet de l'âge sur les performances au rappel différé du WMS est également retrouvé. De tels résultats sont mis en évidence dans l'étude de Fossati et coll. 2002 [60] montrant des performances de mémoire déclarative verbale au rappel libre altérées en lien avec l'âge et les troubles psychomoteurs chez les patients déprimés.

#### **4.4. Limites de l'étude**

Cette étude comporte plusieurs limites, la première étant le petit échantillon de patients, qui limite la puissance statistique pour répondre aux deux hypothèses initiales.

Une seconde limite est une certaine hétérogénéité des patients au niveau de leur sous-type de trouble de l'humeur, et notamment le fait d'avoir inclus quelques bipolaires. Seule une petite minorité des patients présentait un trouble de l'humeur bipolaire, correspondant à un nombre insuffisant pour pouvoir comparer les performances mnésiques des patients unipolaires avec celles des patients bipolaires. Aucune mesure effective de ce biais éventuel n'a ainsi pu être réalisée. Cependant, différentes études portant à la fois sur des patients souffrant d'un trouble bipolaire et sur des patients souffrant d'un trouble unipolaire, en état de dépression majeure au moment de l'étude, ne retrouvaient pas de différences aux performances de mémoire verbale entre les deux groupes de patient (Fossati et coll. 2004 [62] ; Bearden et coll. 2006 [8]). L'étude de Mojtabai et coll. 2000 [127] est également intéressante, car elle porte sur une



population de jeunes patients présentant leur premier EDM, et montre que lors de l'EDM comme en période de rémission après 2 ans d'évolution, aucune différence de performance de mémoire verbale n'est retrouvée entre les patients ayant évolué vers un diagnostic de trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire. La prise en compte dans les résultats de notre étude de 4 patients dont c'était le premier EDM, et de 4 patients bipolaires, semble donc avoir un biais relativement limité au regard des résultats des études citées. De plus, dans cette étude, les analyses de corrélation préliminaires ont été également réalisées dans le sous-groupe des 22 patients présentant un trouble dépressif récurrent, et montraient des résultats qui ne différaient pas de ceux obtenus en prenant en compte l'ensemble des patients. Cependant, seules ces analyses initiales ont été réalisées sur ces 22 patients et non l'ensemble des analyses, ce qui ne permet donc pas de conclure à un quelconque résultat formel pour les patients présentant un trouble dépressif récurrent. Aucune évaluation n'a non plus été réalisée en n'excluant que les patients bipolaires et en gardant à la fois les patients présentant un trouble dépressif récurrent et les patients dont c'était le premier EDM afin de comparer ces deux groupes, du fait encore une fois d'un trop petit nombre de patients dont c'était le premier EDM. Cela serait cependant intéressant, afin de mieux évaluer l'impact du nombre d'EDM vécu sur les capacités de mémoire verbale.

Les patients déprimés présentent très souvent une anxiété importante (Kessler et coll. 2003 [97]) associée aux symptômes dépressifs, ainsi que des troubles de l'attention, de la concentration, de la motivation (Clark et coll. 2002 [31] ; Elliott et coll. 1996 [53] ; Parker G. 2007 [139]). Tous ces troubles peuvent réduire les capacités d'encodage de l'information, et influencer négativement les performances au rappel des tests mnésiques utilisés. Une revue de Porter et coll. 2007 [146], étudiant les troubles neuropsychologiques chez les patients déprimés, insiste sur les troubles de l'attention, trouvant que les tâches requérant un effort (ce qui est le cas lors d'une épreuve de rappel libre, soit non indicé) sont les plus affectées. Le ralentissement psychomoteur et l'altération des fonctions exécutives, également très fréquemment retrouvés dans la dépression, peuvent affecter les capacités à générer un indice approprié lors du rappel libre, et donc la récupération (Fossati et coll. 2002 [60]). Les troubles de la mémoire verbale, des fonctions exécutives, ainsi que le ralentissement psychomoteur sont, chez les patients déprimés, d'autant plus importants que la dépression est associée avec des comorbidités anxieuses (Basso et coll. 2007 [6]). Dans notre étude cependant, tous ces symptômes n'ont pas été spécifiquement recherchés et évalués par des tests d'anxiété et une batterie de tests neuropsychologiques, ni pris en compte dans les analyses des résultats, et peuvent donc

constituer des biais notables. Cliniquement, il était observé, lors de la passation du test des 15 mots de Rey qui était chronométré, que les patients particulièrement anxieux et/ou ralentis sur le plan psychomoteur montraient très souvent un délai important de réponse au rappel libre et avait donc un score à 15 secondes assez faible, alors que le nombre de mots rappelés en une minute pouvait être cependant très honorable. L'analyse des résultats des deux tests de mémoire montrait d'ailleurs une plus forte corrélation entre les deux tests en utilisant pour le RAVLT le nombre de mots rappelés en une minute et non en 15 secondes.

Tous les patients de l'étude prenaient un traitement psychotrope au moment de l'étude, qui n'a pas été pris en compte dans l'analyse des résultats, pouvant constituer un autre biais. Le traitement comprenait pour la quasi-totalité des patients des antidépresseurs, et pour une majorité d'entre eux des Benzodiazépines, qui sont connus pour leur effet délétères sur la mémoire (Licata et coll. 2013 [109]), en plus de diminuer les capacités d'attention du fait d'un éventuel effet sédatif. L'effet sédatif était partiellement évité en ne testant la mémoire verbale des patients que 3 à 4 heures après la dernière prise d'anxiolytique (Benzodiazépine ou neuroleptique sédatif). Environ un tiers des patients prenaient un traitement thymorégulateur. Il s'agissait pour 3 d'entre eux de Lithium, qui a pu être incriminé cliniquement et expérimentalement comme donnant des troubles mnésiques. Cependant, une étude de Bearden et coll. 2008 [9], est en faveur d'un effet de neurogenèse hippocampique (donc d'un effet possiblement favorable sur les capacités mnésiques liées à l'hippocampe) du Lithium chez les patients bipolaires, et une autre étude de Yucel et coll. 2007 [192], retrouve un effet neuroprotecteur de la prise de Lithium au long cours, avec une augmentation de la taille de l'hippocampe à l'imagerie cérébrale, et cliniquement une diminution des troubles de la mémoire déclarative verbale. 8 patients prenaient un traitement par antiépileptique, Lamotrigine ou Valproate. Ces deux derniers traitements auraient cependant, selon Zhang et coll. 2010 [198], des effets à la fois neuroprotecteurs et favorisant la neurogénèse hippocampique.

L'objectif de cette étude était d'étudier les différents paramètres pouvant influencer sur les capacités de rappel différé de patients déprimés, non de mettre en évidence de tels troubles chez ces patients. L'évaluation et la quantification des troubles mnésiques selon les différentes épreuves des tests de mémoire n'est en effet pas possible du fait de la méthodologie de cette étude qui ne comporte pas de contrôle sur des sujets témoins, et ne permet alors pas non plus d'analyser la nature des troubles mnésiques chez les patients déprimés, en terme de trouble de

l'encodage, de stockage ou encore de récupération des informations, et en terme de structure cérébrale associée à ces troubles.

Par ailleurs, l'absence de reconvoication et de réévaluation des patients une fois en période de rémission ne permet d'étudier ni l'évolution de ces troubles, ni l'influence de la sévérité longitudinale de la maladie dépressive une fois à distance des troubles associés à un épisode dépressif aigu pouvant influencer négativement la capacité de rappel des patients, comme d'importants troubles de la concentration et de l'attention, ainsi qu'un ralentissement psychomoteur. Ces derniers sont autant de facteurs qui peuvent éventuellement masquer et minimiser le rôle réel des antécédents de dépression sur les capacités de mémoire. L'étude de Gorwood et coll. 2008 [70] retrouve un effet du temps passé en dépression et du nombre d'EDM vécus sur les performances de rappel au test de WMS chez des patients présentant un trouble dépressif récurrent, mais en état de rémission d'un EDM uniquement, la sévérité clinique de l'EDM étant d'après cette étude le premier déterminant des performances au rappel différé en état d'EDM.

## 5. CONCLUSION

Cette étude menée chez des patients en état de dépression, dans le cadre d'un premier épisode dépressif majeur ou d'un trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire, met en évidence une influence du temps passé en dépression sur les performances de mémoire déclarative verbale au rappel différé spontané, uniquement avec le test des 15 mots de Rey (RAVLT), non avec le sous-test de mémoire logique du test de mémoire verbale de Wechsler (WMS). Alors que la sévérité clinique de l'épisode dépressif n'influe pas sur les résultats, l'intensité des troubles psychomoteurs associés aux caractéristiques mélancoliques semble jouer un rôle important en influant négativement et significativement sur les performances de rappel des deux tests mnésiques considérés. Le rappel différé au test de Wechsler est également influencé par l'âge. Ces résultats suggèrent qu'il existe une influence à la fois d'un facteur « trait » et d'un facteur « état » dans la genèse des troubles de mémoire déclarative verbale des patients déprimés, qui pourrait être en lien avec une neurotoxicité de la dépression, qui s'aggraverait au fur et à mesure de la répétition des épisodes dépressifs.

Cette étude ne porte cependant que sur un petit nombre de patients déprimés, et comporte plusieurs biais qui nécessiteraient de vérifier les résultats au moyen d'autres études. Ces dernières devraient comporter un plus grand nombre de patients, et être éventuellement longitudinales afin d'étudier la mémoire déclarative verbale en période d'euthymie, une fois que sont plus à distance notamment les troubles psychomoteurs, de l'attention, de la motivation, qui peuvent altérer les résultats et masquer l'influence de la sévérité longitudinale de la maladie dépressive sur les capacités mnésiques.



# Conclusion

---



Plusieurs troubles cognitifs sont associés à la dépression. Parmi eux, les troubles de mémoire explicite ou déclarative verbale sont très fréquemment retrouvés, aussi bien lorsque la dépression s'inscrit dans un trouble dépressif récurrent que dans un trouble de l'humeur bipolaire, bien que selon les études considérées, les troubles puissent être plus importants chez les patients bipolaires. Ce type de trouble mnésique se retrouve au cours d'un épisode dépressif majeur. Les performances de mémoire verbale peuvent alors être aggravées par la sévérité clinique de l'épisode, et, d'une manière plus marquée, par la présence de caractéristiques mélancoliques, laissant penser que les mécanismes physiopathologiques en lien avec les troubles mnésiques diffèrent dans la mélancolie et dans les dépressions non mélancoliques. Cependant, les troubles de mémoire déclarative verbale se retrouvent également au décours d'un épisode dépressif majeur, en période d'euthymie. La sévérité évolutive du trouble dépressif, comprenant notamment le nombre de récurrences dépressives et le temps passé en dépression, agit alors d'une manière significative sur les performances de mémoire déclarative verbale. Cette influence négative peut également être perçue en période de dépression, même si elle est souvent masquée par la sévérité clinique des symptômes dépressifs ou par les troubles de l'attention, de la motivation associés à la dépression.

Il est enfin étonnant que les deux variables opposées, le score CORE évaluant la sévérité des troubles psychomoteurs évocateurs de mélancolie de l'épisode actuel et les antécédents dépressifs sur la vie, se révèlent être orthogonales. En effet, maîtriser les effets de l'une de ces variables augmente le poids de l'autre variable. Alors que notre idée était initialement de deux variables tout autant impliquées et pour lesquelles nous cherchions à savoir laquelle était prioritaire, nous observons en fait qu'il s'agit de deux variables indépendantes, ou plus exactement dont chacune masque en partie les effets de l'autre. Dans ce sens, il semble qu'il faille considérer de manière relativement autonome les critères de mélancolie d'une part et la longueur de la dépression sur la vie d'une autre si l'on souhaite comprendre comment la dépression altère les fonctions mnésiques verbales. Le fait que ces deux variables en analyse multivariée expliquent à elles deux entre un tiers et la moitié de la variance de ces troubles souligne la force de ces deux seules variables, même si d'autres facteurs semblent bien sur impliqués, dont l'âge et le QI par exemple.

Ces données soutiennent l'hypothèse d'une neurotoxicité de la maladie dépressive sur les cognitions, et plus précisément sur la mémoire explicite. L'hippocampe, structure associée à la mémoire déclarative, serait particulièrement ciblée par cette toxicité. Une certaine atrophie de l'hippocampe, retrouvée dans diverses études d'imagerie lors d'un épisode dépressif comme



d'une rémission, serait en effet associée aux troubles de l'humeur unipolaire ou bipolaire, ainsi qu'aux caractéristiques mélancoliques des dépressions, et à la sévérité longitudinale du trouble dépressif.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été impliqués pour expliquer la neurotoxicité de la dépression et l'atrophie hippocampique associées aux troubles de la mémoire déclarative verbale. Parmi eux, une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été retrouvée d'une manière assez constante dans les dépressions sévères et particulièrement dans la dépression mélancolique. L'hippocampe est une cible importante des hormones du stress et a normalement un rôle de rétrocontrôle inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La dysrégulation de cet axe lors des dépressions a été associée à des troubles de la neurogénèse et de la plasticité neuronale hippocampique, en lien avec plusieurs facteurs neurotrophiques dont le « Brain-Derived Neurotrophic-Factor » (BDNF) et avec un neurotransmetteur particulier, le glutamate. Un autre mécanisme imputé dans la physiopathologie de la dépression est l'inflammation. Les cytokines pro-inflammatoires pourraient agir à la fois sur la voie neuroendocrine, sur la déplétion de la sérotonine (neurotransmetteur important dans la dépression), sur l'atrophie hippocampique, et sur l'importance des troubles mnésiques à long terme. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que l'atrophie hippocampique observée dans la dépression ne soit pas forcément une conséquence d'un effet de neurotoxicité des épisodes dépressifs majeurs, mais puissent en soi constituer une vulnérabilité préalable prédisposant à la dépression. Cette hypothèse est confortée par la mise en évidence d'une vulnérabilité génétique existante pouvant agir sur le volume de l'hippocampe et sur la survenue de la dépression, notamment par le biais du système sérotoninergique. Plusieurs autres facteurs de vulnérabilité génétique ont été retrouvés, pouvant agir sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sur les facteurs neurotrophiques affectés dans la dépression, voire sur la sensibilité des individus aux différents événements de vie et la survenue de la dépression.

Parmi les différents traitements utilisés dans la dépression, l'électroconvulsivo-thérapie montre un rôle dans le retour à un fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la dépression sévère résistante au traitement médicamenteux et la dépression à caractéristiques mélancoliques. L'électroconvulsivo-thérapie ainsi que les traitements médicamenteux antidépresseurs, en plus de leur action clinique sur les symptômes de dépression, sont associés à des effets neurotrophiques et de neurogénèse au niveau de

l'hippocampe, et à l'amélioration des troubles de mémoire déclarative verbale. La thérapie-cognitivo-comportementale semble également avoir un rôle dans l'amélioration des performances de mémoire déclarative tout en permettant de réduire l'influence négative sur la mémoire de la valence émotionnelle liée aux souvenirs. La remédiation cognitive peut quant-à-elle être d'une aide certaine pour également diminuer les troubles de la mémoire déclarative verbale, mais aussi pour améliorer le fonctionnement social et la qualité de vie des patients. Par ailleurs, quelques études sont en faveur d'un effet de neurogénèse et d'amélioration des performances mnésiques d'une activité physique soutenue. La toxicité manifeste des récurrences dépressives sur la mémoire, et sur les cognitions en général, rend indispensable le traitement précoce, efficace, et sur une durée suffisante de tout épisode dépressif. En plus des différentes approches thérapeutiques énoncées, il semble indispensable de travailler avec le patient la prise de conscience des troubles et la bonne observance au traitement.

Enfin, notre étude clinique portant sur un échantillon de 30 patients en état de dépression majeure, retrouve une influence négative sur les performances de mémoire déclarative verbale (au rappel différé) à la fois du temps passé en dépression et des troubles psychomoteurs en lien avec des symptômes de mélancolie. Ces résultats suggèrent qu'il existe l'influence à la fois d'un facteur « trait » et d'un facteur « état » sur les capacités de mémoire verbale des patients déprimés, qui pourrait être en lien avec une neurotoxicité de la dépression, qui s'aggraverait au fur-et-à-mesure de la répétition des épisodes dépressifs. Cependant, notre étude ne comporte qu'un petit nombre de patients et plusieurs biais, ne permettant pas de conclure formellement.



# Bibliographie

---



1. Andersen P, Sundberg SH, Sveen O, Wigström H. Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices. *Nature*. 1977 Apr 21;266(5604):736-7.
2. Antonijevic IA. Depressive disorders - is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jan;31(1):1-15.
3. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007 Feb;115(suppl.433):104-115.
4. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, et. al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2008 Oct;32(8):1426-38.
5. Basso MR, Bornstein RA. Relative memory deficits in recurrent versus first – episode major depression on a word – list learning task. *Neuropsychology*. 1999;13(4):557-563.
6. Basso MR, Lowery N, Ghormley C, Combs D, et. al. Comorbid anxiety corresponds with neuropsychological dysfunction in unipolar depression. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2007;12(5):437-456.
7. Beach RL, Bathgate SL, Cotman CW. Identification of cell types in rat hippocampal slices maintained in organotypic cultures. *Brain Research*. 1982 Jan;255(1):3-20.
8. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, et. al. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Research*. 2006;142:139-150.
9. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, et. al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008 May;33(6):1229-1238.
10. Bech P, Rafaelsen JO. The use of rating scale exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen melancholia scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1980;62:128-131.
11. Bertschy G. Dépressions sévères : récurrence et chronicité. *L'Encéphale*. 2009 Dec;35 Suppl 5:257-260.

12. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, et. al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Oct;34(11):2376-89.
13. Bolwig TG, Jorgensen OS. Electroconvulsive therapy effects on synaptic proteins. *Annals New York Academy of Sciences*. 1986 Mar;462:140-146.
14. Bolwig TG, Madsen TM. Electroconvulsive therapy in melancholia: the role of hippocampal neurogenesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007 Feb;115(suppl.433):130-135.
15. Bouvard M, Cottraux J. *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie*. Ed. Masson. 2002.
16. Bowie CR, Gupta M, Holshausen K, et. al. Cognitive remediation for treatment-resistant depression: effects on cognition and functioning and the role of online homework. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2013 Aug;201(8):680-685.
17. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et. al. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):115-117.
18. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Oct;21(4):474-484.
19. Brown WA. Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplément 433*. 2007 Feb;115:125-129.
20. Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*. 1995 Mar;117(2):285-305.
21. Caesar M, Aertsen A. Morphological organization of rat hippocampal slice cultures. *The Journal of Comparative Neurology*. 1991 May 1;307(1):87-106.
22. Cajal SR. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris: Maloine. 1911.

23. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2004 Nov;29(6):417-426.
24. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, et al. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression : a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):598-607.
25. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, et. al. Pathophysiology of hypercorticism in depression. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2007;433:90-103.
26. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et. al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of General Psychiatry*. 1981 Jan;38(1):15-22.
27. Carroll BJ, Martin FIR, Davies B. Resistance to Suppression by Dexamethasone of Plasma 11-O.H.C.S. Levels in Severe Depressive Illness. *British Medical Journal*. 1968 Aug; 3: 285–287.
28. Casey B, Glatt CE, Tottenham N, et. al. Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neurosciences*. 2009; 164:108–120.
29. Chelune GJ, Bornstein RA, Prifitera A. The Wechsler Memory Scale—Revised. *Advances in Psychological Assessment*. 1990;7:65-99.
30. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Archives of general psychiatry*. 2010 Mar;67(3):270-276.
31. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2002;180:313-319.
32. Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 2005 Oct;162(10):1980-1982.
33. Corruble E. Dépression récurrente et événements de vie : de la clinique à de nouveaux modèles explicatifs ? *Enquête ACTUEL. L'encéphale*. 2006 Nov-Dec;32(6 Pt 1):983-987.



34. Corruble E, Falissard B, Gorwood P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *European Psychiatry*. 2006 Sep; 21(6):364-366.
35. Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *American Journal of Psychiatry*. 2001 May;158(5):748-53.
36. Cuijpers P, Schoevers RA. Increased mortality in depressive disorders : a review. *Current Psychiatry Reports*. 2004 Dec;6(6):430-437.
37. Czéh B, Simon M, Schmelting B, et. al. Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1616-1626.
38. Demant KM, Almer GM, Vinberg M, et. al. Effects of cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted patients with bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Nov 10;14:378.
39. Deuschle M, Kniest A, Niemann H, et. al. Impaired declarative memory in depressed patients is slow to recover: clinical experience. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:147-151.
40. Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology*. 2003 Sep;45(4):553-63.
41. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et. al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an Nmethyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71:1605–1611.
42. Docteur A, Mirabel-Sarron C, Guelfi JD, Rouillon F, Gorwood P. The role of CBT in explicit memory bias in bipolar I patients. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2013 Sep;44(3):307-311.
43. Donaldson S, Golstein LH, Landau S, et. al. The Maudsley bipolar disorder project : the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003 Jan;64(1):86-93.

44. Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, et. al. Increased temporal cortex CREB concentration and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*. 1998;352:1754-1755.
45. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, et. al. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*. 2000;48:732-739.
46. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Dec;25(6):836-44.
47. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *European Psychiatry*. 2002;17 Suppl 3:306-310.
48. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in Neurosciences*. 2012 Jan;35(1):47-56.
49. Dusouchet T, Bret MC, Bret P. Antidépresseurs : caractéristiques et modalités d'utilisation des IRSS, IRSNa et NaSSA. *Le pharmacien hospitalier*. 2006 Mar;41(164):25-31.
50. Eich TS, Metcalfe J. Effects of the stress of marathon running on implicit and explicit memory. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2009 Jun;16(3):475-479.
51. El-Badri SM, Cousins DA, Parker S, et. al. Magnetic resonance imaging abnormalities in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2006 Jul;189:81-82.
52. Elgama S, Denburg S, Marriott M, et. al. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2010 Oct;55(10):653-661.
53. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, et. al. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*. 1996 Sep;26(5):975-89.
54. Elwood RW. The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology Review*. 1995 Sep;5(3):173-201.

55. Elwood RW. The Wechsler Memory Scale – Revised: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology Review*. 1991;2(2):179-201.
56. Ende G, Braus DF, Walter S, et. al. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Archives of General Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):937-43.
57. Fink M. Should the dexamethasone suppression test be resurrected? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005 Oct;112(4):245-9.
58. Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages. *Neuron*. 2000;25:11-14.
59. Fossati P, Amar G, Raoux N, et. al. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1999;89(3):171-187.
60. Fossati P, Coyette F, Ergis AM, et. al. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *Journal of Affective Disorders*. 2002;68:261-271.
61. Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*. 2002 Mar-Apr;28(2):97-107.
62. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, et. al. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2004;38(2):137-144.
63. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, et. al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *Journal of clinical psychiatry*. 2004 Apr;65:492-499.
64. Gallagher P, Robinson LJ, Gray JM, et. al. Neurocognitive function following remission in major depressive disorder: potential objective marker of response? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2007 Jan;41(1):54-61.
65. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, et. al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*. 2004 Jun;6(3):171-82.

- 66.** Glahn DC, Robinson JL, Tordesillas-Gutierrez D, et. al. Fronto-temporal dysregulation in asymptomatic bipolar I patients : a paired associate functional MRI study. *Human Brain Mapping*. 2010 Jul;31(7):1041–1051.
- 67.** Goeldner C, Ballard TM, Knoflach F, et. al. Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. *Neuropharmacology*. 2013 Jan;64:337-346.
- 68.** Gold PW, Chrousos GP, 2002. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*. 2002;7:254-275.
- 69.** Goodyer IM, Croudace T, Dudbridge F, et. al. Polymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5-HTTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. *British Journal of Psychiatry*. 2010 Nov;197:365-371.
- 70.** Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *American Journal of Psychiatry*. 2008 Jun;165(6):731-739.
- 71.** Gorwood P. Dépressions récidivantes : neurotoxicité des épisodes et prévention des récurrences. *L'encéphale*. 2010 Dec;36 Suppl 5:136-139.
- 72.** Gorwood P, Rouillon F, Even C, et. al. Treatment response in major depression: effects of personality dysfunction and prior depression. *British Journal of Psychiatry*. 2010;196:139-142.
- 73.** Goudemand M. Les états dépressifs. Chapitre 17 de Guelfi JD : psychopathologie quantitative et psychométrie de la dépression. *Médecine sciences*. Ed. Lavoisier. 2010;142-151.
- 74.** Gould E, Cameron HA, Daniels DC, et. al. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*. 1992 Sep;12(9):3642-3650.
- 75.** Gould E, Tanapat P, McEwen BS, et. al. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95:3168-3171.

- 76.** Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, et. al. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 1999 Mar;45(5):639-646.
- 77.** Greenberg DL, Payne ME, MacFall JR, et. al. Hippocampal volumes and depression subtypes. *Psychiatry Research*. 2008 Jul;163(2):126-132.
- 78.** Grober E, Buschke H, Crystal H, et. al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988;38:900-903.
- 79.** Gualtieri CT, Johnson LG, Benedict KB. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2006;18(2):217-225.
- 80.** Hardy P. Dépressions sévères : morbi-mortalité et suicides. *L'encéphale*. 2009 Dec;35 Suppl 7:269-271.
- 81.** Hardy P, Gorwood P. Impact des évènements de vie dans l'évolution de la dépression. *L'encéphale*. 1993 Aug;19 Spec No 3:481-489.
- 82.** Haskett, Roger F. Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses. *The Journal of ECT*. 2014 Jun ;30(2):107–110.
- 83.** Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, et. al. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *The European Journal of Neuroscience*. 2002 Jul;16(2):283-290.
- 84.** Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Abarca JE, et. al. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *Journal of Affective Disorders*. 2010 Jun;123(1-3):341-50.
- 85.** Herrera-Guzmán I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferré E, et. al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 2010 May 30;177(3):323-9.

- 86.** Hickie I, Naismith S, Ward PB, et. al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *British Journal of Psychiatry*. 2005 Mar;186:197-202.
- 87.** Husain MM, Rush AJ, Fink M, et. al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a consortium for research in ECT (CORE) report. *Journal of clinical Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):485-491.
- 88.** Jones LD, Payne ME, Messer DF, et. al. Temporal lobe volume in bipolar disorder : relationship with diagnosis and antipsychotic medication use. *Journal of affective disorders*. 2009 Apr;114(1-3):50-57.
- 89.** Jorgensen OS, Bock E, Bech P, et. al. Synaptic membrane protein D2 in the cerebrospinal fluid of manic-melancholic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1977 Jul;56(1):50-6.
- 90.** Jorgensen OS, Riederer P. Increased synaptic markers in hippocampus of depressed patients. *Journal of Neural Transmission*. 1985;64(1):55-66.
- 91.** Jouvent R, Frechette D, Binoux F, et. al. Le ralentissement psychomoteur dans les états dépressifs : construction d'une échelle d'évaluation quantitative. *L'encéphale*. 1980;6 :41-58.
- 92.** Jouvent R, Hardy P, Bouvard M, et. al. Hétérogénéité de l'humeur dépressive. Construction d'une échelle polydimensionnelle. *L'encéphale*. 1987;13:233-237.
- 93.** Kellner CH, Fink M, Knapp R, et. al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *American Journal of Psychiatry*. 2005 May;162(5):977-82.
- 94.** Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, et. al. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62:529-535.
- 95.** Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, et al. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *British Journal of Psychiatry*. 1998;172:23-28.

- 96.** Kessler RC, Berglund P, Demler O, et. al. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602.
- 97.** Kessler RC, Berglund P, Demler O, et. al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American National Association*. 2003;289:3095-3105.
- 98.** Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2002 Jun;3(6):453-62.
- 99.** Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, et. al. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorders*. 2008 Feb;10(1):1-37.
- 100.** Kondziella D, Strandberg J, Lindquist C, Asztely F. Lamotrigine increases the number of BrdU-labeled cells in the rat hippocampus. *Neuroreport*. 2011 Jan;22(2):97-100.
- 101.** Kragh J, Bolwig TG, Woldbye DPD, et. al. Electroconvulsive shock and Lidocaine-induced seizures in the rat activate astrocytes as measured by glial fibrillary acidic protein. *Biological Psychiatry*. 1993;33:794-800.
- 102.** Krogh J, Rostrup E, Thomsen C, et. al. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression—A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*. 2014 Aug;165:24–30.
- 103.** Kronmüller KT, Pantel J, Gotz B, et al. Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2008 Oct;110(3):241-247.
- 104.** Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, et. al. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2010 Sep;12(6):647-56.
- 105.** Laje G, Paddock S, Manji H, et. al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1530-1538.

- 106.** Larsen MH, Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, Sandi C. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research*. 2010 Oct;44(13):808–816.
- 107.** Lee BH, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor, not nerve growth factor-Beta, in schizophrenia patients with better response to risperidone treatment. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):51-58.
- 108.** Lezak M. *Neuropsychological assessment*. 2 ed. New York : Oxford University Press. 1983.
- 109.** Licata SC, Shinday NM, Huizenga MN, et. al. Alterations in brain-derived neurotrophic factor in the mouse hippocampus following acute but not repeated benzodiazepine treatment. *PLoS One*. 2013 Dec;8(12):e84806.
- 110.** Lin K, Xu G, Lu W, et. al. Neuropsychological performance in melancholic, atypical and undifferentiated major depression during depressed and remitted states: a prospective longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 2014 Jul;168C:184-191.
- 111.** Luo C, Xu H, Li XM. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Research*. 2005 Nov;1063(1):32-39.
- 112.** Lutz M, Morali A, Lang JP. La dépression atypique : perspectives cliniques. *Encéphale* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/J.encep.2012.08.008>
- 113.** Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine*. 2010;40:9-24.
- 114.** MacQueen GM, Galway TM, Hay J, et. al. Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychological Medicine*. 2002 Feb;32(2):251-258.
- 115.** Mahli GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, et. al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):114-25.



- 116.** Makhija K, Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013 Sep;47(9):828-39.
- 117.** Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, et. al. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *The Journal of Neuroscience*. 1995 Dec;15(12):7929-39.
- 118.** Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, et. al. Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):512–517.
- 119.** Marcos T, Salamero M, Gutierrez F, et. al. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *Journal of Affective Disorders*. 1994 Oct;32(2):133-137.
- 120.** Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et. al. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2002;46(suppl 1):16–21.
- 121.** Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et. al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:262-270.
- 122.** McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*. 2009 Dec;119(1-3):1-8.
- 123.** McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience*. 1999;22:105-22.
- 124.** McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience*. 2009 Jan;34(1):41-54.
- 125.** Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, et. al. Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Apr;28(4):720-5.

- 126.** Mitchell PB. Validity of the CORE: I, a neuroendocrinological strategy, in Melancholia: a disorder of movement and mood: a phenomenological and neurobiological review. Cambridge University Press. 1996;138-148.
- 127.** Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD, et. al. Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2000 Sep;157:1453–1460.
- 128.** Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et. al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(57):1000-1006.
- 129.** Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et. al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated Ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biological Psychiatry*. 2013 Aug;74(4):250-256.
- 130.** Nasrallah HA, Hopkins T, Pixley SK. Differential effects of antipsychotic and antidepressant drugs on neurogenic regions in rats. *Brain Research*. 2010 Oct;1354:23-29.
- 131.** Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2006 Jul;93(1-3):185-192.
- 132.** Nelson HE, Willison J. The National Adult Reading Scale (NART). Part I: The original study NART and WAIS (1982). [ressource en ligne] Disponible sur : [http://www.academia.edu/2515150/National\\_Adult\\_Reading\\_Test\\_NART\\_test\\_manual\\_Part\\_1](http://www.academia.edu/2515150/National_Adult_Reading_Test_NART_test_manual_Part_1).
- 133.** Neumeister A, Wood S, Bonne O, et. al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry*. 2005 Apr;57(8):935-937.
- 134.** Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, et. al. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT*. 2010 Mar;26(1):62-7.

- 135.** Okamoto T, Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, et. al. Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008 Jul;32(5):1185-1190.
- 136.** Ösby U, Brandt L, Correia N, et. al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry*. 2001 Sep;58(9):844-850.
- 137.** Ottowitz WE, Dougherty DD, Savage CR. The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harvard Review of Psychiatry*. 2002;10:86-99.
- 138.** Papakostas Y, Fink M, Lee J, et. al. Neuroendocrine measures in psychiatric patients: course and outcome with ECT. *Psychiatry Research*. 1981 Feb;4(1):55-64.
- 139.** Parker G. Defining melancholia : the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007 Feb;115(Suppl 433):21-30.
- 140.** Parker G, Fink M, Shorter E, et. al. issues for DSM-5: Whiter melancholia?The case for its classification as a distinct mood disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):745-747.
- 141.** Patki G, Solanki N, Atrooz F, et. al. Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. *Brain Research*. 2013 Nov;1539:73-86.
- 142.** Pedersen A, Küppers K, Behnkena A, et. al. Implicit and explicit procedural learning in patients recently remitted from severe major depression. *Psychiatric Research*. 2009 Aug;169(1):1-6.
- 143.** Pedrides G, Fink M, Husain MM, et. al. ECT Remission Rates in Psychotic Versus Nonpsychotic Depressed Patients: A Report from CORE. *The Journal of ECT*. 2001 Dec;17(4):244–253.

- 144.** Peng CH, Chiou SH, Chen SJ, et. al. Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway. *European Neuropsychopharmacology*. 2008 Feb;18(2):128-40.
- 145.** Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et. al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*. 2005 Jun;8(6):828-34.
- 146.** Porter RJ, Bourke C, Gallagher P. Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2007 Feb;41(2):115-28.
- 147.** Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, et. al. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2003;182:214-220.
- 148.** Preiss M, Kucerova H, Luvasky J, et. al. Cognitives deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research*. 2009 Oct;169(3):235-239.
- 149.** Price R, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2009;66:522-526.
- 150.** Purcell R, Maruff P, Kyrios M, et. al. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*. 1997 Nov;27(6):1277-85.
- 151.** Raison CL, Lowry CA, Rook GA. Inflammation, sanitation, and consternation : loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(12):1211-1224.
- 152.** Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et. al. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1998 Jun;20(3):310-319.
- 153.** Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural Brain Research*. 2003;140:1-47.

- 154.** Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, et. al. Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *Journal of Psychiatric Research*. 2011 May;45(5):577-587.
- 155.** Robinson JL, Bearden CE, Monkul ES, et. al. Fronto-temporal dysregulation in remitted bipolar patients: an fMRI delayed-non-match-to-sample (DNMS) study. *Bipolar Disorders*. 2009 Jun;11(4):351-360.
- 156.** Rodriguez BF, Weisberg RB, Pagano ME, et. al. Frequency and patterns of psychiatric comorbidity in a sample of primary care patients with anxiety disorders. *Comprehensive Psychiatry*. 2004;45:129-137.
- 157.** Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):925-935.
- 158.** Sapolsky RM. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biological Psychiatry*. 2004 Aug;56(3):137–139.
- 159.** Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984 Oct;81(19):6174-6177.
- 160.** Schatzberg AF. Major depression: causes or effects? *American Journal of Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1077-1079.
- 161.** Schmitt JA, Kruizinga MJ, Riedel WJ. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *Journal of psychopharmacology*. 2001 Sep;15(3):173-179.
- 162.** Serafini G. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World Journal of Psychiatry*. 2012 Jun; 2(3): 49-57.
- 163.** Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*. 2000;48:791–800.
- 164.** Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*. 2003 Aug;160(8):1516-8.

- 165.** Sheline YI, Mittler BL, Mintun MA. The hippocampus and depression. *European Psychiatry*. 2002;17(3):300-305.
- 166.** Sheline YI, Shanghavi M, Mintun MA, et. al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience*. 1999 Jun;19(2):5034-5043.
- 167.** Shirayama Y, Chen ACH, Nakagawa S, et. al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of Neuroscience*. 2002 April;22(8):3251–3261.
- 168.** Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, et. al. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 1997 Jan;56(1):131-7.
- 169.** Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DHR. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders*. 2006 Feb;8(1):40-46.
- 170.** Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, et. al. Stress alters the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 1995;15:1768-1777.
- 171.** Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, Pujol J, et. al. Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biological Psychiatry*. 2011 Feb;69(4):318-325.
- 172.** Squire LR. Memory functions as affected by electroconvulsive therapy. *Annals New York Academy of Sciences*. 1986 Mar;462:307-314.
- 173.** Stern SA, Alberini CM. Mechanisms of Memory Enhancement. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*. 2013 Jan-Feb;5(1):37-53.
- 174.** Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in Bipolar and Unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*. 2000;48:674-685.

- 175.** Taylor MA, Fink M, Melancholia: the diagnosis, pathophysiology and treatment of depressive illness. Cambridge University Press. 2006.
- 176.** Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, et. al. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*. 2005 May;62(5):537-544.
- 177.** Thuile J, Even C, Friedman S, Guelfi JD. Inter-rater reliability of the French version of the CORE Index for melancholia. *Journal of Affective Disorders*. 2005;88:193-208.
- 178.** Toni N. Modifications morphologiques associées à la plasticité synaptique. Thèse de Sciences, mention biologique. Genève. 2000. Thèse n° Sc. 3203.
- 179.** Torrent C, del Mar Bonnin C, Martinez-Aran A, et. al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder : a multicenter randomized controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2013 Aug;170:852-859.
- 180.** Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2007;(434):17-26.
- 181.** Van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in neurosciences*. 2009 May;32(5):283-290.
- 182.** Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, et. al. Long-term treatment with Paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*. 2003 Oct; 54(7): 693-702.
- 183.** Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2004 Nov;161(11):1957-66.
- 184.** Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, et. al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in Major Depressive Disorder: effects of treatment. *Biological psychiatry*. 2004 Jul;56(2):101-112.

- 185.** Wang CE, Halvorsen M, Sundet K, et. al. Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. *Journal of Affective Disorders*. 2006;92:283-286.
- 186.** Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal Neurogenesis: Opposing Effects of Stress and Antidepressant Treatment. *Hippocampus*. 2006;16(3):239-249.
- 187.** Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*. 1945;19:87-95.
- 188.** Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, et. al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective disorders*. 2004 Oct;82(2):253-258.
- 189.** Withall A, Harris LM, Cumming SR. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2010 Jun;123(1-3):150-157.
- 190.** Wolfe J, Granholm E, Butters N, et. al. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*. 1987 Jul-Aug;13(1):83-92.
- 191.** Yerevanian BI, Feusner JD, Koek RJ, et; al. The dexamethasone suppression test as a predictor of suicidal behavior in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 2004;83:103-108.
- 192.** Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, et. al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology*. 2007;195:357-367.
- 193.** Yuuki N, Ida I, Oshima A, et. al. HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005 Oct;112(4):257-265.
- 194.** Zarate CJ, Singh JB, Carlson PJ, et. al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63:856–864.



- 195.** Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, et. al. Fundamental neuroscience. Academic press. 1999.
- 196.** Zhang X, Zhang Z, Sha W, et. al. Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum levels in patients with drug-resistant depression. *Psychiatry Research*. 2009 Dec;170:273–275.
- 197.** Zhang X, Zhang Z, Xie C, et. al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008 Apr;32(3):886–890.
- 198.** Zhang XZ, Li XJ, Zhang HY. Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*. 2010 Jan;81(1):3-6.
- 199.** Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science*. 1990 Oct;250(4978):288-290.
- 200.** Zou K, Deng W, Li T, et. al. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*. 2010 Jan;67(2):186-188.

# **Annexe 1**

---

## **Echelle de dépression de Hamilton 17 items**



« **HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE** » (HDRS)

**1) Humeur dépressive** (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

0 : Absent

1 : Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2 : Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3 : Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).

4 : Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

**1) Sentiments de culpabilité**

0 : Absent.

1 : S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.

2 : Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.

3 : La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4 : Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

**2) Suicide**

0 : Absent.

1 : A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

2 : Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même. 3 : Idées ou gestes de suicide.

4 : Tentatives de suicide.

**3) Insomnie du début de nuit**

0 : Absent.

1 : Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.

2 : Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

**4) Insomnie du milieu de nuit**

0 : Pas de difficulté.

1 : Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.

2 : Il se réveille pendant la nuit.

**5) Insomnie du matin**

0 : Pas de difficulté.

1 : Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.

2 : Incapable de se rendormir s'il se lève.

**6) Travail et activités**

0 : Pas de difficulté.

1 : Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.

2 : Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.

3 : Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.

4 : A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

**7) Ralentissement** (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

0 : Langage et pensées normaux.

1 : Léger ralentissement à l'entretien.

2 : Ralentissement manifeste à l'entretien.

3 : Entretien difficile.

4 : Stupeur.

**8) Agitation**

0 : Aucune.

1 : Crispations, secousses musculaires.

2 : Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3 : Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4 : Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

**9) Anxiété psychique**

- 0 : Aucun trouble.  
1 : Tension subjective et irritabilité.  
2 : Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.  
3 : Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.  
4 : Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

**10) Anxiété somatique** (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 : Absente.  
1 : Discrète.  
2 : Moyenne.  
3 : Grave.  
4 : Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

**11) Symptômes somatiques gastro-intestinaux**

- 0 : Aucun.  
1 : Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.  
2 : A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

**12) Symptômes somatiques généraux**

- 0 : Aucun.  
1 : Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.  
2 : Si n'importe quel symptôme est net.

**13) Symptômes génitaux** (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 : Absents.  
1 : Légers.  
2 : Graves.

**14) Hypochondrie**

- 0 : Absente.  
1 : Attention concentrée sur son propre corps.  
2 : Préoccupations sur sa santé.  
3 : Plaintes fréquentes, demandes d'aide.  
4 : Idées délirantes hypochondriaques.

**15) Perte de poids**

- A : selon les dires du malade  
0 : Pas de perte de poids.  
1 : Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.  
2 : Perte de poids certaine.  
B : appréciée par pesées  
0 : Moins de 500 g de perte de poids par semaine.  
1 : Plus de 500 g de perte de poids par semaine.  
2 : Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

**16) Prise de conscience**

- 0 : Reconnaît qu'il est déprimé et malade.  
1 : Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.  
2 : Nie qu'il est malade.

**Résultats :** Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci. Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

**Références :** Guelfi J.D., Criquillon-Doulet S. Dépression et syndromes anxio-dépressifs. Laboratoires Ardix. 1993.

## **Annexe 2**

---

# **Index CORE**



Mesure "CORE" des troubles psychomoteurs :  
Recommandations opératoires et guide pour la cotation

NOM :          PRENOM :

DATE :

EXAMINATEUR :

Directives générales

Ce formulaire ne doit être rempli que pour les patients souffrant d'un état dépressif. Il sert à coter d'importants aspects comportementaux de ces patients. Vous devez donc coter sur la base de ce que vous observez plutôt qu'en vous référant aux dires du patient. Ne tenez pas compte des caractéristiques liées à la personnalité du patient.

Cotation

- 0 - Indique toujours que l'élément est absent ou non significatif
- 1 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique
- 2 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique
- 3 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique

Recommandations opératoires

(1) Vous devez mener votre entretien clinique normal en tenant particulièrement compte des interactions du patient. Nous pensons qu'un minimum de 20 minutes est généralement requis avant de faire la cotation.

(2) Pour les items de ralentissement, cotez de manière conservatrice, pour que cela reflète l'impression globale de la totalité de l'entretien après sa phase de mise en route. Ainsi un patient déprimé qui est ralenti peut présenter des signes de sévérité variable. Par exemple, à certains moments, le discours peut être légèrement, moyennement ou nettement ralenti. Dans ces cas là, vous devez coter de manière moyenne par rapport à l'ensemble de l'entretien et, s'il y a doute entre deux niveaux d'intensité, vous devrez opter pour le moins sévère.

(3) Pour les items d'agitation, les règles de cotation sont différentes. Certains patients déprimés peuvent être ralentis pendant une grande partie de l'entretien et se montrer agités à certains moments par exemple en se levant brièvement, en déambulant, en se tordant les mains. Même si cela n'apparaît que brièvement, il faut coter positivement les items qui s'y réfèrent et coter le degré de sévérité par rapport à ce ou ces moment(s) bref(s) d'agitation.

Un ralentissement ou une agitation apparente peuvent être des "faux positifs" liés à une anxiété importante ou à une faible capacité à exprimer des émotions. L'anxiété peut par exemple se traduire par une attitude faciale et/ou corporelle figée, ou s'exprimer par une augmentation de l'activité motrice (mouvements des mains, incapacité à tenir en place). Pour clarifier l'origine de telles attitudes, le clinicien doit adopter un style rassurant et interactif pour aider le patient à se détendre, et ne doit coter qu'après une période de mise en route de 20 minutes. Le niveau de base du ralentissement, dans ce qu'il peut avoir de spécifique, n'est généralement pas ou peu influencé par l'attitude interactive du clinicien. Par contre, un pseudo-ralentissement lié à de l'anxiété sera peu ou moins présent à mesure que l'entretien se développe.

L'agitation a des aspects caractéristiques. En tant qu'expression motrice observable d'une perturbation mentale, elle est généralement associée à l'activité mentale reflétée sur un plan comportemental par une intense perplexité et/ou hébétude souvent liée à des préoccupations extrêmement pénibles qui peuvent paraître triviales à l'examineur. Les patients agités sont généralement insensibles à la réassurance et interagissent peu avec l'interlocuteur. Au contraire, le sujet anxieux ou stressé aura tendance à se détendre et à calmer sa pseudo-agitation au fur et à mesure de l'entretien.



**16. Déficit de spontanéité du discours**

Estimez la non-spontanéité du discours en tenant compte de l'influence de l'éducation, de la culture et de tout autre paramètre pertinent, et cotez tant en fonction des réponses à des questions ouvertes qu'à des questions spécifiques.

- 0 - Aborde spontanément certains sujets
- 1 - Manque de spontanéité léger
- 2 - Manque de spontanéité moyen
- 3 - Pas de discours spontané

**17. Lenteur du débit verbal**

Cotez tout ralentissement du débit verbal, en tenant compte de l'âge du patient et de son état physique.

- 0 - Débit verbal normal
- 1 - Débit verbal légèrement ralenti
- 2 - Débit verbal moyennement ralenti
- 3 - Débit verbal nettement ralenti

**18. Motricité stéréotypée**

Cotez la présence et l'intensité de mouvements persistants, répétitifs et sans objet, idiosyncrasiques et souvent bizarres. Il peut s'agir d'un patient qui se frotte les mains de manière bizarre, qui se mordille la peau, qui tripote ses vêtements nerveusement. Pour être cotés les mouvements doivent être évidents, caractéristiques et peu affectés par les éléments extérieurs. Nous considérons la stéréotypie motrice comme une variable de haut grade de l' "agitation motrice" (item 11). Ainsi, tous les patients déprimés ayant une motricité stéréotypée auront une agitation motrice, mais l'inverse ne sera pas forcément vrai. Si l'item 11 a été coté à "0", alors il faut aussi coter "0" ici.

- 0 - mouvements normaux, non stéréotypés
- 1 - mouvements légèrement stéréotypés (à utiliser pour les patients qui se tordent seulement les mains)
- 2 - mouvements moyennement stéréotypés
- 3 - mouvements nettement stéréotypés

Cochez si l'examen a été fait pendant ou à proximité du nadir (période la plus sévère) de l'épisode

Nadir: OUI

NON

**Calcul des sous-scores et du score total**

Non-interactivité:  $1 + 4 + 7 + 8 + 12 + 16 =$

Ralentissement:  $2 + 3 + 6 + 10 + 13 + 15 + 17 =$

Agitation:  $5 + 9 + 11 + 14 + 18 =$

Score total:  $=$

## **Annexe 3**

---

# **Les 15 mots de Rey**



**« Rey Auditory Verbal Learning Test » (RAVLT)****Rappel immédiat**

A chaque temps, lire ces 15 mots, par colonnes de haut en bas, toujours dans le même ordre :

Tambour	Ecole	Casquette	Couleur
Rideau	Parent	Paysan	Maison
Ceinture	Soleil	Moustache	Rivière
Café	Jardin	Dindon	

Juste après la lecture, demander au sujet de rappeler les mots dont il se souvient ;

Lister tous les mots rappelés par le sujet dans les 15 premières secondes, puis en 1 minute ;

Noter tous les mots : justes, faux ou que le patient répète à plusieurs reprises.

Répéter cette opération 5 fois consécutives, sans interruption.

**Rappel différé**

A réaliser 20 minutes après la fin du 5<sup>ème</sup> rappel immédiat ;

Sans en avoir au préalable averti le sujet.

Sans lire les 15 mots, demander au sujet de rappeler les mots dont il se souvient ;

Lister et compter tous les mots rappelés selon les mêmes règles de notation que précédemment.

**Reconnaissance**

Après le rappel différé ;

Lire le texte au patient, après lui avoir demandé de dire à haute voix les mots qu'il reconnaît comme faisant partie de la liste des 15 mots (les mots justes sont en italiques).

Un vieux *paysan* (1) à longues *moustaches* (2), assis sur un banc (3) au *soleil* (4) dans son *jardin* (5), près de la *rivière* (6), surveillait ses *dindons* (7) et ses poules (8) en fumant sa pipe (9) ; il regardait passer sur la route (10) devant le *café* (11), près de la gare (12), un enfant (13) qui allait à l'*école* (14). Cet enfant avait oublié sa *casquette* (15), son manteau (16) et ses livres (17). Il soufflait dans une trompette (18), tenait un drapeau (19) et portait, attaché à la *ceinture* (20), un petit *tambour* (21) aux *couleurs* (22) vives. De la *maison* (23) au bout de la rue (24), les *parents* (25) et le frère (26), derrière les *rideaux* (27) de la fenêtre (28) garnie de fleurs (29), observaient attentivement le petit écolier (30).

Noter le nombre de mots justes et faux rappelés par le sujet.

N°	Mots du texte	Juste (J) faux (F),	N°	Mots du texte	Juste (J) faux (F)
1	paysan		16	manteau	
2	moustache		17	livre	
3	Banc		18	trompette	
4	Soleil		19	drapeau	
5	Jardin		20	ceinture	
6	rivière		21	tambour	
7	dindon		22	couleur	
8	poules		23	maison	
9	Pipe		24	rue	
10	Route		25	parent	
11	Café		26	frère	
12	Gare		27	rideau	
13	Enfant		28	fenêtre	
14	Ecole		29	fleur	
15	casquette		30	écolier	
Total justes :			Total justes :		
Total faux :			Total faux :		
TOTAL GÉNÉRAL JUSTES :			TOTAL GÉNÉRAL FAUX :		

**Résultats**

Nom :	Prénom :			Date :
Nombre de mots rappelés	Justes	Faux	Doubles	
Totaux temps 1				
Totaux temps 2				
Totaux temps 3				
Totaux temps 4				
Totaux temps 5				
Totaux Rappel immédiat 1à5				
Total Rappel différé				

Observation comportementale	
Rythme et débit de l'évocation (1)	
Degré de collaboration (2)	
Nature des mots faux (3)	
Comportement moteur (4)	

- 1- rapide, lent, irrégulier, plus rapide ou moins rapide vers la fin, etc.  
 2- collabore bien, mal ; attitude compétitive, cherche à bien faire, attentif, distrait, etc.  
 3- déformation, invention, incompréhensible, association d'idée, mots donnés au hasard, etc.  
 4- calme, agité, nerveux, tendu, angoissé, etc ;

**Courbe d'apprentissage**

Mots

15

15						
10						
5						
0						
	1	2	3	4	5	R

Essais

### Interprétation des résultats

Le test des 15 mots de Rey a fait l'objet d'études limitées qui ont permis d'établir des tableaux de résultats en fonction de l'âge et de la profession ou du niveau d'études.

Ci-dessous, un tableau avec les résultats donnés par centiles peut aider à interpréter les résultats (donné par l'auteur du test à titre purement indicatif).

Adultes (16 ans ou +) Métiers manuels	Centiles				
	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Somme des mots justes au 5 répétitions	47	50	56	62	66
Nombre de mots reconnus à l'épreuve R	14	14	15	15	15

Dans cet exemple, 50 % des adultes ayant un métier manuel ont retenu au moins 56 mots justes aux 5 répétitions.

Adultes (16 ans ou +) Professions intellectuelles	Centiles				
	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Somme des mots justes au 5 répétitions	53	57	63	65	69
Nombre de mots reconnus à l'épreuve R	15	15	15	15	15

Adultes (16 ans ou +) Etudiants	Centiles				
	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Somme des mots justes au 5 répétitions	53	61	65	67	73
Nombre de mots reconnus à l'épreuve R	14	15	15	15	15

Personnes âgées (60 ans ou +) Métiers manuels / Etudes primaires	Centiles				
	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Somme des mots justes au 5 répétitions	22	24	36	42	52
Nombre de mots reconnus à l'épreuve R	5	10	12	14	15

Personnes âgées (60 ans ou +) Professions intellectuelles	Centiles				
	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Somme des mots justes au 5 répétitions	24	28	42	48	68
Nombre de mots reconnus à l'épreuve R	11	11	14	15	15

## **Annexe 4**

---

# **Echelle clinique de mémoire de Wechsler – 3<sup>ème</sup> édition**





## **Mémoire logique 1** (*correspondant au rappel immédiat*)

### **Histoire A**

Lecture du texte :

Anne (1)\* Boiron (1), du 20<sup>ème</sup> arrondissement (1) de Paris (1), travaillant (1) comme cuisinière (1) dans une cantine (1) scolaire (1), a raconté (1) au poste de police (1) de la mairie (1) qu'elle avait été attaquée (1) dans la rue (1) la nuit précédente (1) et qu'on lui avait volé (1) deux cent cinq francs(1). Elle avait quatre (1) petits enfants (1), le loyer devait être payé (1), et ils n'avaient pas mangé (1) depuis deux jours (1). Le policier (1), ému par l'histoire de cette femme (1), organisa une collecte (1) pour elle (1).

(1)\* : Compter 1 point par item correctement répété ;

Noter les réponses qui ne sont pas strictement identiques en face de chaque item.

Histoire A rappel : Note totale (Max=25) : .....

### **Histoire B – 1<sup>er</sup> rappel**

Lecture du texte :

Un lundi (1) soir (1) à 18 heures (1), Antoine (1) Duchemin (1), de Paris (1), regardait la télévision (1) pendant qu'il s'habillait (1) pour sortir (1). Un bulletin météo (1) interrompit le programme (1), prévenant que des orages (1) arriveraient sur la région (1) d'ici deux à trois heures (1) et dureraient jusqu'au matin (1). Le présentateur annonça (1) que les orages amèneraient de la grêle (1), que le niveau de l'eau (1) monterait de 10 cm (1) et que la température baisserait (1) de 15 degrés (1). Antoine décida de rester chez lui (1). Il enleva son manteau (1) et s'assit (1) pour regarder des vieux films (1).

(1)\* : Compter 1 point par item correctement répété ;

Noter les réponses qui ne sont pas strictement identiques en face de chaque item.

Histoire B – 1<sup>er</sup> rappel : Note totale (Max=25) : .....

### **Histoire B – 2<sup>ème</sup> rappel**

Lecture du texte :

Un lundi (1) soir (1) à 18 heures (1), Antoine (1) Duchemin (1), de Paris (1), regardait la télévision (1) pendant qu'il s'habillait (1) pour sortir (1). Un bulletin météo (1) interrompit le programme (1), prévenant que des orages (1) arriveraient sur la région (1) d'ici deux à trois heures (1) et dureraient jusqu'au matin (1). Le présentateur annonça (1) que les orages amèneraient de la grêle (1), que le niveau de l'eau (1) monterait de 10 cm (1) et que la température baisserait (1) de 15 degrés (1). Antoine décida de rester chez lui (1). Il enleva son manteau (1) et s'assit (1) pour regarder des vieux films (1).

(1)\* : Compter 1 point par item correctement répété ;

Noter les réponses qui ne sont pas strictement identiques en face de chaque item.

Histoire B – 2<sup>ème</sup> rappel : Note totale (Max=25) : .....

Rappels mémoire logique 1 : Note totale (Max=75) : .....

## **Mémoire logique 2** (*correspondant à la mémoire différée*)

A administrer 25 à 35 minutes après la mémoire logique 1.

Sans relire les textes ; faire rappeler au patient le plus précisément possible les histoires A et B ; noter la nécessité d'aide éventuelle au rappel ; règles de cotation identiques à la mémoire logique 1.

Histoire A rappel : Note totale (Max=25) : .....

Histoire B rappel : Note totale (Max=25) : .....

Rappels mémoire logique 2 : Note totale (Max=50) : .....

## **Epreuve de reconnaissance**

Demander au patient de répondre par oui (O) ou non (N) ;

Coter 0 (réponse fausse) ou 1 (bonne réponse) pour chaque item.

### **Histoire A**

1. La femme s'appelait-elle Diane Boiron ? (N)
2. L'histoire se passait-elle dans le 20<sup>ème</sup> arrondissement de Paris ? (O)
3. La femme était elle cuisinière ? (O)
4. Travaillait-elle dans un restaurant ? (N)
5. Avait-elle quatre enfants ? (O)
6. Etaient-ils adolescents ? (N)
7. Le voleur était-il sur un boulevard ? (N)
8. La femme a-t-elle été volée deux nuits avant ? (N)
9. Raconta-t-elle le vol à la police ? (O)
10. Lui a-t-on volé 305 francs ? (N)
11. Sa famille n'a-t-elle pas mangé depuis quatre jours ? (N)
12. Devait-elle payer son loyer ? (O)
13. Le policier a-t-il attrapé le voleur ? (N)
14. Le policier est-il triste pour cette femme ? (O)
15. Le policier fait-il une quête ? (O)

### **Histoire B**

16. L'homme s'appelait-il Antoine Duchemin ? (O)
17. Est-ce que c'était le dimanche soir ? (N)
18. Etais-il 18 heures ? (O)
19. L'histoire se passait-elle à Lyon ? (N)
20. Antoine s'habillait-il pour sortir ? (O)
21. Regardait-il la télévision ? (O)
22. Le programme a-t-il été interrompu ? (O)
23. Les orages étaient-ils prévus mardi ? (N)
24. Les orages devaient-ils durer toute la nuit ? (O)
25. La température a-t-elle chuté de 30° ? (N)
26. Le présentateur a-t-il prédit une montée de l'eau de 20 cm ? (N)
27. A-t-il parlé d'une possibilité d'inondation ? (N)
28. A-t-il parlé d'une pluie de grêle ? (O)
29. Antoine décida-t-il de rester chez lui ? (O)
30. A-t-il regardé du sport à la télévision ? (N)

Note totale reconnaissance (Max=30) : .....



## **Résumé**

Les troubles de la mémoire déclarative verbale sont très souvent retrouvés au cours comme au décours d'un épisode dépressif majeur, dans le cadre d'un trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire. Ces troubles mnésiques peuvent être significativement aggravés par la sévérité de l'épisode et par la présence de caractéristiques mélancoliques. La sévérité évolutive du trouble dépressif a aussi une influence négative, qui peut cependant être masquée au moment d'un épisode dépressif par la sévérité clinique de l'épisode et des troubles de l'attention et de la motivation associés. Une étude sur 30 patients soutient ces données et suggère qu'il existe une influence à la fois d'un facteur « trait » et d'un facteur « état » sur les capacités de mémoire déclarative verbale des patients déprimés. Une hypothèse explicative serait celle d'une neurotoxicité de la maladie dépressive sur les cognitions et notamment sur la mémoire déclarative verbale, via une atteinte de l'hippocampe, retrouvé atrophié dans la dépression. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été impliqués, comme une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien et/ou des processus inflammatoires, associés à des troubles de la neurogénèse et de la plasticité neuronale hippocampique. L'existence d'une vulnérabilité génétique préalable pourrait agir par différents biais sur le volume de l'hippocampe et la survenue de la dépression. Les traitements utilisés dans la dépression sont associés à des effets neurotrophiques et de neurogénèse au niveau de l'hippocampe, ce qui pourrait rendre compte de l'amélioration des troubles de mémoire déclarative verbale observée au décours de la prise en charge.

## **Mots clés**

Dépression – Mémoire – Cognition – Mélancolie – Neurotoxicité – Hippocampe

**Université PARIS 5 – Faculté de Médecine PARIS DESCARTES, 15 rue de l'école de médecine, 75270 Paris Cedex 06.**