



HAL
open science

Étude de la relation complexe entre trouble dépressif unipolaire et trouble neurocognitif par une revue de la littérature

Orianne Collet

► **To cite this version:**

Orianne Collet. Étude de la relation complexe entre trouble dépressif unipolaire et trouble neurocognitif par une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01298894

HAL Id: dumas-01298894

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01298894v1>

Submitted on 6 Apr 2016

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

numéro 3009

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 mars 2016

Par Mademoiselle COLLET Orianne

née le 18/04/1987 à Amiens

**Etude de la relation complexe entre trouble dépressif unipolaire et trouble
neurocognitif par une revue de la littérature**

Directeur de thèse

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Jury

Madame le Professeur Hélène VERDOUX.....Président

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD.....Juge

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE.....Juge

Monsieur le Docteur Laurent GLENISSON.....Juge

Madame le Docteur Aude MANETTI.....Rapporteur

REMERCIEMENTS

A notre rapporteur,

Madame le Docteur Aude MANETTI,

*Praticien Hospitalier
Service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé
Hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux*

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse en qualité de rapporteur.

Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à la lecture de mon travail et à l'élaboration de son rapport.

Votre expertise en gérontopsychiatrie rend votre rapport hautement précieux.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

A notre Président,

Madame le Professeur Hélène VERDOUX,

*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chef du pôle universitaire de Psychiatrie de l'Adulte
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour le soutien et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard, cela tout au long de mon internat.

Votre implication dans notre cursus, toujours dans le souci d'une formation de qualité dispensée aux internes a été particulièrement appréciée.

Les semestres réalisés au sein de votre Pôle Universitaire ont été pour moi source d'un grand intérêt clinique.

Veillez trouver ici l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD,

*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement tout au long de ma formation.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE,

*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Responsable du Centre de Référence des Pathologies Anxieuses et de la Dépression
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement tout au long de ma formation.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Laurent GLENISSON,

*Praticien Hospitalier
Unité Intersectorielle de Gériopsychiatrie
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

C'est un honneur que tu aies accepté de faire partie de ce jury.

Merci de m'avoir fait découvrir et apprécier cette merveilleuse discipline qu'est la gériopsychiatrie.

Merci pour la richesse de ton enseignement clinique, pour ta générosité, pour tes qualités humaines qui ont rendu les six mois passés à tes côtés mémorables.

Sois assuré de mon admiration et de ma grande reconnaissance.

A notre Directeur,

Madame le Professeur Marie TOURNIER,

*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Unité Intersectorielle de Psychiatrie Adulte
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail et de m'avoir accompagnée dans son élaboration.

Je te remercie également d'avoir aiguisé mon sens clinique au cours des six mois où j'ai eu la chance de bénéficier de tes conseils et de ton expérience.

Tu m'as permis d'acquérir une rigueur et des connaissances indispensables à notre métier.

Sois assurée de mon profond respect et de mon admiration.

Merci à mes parents, mon frère et ma sœur qui m'ont fait grandir et m'ont soutenue tout au long de mes études.

Merci à toi, Simon, pour les moments de complicité partagés ensemble. Merci d'être à mes côtés dans les bons et les mauvais moments.

Merci à mes amis qui ont su rester présents malgré l'éloignement, Mahé, Ceci, Paul, Céline, Romain, etc.

Merci à mes co-internes et amis Morgane, Delphine, Hugo, Marie, Alexandre, Xavier, Nicolas, Kevin, Marion avec qui j'ai eu grand plaisir à échanger tout au long de ces années.

Merci à Sophie pour ta générosité, tu incarnes à la fois un exemple d'empathie, d'humilité et de vivacité d'esprit qui me poussent à me surpasser.

Merci à tous les psychiatres avec qui j'ai eu la chance de travailler, qui ont contribué à ma formation et ont encouragé mon esprit critique.

Enfin, merci aux patients, qui m'ont finalement le plus appris.

Sommaire

1	Introduction.....	15
2	Trouble dépressif unipolaire.....	17
2.1	Epidémiologie de la dépression.....	17
2.1.1	Epidémiologie de la dépression en population générale	17
2.1.1.1	Etudes de prévalence	17
2.1.1.2	Facteurs de risque sociodémographiques.....	18
2.1.2	Epidémiologie de la dépression chez les sujets âgés	19
2.1.2.1	Etudes de prévalence	19
2.1.2.1.1	Etudes de prévalence dans la communauté	19
2.1.2.1.2	Etudes de prévalence en institution	20
2.1.2.2	Facteurs de risque sociodémographiques.....	20
2.1.2.3	Sous-diagnostic et erreur de prise en charge.....	20
2.2	Diagnostic de dépression	21
2.2.1	Le syndrome dépressif	21
2.2.2	Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur	22
2.2.3	Examens cliniques et paracliniques.....	24
2.2.4	Diagnosics différentiels de la dépression.....	24
2.3	Tableaux cliniques les plus fréquents	25
2.3.1	Les particularités du tableau clinique dans la population générale.....	25
2.3.1.1	Forme typique	25
2.3.1.2	EDM avec anxiété	25
2.3.1.3	EDM avec caractéristiques mélancoliques	25
2.3.1.4	EDM avec catatonie.....	26
2.3.1.5	Dépression atypique.....	26
2.3.1.6	Dépression saisonnière	26
2.3.1.7	Dépression du péri-partum	26
2.3.1.8	Autres formes cliniques.....	27
2.3.2	Les particularités du tableau clinique chez le sujet âgé	27
2.3.2.1	Formes masquées.....	27
2.3.2.1.1	Masque somatique	27
2.3.2.1.2	Masque hypocondriaque	28
2.3.2.1.3	Masque délirant	28
2.3.2.1.4	Masque hostile.....	28
2.3.2.1.5	Masque anxieux	29
2.3.2.1.6	Masque démentiel	29

2.3.2.1.7	Masque conatif	29
2.3.2.2	Dépression secondaire	30
2.3.2.3	Le concept de dépression vasculaire	30
2.3.2.3.1	Historique.....	30
2.3.2.3.2	Diagnostic.....	31
2.3.2.3.3	Limites du concept	32
2.3.2.3.4	Evolution et pronostic	32
2.3.2.4	Le concept de syndrome dépressif-dysexécutif	33
2.3.2.5	Dépression à début précoce versus dépression à début tardif	33
2.3.2.5.1	Des différences cliniques	33
2.3.2.5.2	Des différences étiopathogéniques	34
2.3.2.6	Autres formes cliniques.....	35
2.4	Etiopathogénie	35
2.4.1	Facteurs de risque de dépression du sujet âgé	36
2.4.2	Théories étiopathogéniques.....	37
2.4.2.1	Des théories psychanalytiques aux neurosciences	37
2.4.2.2	Facteurs de vulnérabilité génétique.....	39
2.4.2.3	L'interaction gène-environnement.....	40
2.4.2.4	Théories biologiques	40
2.4.2.4.1	L'hypothèse mono-aminergique	41
2.4.2.4.2	L'hypothèse de l'altération du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien en réponse au stress	41
2.4.2.4.3	Les données de l'imagerie cérébrale.....	43
2.4.2.4.4	La neuroplasticité.....	43
2.4.2.4.5	Les autres théories biologiques	43
2.4.2.5	Théories immunologiques	43
2.5	Pronostic.....	45
2.5.1	Pronostic dans la population générale.....	45
2.5.2	Pronostic chez les sujets âgés	46
3	Les troubles neurocognitifs	49
3.1	Les pathologies démentielles avant le DSM-5	49
3.1.1	Démence.....	49
3.1.1.1	Epidémiologie.....	50
3.1.1.2	Diagnostic.....	51
3.1.1.2.1	L'entretien avec le patient et ses proches	51
3.1.1.2.2	Bilan de dépistage	52
3.1.1.2.3	Examens complémentaires	53

3.1.1.3	Etiologie et formes cliniques	54
3.1.1.3.1	La démence de type Alzheimer	55
3.1.1.3.2	Les démences vasculaires	57
3.1.1.3.3	Les démences mixtes	58
3.1.1.4	Facteurs associés à la survenue d'une démence	58
3.1.1.4.1	Facteurs de risque de démence	58
3.1.1.4.2	Facteurs protecteurs de démence	60
3.1.2	Mild Cognitive Impairment ou Trouble cognitif léger	61
3.1.2.1	Définition	61
3.1.2.2	Epidémiologie	62
3.1.2.3	Diagnostic	62
3.1.2.4	Pronostic	64
3.2	Les apports du DSM-5	65
3.2.1	Le trouble neurocognitif majeur	66
3.2.2	Le trouble neurocognitif mineur	66
3.2.3	Etiologies des troubles neurocognitifs	67
4	Association entre trouble dépressif unipolaire et trouble neurocognitif	68
4.1	Pourquoi se questionner sur une association entre ces deux entités ?	68
4.1.1	Le lien clinique	68
4.1.1.1	Les troubles cognitifs de la dépression	68
4.1.1.1.1	Le profil cognitif du patient souffrant d'un EDM	68
4.1.1.1.2	Les facteurs de risque d'altération cognitive au cours d'un épisode dépressif	69
4.1.1.1.3	L'évolution des symptômes cognitifs une fois la thymie restaurée	70
4.1.1.1.4	La présence de symptômes cognitifs au cours d'un épisode dépressif est-elle prédictive de la survenue ultérieure d'un trouble neurocognitif ?	72
4.1.1.2	La dépression à masque démentiel ou pseudo-démence dépressive	73
4.1.1.2.1	Historique	73
4.1.1.2.2	Symptomatologie clinique	73
4.1.1.2.3	Evolution sous traitement et pronostic	74
4.1.1.3	Dépression ou démence ?	74
4.1.1.3.1	Diagnostic différentiel entre dépression et démence	75
4.1.1.3.2	Les particularités du diagnostic différentiel entre la dépression et la maladie d'Alzheimer	76
4.1.1.3.3	Les particularités du diagnostic différentiel entre la dépression et les autres types de démence	78
4.1.2	Le lien épidémiologique	78
4.1.2.1	La dépression chez les patients souffrant d'un trouble neurocognitif	78

4.1.2.1.1	Comparaison de la prévalence de la dépression selon le statut cognitif	78
4.1.2.1.2	Prévalence de la dépression chez les patients atteints d'un trouble neurocognitif	78
4.2	Dépression et démence : une relation complexe.....	79
4.2.1	Une littérature foisonnante, des résultats contradictoires : Il y a-t-il un lien ?	79
4.2.1.1	Les disparités semblent être liées à plusieurs facteurs méthodologiques	80
4.2.1.1.1	Populations étudiées et formation des observateurs	80
4.2.1.1.2	Les définitions des entités étudiées	80
4.2.1.1.3	Les critères diagnostiques utilisés	81
4.2.1.1.4	Le schéma des études	81
4.2.1.2	Association positive entre dépression et démence	81
4.2.1.2.1	Risque de survenue d'une démence selon la sévérité de l'épisode dépressif	82
4.2.1.2.2	Risque de survenue d'une démence selon le nombre d'épisodes dépressifs	83
4.2.1.3	Association entre dépression et démence en fonction d'autres facteurs	84
4.2.1.3.1	Risque de survenue d'une démence selon le niveau d'études	84
4.2.1.3.2	Risque de survenue d'une démence selon le sexe	84
4.2.1.3.3	Risque de survenue d'une démence de type Alzheimer en fonction des symptômes dépressifs présentés	85
4.2.1.4	Absence d'association entre dépression et démence	85
4.2.1.5	Que conclure de ces disparités ?	86
4.3	Association entre dépression, MCI et démence	87
4.3.1	Etude de l'association entre dépression et MCI	87
4.3.2	La dépression : facteur de risque de conversion du MCI en démence ?	89
5	Etude du lien entre trouble dépressif unipolaire et trouble neurocognitif	91
5.1	Les modalités d'association entre dépression et trouble neurocognitif.....	91
5.1.1	De la dépression à la démence.....	92
5.1.1.1	Dépression comme facteur de risque de démence	92
5.1.1.2	Les traitements de la dépression comme facteurs de risque de démence	94
5.1.2	De la démence à la dépression.....	95
5.1.2.1	Dépression comme prodrome de démence	95
5.1.2.1.1	Dépression à début tardif prodrome de démence : oui, mais de quel type de démence ? 97	
5.1.2.2	Dépression comme réaction au déclin cognitif	101
5.1.3	Dépression, démence, un lien sans rapport de causalité.....	101
5.1.3.1	L'hypothèse du continuum entre dépression et démence.....	101
5.1.3.2	Dépression et démence ont des facteurs de risque communs	102

5.2	Les hypothèses étiopathogéniques formulées pour expliquer le lien entre dépression et trouble neurocognitif.....	103
5.2.1	L'hypothèse vasculaire	103
5.2.2	L'hypothèse génétique : l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E.....	104
5.2.3	Hypercortisolémie prolongée et atrophie hippocampique.....	106
5.2.4	La formation de peptides bêta-amyloïdes	107
5.2.5	L'altération du système sérotoninergique	107
5.2.6	Le déficit des facteurs neurotrophiques	108
5.2.7	L'hypothèse de l'inflammation.....	108
5.2.8	L'hypothèse du déficit en folates	110
5.2.8.1	Rappels généraux	110
5.2.8.2	Prévalence du déficit en folates	110
5.2.8.3	Etiologies du déficit en folates chez les sujets âgés	111
5.2.8.4	Déficit en folates et dépression du sujet âgé	111
5.2.8.5	Déficit en folates et troubles neurocognitifs.....	112
5.2.8.5.1	Déficit en folates et MCI.....	112
5.2.8.5.2	Déficit en folates et démence	112
5.2.8.5.3	Quelles conclusions pouvons-nous en tirer ?	113
5.2.9	Les hypothèses psychodynamiques	114
5.2.10	Modèles intégratifs	115
5.2.10.1	Modèles intégratifs : association entre dépression et démence sans précision	116
5.2.10.2	Modèles intégratifs : association entre dépression et démence d'Alzheimer	116
5.2.10.3	Modèles intégratifs : association entre dépression et démence d'Alzheimer et/ou vasculaire	117
6	Discussion.....	119
6.1	Notions clés.....	119
6.1.1	Association dépression - démence.....	119
6.1.2	Association dépression - MCI - démence	120
6.1.3	Etude du lien entre dépression et démence	120
6.2	Proposition de modèles intégrant les données étudiées	121
6.2.1	Modèle intégrant les hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début précoce et démence.....	122
6.2.2	Modèle intégrant les hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début tardif et démence.....	123
6.3	Implications.....	124

6.3.1	Profil du patient souffrant de dépression à risque d'évolution vers un trouble neurocognitif	124
6.3.2	Dépistage	125
6.3.3	Prévention	125
6.4	Vignettes cliniques	127
6.4.1	Madame D	127
6.4.1.1	Biographie	127
6.4.1.2	Antécédents	127
6.4.1.2.1	Antécédents personnels.....	127
6.4.1.2.2	Antécédents familiaux	128
6.4.1.3	Histoire de la maladie.....	128
6.4.1.4	Symptomatologie clinique à l'admission	129
6.4.1.4.1	Examen psychiatrique	129
6.4.1.4.2	Traitement à l'admission.....	130
6.4.1.4.3	Examens clinique et paraclinique.....	130
6.4.1.5	Evaluation clinique, hypothèse diagnostique et évolution	130
6.4.1.5.1	Evaluation clinique	130
6.4.1.5.2	Hypothèse diagnostique et prise en charge thérapeutique	131
6.4.1.5.3	Evolution en hospitalisation.....	131
6.4.1.5.4	Evolution à distance	132
6.4.1.6	Analyse clinique.....	132
6.4.2	Madame N	133
6.4.2.1	Biographie	133
6.4.2.2	Antécédents	134
6.4.2.2.1	Antécédents personnels.....	134
6.4.2.2.2	Antécédents familiaux	134
6.4.2.3	Histoire de la maladie.....	134
6.4.2.4	Symptomatologie clinique à l'admission	136
6.4.2.5	Traitement à l'admission	136
6.4.2.6	Evaluation clinique et hypothèse diagnostique	137
6.4.2.6.1	Diagnostic différentiel trouble dépressif - trouble neurocognitif	137
6.4.2.6.2	Hypothèse diagnostique et proposition de prise en charge	138
6.4.2.7	Analyse clinique.....	139
7	Conclusion	141
8	Bibliographie	143

1 Introduction

La population mondiale vieillit rapidement. Entre 2015 et 2050, le pourcentage d'adultes âgés de plus de 60 ans dans le monde devrait presque doubler, passant de près de 12% à 22% de la population. En valeur absolue, on s'attend à ce que leur nombre atteigne deux milliards d'individus (1).

Le vieillissement s'accompagne de nombreuses modifications physiologiques et psychiques qui fragilisent le sujet. Il est variable d'un individu à l'autre. En effet, les mécanismes à son origine sont complexes et multifactoriels, dépendant de divers facteurs génétiques, environnementaux, des habitudes de vie, ainsi que des pathologies auxquelles les sujets ont eu à faire face tout au long de leur existence. Parmi les mécanismes en cause, on note des altérations acquises du matériel génétique, le stress oxydatif des lipides, etc. Ils sont à l'origine de modifications structurales (atrophie cérébrale, etc.), métaboliques (phénomènes inflammatoires qui altèrent les protéines du cytosquelette et l'ADN), biochimiques (altération de la neurotransmission cérébrale) et électriques du système nerveux.

Le vieillissement peut s'accompagner de façon physiologique d'un certain degré de déclin cognitif et fonctionnel, sans pour autant que le sujet soit atteint d'une affection neurodégénérative. Il apparaît donc indispensable de différencier le vieillissement cérébral normal du vieillissement cérébral pathologique et de l'apparition d'une pathologie démentielle.

La démence est l'une des causes principales de handicap et de dépendance parmi les personnes âgées dans le monde. Elle détériore la qualité de vie des sujets qui en souffrent et de leur famille et il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Les coûts directement associés aux soins médicaux ainsi qu'à la prise en charge sociale et informelle des personnes atteintes de démence en font un enjeu de santé publique. Il s'agit là d'une situation d'autant plus préoccupante que les projections mondiales estimant l'augmentation de prévalence de la démence dans les années à venir sont alarmantes. En effet, en 2005, l'étude de consensus de Delphi a mis en évidence que 4,6 millions de nouveaux cas apparaissent chaque année et prévoit que le nombre de personnes atteintes va doubler tous les 20 ans pour atteindre 81,1 millions de cas en 2040 (2).

Identifier les facteurs de risque des pathologies démentielles, afin d'essayer de les contrôler apparaît donc comme une priorité. La littérature scientifique sur le sujet ne cesse de croître, notamment sur l'existence d'une association entre dépression et démence. Les résultats obtenus apparaissent extrêmement variés et contradictoires et aucun consensus n'a pour le moment été établi.

Au-delà des enjeux de santé publique, dans un souci de compréhension clinique et d'amélioration de la prise en charge des patients, la relation entre dépression et démence n'a de cesse d'interroger les

praticiens, qu'ils soient gériatres, neurologues, psychiatres, et autres. C'est pourquoi nous avons décidé de traiter ce sujet dans notre travail de thèse et d'essayer de proposer un état des lieux actualisé de l'étude du lien entre dépression unipolaire et trouble neurocognitif.

En raison de l'étendue du sujet et du fait des types de démence examinés dans la plupart des études, nous nous limiterons à l'étude du lien entre dépression unipolaire, démence sans précision, démence d'Alzheimer et démence vasculaire. Nous ne traiterons pas les démences d'autres étiologies (fronto-temporale, à corps de Lewy, sous-corticales, etc.).

Dans un premier temps, nous développerons le trouble dépressif unipolaire, ses particularités épidémiologiques, cliniques et pronostiques chez le sujet âgé par comparaison avec l'adulte jeune. Ce sera également l'occasion d'aborder les différentes théories étiopathogéniques de la dépression.

Dans un deuxième temps, nous traiterons des troubles neurocognitifs en différenciant les terminologies de l'avant et de l'après DSM-5 (3). Nous étudierons alors les pathologies démentielles les plus fréquentes et le concept de *Mild Cognitive Impairment*.

Puis, nous aborderons l'étude de l'association entre dépression et trouble neurocognitif. Nous commencerons par répertorier les similitudes cliniques et épidémiologiques entre dépression et trouble neurocognitif ; elles nous amèneront à questionner l'existence d'une association entre ces deux entités. Nous exposerons les arguments, en faveur ou non de l'association, avancés dans la littérature.

Nous étudierons ensuite les mécanismes possibles d'une telle association et présenterons les différentes hypothèses étiopathogéniques formulées pour expliquer le lien entre dépression et trouble neurocognitif. Nous discuterons alors les données de la littérature et leurs implications en terme de dépistage, de prévention, etc. Enfin, nous nous recentrerons sur la clinique en essayant de mettre à profit ce travail pour la compréhension de cas cliniques fréquemment rencontrés en gérontopsychiatrie.

2 Trouble dépressif unipolaire

2.1 *Epidémiologie de la dépression*

Dans les pays économiquement développés, la dépression compte parmi les affections les plus lourdes en termes de coûts, de morbidité et de mortalité (4). Selon l'étude *Global Burden of Disease Study* conduite en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle deviendra d'ici 2020 la deuxième cause de perte d'années de vie en bonne santé (mesurée en nombre de DALYs ou *Disability adjusted life years*, c'est à dire en nombre d'années perdues en raison d'une mauvaise santé, d'un handicap ou d'une mort précoce), juste après les troubles cardiovasculaires (5).

2.1.1 *Epidémiologie de la dépression en population générale*

On observe une grande variabilité des résultats des études épidémiologiques. Elle est due à plusieurs facteurs : hétérogénéité des conceptions nosologiques, choix des critères diagnostiques, disparités de standardisation dans le recueil des données, recrutement de populations peu représentatives de la population générale, etc.

Depuis les années 1970 et 1980, des chercheurs ont élaboré des outils permettant de standardiser les entretiens diagnostiques et donc d'améliorer les évaluations épidémiologiques (6). Robins *et al* ont ainsi réalisé à la fin des années 1980 le CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*) adapté aux critères diagnostics DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) et ICD-10 (*International Classification of Diseases, 10ème édition*) (7).

2.1.1.1 *Etudes de prévalence*

Au début des années 1990, deux grandes études américaines utilisant des méthodologies différentes ont été conduites en population générale. L'étude ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) retrouvait une prévalence de l'EDM (Episode Dépressif Majeur) sur la vie entière à 5,2% et une prévalence au moment de l'étude à 3% (8). La NCS (*National Comorbidity Survey*) concluait à d'autres résultats puisque la prévalence sur la vie entière était estimée à 14,9%, tandis que la prévalence au moment de l'étude était de 8,6% (9).

Weissman *et al*, en 1996, ont travaillé sur la prévalence de l'épisode dépressif majeur dans différents pays (Etats-Unis, Canada, Porto Rico, France, Allemagne de l'Ouest, Italie, Liban, Taiwan, Corée, Nouvelle Zélande). Ils notaient une prévalence sur un an variant entre 0,8% à Taiwan et 5,8% en Nouvelle Zélande (10).

L'OMS ou WHO (Organisation Mondiale de la Santé ou *World Health Organization*) a développé un instrument diagnostique, le WHO-CIDI, permettant de standardiser les enquêtes épidémiologiques dans les différents pays du monde. En 1998, elle a créé l'ICPE (*International Consortium in Psychiatric*

Epidemiology) pour coordonner les analyses comparatives de ces différentes enquêtes. L'ICPE a lancé le projet *WHO World Mental Health Survey* pour conduire des enquêtes épidémiologiques utilisant le CIDI dans toutes les régions du monde : aux Etats-Unis lors de la *NCS-R (National Comorbidity Survey Replication)* (11), au Canada avec la *CCHS-MH (Canadian Community Health Study-Mental Health)* (12), en Europe avec *ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders)* (13), en Afrique du Sud (14), en Chine (15), etc. Respectivement, la prévalence de l'EDM sur la vie entière était de 16,2%, 12,2%, 12,8%, 9,7%, 3,6% et la prévalence sur un an de 6,6%, 4,8%, 3,9%, 4,9%, 1,8%.

En 2013, Ferrari *et al*, dans leur revue incluant cent seize études de prévalence estimaient la prévalence de l'EDM au moment de l'étude à 4,7% après ajustement des différences méthodologiques (16). Ils observaient également des différences de résultats selon les régions du monde avec des prévalences plus basses en Amérique (4%), Australie (4,1%) et Asie de l'Est et du Sud-Est (4%) ; des prévalences moyennes en Europe de l'Ouest (4,7%) et en Europe centrale (5,1%) ; et des prévalences élevées en Afrique (6,6%) et en Asie du Sud (8,6%). Pour expliquer ces différences, les auteurs émettent des hypothèses socio-économiques (régions où les habitants sont exposés aux conflits, à des traumatismes multiples), mais les facteurs étudiés n'ont pas permis d'expliquer entièrement la variation des résultats entre les différents pays.

D'autres études ont trouvé des résultats similaires. Ainsi, dans leur étude incluant 43 093 sujets aux Etats-Unis, Hasin *et al* ont trouvé une prévalence de l'EDM sur la vie entière à 13,2% et sur un an à 5,3% (17). En 2005, Paykel et ses collaborateurs, dans leur revue de la littérature sur la prévalence de l'épisode dépressif majeur en Europe, trouvaient une prévalence sur un an de 5% (18).

2.1.1.2 Facteurs de risque sociodémographiques

La plupart des études trouvent des résultats semblables concernant certaines caractéristiques sociodémographiques (18)(17)(12). Ainsi la prévalence des troubles dépressifs est :

- environ deux fois supérieure chez la femme que chez l'homme
- plus élevée chez l'adulte jeune et le sujet très âgé (de 20 à 45 ans, puis au-delà de 75-80 ans)
- plus haute chez les sujets non mariés, divorcés ou séparés par rapport aux personnes mariées

En revanche, les résultats diffèrent pour d'autres critères tels que le niveau socio-économique et le lieu de vie (rural ou urbain). Contrairement aux observations de l'ECA (8) et de Hasin *et al* (17), selon Paykel *et al* (18), un bas niveau socio-économique, un bas niveau d'éducation et le chômage sont associés à un plus grand risque de survenue d'un épisode dépressif. De même, d'après l'ESEMeD (13), la prévalence de la dépression est augmentée dans les milieux urbains par rapports aux milieux ruraux, alors que l'ECA conclut au contraire (8).

2.1.2 *Epidémiologie de la dépression chez les sujets âgés*

2.1.2.1 Etudes de prévalence

Il est important de prendre en compte les variations de prévalence selon les différentes études. Comme pour les études épidémiologiques conduites en population générale, la variabilité des résultats est en partie due à des différences méthodologiques. Plusieurs auteurs, tels que Helmer *et al*, s'accordent à penser que les biais de sélection de population sont plus importants chez le sujet âgé, notamment du fait de la difficulté à faire participer des sujets âgés souffrant d'un trouble dépressif à une étude épidémiologique (19). Il existe également un sous-diagnostic de la dépression du sujet âgé en raison de la méconnaissance de la sémiologie du trouble dépressif du fait de ses atypicités et de son intrication fréquente avec des pathologies somatiques. Ainsi, la prévalence du trouble dépressif est sous-estimée chez les personnes âgées.

Il convient également de différencier les études de prévalence menées en population générale, en milieu hospitalier et en institution.

2.1.2.1.1 Etudes de prévalence dans la communauté

En 2003, Blazer *et al*, dans leur revue de la littérature, rapportaient une prévalence en population générale de 1 à 4% de l'EDM, et de 8 à 16% de symptômes dépressifs ou d'états dysthymiques moins bien caractérisés (20). Ritchie *et al* ont observé des valeurs comparables dans leur étude réalisée entre 1999 et 2001 à Montpellier avec une prévalence de l'EDM estimée à 3% chez les sujets âgés de 65 ans et plus (21).

L'étude EURODEP a utilisé l'échelle GMS-AGECAT (*Geriatric Mental Scale* AGECAT) pour analyser et comparer les prévalences des troubles dépressifs chez les sujets âgés de 65 ans et plus de la population générale vivant dans neuf centres européens (Islande, Liverpool, Saragosse, Dublin, Amsterdam, Berlin, Londres, Munich, Vérone) (22). La particularité de cette étude est de n'avoir pris en compte que les troubles dépressifs ayant nécessité une prise en charge. Sur les neuf centres, 13 808 sujets ont été inclus, les prévalences variaient considérablement selon les centres, entre 8,8% en Islande et 23,6% à Munich avec une prévalence globale de 12,3%. L'âge n'était pas à l'origine de cette variation. L'hypothèse a été émise que les différences pouvaient être liées aux disparités socioculturelles entre les pays (place de l'ainé dans les sociétés traditionnelles versus sociétés modernes). Une autre hypothèse s'attache au contexte historique de la seconde guerre mondiale avec un effet de génération ; en effet, la prévalence est très élevée en Allemagne chez les sujets très âgés (85 ans et plus).

Steffens *et al*, dans leur enquête épidémiologique ADAMS (*Aging, Demographics and Memory Study*), sur la prévalence de la dépression chez les américains âgés de 70 ans et plus ont trouvé des résultats semblables à ceux d'EURODEP avec une prévalence estimée à 11,2% (23).

2.1.2.1.2 Etudes de prévalence en institution

La prévalence de la dépression du sujet âgé est nettement plus élevée en institution, en EHPAD (Etablissement d'hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) par exemple, que chez les sujets vivant à domicile. Ainsi, McDougall et ses collaborateurs, dans leur étude comparative de ces deux populations au Royaume-Uni, ont estimé la prévalence de la dépression, chez les sujets âgés de 65 ans et plus, à 27,1% lorsqu'ils vivaient en institution et à 9,3% lorsqu'ils vivaient à domicile (24). Achterberg *et al* ont trouvé des résultats similaires avec une prévalence à 26,9% chez les résidents nouvellement admis de 65 établissements pour personnes âgées en Hollande (25). Dans cette étude, les nouveaux résidents étaient inclus quel que soit leur âge et l'âge moyen des sujets de l'étude était de 78,5 ans. Cependant, Jones a observé des chiffres moins élevés avec une prévalence à 20,3% ; dans son étude, les sujets inclus étaient majoritairement âgés de 65 ans et plus (91,3%) pour un âge moyen de 81,7 ans (26).

2.1.2.2 Facteurs de risque sociodémographiques

Si la plupart des auteurs notent une prévalence beaucoup plus élevée chez la femme (27)(19)(28)(20), tous ne s'accordent pas sur d'autres caractéristiques sociodémographiques. En effet, si on observe une augmentation de la dépression avec le grand âge, il semblerait que cela ne soit pas en lien avec l'âge en lui-même. Ainsi Roberts *et al* retrouvaient une prévalence de la dépression plus importante dans le groupe de personnes âgées de plus de 80 ans, en comparaison avec ceux âgés entre 60 et 80 ans (28). Cette différence n'était pas retrouvée une fois l'âge ajusté avec d'autres variables (le sexe, l'état de santé, le handicap, les pathologies chroniques, le niveau de fonctionnement global, le niveau cognitif, l'isolement relationnel). Blazer *et al* sont arrivés à la même conclusion, c'est à dire une augmentation de la prévalence de la dépression chez les sujets âgés de 85 ans et plus en lien avec l'augmentation de la proportion de femmes à cet âge, du handicap physique et des troubles cognitifs (29).

2.1.2.3 Sous-diagnostic et erreur de prise en charge

La dépression du sujet âgé est souvent sous-diagnostiquée. Pouget *et al*, dans leur étude de cohorte prospective de patients âgés de 75 ans et plus admis dans un service de médecine interne en Suisse ont estimé la prévalence de la dépression à 22,4%. Seulement 16,7% de ces patients avaient reçu un diagnostic de dépression (30). Bagley *et al* ont trouvé des résultats similaires puisque dans leur étude seulement 15 à 27% des sujets dépressifs âgés de 65 ans et plus (âge moyen de 82,9 ans)

nouvellement admis dans les maisons de retraite étaient identifiés comme tels (31). Selon Teresi *et al*, 37 à 45% des résidents en institution souffrant d'un trouble dépressif seraient considérés comme tel par les travailleurs sociaux et les infirmiers (32). Dans cette étude, les sujets étaient inclus quel que soit leur âge et avaient de 46 à 104 ans pour un âge moyen de 84,5 ans.

Les conséquences du sous-diagnostic et des erreurs de prise en charge sont lourdes du fait du risque de chronicisation, d'aggravation des troubles, voire de passage à l'acte suicidaire. Ces erreurs impactent grandement la qualité de vie et la santé des aînés et s'accompagnent d'un repli sur soi, d'une perte de la pratique des actes de la vie quotidienne et de leur autonomie. Sur le plan relationnel, elles aboutissent souvent à une mise à distance de l'autre et notamment des proches. Ainsi, Watson *et al* ont réalisé une étude épidémiologique chez 2078 sujets âgés de 65 ans et plus et bénéficiant d'aides à domicile aux Etats-Unis (33). Des symptômes dépressifs étaient observés chez plus d'un tiers des sujets ; la prévalence de l'EDM était de 13% et, parmi eux, seulement 18% étaient traités par antidépresseurs. Les sujets souffrant d'un trouble dépressif étaient orientés une fois et demi plus souvent vers des institutions que les sujets qui en étaient indemnes. Brown *et al* ont également observé des chiffres alarmants, puisque dans leur étude seulement 55% des sujets âgés de 65 ans et plus, institutionnalisés et souffrant de dépression étaient traités par antidépresseurs, dont 32% à des posologies inefficaces (34). De plus, beaucoup de ces personnes sont traitées par anxiolytiques et hypnotiques, d'une part inefficaces sur le traitement de la dépression, d'autre part sources de iatrogénie (interactions médicamenteuses, chutes, augmentation du risque de survenue de troubles cognitifs).

2.2 Diagnostic de dépression

2.2.1 Le syndrome dépressif

Les troubles dépressifs sont caractérisés par leur hétérogénéité, hétérogénéité qui peut s'expliquer par les nombreuses conceptions théoriques de la dépression. Même au sein d'un même courant de pensée, comme récemment celui de la neurobiologie, les réalités étiopathogéniques sont multiples et ne permettent pas d'envisager qu'il existe une origine commune au trouble dépressif qui serait un trouble fondamental d'une fonction thymique. C'est pourquoi il convient d'étudier la sémiologie du syndrome dépressif, pouvant s'intégrer à différents troubles dont certains sont des maladies (35).

Le syndrome dépressif intéresse plusieurs domaines dont les domaines affectif, cognitif, comportemental et somatique.

On note une humeur dépressive, caractérisée par une tristesse allant de la morosité à la douleur morale intense et entraînant une importante gêne fonctionnelle, notamment dans le contrôle de l'expression des émotions et dans la réactivité aux stimuli environnementaux. L'humeur dépressive

s'accompagne souvent d'une incapacité à éprouver du plaisir et d'un désintérêt pour les activités antérieurement investies. L'humeur dépressive peut également s'exprimer par une diminution de l'intensité des sentiments du patient à l'égard de ses proches, on parle alors d'hypoesthésie affective, voire d'anesthésie affective.

Les cognitions sont marquées par la dévalorisation, la diminution de l'estime de soi, la culpabilité, la reconstruction essentiellement négative des événements de vie passés, l'incapacité à se projeter dans l'avenir qui est envisagé avec pessimisme, voire la survenue d'idéations suicidaires. La pensée est souvent envahie par des soucis qui, s'ils sont réels, sont fréquemment mineurs. Cet envahissement de la pensée est source d'angoisse, on utilise alors le terme de ruminations anxieuses.

Un des symptômes phare du syndrome dépressif est l'asthénie dépressive qui peut aller jusqu'à un sentiment d'épuisement intense rendant insurmontable l'accomplissement des tâches de la vie quotidienne, elle n'est pas ou peu améliorée par le sommeil et peut se compliquer de clinophilie. S'y associe un ralentissement psychomoteur. Sur le plan moteur, on note une hypomimie ou une amimie, une lenteur des gestes et mouvements, une fixité du regard qui est souvent inexpressif. Le discours est pauvre et lent avec des temps de latence dans la réponse aux questions, le ton est inchangé au point qu'on utilise le terme de prosodie monocorde. Le sujet présente parfois un mutisme. Sur le plan psychique, le contenu du discours est pauvre, souvent stéréotypé, en boucle, fait de ruminations idéiques, voire même monodéique. Le sujet se plaint de troubles de la concentration, de lenteur de la pensée et de troubles mnésiques.

Des symptômes "somatiques" peuvent être observés, tels que des troubles des conduites instinctuelles. On retrouve notamment une anorexie, voire un amaigrissement qui peut aboutir dans les cas les plus sévères à un état cachectique ; dans de rares cas, il peut au contraire s'agir d'une hyperphagie. Le sujet peut également présenter une insomnie, à type de difficultés d'endormissement ou de réveils nocturnes ; de même dans de rares cas le sujet présentera plutôt une hypersomnie. On note également une fréquente baisse de la libido.

2.2.2 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur caractérisé ont peu varié entre le DSM-IV et le DSM-5, ils diffèrent principalement par le retrait du critère d'exclusion du deuil et par l'ajout d'une note à ce sujet (3).

1. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement

antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres.
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
- Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours.
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours.
- Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

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

3. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

4. L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizo-affectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant ou à une autre trouble psychotique.

5. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Note: La réponse normale et attendue en réponse à un événement impliquant une perte significative (ex : deuil, ruine financière, désastre naturel), incluant un sentiment de tristesse, de la rumination, de l'insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, peuvent ressembler à un épisode dépressif. La présence de symptômes tels que sentiment de dévalorisation, des idées suicidaires (autre que vouloir rejoindre un être aimé), un ralentissement psychomoteur, et une altération sévère du fonctionnement général suggèrent la présence d'un épisode dépressif majeur en plus de la réponse normale à une perte significative.

2.2.3 Examens cliniques et paracliniques

La réalisation d'examens cliniques et paracliniques a pour buts d'éliminer une étiologie organique, de réaliser un bilan pré-thérapeutique, voire de conforter le diagnostic par la passation d'échelles. Afin d'éliminer une étiologie organique et de réaliser le bilan pré-thérapeutique, il est nécessaire de :

- réaliser un interrogatoire et un examen clinique standard avec notamment un examen neurologique
- prescrire un bilan biologique standard comprenant : numération de la formule sanguine, numération plaquettaire, CRP, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, calcémie, fonction rénale et hépatique, contrôle de l'activité thyroïdienne par le dosage de la TSHus voire de la T3 et de la T4
- selon l'examen clinique, les antécédents médicaux, l'âge du patient et les diagnostics différentiels suspectés, il peut être justifié de réaliser un TDM cérébral, des sérologies des maladies sexuellement transmissibles (VIH, syphilis, hépatites essentiellement), une radiographie thoracique
- la prescription de certains psychotropes nécessite la réalisation préalable d'un électrocardiogramme

Des échelles peuvent être utilisées, généralement plutôt dans le cadre du suivi du patient, afin d'évaluer l'évolution des symptômes sous traitement ou l'intensité des symptômes. Elles permettent, même si ce n'est pas là leur rôle premier, de conforter le diagnostic. Les échelles les plus souvent utilisées sont la HAM-D (échelle de dépression de Hamilton) (36) et la MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) (37). Elles ont été conçues pour évaluer l'action des antidépresseurs au cours des essais cliniques et sont donc sensibles au changement.

Chez le sujet âgé, la GDS (*Geriatric Depression Scale*) est fréquemment utilisée, elle était initialement destinée au dépistage de la dépression mais peut également mesurer l'évolution sous traitement (38).

2.2.4 Diagnostics différentiels de la dépression

Les diagnostics différentiels sont nombreux (39) :

- autres troubles psychiatriques : épisode dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire de l'humeur, épisode mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de l'humeur, trouble anxieux (trouble obsessionnel-compulsif, trouble panique, agoraphobie, anxiété généralisée, phobie sociale, état de stress post-traumatique), symptômes négatifs d'une schizophrénie, trouble de la personnalité, trouble somatoforme

- troubles dépressifs induits par des substances ou des médicaments
- trouble neurologique : traumatisme crânien, épilepsie, sclérose en plaques, maladie de Huntington, maladie de Parkinson, démence
- trouble cardio-vasculaire : accident vasculaire cérébral
- trouble endocrinien : hypothyroïdie, maladie d'Addison, maladie de Cushing, ménopause, prolactinome, hyperparathyroïdie, diabète
- trouble métabolique : hypoglycémie, hypo/hypernatrémie, hypercalcémie, porphyrie
- maladie auto-immune : lupus érythémateux disséminé, autres
- infections : syphilis, maladie de Lyme, encéphalopathie à VIH, hépatites

2.3 Tableaux cliniques les plus fréquents

2.3.1 Les particularités du tableau clinique dans la population générale

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe différents types de troubles dépressifs dont les critères diagnostiques et les particularités sont détaillés dans le DSM-5 (3).

2.3.1.1 Forme typique

Il s'agit de l'EDM caractérisé qui peut être d'intensité légère, moyenne ou sévère. Les symptômes présentés par le patient sont ceux décrits ci-dessus. L'EDM est d'intensité légère lorsque les activités professionnelles, sociales simples et les relations avec les autres sont entravées de façon mineure. Il est d'intensité moyenne lorsque ces activités sont réalisées avec peine et au prix d'efforts. Il est d'intensité sévère lorsque ces activités sont nettement perturbées, voire que le patient est dans l'incapacité de les réaliser.

2.3.1.2 EDM avec anxiété

Egalement connu sous la dénomination de syndrome anxio-dépressif, ce trouble associe un EDM à des symptômes anxieux tels que : tension interne, difficultés de concentration en lien avec un sentiment de peur, peur que quelque chose d'horrible ne survienne, peur de perdre le contrôle de soi-même. Le diagnostic est rendu difficile lorsque les troubles débutent par l'apparition de symptômes anxieux tels que des attaques de panique par exemple. Ce type de trouble est associé à un haut risque de passage à l'acte suicidaire et une mauvaise réponse au traitement.

2.3.1.3 EDM avec caractéristiques mélancoliques

Il s'agit de formes sévères de dépression en raison de l'intensité symptomatique, du haut risque suicidaire et de l'absence de lien avec des événements de vie (autrefois appelée dépression endogène). Le tableau est marqué par une douleur morale profonde, des idées de culpabilité, d'indignité, d'auto-accusation, de dévalorisation importantes, une anhédonie et une absence de

réactivité aux stimuli. Le risque suicidaire est majeur, en partie du fait d'idées d'incurabilité. Le ralentissement psychomoteur est important, on retrouve fréquemment mutisme et monodéisme. Les troubles des conduites instinctuelles sont au premier plan : anorexie, amaigrissement, réveils précoces (au moins deux heures avant l'heure habituelle du réveil), variation nyctémérale des troubles.

Des caractéristiques psychotiques peuvent être présentes, il s'agit d'idées délirantes à mécanismes interprétatif et/ou hallucinatoire essentiellement, à thématiques généralement congruentes à l'humeur : culpabilité, ruine, hypocondrie, conviction de mort des proches, persécution.

En 1882, Jules Cotard (1840-1889) décrit les "délires de négation d'organes", aujourd'hui connus sous la dénomination de syndrome de Cotard. Il s'agit d'un tableau clinique très spécifique associant idées délirantes de négation d'organe, négation de soi, négation du monde, damnation et immortalité (40).

2.3.1.4 EDM avec catatonie

Egalement connu sous le terme de dépression stuporeuse, ce tableau clinique extrêmement rare associe catalepsie (rigidité des muscles du visage, du tronc et des membres qui restent figés dans leur position d'origine avec maintien des attitudes imposées ; signe de l'oreiller), opposition (refus de la main tendue, fuite du contact oculaire, incurie, clinophilie), hyperkinésie (stéréotypies gestuelles, alternance de périodes d'immobilisme et d'hyperactivité motrice). Le pronostic vital est souvent engagé en raison des complications du décubitus et de la déshydratation.

2.3.1.5 Dépression atypique

C'est une forme de dépression caractérisée par la persistance d'une réactivité de l'humeur aux stimuli agréables, une asthénie sévère avec sensation d'engourdissement ou de lourdeur dans les membres, une augmentation de l'appétit avec ou sans prise de poids, une hypersomnie, une sensibilité accrue au rejet (avec un vécu difficile dans les relations interpersonnelles).

2.3.1.6 Dépression saisonnière

Pour porter ce diagnostic, il est nécessaire que les troubles se répètent à une période fixe de l'année (souvent automne et hiver), en écartant un stress psychosocial saisonnier (date anniversaire traumatisante). Le tableau clinique est marqué par une asthénie importante et la présence de symptômes atypiques (hyperphagie avec appétence pour les aliments sucrés, prise de poids, hypersomnie). L'intensité des épisodes est légère ou moyenne et on note une rémission spontanée en quatre à cinq mois. La photothérapie est le traitement de choix en première intention (35).

2.3.1.7 Dépression du péri-partum

Il s'agit de la survenue d'un épisode dépressif pendant la grossesse ou dans les quatre semaines suivant l'accouchement. En plus des symptômes dépressifs classiques sont observés des symptômes

anxieux, des craintes et idées d'incapacité centrées sur l'enfant sources de culpabilité, des phobies d'impulsion. Dans les formes les plus sévères sont observées des caractéristiques mélancoliques faisant craindre un passage à l'acte suicidaire, voire un suicide altruiste. Ces formes sévères sont fréquemment associées à un trouble bipolaire de l'humeur dont elles peuvent être le révélateur (35).

2.3.1.8 Autres formes cliniques

D'autres formes cliniques de dépression sont décrites telles que la dysthymie, le trouble dépressif récurrent, le trouble dysphorique prémenstruel, la dépression récurrente brève, les troubles de l'adaptation avec humeur dépressive.

2.3.2 *Les particularités du tableau clinique chez le sujet âgé*

Le tableau clinique peut correspondre à la forme typique d'un EDM ou d'un EDM avec caractéristiques mélancoliques. Cependant, il n'est pas rare que la symptomatologie de la dépression comporte des particularités chez le sujet âgé. Le tableau est souvent moins franc, sans tristesse exprimée, de sémiologie peu apparente rendant le diagnostic plus difficile (41). De plus, il est fréquent que des symptômes dépressifs soient à tort attribués au vieillissement normal.

En effet, selon le CepiDC (INSERM), un tiers des décès par suicide en France surviennent après 65 ans. Le taux de décès par suicide augmente progressivement avec l'âge et est maximum chez l'homme âgé de 85 ans et plus (dix fois plus élevé qu'entre 15 et 24 ans) (42). De plus, le ratio tentative de suicide / suicide est beaucoup plus bas chez les sujets âgés par rapport à la population générale (4/1 versus 8 à 30/1 selon les études), signant une haute létalité des conduites suicidaires dans cette population (43).

2.3.2.1 Formes masquées

On utilise le terme de dépression masquée chez le sujet âgé. Il existe différents types de masques qui doivent impérativement faire rechercher un épisode dépressif (44).

2.3.2.1.1 Masque somatique

La plainte somatique est au premier plan, allant de la douleur diffuse à des douleurs très ciblées (troubles digestifs, douleurs ostéo-articulaires, bucco-dentaires ou musculaires, céphalées, vertiges). La sphère digestive est souvent touchée, le sujet se plaignant souvent de constipation, de sensation de ballonnement, plus rarement de diarrhée. Le sujet a tendance à ressasser cette plainte qui revient en boucle prenant peu à peu toute la place dans le discours. Il est tellement obnubilé par cette / ces douleurs qu'il devient difficile de lui faire verbaliser ses ressentis et donc d'évaluer l'humeur. On peut penser que le recours à la plainte somatique s'explique par une carence d'écoute, pour attirer inconsciemment l'attention des proches ; ou dans le versant psychosomatique, par incapacité à mentaliser ses troubles (41).

2.3.2.1.2 Masque hypocondriaque

A l'extrême, cette plainte somatique peut évoluer vers une dépression à masque hypocondriaque. Gurland a noté une augmentation des plaintes hypocondriaques chez les sujets âgés en comparaison avec les sujets jeunes (45). Kramer-Ginsberg *et al* sont parvenus à la même conclusion, trouvant des symptômes hypocondriaques chez 60% des sujets âgés répondant au diagnostic de dépression majeure du DSM-III (46).

Le sujet est persuadé du mauvais fonctionnement de son corps, à nouveau la sphère digestive est fréquemment concernée (incapacité à digérer, constipation). Les sujets se plaignent également fréquemment de la sphère génito-urinaire et d'asthénie. On observe parfois l'apparition d'un délire nihiliste.

Contrairement à la dépression à masque somatique, le sujet est en demande d'exams complémentaires et de traitements puisqu'il est convaincu de souffrir d'une maladie grave. Rapidement, il se sent incompris, a l'impression de n'être pas écouté et les tentatives de réassurance sont vaines.

2.3.2.1.3 Masque délirant

Il n'est pas rare que la dépression du sujet âgé s'exprime par la survenue d'idées délirantes de mécanismes interprétatif, imaginatif et hallucinatoire (hallucinations auditives et visuelles essentiellement). Brodaty *et al* ont mis en évidence un taux plus élevé d'idées délirantes chez les sujets déprimés âgés de plus de 60 ans par rapport au groupe témoin (47). Les thématiques sont surtout de persécution et de préjudice (des gens s'introduisent chez eux pour leur voler des affaires, déplacer des objets, leur faire du mal, etc.). Le sujet est indemne de tout symptôme psychotique (désorganisation, symptômes négatifs) qui serait évocateur d'une pathologie psychotique.

2.3.2.1.4 Masque hostile

Selon Léger *et al*, le sujet âgé déprimé a fréquemment recours à des conduites agressives. La dépression hostile est caractérisée par la survenue d'une irritabilité, voire parfois d'une agressivité qui peut être dirigée sur soi ou sur autrui (48). Féline l'explique comme "un abaissement du seuil de tolérance à des stimuli (bruits, objets, échecs mineurs) perçus systématiquement sur un mode négatif et suscitant mouvements d'humeur ou comportements agressifs. L'attitude hostile peut être latente (monologues intérieurs, masque passif du refus de l'échange) ou patente et exprimée (mots d'esprits, comportements ouvertement régressifs). L'hostilité peut être dirigée vers le facteur irritant, ou déplacée, retournée vers le sujet lui-même" (49).

Thomas *et al* émettent l'hypothèse que la personne âgée réagit à la solitude par une agressivité qui, paradoxalement, éloigne ceux que sa souffrance devrait rapprocher d'elle. Le repli sur soi, dans une attitude de mise à distance des proches, ou le refus de sortir de la chambre en institution sont parfois une forme de défense pour ne plus déranger, ou se protéger de l'indifférence ambiante (41).

L'irritabilité, l'hostilité peuvent constituer en un trait de personnalité. Gershon *et al* observent une majoration de l'hostilité lors de la survenue d'un épisode dépressif chez des sujets ayant une personnalité prémorbide hystérique (50). Il est important de différencier la personnalité prémorbide et/ou une majoration de cette personnalité à un moment donné de l'apparition d'une hostilité chez un sujet qui en était auparavant indemne. L'entretien avec les proches est primordial, il permet d'éviter que la dépression à masque hostile soit prise à tort pour un trouble caractériel, entraînant une erreur de diagnostic et de prise en charge.

2.3.2.1.5 Masque anxieux

La dépression à masque anxieux survient généralement dans les suites d'un évènement de vie marquant. Elle est fréquente chez les femmes âgées. Selon Blanchard *et al*, 95% des sujets âgés déprimés auraient des troubles anxieux (anxiété généralisée essentiellement, puis troubles phobiques, alors que les troubles paniques seraient rares) (51).

Apparaissent alors des symptômes tels que attaques de panique, fond anxieux permanent, focalisation sur des faits anodins, tension interne, ruminations anxieuses. L'angoisse est surtout matinale, contrastant avec les peurs vespérales de la démence. Le sujet a tendance à se renfermer sur lui, n'ose plus sortir de chez lui car tout devient source d'angoisse (descendre les escaliers, traverser la rue...). Il devient de plus en plus dépendant de son entourage. Lorsque l'angoisse est majeure, il arrive que le sujet présente une symptomatologie d'allure confusionnelle.

Le risque est que ce trouble soit traité par anxiolytiques seuls, ce qui pourrait conduire à son aggravation et à sa pérennisation.

2.3.2.1.6 Masque démentiel

La dépression à masque démentiel, autrement connue sous les termes de dépression pseudo-démentielle et pseudo-démence dépressive, renvoie au diagnostic différentiel entre dépression et démence qui a fait l'objet d'une littérature abondante et controversée. Nous l'aborderons en détail ultérieurement dans la partie consacrée à l'étude du lien entre ces deux entités.

2.3.2.1.7 Masque conatif

La dépression conative, ou "syndrome de désinvestissement", touche la personne très âgée, souvent à partir de 85 ans, vivant en institution. Elle est centrée sur la démotivation et est caractérisée par

une perte de la volonté et du plaisir, une grande apathie, le sentiment d'être inutile (52). Le sujet perd l'habitude puis le goût d'entreprendre et finit par se montrer extrêmement passif et s'en remettre à l'autre pour toutes les décisions du quotidien. Il en résulte un désengagement affectif et relationnel qui a pour conséquence de majorer l'isolement relationnel. Cet isolement aggrave les difficultés affectives et le repli sur soi, facilite le désapprentissage.

Progressivement, le sujet a tendance à régresser, ce qui entretient sa dépendance vis à vis de l'institution qui apparaît sécurisante et dans laquelle il se complait. Il refuse alors de mettre en œuvre tout ce qui faciliterait et justifierait son retour à domicile et devient réticent aux soins.

Il est nécessaire d'être prudent lors de l'établissement de ce diagnostic. En effet, il faut impérativement éliminer une pathologie organique non encore diagnostiquée telle qu'une affection neurodégénérative ou une néoplasie.

2.3.2.2 Dépression secondaire

La dépression secondaire à une affection organique ne doit pas être négligée. D'après Clément *et al*, il est question d'un épisode dépressif survenant à la suite d'une pathologie organique mais qui ne constitue pas une réaction émotionnelle à la pathologie et qui évolue indépendamment de cette pathologie (44). L'épisode dépressif peut-même être le révélateur de cette pathologie organique et il faut systématiquement y songer en cas de dépression chimio-résistante.

Le syndrome de glissement (concept gériatrique français) est un exemple parlant de dépression secondaire. Il a été décrit pour la première fois par le gériatre Jean Carrié en 1956 qui le définissait comme "un processus d'involution et de sénescence porté à son état le plus complet". Selon Péru *et al*, il s'agit d'un "état de grande déstabilisation physique et psychique marqué par l'anorexie, la dénutrition, un comportement de repli et d'opposition (refus de se lever, de communiquer) survenant après un intervalle libre, à distance d'une maladie en voie de guérison ou d'un événement perturbant" (53). Péru *et al* émettent une hypothèse étiologique post-traumatique à ce syndrome.

Ce syndrome évolue rapidement vers une altération de l'état général et le pronostic vital est engagé à court ou moyen terme (déshydratation, complications du décubitus, etc.).

2.3.2.3 Le concept de dépression vasculaire

2.3.2.3.1 Historique

L'existence d'un lien de causalité entre lésions vasculaires et dépression est une théorie datant du début du vingtième siècle. Gaupp et Kraepelin l'avaient déjà évoqué sous le terme d'*arteriosklerotische depressive erkrankungen* (maladie dépressive artérioscléreuse) (54). Par la suite, d'autres travaux sont venus conforter l'existence d'un lien entre pathologie vasculaire et trouble

dépressif. Certains ont mis en évidence le lien entre dépression et accident vasculaire cérébral et donné naissance à la notion de dépression post-AVC (55). D'autres, comme Tiemeier *et al*, ont observé une plus grande prévalence de troubles dépressifs chez les patients âgés présentant les pathologies artériosclérotiques les plus sévères (56). En 1995, Krishnan et McDonald ont décrit la dépression artériosclérotique qui consistait en la survenue d'épisodes dépressifs chez des sujets ayant un antécédent d'accident cérébrovasculaire ou des anomalies ischémiques à l'imagerie cérébrale (57). Ce sont Alexopoulos et ses collaborateurs qui, après avoir relevé la forte prévalence de troubles neurologiques chez les sujets présentant un premier épisode dépressif tardif, ont introduit le terme de dépression vasculaire et les critères permettant de porter ce diagnostic (58).

2.3.2.3.2 Diagnostic

Dans leur revue de la littérature, Thüle *et al* rapportent les critères des dépressions vasculaires, tels qu'ils ont été définis par Alexopoulos *et al*. Ils comprennent deux caractéristiques principales obligatoires et des caractéristiques secondaires qui ne sont pas systématiquement présentes (59) :

- Caractéristiques principales
 - Pathologie vasculaire évidente
 - cliniquement : antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou d'accidents ischémiques transitoires, signes neurologiques focalisés, fibrillation auriculaire, douleurs angineuses, antécédents d'infarctus du myocarde, sténoses carotidiennes
 - ET/OU sur les résultats d'examens complémentaires : hypersignaux significatifs de la substance blanche dans le territoire des artères perforantes, séquelle d'infarctus cérébral, occlusion carotidienne, sténose des artères du polygone de Willis
 - OU facteurs de risques cardio-vasculaires : hypertension artérielle, dyslipidémie
 - Dépression débutant après 65 ans ou changement dans le cours évolutif d'un épisode dépressif après le début d'une pathologie vasculaire chez un patient présentant une dépression de début non tardif
- Caractéristiques secondaires
 - altération des fonctions cognitives, essentiellement des fonctions exécutives (planification, organisation, séquençage, capacités d'abstraction)
 - ralentissement psychomoteur
 - faible *insight*
 - impotence fonctionnelle importante

- absence d'antécédent familial de trouble de l'humeur
- idéation dépressive peu exprimée (peu de sentiment d'inutilité, de culpabilité, etc.)

2.3.2.3.3 Limites du concept

Le concept de la dépression vasculaire est construit sur un raisonnement neuroanatomique. Selon cette hypothèse, la présence de lésions vasculaires affectant les connexions entre le lobe frontal et les structures sous-corticales impliquées dans la régulation thymique (notamment les ganglions de la base, le thalamus et l'amygdale) entraînerait, perpétuerait ou aggraverait les symptômes dépressifs (60).

Tous les auteurs ne s'entendent pas sur la définition précise de la dépression vasculaire, qui est encore en évolution et a été renommée "dépression ischémique sous-corticale" par Krishnan *et al* (61). D'ailleurs, tous ne sont pas d'accord sur la validité d'un tel concept, bien que dans leur revue de la littérature Thuile *et al* concluent en faveur du concept de dépression vasculaire (59). Le lien de causalité est l'élément le plus discuté du concept de dépression vasculaire. En effet, beaucoup d'études ont montré que la dépression est un facteur de risque indépendant de coronaropathie, de mortalité cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (62)(63). De nombreux auteurs insistent sur la complexité de l'association entre dépression et pathologie vasculaire et invitent à envisager un modèle relationnel bidirectionnel entre ces deux entités qui pourraient avoir des origines étiopathogéniques communes (64).

2.3.2.3.4 Evolution et pronostic

Les dépressions vasculaires sont réputées chimio-résistantes (65). Simpson *et al* ont mis en évidence que ce sont les lésions de la substance blanche profonde dans les régions frontales, dans les noyaux gris et dans la formation réticulée qui seraient prédictives d'une mauvaise réponse pharmacologique (66).

De plus, il semble que les rechutes soient fréquentes. Yanai *et al* ont comparé l'évolution à trois ans de 64 sujets âgés de 50 ans et plus souffrant d'un épisode dépressif unipolaire dont 32 présentaient des signes radiologiques d'accidents vasculaires cérébraux silencieux à l'IRM et 32 ne présentaient pas d'anomalie radiologique (67). Les sujets ayant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux silencieux ont été plus souvent réhospitalisés pour des rechutes dépressives que les autres.

Taylor *et al* ont mis en évidence, dans leur étude de cohorte de 133 patients dépressifs âgés, que les sujets ayant atteint la rémission présentaient une moindre augmentation du volume des hypersignaux de la substance blanche au terme de deux ans de suivi (68). Le mauvais pronostic des dépressions vasculaires serait donc favorisé par la progression des hypersignaux de la substance blanche. Selon les auteurs, la recherche doit désormais s'orienter sur les moyens à mettre en œuvre

pour ralentir cette progression notamment sur le dépistage et la prise en charge des facteurs de risques cérébrovasculaires.

Si l'on se réfère au modèle relationnel bidirectionnel entre dépression et pathologie vasculaire, il est nécessaire de prendre en compte à la fois l'évolution de l'état dépressif et de la pathologie vasculaire, la persistance ou l'aggravation de l'un favorisant l'autre. Des auteurs se sont interrogés sur le risque d'évolution démentielle d'une telle pathologie ; elle toucherait environ un quart des sujets selon Hickie *et al* (69). Mais, il est nécessaire de rester prudent quand à ces résultats car pour réellement individualiser l'effet de la dépression vasculaire sur le risque d'évolution démentielle, il faudrait réussir à différencier le risque lié à la dépression vasculaire, à la dépression et à la pathologie vasculaire, ce qui n'est pas le cas dans cette étude. Nous essaierons de répondre à cette question dans la suite de notre travail.

2.3.2.4 Le concept de syndrome dépressif-dysexécutif

Le concept de syndrome dépressif-dysexécutif a été récemment décrit. Selon Alexopoulos *et al*, il serait lié à un dysfonctionnement cingulaire antérieur. Cliniquement, il s'agit de patients âgés présentant un ralentissement psychomoteur franc, une aboulie, une grande sensibilité voire la survenue d'idées délirantes de persécution et des troubles dysexécutifs tels qu'une réduction de la fluence verbale et de la dénomination visuelle (70). Il est associé à une mauvaise réponse aux traitements antidépresseurs.

2.3.2.5 Dépression à début précoce versus dépression à début tardif

L'existence de différences notables entre les EOD (*Early Onset Depression* ou dépression du sujet âgé avec un âge de survenue du premier épisode "précoce") et les LOD (*Late Onset Depression* ou dépression du sujet âgé avec un âge de survenue du premier épisode "tardif") est désormais bien étayée dans la littérature. On note des variabilités dans les résultats qui semblent majoritairement dues au choix de l'âge considéré comme la limite entre ces deux entités ; généralement, les auteurs retiennent l'âge de soixante ans.

2.3.2.5.1 Des différences cliniques

Sur le plan clinique, les sujets atteints d'une EOD ressentiraient plus de tristesse, auraient plus de sentiment d'inutilité et de culpabilité, plus d'idéations suicidaires que ceux souffrant d'une LOD (71)(72). En revanche, les patients avec une LOD seraient plus apathiques, plus asthéniques, auraient plus de troubles cognitifs et plus de perte d'appétit et de poids (72)(73)(71). Dans leur revue de la littérature, Schweitzer *et al* ont noté que la plupart des études rapportaient un risque plus élevé de démence chez les patients atteints d'une LOD comparativement aux EOD (74).

Les sujets souffrant d'une EOD semblent avoir plus d'antécédents et de comorbidités psychiatriques que ceux avec une LOD. Korten *et al* et Voshaar *et al* ont rapporté chez les patients avec une EOD plus d'antécédents personnels et familiaux de dépression, plus d'antécédents d'hospitalisation en unité psychiatrique, de tentative de suicide, d'automutilation, plus de comorbidités anxieuses, d'addiction à l'alcool et de troubles de la personnalité (72)(75).

2.3.2.5.2 Des différences étiopathogéniques

De nombreux auteurs ont souligné les différences étiopathogéniques entre les EOD et les LOD. Pour la plupart d'entre eux, les EOD seraient davantage expliquées par des facteurs psychosociaux, tandis que les LOD seraient liées à des facteurs neurobiologiques. Ainsi, Grace et O'Brien ont comparé le rôle de certains facteurs psychosociaux (événements de vie difficiles, support social) dans la dépression du sujet âgé ; leur hypothèse était que ces facteurs seraient associés avec les EOD mais pas avec les LOD (76). Effectivement, des événements de vie traumatiques tels que le deuil étaient significativement plus fréquents chez les patients souffrant d'une EOD, comparativement à ceux atteints d'une LOD et aux sujets témoins dénués de dépression. De plus, les sujets souffrant d'une EOD étaient plus isolés sur le plan social puisqu'ils avaient moins fréquemment une personne proche à qui se confier.

Janssen et ses collaborateurs soutiennent également que les mécanismes physiopathologiques pouvant mener à une dépression diffèrent selon l'âge de survenue du premier épisode (77). Afin de conforter leur hypothèse, ils ont réalisé une étude comparant le volume des hippocampes et les lésions de la substance blanche chez des sujets sains, ainsi que des sujets avec EOD et LOD présentant tous un trouble dépressif récurrent. Les sujets avec EOD et LOD avaient une diminution significative du volume de l'hippocampe par rapport aux témoins, mais il n'y avait pas de différence entre eux. En revanche, les sujets avec une LOD avaient plus de lésions de la substance blanche que les autres. Selon les auteurs, la dépression à début tardif serait favorisée par des facteurs de risque cardio-vasculaire et les lésions de la substance blanche seraient un intermédiaire entre pathologie cérébrovasculaire et dépression. Les auteurs renvoient au concept de dépression vasculaire.

D'autres études renforcent l'hypothèse que les LOD sont secondaires à des lésions cérébrovasculaires sous-corticales (78). Ainsi, Feng *et al* ont observé que les patients avec une LOD avaient plus de micro-saignements que ceux avec une EOD et les sujets témoins (79). De plus, les sujets ayant un grand nombre de micro-saignements avaient les dépressions à début tardif les plus sévères.

Pour certains auteurs, les modifications cérébrales associées à la dépression du sujet âgé ne sont pas limitées aux lésions vasculaires. Kumar *et al* avaient mis en évidence une atrophie des lobes frontaux

chez les sujets âgés dépressifs (80). Almeida *et al* ont comparé la taille des lobes frontaux des patients souffrant d'une EOD à ceux atteints d'une LOD (81). Ils ont observé une diminution du volume du lobe frontal droit chez les sujets atteints d'une LOD de 8% par rapport aux sujets témoins et de 5,6% par rapport aux patients avec une EOD ; le volume du lobe frontal gauche n'était pas différent selon les sujets. Pour les auteurs, ces résultats corroborent l'hypothèse fronto-striatale de la dépression et suggèrent que des modifications structurelles du cerveau ont un rôle particulier dans la dépression à début tardif.

Si beaucoup d'études appuient l'hypothèse étiologique neuroanatomique de la dépression à début tardif, d'autres études ont mis en avant la dimension clinique et psychologique de cette pathologie et notamment le poids que peuvent constituer les comorbidités médicales, d'autant plus chez les sujets isolés socialement ou ayant une personnalité fragile (82).

De plus, aucun consensus n'a été établi et l'hypothèse de dépression vasculaire tardive n'a pas été validée de façon claire. Santos Brosch rapporte que l'analyse neuropathologique de 38 cas autopsiés ayant développé une dépression tardive et de 29 sujets témoins n'a pas montré d'association entre la présence de lacunes sous-corticales et le diagnostic de dépression (82).

2.3.2.6 Autres formes cliniques

Comme en population générale, il s'agit du trouble dysthymique, du trouble dépressif récurrent, du trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, etc. Il paraît important chez le sujet âgé de ne pas sous-estimer les dépressions sub-syndromiques qui se caractérisent par la présence de symptômes dépressifs en nombre insuffisant pour pouvoir porter le diagnostic d'EDM. En effet, Judd *et al* rapportent, chez la personne âgée, un retentissement fonctionnel de ce type de symptomatologie pouvant être aussi handicapant que lors d'un EDM (83).

2.4 Etiopathogénie

Quel que soit l'âge, la dépression est le plus souvent une réaction psychologique d'un individu à une situation donnée, vécue comme difficile sinon traumatique. Cependant, toutes les personnes exposées à ce type de situations ne développent pas de maladie. Et, chez certains autres, on ne retrouve pas de facteur déclenchant. Il existe donc une susceptibilité individuelle à la dépression qui pourrait être expliquée par un modèle d'interaction gène-environnement. D'autres mécanismes sont impliqués, notamment des facteurs biologiques et immunologiques de réponse au stress.

Nous commencerons par identifier les facteurs associés à la dépression du sujet âgé, avant de développer brièvement les différents modèles théoriques étiopathogéniques de la dépression ; le but étant de rappeler les fondements qui seront essentiels à la compréhension des hypothèses proposées pour expliquer le lien entre trouble dépressif et trouble neurocognitif.

2.4.1 Facteurs de risque de dépression du sujet âgé

Il s'agit des caractéristiques cliniques, sociales et démographiques identifiées dans la littérature comme étant les plus souvent associées à la dépression du sujet âgé.

Cole et Dendukuri, dans leur méta-analyse incluant vingt études prospectives (sur un total de cent-trente), ont mis en évidence cinq facteurs de risque de dépression : le deuil, les troubles du sommeil, le handicap fonctionnel, les antécédents de dépression, et le sexe féminin (84). L'âge est également reconnu comme étant un facteur prédisposant ; mais en partie, comme nous l'avons vu précédemment, parce qu'il est associé à une augmentation des autres facteurs de risque (proportion plus importante de femmes due à une espérance de vie plus longue, majoration des maladies physiques, du handicap, de l'isolement, etc.) (29).

La dépression peut également être induite par des pathologies somatiques, surtout lorsqu'elles sont responsables d'un handicap fonctionnel et s'accompagnent d'une diminution de l'autonomie (19). Les principales pathologies en cause sont les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson, les dysfonctionnements endocriniens et métaboliques, les cancers, les démences dégénératives, les rhumatismes inflammatoires chroniques, la douleur et les déficits sensoriels. Si l'on se réfère au concept de dépression vasculaire précédemment traité, il est nécessaire d'évoquer le rôle des facteurs de risque vasculaires mal contrôlés (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, etc.) (60). L'apparition de pathologies somatiques s'accompagne d'une augmentation de la prise de traitements, donc du risque de iatrogénie avec les conséquences que l'on connaît (chutes, augmentation de la mortalité) (85). Après ajustement sur les autres facteurs de risque de la dépression, Dhondt *et al* ont mis en évidence plusieurs médicaments dépressogènes (bêtabloquants non-sélectifs, corticoïdes, benzodiazépines, opioïdes, antihypertenseurs centraux, etc.) (86).

De nombreux auteurs ont mis en évidence l'importance des facteurs psychosociaux sur le risque de survenue d'un épisode dépressif. Ainsi, Arean et Reynolds, dans leur revue de la littérature, ont observé que la perte d'un être cher et notamment du conjoint est l'un des facteurs de risque les plus importants de la dépression du sujet âgé, d'autant plus si le décès était traumatique, inattendu et selon l'impact de la perte sur l'isolement social (87). Seraient également des facteurs de risque de dépression : un statut économique précaire, l'absence de support social, l'isolement, l'absence de résilience (soit l'incapacité à mettre en œuvre des stratégies d'ajustement face à des situations difficiles). A l'inverse, la résilience serait un facteur protecteur. De nombreux auteurs dont Blazer *et al* ont observé une augmentation de la prévalence de la dépression et de la prise de traitements psychotropes chez les aidants familiaux de sujets déments (20). Averill et Beck ont évoqué le

retentissement de traumatismes anciens (guerre, Holocauste, etc.) sur le risque de dépression à un âge avancé (88).

Plusieurs auteurs dont Nubukpo *et al* ont mis en évidence la forte prévalence des troubles de la personnalité du cluster C (évitante, dépendante, obsessionnelle) dans la dépression du sujet âgé, et surtout dans la dépression à début précoce (89).

Dans leur revue de la littérature, Blazer *et al* ont rapporté plusieurs articles dans lesquels la pratique d'une religion était un facteur protecteur de la dépression, d'autant plus lorsqu'elle était intégrée à un modèle de valeurs traditionnelles prônant la modestie et l'effacement de soi au profit de la communauté (20).

2.4.2 Théories étiopathogéniques

2.4.2.1 Des théories psychanalytiques aux neurosciences

S. Freud et K. Abraham sont parmi les premiers à avoir théorisé sur un plan psychodynamique la cause de la dépression (90). En 1917, dans *Deuil et mélancolie*, Freud reprend le modèle du deuil pour expliquer la mélancolie et les dépressions névrotiques (91). La dépression serait un deuil lié à la perte de l'objet d'amour (pouvant aussi bien être "une personne aimée ou une abstraction : patrie, liberté, idéal, etc."). Dans le cas d'un investissement de l'objet narcissique, les sujets investissent autant le moi que l'objet d'amour. La perte de l'objet d'amour revient alors à la perte du moi ; et la dépression est un deuil lié à la perte du moi. En 1924, K. Abraham postule qu'une fixation de la libido à la phase orale prédispose à la mélancolie qui est "une blessure grave du narcissisme infantile par déception amoureuse" (92). Cette déception amoureuse concerne d'abord la mère, puis le père. Elle survient alors que l'Oedipe ne s'est pas produit. L'enfant ressent alors "un sentiment total d'abandon" qui fera le lit de la dépression. Ultérieurement, la répétition de cette déception primaire déclenchera les accès dépressifs à l'âge adulte.

Selon M. Klein, le moi du bébé introjecte de bons objets (ceux qu'il reçoit) et de mauvais objets (ceux qui lui manquent, qui le persécutent et sur lesquels il projette son agressivité) (93). La position dépressive est liée à la crainte de ne pas réussir à restaurer les bons objets ; la surmonter est fondamental. Le deuil pathologique et les états dépressifs correspondent à la réactivation de la position dépressive infantile qui n'a jamais été surmontée, faute d'avoir pu établir de bons objets internes.

R.A. Spitz et D.W. Winnicott s'éloignent de l'hypothèse de la position dépressive (94). C'est à R.A. Spitz, en 1946, que l'on doit le concept de dépression anaclitique et d'hospitalisme, deux maladies causées par une carence affective chez le nourrisson en raison d'une séparation maternelle prolongée (95). Il a également, en développant les travaux d'Anna Freud, exposé la théorie de

l'enfant qui suit sa mère dans la dépression. Contrairement à son hypothèse précédente, il n'y a pas ici de perte physique de l'objet (la mère) mais une perte émotionnelle : "Emotionnellement, la bonne mère, l'objet investi de libido, est perdue."

Bowlby, dans les années 1960, souligne l'importance des interactions précoces et de l'attachement primaire pour le développement harmonieux de l'enfant. Selon lui une tendance excessive à la dépendance de l'attachement à l'autre, ou à l'inverse, une tendance à l'évitement des relations trop proches peuvent prédisposer à la dépression (96). Blatt, psychanalyste contemporain, reprend la théorie freudienne de la distinction entre investissement libidinal objectal et investissement narcissique. En effet, selon lui, la dépression est soit anaclitique (liée à la dépendance et la crainte d'être abandonné), soit introjective (liée à la mésestime de soi) (97).

Faisant suite aux avancées du courant psychanalytique et notamment aux travaux de Bowlby, des auteurs vont mettre en évidence un lien entre les événements de vie survenus à un âge précoce et le risque de dépression à l'âge adulte. Certains, comme Tennant *et al* et, plus récemment, Slavich *et al*, ont travaillé sur l'impact des pertes parentales précoces (décès d'un ou des parents, séparation, etc.) ; d'autres, comme Molnar *et al*, se sont intéressés aux événements psychotraumatiques précoces (abus sexuels essentiellement) (98)(99)(100). D'après les résultats de la *National Comorbidity Survey* (5877 participants aux Etats-Unis), 13,5% des femmes et 2,5% des hommes rapportaient un antécédent d'abus sexuel (100). Les antécédents d'abus sexuel étaient associés à une augmentation du risque de dépression à l'âge adulte chez les femmes (femmes : OR 1,8 [IC95% 1,4-2,3]). Leurs résultats permettent de considérer que les événements précoces (pertes parentales et événements psychotraumatiques) sont un facteur de vulnérabilité dépressive à l'âge adulte.

De nombreux travaux ont également porté sur le rôle des événements récents de la vie dans le déclenchement des épisodes dépressifs. Selon Hardy *et al*, plus de 60% des premiers épisodes dépressifs seraient précédés d'un ou plusieurs événements stressants et le risque de dépression serait six fois plus grand chez les individus ayant été exposés à un événement de vie stressant (101). Kessler rapporte que l'augmentation du risque de dépression est proportionnelle à la gravité de l'évènement traumatique (102). Les événements les plus dépressogènes seraient les événements psychotraumatiques, les pertes : décès, séparation, puis les pertes d'emploi, etc. De nombreux auteurs, dont Beck, ont observé que la vulnérabilité dépressive dépend en partie de la personnalité sous-jacente (103).

D'autres auteurs se sont interrogés sur la place des événements de vie dans la répétition des épisodes. En effet, il a été observé que l'association entre les événements de stress majeurs est plus forte avec le premier épisode dépressif qu'avec les récives. De plus, les récives sont déclenchées

par des évènements dont l'intensité décroît au fur et à mesure qu'augmente le nombre d'épisodes antérieurs. Tandis que les évènements stressants d'intensité modérée déclenchent des récives mais pas les premiers épisodes (104). Ceci est en accord avec la théorie du *kindling* proposée par Post pour expliquer le caractère graduellement autonome des récives : les évènements de vie jouent un rôle déclencheur des premiers épisodes dépressifs qui sont à l'origine d'une sensibilisation au stress, les récives se déclenchent à l'occasion de facteurs de stress de plus en plus minimes puis sans stresser observable et le trouble s'autonomise (105).

Nous venons de mettre en évidence le rôle des évènements de vie dans la survenue de la dépression et de montrer en quoi ces évènements sont modulés par des facteurs psychosociaux et psychologiques. Ils sont également susceptibles d'interagir avec des facteurs génétiques et biologiques que nous nous efforçons de présenter par la suite.

2.4.2.2 Facteurs de vulnérabilité génétique

L'étude des facteurs de vulnérabilité génétique a bénéficié depuis quelques décennies des progrès de la génétique moléculaire et épidémiologique. Sullivan *et al*, dans leur méta-analyse d'études comparant la prévalence de la dépression entre jumeaux monozygotes et dizygotes, ont estimé l'héritabilité de la dépression à 37% (valeur inférieure à celles du trouble bipolaire et de la schizophrénie mais similaire à celle du diabète de type 2) (106). Kendler *et al* ont observé que certains types de dépression semblent avoir une plus grande héritabilité que d'autres : celles à début précoce, les dépressions récurrentes et plus sévères (107). L'association entre facteurs génétiques et dépression du sujet âgé est moins importante que pour les dépressions de l'adulte jeune (20).

La dépression n'est pas causée par un gène unique mais par une interaction complexe de facteurs génétiques. Les études visant à l'identification de ces facteurs ont produit des résultats encourageants mais contradictoires. Belmaker et Agam rapportent que certains loci ont été répliqués dans plusieurs études et pourraient être en lien avec la maladie ; cependant, aucune association n'a pu être confirmée (108). Shyn et Hamilton expliquent que des centaines de gènes "candidats" ont déjà été étudiés, la plupart du temps choisis selon les hypothèses biologiques formulées, par exemple ceux codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine) : la tyrosine hydroxylase, la monoamine oxydase A, le transporteur de la sérotonine (109). Certains gènes paraissent prometteurs et ont déjà fait l'objet de nombreux travaux : le gène de l'apolipoprotéine E (APOE), celui du transporteur de la sérotonine (SLC6A4), le gène MTHFR codant pour une enzyme intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine (la méthylène-tétrahydrofolate réductase). D'autres gènes émergent (PCLO et GRM7) et de nombreux autres, non encore identifiés, doivent être prédictors de la dépression (109).

Des auteurs ont étudié les marqueurs génétiques susceptibles d'être liés à la dépression du sujet âgé. Shyn et Hamilton ont mis en évidence une diminution du risque d'EDM chez les sujets ayant l'allèle e2 de l'apolipoprotéine E, en comparaison avec ceux ayant l'allèle e3 (109). Blazer *et al* n'ont pas trouvé d'association entre la dépression et l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E (110). Hickie *et al* ont observé une augmentation de la mutation de l'enzyme MTHFR chez des sujets présentant une dépression tardive et ont postulé que cette mutation pourrait être un facteur de risque de dépression vasculaire (l'hyperhomocystéinémie étant associée avec les maladies cardiovasculaires) (111).

2.4.2.3 L'interaction gène-environnement

Le modèle d'interaction gène-environnement est complexe. Dans ce modèle, l'individu a hérité de ses parents les gènes de susceptibilité pour la maladie qui s'exprimera, ou non, par la suite selon ses expériences environnementales : c'est le contrôle environnemental de l'expression des gènes. A l'inverse, les facteurs génétiques influencent le risque de survenue d'une dépression en modifiant la sensibilité de chaque individu à l'effet dépressogène du milieu : c'est le contrôle génétique de l'environnement. Les facteurs génétiques influencent l'exposition à un milieu pathogène (relations sociales, perceptions, personnalité de chaque sujet).

Des travaux récents sont venus étayer la littérature sur ce sujet, mettant en évidence que l'effet des événements de vie est différent selon la variante du gène du transporteur de la sérotonine (polymorphisme d'une séquence localisée dans le promoteur du gène avec soit une version courte, soit une version longue). Ce transporteur joue un rôle essentiel dans la régulation des fonctions sérotoninergiques du cerveau ; l'allèle s qui correspond à la version courte du gène est moins efficace que l'allèle l. Caspi *et al*, Kendler *et al* et Wilhelm *et al* ont observé une augmentation du risque de dépression suite à des événements de vie chez les sujets porteurs de l'allèle s, en comparaison avec les porteurs de l'allèle l (112)(113)(114). Kaufman *et al* ont mis en évidence que des enfants victimes de maltraitance ayant le génotype s/s du gène du transporteur de la sérotonine et peu de support social étaient deux fois plus à risque de dépression que ceux ayant le génotype s/s, peu de support social mais sans antécédent de maltraitance (115). De plus, la qualité du support social modulait le risque de dépression chez les enfants victimes de maltraitance ayant le génotype s/s (avec un moindre risque pour ceux ayant un bon support social).

2.4.2.4 Théories biologiques

Les objectifs de la psychiatrie biologique ont été de mettre en évidence les anomalies cérébrales responsables des troubles mentaux, dans le but de parvenir à les corriger biologiquement. Il existe plusieurs théories biologiques, seules les principales seront abordées.

2.4.2.4.1 L'hypothèse mono-aminergique

L'hypothèse mono-aminergique suppose un déficit de certains neurotransmetteurs dans le système nerveux central au cours de la dépression : noradrénaline et/ou sérotonine et/ou dopamine. Elle a été proposée dès les années 1960, suite à la découverte, par Schildkraut, des effets secondaires dépressogènes de la réserpine, une molécule entraînant une déplétion de la neurotransmission mono-aminergique en se fixant sur les vésicules de stockage de la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine (116). Puis ont été découvertes, par hasard, les propriétés antidépressives de certains traitements ; c'est ainsi que sont nés les premiers antidépresseurs : les inhibiteurs de la monoamine oxydase et l'imipramine. Par exemple, l'imipramine agit en bloquant la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine par le neurone pré-synaptique. L'effet immédiat est d'augmenter la disponibilité de la sérotonine et de la norépinéphrine dans les synapses et de stimuler les neurones post-synaptiques. Cependant, l'apparition des premiers effets bénéfiques d'un traitement antidépresseur ne s'observe qu'après plusieurs semaines, alors que l'augmentation du niveau des monoamines est beaucoup plus rapide (117). L'effet inhibiteur d'un rétrocontrôle négatif sur la synthèse mono-aminergique pré-synaptique ne serait lui neutralisé par l'internalisation des récepteurs que plusieurs semaines plus tard. De plus, certains sujets sont non-répondeurs au traitement. De nombreux auteurs, dont Belmaker et Agam, ont étudié la neurotransmission mono-aminergique et ont mis en évidence que si la sérotonine et la norépinéphrine ont des rôles majeurs dans la physiopathologie de la dépression, leur seul déficit ne suffit pas à induire un épisode dépressif (108).

Les étapes permettant la neurotransmission mono-aminergique sont nombreuses et des erreurs peuvent survenir à divers endroits, pouvant conduire à la survenue d'un épisode dépressif (inhibition de la tyrosine hydroxylase, manque de tryptophane dans l'alimentation, augmentation de la fréquence d'une forme mutée de la tryptophane hydroxylase : TPH-2, augmentation de la sensibilité des récepteurs 5-HT1A, dysfonctionnement des récepteurs 5-HT1B, diminution des taux de p11, polymorphisme du transporteur de la sérotonine, etc.) (108).

2.4.2.4.2 L'hypothèse de l'altération du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien en réponse au stress

De nombreux auteurs soutiennent l'hypothèse selon laquelle la dépression est liée à un déficit dans la régulation du système de réponse au stress. Le stress, en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, conduit à une augmentation de la production de cortisol (108) :

- des composantes du système limbique, notamment l'amygdale et le gyrus cingulaire, perçoivent un facteur de stress et transmettent cette information à l'hypothalamus

- en réponse, l'hypothalamus sécrète le CRH (*Corticotrophin-releasing hormone*) qui induit la sécrétion de l'ACTH (adrénocorticotrophine) ou *corticotrophin* par l'hypophyse
- l'ACTH induit la sécrétion des glucocorticoïdes (dont le cortisol) par la corticosurrénale.
- les flèches rouges montrent que le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse

On peut appliquer ce modèle à la dépression en considérant qu'elle équivaut à un stress chronique. Plusieurs études ont démontré que le cortisol et son précurseur le CRH sont impliqués dans la physiopathologie de la dépression :

- les patients souffrant de dépression ont souvent des taux de cortisol plasmatiques élevés, des taux de CRH élevés dans le liquide cérébro-spinal et une augmentation de l'expression de CRH dans le système limbique (118)(119)
- la rémission clinique induite par les traitements antidépresseurs s'accompagne d'une correction de certaines de ces anomalies (120)
- des taux élevés de CRH dans le liquide cérébro-spinal ont été trouvés chez des adultes ayant des antécédents de violence physique et/ou sexuelle dans l'enfance (121)

Des études utilisant la dexaméthasone pour évaluer la sensibilité de l'hypothalamus au rétrocontrôle par le cortisol ont mis en évidence une absence du rétrocontrôle négatif normalement observé, chez la moitié des sujets dépressifs (120). Il y a donc un échappement au test de freination à la dexaméthasone, et le dérèglement primaire surviendrait au niveau hypothalamique.

La dépression entraînerait de ce fait une hypersécrétion prolongée et excessive de glucocorticoïdes. De nombreux neurones d'autres régions cérébrales comme l'amygdale et l'hippocampe possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes (122). Des taux élevés de glucocorticoïdes peuvent donc également activer l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien indirectement par le relargage de CRH par des neurones d'autres régions cérébrales (123). Ces neurones peuvent également activer les systèmes sérotoninergiques et catécholaminergiques (par exemple la norépinéphrine).

Pour Guilbaud *et al*, le stress, via le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, l'hypersécrétion de glucocorticoïdes et de CRH, est donc responsable (124) :

- d'une activation du système catécholaminergique (adrénaline, noradrénaline et dopamine)
- d'une altération du système sérotoninergique et de l'axe thyroïdienne
- d'une perturbation du système immunitaire et des médiateurs de l'inflammation.

2.4.2.4.3 Les données de l'imagerie cérébrale

Les études en IRM ont permis de mettre en évidence des modifications neuroanatomiques au niveau des structures constituant le circuit thalamo-cortico-limbique chez les sujets présentant un trouble dépressif récurrent.

Selon Rot *et al*, l'hippocampe, l'amygdale, le striatum ventral, le cortex orbitofrontal, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur seraient diminués de volume ; tandis que l'hypophyse serait augmentée de volume, ce qui a été confirmé par Krishnan *et al* (122)(125).

2.4.2.4.4 La neuroplasticité

La neuroplasticité désigne la capacité de réorganisation des réseaux neuronaux et synaptiques permettant aux cellules cérébrales de s'adapter aux changements endogènes et exogènes de l'organisme. En 1997, Duman *et al* ont mis en évidence que les traitements antidépresseurs entraînent une augmentation de l'expression des protéines neuroprotectrices (126). Par la suite, des études ont montré le rôle central de la diminution de la neuroplasticité dans la dépression, en raison d'une accumulation de stress occasionnant une diminution des principaux facteurs neurotrophiques dont le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) (108).

Les modifications neuroanatomiques seraient en lien avec une exposition prolongée aux glucocorticoïdes qui peut se révéler neurotoxique. Ainsi, des études post-mortem de patients dépressifs ont montré une diminution des taux de BDNF dans l'hippocampe et dans le cortex préfrontal (127)(128). La neurogenèse se produit dans plusieurs aires cérébrales, et notamment dans l'hippocampe ; l'hypercortisolémie pourrait expliquer l'atrophie de l'hippocampe chez les patients dépressifs via une diminution du BDNF.

2.4.2.4.5 Les autres théories biologiques

D'autres anomalies biologiques ont été signalées au cours de la dépression et il ne faut pas négliger le rôle des systèmes cholinergique, GABA-ergique, glutamatergique, de la thyroïde, de la mélatonine, des perturbations ioniques, etc. que nous ne détaillerons pas ici.

2.4.2.5 Théories immunologiques

Le système immunitaire a longtemps été considéré comme autonome et exclusivement réservé à la défense de l'organisme contre les agressions externes. Smith, en 1991, a été l'un des premiers à défendre l'hypothèse inflammatoire de la dépression sous la forme de sa "théorie macrophagique de la dépression" (129). Depuis, de nombreux auteurs ont travaillé sur le rôle de l'immunité dans la dépression et plusieurs découvertes suggèrent l'existence d'un lien entre immunité et dépression :

- le système immunitaire est sous l'influence de neurotransmetteurs et d'hormones jouant un rôle dans la dépression. Par exemple, des récepteurs membranaires aux hormones (ACTH, etc.) et aux neurotransmetteurs (catécholamines, sérotonine, etc.) sont présents à la surface des immunocytes (124).
- l'influence du système immunitaire sur le système nerveux central s'effectue via des récepteurs aux cytokines au niveau cérébral. Ainsi les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et le facteur de nécrose tumorale TNF alpha interviennent dans la régulation de la faim et du sommeil qui sont eux-mêmes altérés dans la dépression (130).
- la mise en évidence de modifications immunitaires au cours de la dépression. Ainsi, dans leur méta-analyse, Herbert et Cohen ont observé plusieurs modifications du système immunitaire chez des sujets souffrant de dépression : modification du nombre de cellules (augmentation des leucocytes, baisse des lymphocytes totaux, baisse des lymphocytes B, T, T helper, T suppresseurs, baisse du rapport T4/T8), baisse de l'activité NK, baisse de la lymphoprolifération (131). Dans leur méta-analyse, Dowlati *et al* ont rapporté une augmentation significative des concentrations des cytokines pro-inflammatoires TNF alpha et IL-6, chez les patients dépressifs comparativement aux sujets témoins (132).
- la mise en évidence de l'effet dépressogène des cytokines. En effet, il existe un risque élevé de survenue d'épisodes dépressifs chez des sujets traités par interféron. Dans l'étude de Hauser *et al* menée chez des sujets traités par interféron dans le cadre de la prise en charge de leur hépatite C, 33% des individus ont développé un épisode dépressif majeur induit et 85% d'entre eux étaient répondeurs à un traitement antidépresseur (133).
- les propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices des antidépresseurs (130).

On s'interroge encore sur le rôle des facteurs immunologiques dans la dépression, notamment en raison des résultats souvent contradictoires et inconstants des études sur le sujet. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que le système immunitaire interagit avec le système nerveux central et le système endocrinien et qu'il est impacté par des facteurs psychologiques. Ces interactions entre les différents systèmes ont donné naissance à plusieurs modèles psycho-neuro(-endocrino)-immunologiques qui s'opposent sur de nombreux points (124), notamment sur une activation ou une immunosuppression du système immunitaire et le caractère primaire ou secondaire de l'emballement de l'axe corticotrope.

Les études ne permettent pas d'établir avec certitude si les perturbations du système immunitaire mises en évidence au cours de la dépression sont secondaires à l'état dépressif ou si elles participent à l'étiopathogénie du trouble.

Les deux modèles les plus élaborés sont :

- le modèle neuro-endocrinien qui s'appuie sur les perturbations du fonctionnement hypothalamo-hypophyso-surrénalien occasionnées par un stress chronique. Dans ce modèle l'hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes serait à l'origine d'un état d'immunosuppression (124).
- le modèle cytokinergique de Maes selon lequel les états dépressifs entraîneraient une activation auto-immune (134). L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 constitue le pivot de ce modèle immunitaire et engendrerait (124) :
 - une stimulation de l'immunité humorale (auto-anticorps) et cellulaire
 - un syndrome inflammatoire périphérique
 - une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien induisant une hypersécrétion de CRH
 - le déclenchement de symptômes non spécifiques de dépression via une action sur le système nerveux central (action anorexigène et troubles du sommeil)
 - une réduction du passage du tryptophane libre plasmatique (précurseur de la sérotonine) dans le cerveau

Dans ce modèle, l'activation de l'axe corticotrope au cours des épisodes dépressifs a pour but de protéger l'organisme contre une activité immunitaire excessive.

2.5 Pronostic

2.5.1 Pronostic dans la population générale

L'évolution d'un épisode dépressif unipolaire est très variable d'un individu à l'autre ; la tendance est au rétablissement en quatre à douze mois en l'absence de traitement, en trois à neuf semaines sous traitement adapté (135). Après un premier épisode, on peut observer une rémission complète, une rémission partielle avec persistance de symptômes résiduels ou une absence de rémission avec chronicisation du trouble. Une rechute de l'épisode peut survenir dans les six mois qui suivent la rémission. Par la suite, il est fréquent que surviennent d'autres épisodes ; on parle alors de récurrences (définies par un délai de survenue de plus de six mois après obtention de la rémission). Le risque de chronicisation et de récurrence est majoré en l'absence de traitement.

Selon les études, 50 à 80% des patients présenteront au moins un deuxième épisode au cours de leur vie, dont 30% dans l'année suivant le premier épisode. Chaque nouvel épisode augmente le risque de récurrence (70% après deux épisodes dépressifs unipolaires, 90% après trois épisodes dépressifs unipolaires, le nombre médian d'épisodes étant autour de quatre) (39). Ainsi, Eaton *et al*, dans leur étude de cohorte prospective avec 23 ans de suivi, ont noté 85% de rémission (complète et partielle) et 15% d'absence de rémission suite au premier épisode (136). Parmi les sujets en rémission, la

moitié avaient vécu au moins une récurrence après 15 ans de suivi. D'autres études ont observé des pourcentages de récurrence plus élevés, 63% à 10 ans selon Solomon *et al* (137), 85% à 15 ans selon Mueller (138). Paykel *et al* suggèrent toutefois de rester vigilant quand à l'interprétation de ces résultats, rappelant un biais de sélection commun à ces études : le recrutement des patients via des centres de psychiatrie ambulatoire voire souvent en hospitalisation et donc de patients présentant des épisodes plus sévères que ceux rencontrés en médecine générale et moins représentatifs de la population générale (18).

Récemment, Steinert *et al* ont tenté de pallier à ce biais dans leur revue de la littérature examinant douze études de cohorte de sujets ayant reçu un diagnostic de trouble dépressif recrutés en population générale (sept cohortes) ou en soins primaires (cinq cohortes) (139). Etaient exclues les études ayant un suivi de moins de trois ans, les durées de suivi allant de trois à quarante-neuf ans. Les auteurs ont trouvé des résultats comparables à ceux observés par Eaton *et al* (136). Ainsi, selon les études, 35 à 60% des sujets ont obtenu une rémission stable sans récurrence, tandis que 70 à 85% des sujets ont rechuté au moins une fois au cours du suivi. L'évolution était péjorative avec une chronicisation du trouble chez 10 à 17% des sujets.

Cuijpers *et al* rappellent que de nombreuses études ont montré que la dépression était associée à une augmentation de la mortalité, en population générale comme dans des populations spécifiques (post-accident cardio-vasculaire, patients atteints de cancer ou souffrant de diabète, etc.) (140). D'après leur méta-analyse examinant 25 études traitant du lien entre dépression et mortalité, le risque relatif de mortalité est de 1,81 (IC95% : 1,58-2,07) chez les patients dépressifs versus les sujets non-dépressifs (141).

2.5.2 Pronostic chez les sujets âgés

Selon Léger *et al*, "le pronostic de la dépression n'apparaît pas fondamentalement différent chez le sujet âgé et chez l'adulte jeune" (142), résultat corroboré par Brodaty *et al* qui ont publié une étude comparant le pronostic de sujets jeunes, d'âge moyen et plus âgés souffrant d'un trouble dépressif (143).

D'autres auteurs sont en désaccord avec ces résultats et insistent sur le caractère péjoratif du pronostic de la dépression du sujet âgé. Ainsi, Cole *et al*, dans leur méta-analyse sur un suivi court de deux ans de patients de 60 ans et plus, ont observé 33% de rémission, 33% de chronicisation et 21% de décès ; parmi les 13% restant, certains étaient en rémission partielle, d'autres avaient évolué vers une démence (144). Plus récemment et sur un suivi plus long de six ans de sujets âgés de 55 à 85 ans souffrant de dépression, Beekman *et al* concluaient à seulement 23% de rémission complète, 44% de rémission partielle avec récurrences, 33% d'évolution vers une dépression chronique (145).

Auteurs	Critères d'inclusion	Durée de suivi	Evolution		
			Rémission complète	Chronicisation	Autre
Brodsky <i>et al</i> (143)	patients hospitalisés dans une unité spécialisée dans les troubles de l'humeur sujets âgés de 18 ans et plus EDM selon les critères DSM-III	4 ans (18-59 ans)	48%	4%	rechute puis guérison : 24% symptômes résiduels : 24%
		4 ans (60 ans et plus)	41%	8%	rechute puis guérison : 28% symptômes résiduels : 24%
Cole <i>et al</i> (144)	méta-analyse d'articles originaux publiés entre 01/1981 et 11/1996 en anglais ou en français sujets âgés de 60 ans et plus vivant en population générale recours en soins primaires souffrant d'un trouble dépressif données sur l'évolution du trouble	2 ans	33%	33%	décès : 21%, autre : 13%
Beekman <i>et al</i> (145)	cohorte prospective LASA sujets âgés de 55 à 85 ans vivant en population générale EDM = CES-D supérieur ou égal à 16	6 ans	23%	33%	rémission partielle : 44%

Tableau 1 : Pronostic de la dépression chez les sujets âgés (EDM ou Episode Dépressif Majeur)

Mitchell et ses collaborateurs ont réalisé une revue des études comparant le pronostic du trouble dépressif selon l'âge. Ils concluaient à une absence de différence significative entre les sujets âgés et ceux d'âge moyen quant à la réponse au traitement et au taux de rémission. En revanche, le risque de récurrence était plus grand chez les sujets âgés. Ils soulignaient l'importance de prendre en compte non pas l'âge en lui-même mais les autres facteurs de risque qui accompagnent l'avancée en âge et constituent des facteurs confondants tels que les pathologies comorbides (pathologies chroniques comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires, handicap, troubles cognitifs, etc.) qui sont associées à une moins bonne réponse et une moindre tolérance aux traitements antidépresseurs. Ils observaient également que les sujets âgés ayant une longue histoire de trouble dépressif avec une survenue du premier épisode alors qu'ils étaient jeunes avaient un moins bon pronostic que ceux ayant eu un premier épisode tardif (146).

La plupart des auteurs (Blazer *et al* (20), Schulz *et al* (147), etc.) ont noté que la dépression du sujet âgé était associée à une surmortalité ; la sévérité et la durée de la dépression influencent ce risque. Le suicide n'est pas responsable de l'augmentation de la mortalité (142). En effet, il ne représente

que 0,7% des décès des sujets âgés de plus de 65 ans (versus 34,8% pour les pathologies de l'appareil circulatoire et 27,8% pour les tumeurs) (19).

Le trouble dépressif est également associé à une surmorbidity en favorisant la survenue de pathologies organiques, l'aggravation de pathologies préexistantes (mauvaise observance aux traitements, altération de l'état général, perte de poids, etc.). Selon Baldwin *et al*, la dépression constituerait un facteur de risque caractérisé pour les troubles cardiaques ischémiques, les maladies cérébrovasculaires et l'hypertension artérielle (148). D'autres auteurs ont mis en avant l'impact de la dépression sur la qualité de vie des aînés, avec notamment une augmentation du recours au système de soins, voire d'institutionnalisation en raison du handicap fonctionnel et de la perte d'autonomie occasionnés (149). Ainsi, Da Silva *et al* ont estimé que les symptômes dépressifs étaient responsables de 25% du handicap fonctionnel dans une population de sujets âgés de 65 ans et plus vivant à Sao Paulo (150). Le risque d'évolution vers une démence reste sujet à controverse et la relation entre dépression et démence apparaît complexe ; nous l'aborderons ultérieurement.

3 Les troubles neurocognitifs

3.1 Les pathologies démentielles avant le DSM-5

3.1.1 Démence

Si le terme de démence est utilisé de longue date, sa signification a évolué à travers les siècles. En effet, le mot démence vient du latin *demens* signifiant la folie, ou *dementia* pour hors d'esprit ; il est apparu dans l'ouvrage de Cicéron intitulé *De Senectute* (De la sénescence) (151). On le retrouve au XIV^{ème} siècle sous le sens de folie, troubles mentaux graves, conduite extravagante, signification qu'il a par ailleurs gardé dans le langage populaire. En 1838, Esquirol définissait la démence comme « une affection cérébrale caractérisée par l'affaissement de la sensibilité, de l'intelligence, de la volonté, l'incohérence des idées, le défaut de spontanéité intellectuelle et morale. L'homme qui est dans la démence a perdu la faculté de percevoir convenablement les objets, d'en saisir les rapports, de les comparer, d'en conserver le souvenir complet ; d'où l'impossibilité de raisonner juste » (152).

Jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, les démences incluaient de nombreuses pathologies psychiatriques, dont les psychoses et les troubles de l'humeur. Puis, elles ont été limitées à des atteintes cérébrales organiques acquises à l'âge adulte et conduisant à une détérioration cognitive. La démence est alors séparée des psychoses et présentée comme une maladie chronique, progressive et incurable, rapportée à l'effet de l'âge et du vieillissement.

La définition du terme de démence va progressivement évoluer jusqu'à la mise au point de critères internationaux par l'APA (*American Psychiatric Association*). Dans la quatrième version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)*, le diagnostic de démence reposait sur quatre critères (153) :

- A. Développement d'un déficit cognitif multiple comprenant à la fois :
 - 1. un déficit mnésique (difficulté à enregistrer les informations nouvelles ou à restituer les informations précédemment acquises)
 - 2. une ou plusieurs des difficultés suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation dans le fonctionnement exécutif
- B. Les déficits cognitifs dans les critères A1 et A2 entraînent un déficit significatif dans le fonctionnement professionnel ou social et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur
- C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement lors d'un état confusionnel
- D. Les perturbations ne sont pas mieux expliquées par un trouble de l'axe 1 (par exemple épisode dépressif majeur, schizophrénie).

Ces critères sont des critères généraux, et permettent de définir des syndromes démentiels dont l'étiologie n'est pas connue. Il est à noter que l'hétérogénéité sémiologique et évolutive des différents types de démence ne permet pas de les définir avec exactitude par le biais de critères identiques. En effet, certains types de démence se manifestent davantage par des troubles psychologiques, comportementaux et neurologiques que par des troubles mnésiques.

3.1.1.1 Epidémiologie

En 1993, Bachman *et al* dans leur étude sur la cohorte de Framingham trouvaient une incidence de la démence à 7 pour 1000 personne-années entre 65 et 69 ans et à 118 pour 1000 personne-années entre 85 et 89 ans. Globalement, l'incidence de la démence doublerait tous les cinq ans (dans des groupes d'âges de cinq ans). L'incidence de la maladie d'Alzheimer était de 3,5 pour 1000 personne-années de 65 à 69 ans et de 72,8 pour 1000 personne-années de 85 à 89 ans (154).

Vingt ans plus tard, Chan *et al* ont réalisé une méta-analyse concernant la fréquence de la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence en Chine entre 1990 et 2010 (155). Elle a rassemblé 89 études. En 1990, la prévalence de la démence toutes étiologies confondues était de 1,8% chez les sujets âgés de 65 à 69 ans (versus 2,6% en 2010) et de 42,1% chez ceux âgés de 95 à 99 ans (versus 60,5% en 2010). L'incidence de la démence était de 9,87 pour 1000 personne-années, celle de la maladie d'Alzheimer était de 6,25 pour 1000 personne-années, celle de la démence vasculaire de 2,42 pour 1000 personne-années.

En 2005, Ferri *et al* ont publié l'étude de consensus Delphi (2). Douze experts internationaux ont été chargés d'examiner les études publiées sur la démence dans les différentes régions du monde, afin de déterminer la prévalence de la démence dans ces régions. Des projections ont été utilisées pour estimer la prévalence de la démence en 2020 et 2040. Ils ont ainsi mis en évidence qu'en 2001, 24,3 millions de personnes étaient atteintes de démence dans le monde, que 4,6 millions de nouveaux cas apparaissaient chaque année, que le nombre de personnes atteintes allait doubler tous les vingt ans pour atteindre 81,1 millions de nouveaux cas en 2040. La répartition de la maladie n'était pas homogène dans le monde puisque, selon leurs estimations, 71% des individus atteints de démence en 2040 vivront dans les pays en voie de développement. Les taux d'accroissement de la maladie ne sont pas uniformes. Ils devraient augmenter entre 2001 et 2040 de 100% dans les pays industrialisés et de 300% en Inde, en Chine, en Asie du Sud.

En Europe, le groupe EURODEM (*European Studies of Dementia*) a comparé les prévalences des démences de type Alzheimer et des démences vasculaires selon l'âge et le sexe (156). Ils ont pour cela utilisé différentes études de la population européenne de 65 ans et plus conduites dans les années 1990. Dans les onze cohortes retenues, 2346 cas de démence ont été identifiés. La

prévalence de la démence chez les sujets européens âgés de 65 ans et plus a été estimée à 6,4%, 4,4% pour la maladie d'Alzheimer et 1,6% pour les démences vasculaires. La prévalence de la démence est plus élevée chez la femme et augmente progressivement avec l'âge : 0,8% pour le groupe 65-69 ans (0,6% démence d'Alzheimer, 0,3% démence vasculaire), 28,5% pour le groupe des 90 ans et plus (22,2% démence d'Alzheimer, 5,2% démence vasculaire).

Berr *et al* ont également estimé la prévalence de la démence chez les sujets âgés de 65 ans et plus en Europe ; elle se situe entre 5,9% en Italie et 9,4% aux Pays-Bas (157).

Ding *et al*, dans une étude parue en 2014 étudiant la survenue de la démence dans une cohorte d'individus de la communauté urbaine de Shanghai, retrouvaient une prévalence de la démence de 5% (3,6% pour la démence d'Alzheimer, 0,8% pour la démence vasculaire) (158). Cette différence peut s'expliquer par l'inclusion de sujets plus jeunes (60 ans).

3.1.1.2 Diagnostic

Le diagnostic de pathologie démentielle est recherché différemment selon les manifestations cliniques. Il existe trois situations cliniques principales pouvant amener à chercher une démence :

- la plainte mnésique, qui peut être formulée par le patient ou par son entourage
- des modifications du comportement, perçu comme inadapté par l'entourage
- l'apparition de symptômes psychologiques non expliqués par une pathologie psychiatrique

Il convient alors de réaliser un entretien avec le patient et ses proches.

3.1.1.2.1 L'entretien avec le patient et ses proches

Il a une valeur d'orientation et permet d'établir un lien avec le patient. Il est insuffisant pour porter un diagnostic mais doit permettre d'introduire un bilan de dépistage. Les éléments à rechercher au cours de cet entretien, d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé, sont (159) :

- plaintes cognitives et psychologiques
 - type et origine
 - histoire des troubles : ancienneté, rapidité de survenue, mode d'évolution, facteurs déclenchants
 - trouble de la mémoire des faits récents et des faits anciens
 - trouble de l'orientation
 - troubles des fonctions exécutives, du jugement et de la pensée abstraite
 - aphasie
 - apraxie

- agnosie
- changement de comportement et retentissement des troubles sur la vie quotidienne
- antécédents médicaux personnels et familiaux
 - antécédents de maladie somatique ou psychiatrique (notamment de dépression)
 - facteurs de risque cérébrovasculaires
 - traitements antérieurs et actuels, notion de prise d'alcool ou de toxiques
 - notion de syndrome confusionnel antérieur
 - antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou de troubles cognitifs
- mode et lieu de vie
 - statut marital, mode de vie
 - environnement socio-familial
 - supports humains et matériels
 - niveau d'éducation
 - activité professionnelle et sociale

3.1.1.2.2 Bilan de dépistage

Toujours selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (159), le bilan de dépistage débute par une évaluation cognitive globale, via la passation d'un MMSE (*Mini Mental State Examination*), qui n'a également qu'une valeur d'orientation et dont les résultats sont influencés par le degré de conscience, l'âge, le niveau d'éducation, et l'état affectif (160). Est ensuite évaluée l'autonomie du patient pour les actes simples de la vie quotidienne, par le biais de :

- l'ADL (*Activities of Daily Living*) qui évalue l'autonomie du sujet pour les soins basiques tels que l'hygiène, l'habillage, l'alimentation, les déplacements, la continence...
- l'IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) qui évalue l'autonomie du sujet pour les activités « instrumentales » telles que téléphoner, faire les courses, les repas, le ménage, les lessives, prendre ses médicaments, gérer ses finances, etc. (161)

Puis, il convient de réaliser une évaluation thymique et comportementale. Il est nécessaire de chercher une dépression qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel, mais peut aussi accompagner ou inaugurer un syndrome démentiel. Il faut également chercher des troubles comportementaux ou d'expression psychiatrique (troubles du sommeil, apathie, anxiété, hyperémotivité, irritabilité, agressivité, hallucinations, idées délirantes, etc.). Cet entretien peut être structuré à l'aide d'échelles, comme le *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI) (162).

Le bilan de dépistage se termine par un examen clinique standard :

- état général (perte de poids)

- examen neurologique
- état cardio-vasculaire (HTA, troubles du rythme)
- degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale)
- déficits sensoriels (visuels ou auditifs) et moteurs
- recherche de comorbidités.

Au terme de ce premier bilan, si une pathologie démentielle est suspectée, il convient alors de poursuivre les investigations qui permettront de confirmer l'hypothèse et d'orienter vers un diagnostic étiologique.

3.1.1.2.3 Examens complémentaires

Le bilan complémentaire est composé de :

- une exploration cognitive plus approfondie qui est souvent réalisée par un neuropsychologue. Elle doit évaluer chacune des fonctions cognitives : la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, communication, praxies, gnosies, fonctions visuo-constructives, calcul). L'investigation de chacune des fonctions cognitives permet de dresser un profil cognitif. Il met en évidence les fonctions qui présentent un déficit et le quantifie mais il précise également celles qui sont préservées.
 - La mémoire épisodique permet l'enregistrement ou encodage, le stockage et la récupération des informations. L'une des épreuves les plus utilisées pour l'évaluer est le "rappel libre - rappel indicé 16 items" mis au point par Grober et Buschke (163). Dubois *et al* ont élaboré un test rapide : le test des cinq mots (164). Ce type de mémoire est altéré de façon assez spécifique dans la maladie d'Alzheimer (absence d'amélioration au rappel indicé, intrusions en rappel libre) ; elle peut l'être également dans d'autres maladies dégénératives et dans le vieillissement normal .
 - La mémoire sémantique correspond à la mémoire des mots, des concepts, des connaissances générales sur le monde et sur soi-même. Elle est perturbée très tôt dans les maladies dégénératives (discours vague, circonlocutions, manque du mot), contrairement au vieillissement normal. Le test des fluences verbales (évocation de mots à partir d'un critère) constitue l'une des mesures les plus sensibles des déficits sémantiques (165).
 - La mémoire de travail est évaluée via la performance aux empans de chiffres (répétition de séries croissantes de chiffres).

- Les fonctions exécutives sont nécessaires pour élaborer des comportements tournés vers un but et pour adapter ses réponses et ses réactions à de nouvelles situations (conceptualisation et raisonnement abstrait, flexibilité mentale, programmation motrice et contrôle exécutif de l'action, résistance à l'interférence, contrôle de l'inhibition et autorégulation). Leur altération s'accompagne d'une diminution de l'autonomie, elle est fréquente dans la maladie d'Alzheimer et dans les démences vasculaires. La BREF (Batterie Rapide d'Efficiency Frontal) ou FAB (*Frontal Assessment Battery*) peut être utilisée pour évaluer ces fonctions cognitives (166).
- Les fonctions instrumentales (phasie, praxie, gnosie) sont souvent et assez précocement altérées dans la maladie d'Alzheimer. Pour tester le langage sont utilisées des épreuves de dénomination d'images, d'écriture... L'apraxie idéomotrice consiste en l'incapacité à exécuter un geste à la demande, alors que ce même geste peut être effectué spontanément (faire "au revoir" d'un signe de main). L'apraxie constructive est évaluée par le test de l'horloge (167).
- un bilan biologique comprenant : dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), hémogramme, ionogramme sanguin, calcémie, glycémie, albuminémie et bilan rénal (créatinine et sa clairance calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), dosage de la vitamine B12, des folates, bilan hépatique (transaminases, gamma GT), sérologie syphilitique, VIH ou de la maladie de Lyme en fonction du contexte clinique.
- une imagerie cérébrale morphologique, visant à orienter le diagnostic étiologique. Cet examen permettra la mise en évidence d'étiologies curables (tumeur, hydrocéphalie...) et le diagnostic positif de certaines démences. L'examen de référence est l'IRM cérébrale.
- une imagerie cérébrale fonctionnelle peut être réalisée en cas de doute diagnostique. Il s'agit alors soit de la tomographie d'émission monophotonique (SPECT), soit de la tomographie par émission de positons (TEP), soit d'une scintigraphie mesurant la répartition du transporteur de la dopamine (DAT-scan).
- la recherche de marqueurs biologiques peut également être indiquée en cas d'atypicité et de doute diagnostique. Elle se fait par analyse du liquide céphalorachidien, par exemple dosage de marqueurs de la maladie d'Alzheimer (protéines tau totale, phospho-tau et A β 42).

3.1.1.3 Etiologie et formes cliniques

Les pathologies démentielles sont classées selon le mécanisme physiopathologique en cause, sachant que le diagnostic étiologique est le plus souvent de probabilité et repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques.

La maladie d'Alzheimer représente environ 65 à 70 % des démences, suivie des démences vasculaires pour 10 %, des démences mixtes pour 20 % (168).

Les principales causes de démence sont :

- Dégénératives
 - démence de type Alzheimer
 - démence fronto-temporale dont la maladie de Pick
 - démence à corps de Lewy
 - démence sous-corticale (maladies de Parkinson, de Huntington)
- Cérébrovasculaires
 - démence par infarctus unique ou multiple
 - maladie de Binswanger
- Traumatiques ou apparentées
 - traumatisme crânien
 - anoxie cérébrale
 - hématome sous-dural chronique
 - hydrocéphalie à pression normale
 - métastases ou tumeurs primitives cérébrales
 - démence des boxeurs
- Infectieuses
 - démences liées au VIH
 - syphilis tertiaire
 - maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Toxiques ou carentielles
 - intoxication alcoolique
 - hypothyroïdie
 - carences en vitamine B12, en folates
 - solvants organiques

3.1.1.3.1 La démence de type Alzheimer

La démence de type Alzheimer a été décrite pour la première fois le 4 novembre 1906 lors des trente-septièmes rencontres des médecins aliénistes à Tübingen par la présentation du cas « Auguste D » faite par Alzheimer. En 1898, Redlich avait décrit le premier des plaques de sclérose miliaire comme caractéristiques des lésions du cortex dans les démences séniles. Alzheimer avait, dans son travail intitulé « Nouveaux travaux sur la démence sénile », fait la preuve que ces lésions n'étaient

pas liées à l'athérosclérose. La maladie d'Alzheimer représente le modèle de référence pour la démence et sa physiopathologie est celle qui a été la plus étudiée.

Les lésions anatomo-pathologiques suspectées d'être responsables de la maladie d'Alzheimer sont :

- les plaques séniles, dont Divry a montré en 1927 qu'elles sont constituées de substances amyloïdes (169), elles-mêmes composées de peptides bêta-amyloïde (Glennner et Wong, 1984, (170)). Ce peptide est produit par la scission anormale de la protéine APP (*Amyloid Precursor Protein*), sous l'influence de facteurs génétiques. D'autres facteurs agiraient au niveau de la formation même des plaques séniles, faisant intervenir l'apolipoprotéine E. Il existe également une composante inflammatoire puisque le peptide bêta-amyloïde activerait des cellules microgliales avec sécrétion de cytokines et de radicaux libres toxiques pour les cellules.
- Brion *et al* mettent en évidence en 1985 que la dégénérescence neurofibrillaire dans le cytoplasme des neurones consiste en une accumulation d'enchevêtrements de filaments constitués d'une protéine tau (*tubulin associated unit*) et de tubuline (171). Ces filaments favorisent la dégénérescence et la mort neuronale en déstabilisant les fonctions essentielles des neurones.

Il est à noter que les lésions retentissent d'abord sur le fonctionnement synaptique avant de provoquer la mort neuronale et que de nouveaux réseaux neuronaux entrent en activité afin de compenser les dysfonctionnements, expliquant la fluctuation des symptômes.

Les lésions apparaissent d'abord au niveau des régions hippocampiques, atteignent ensuite les cortex des régions associatives postérieures puis frontales. L'atrophie corticale et sous-corticale est une conséquence de la mort neuronale. Les lésions provoquent un déficit de tous les neurotransmetteurs, mais les voies cholinergiques sont principalement atteintes. De plus, il est établi que le déficit du système cholinergique a un rôle déterminant dans les désordres cognitifs de la maladie d'Alzheimer, expliquant les choix des thérapeutiques actuelles.

Plusieurs étiologies ont été retenues :

- formes génétiques liées à des mutations pathologiques dont trois ont été reconnues, portant sur des gènes situés sur les chromosomes 1, 14 et 21. Elles représentent moins de 1% des cas et surviennent tôt dans la vie, en général avant 65 ans et, dans de rares cas chez des patients très jeunes (30-35 ans).
- formes sporadiques qui représentent 99% des cas et dont les causes demeurent à ce jour encore inconnues bien que des facteurs de risque aient été identifiés (qui seront développés ci-dessous).

L'expression clinique de la maladie est très variable d'un individu à l'autre en fonction de facteurs tels que l'âge de début, la rapidité d'évolution, les niveaux cognitif et éducatif antérieurs, les traits de personnalité, l'implication de l'entourage, l'hétérogénéité des troubles cognitifs et comportementaux. Dans la forme typique, les déficits apparaissent de façon insidieuse, l'évolution est lente et progressive. On distingue trois stades :

- une phase de début marquée par des troubles mnésiques atteignant dans un premier temps la mémoire antérograde tandis que la mémoire rétrograde reste longtemps préservée. On note également des modifications du comportement correspondant à une apathie.
- une phase d'état caractérisée par l'aggravation des troubles mnésiques qui s'étendent progressivement à la mémoire rétrograde, des déficits d'attention, de concentration, de ralentissement du traitement de l'information, l'apparition de troubles visuo-spatiaux, d'une agnosie, d'une apraxie.
- une phase terminale caractérisée par la perte d'autonomie pendant laquelle le patient souffre de troubles majeurs du jugement, du raisonnement et du langage, d'une aggravation des troubles psycho-comportementaux avec notamment l'apparition de symptômes psychotiques chez environ un tiers des patients, de l'apparition de troubles moteurs conduisant à la grabatisation.

L'IRM cérébrale peut mettre en évidence une atrophie cortico-sous-corticale excessive par rapport à l'âge, touchant d'abord les régions temporales internes (hippocampes) puis le cortex temporal externe, le gyrus cingulaire postérieur, le cortex temporopariétal.

3.1.1.3.2 Les démences vasculaires

Elles sont liées :

- soit à un évènement cérébrovasculaire aigu tel qu'un accident vasculaire cérébral à l'origine d'une perte tissulaire ou d'un hématome intracérébral. On note alors la survenue brutale de troubles cognitifs puis une progression par à-coups.
- soit à l'évolution de lésions vasculaires chroniques disséminées probablement en rapport avec une baisse de débit consécutive à des variations de la pression systémique. Dans ce cas, l'évolution est très progressive avec des troubles neuropsychologiques qui prédominent sur les fonctions exécutives et comportementales (apathie, hyperémotivité et irritabilité).

Sont évocateurs du diagnostic une modification du comportement, des troubles de l'humeur, la présence de symptômes neurologiques focaux, des troubles des fonctions exécutives, des facteurs de

risque cardio-vasculaires tels que l'hypertension artérielle et le diabète, des antécédents familiaux de pathologie cérébrovasculaire.

Le tableau clinique habituel est celui d'une démence sous-corticale. Les troubles mnésiques sont peu marqués et portent sur le rappel. Il existe peu de signes corticaux tels que l'aphasie, l'apraxie et l'agnosie, mais des troubles des fonctions exécutives et des troubles du comportement. A l'IRM, de multiples infarctus lacunaires et des anomalies diffuses de la substance blanche (leucoaraiose) sont associés. Ces lésions diffuses étant fréquentes chez les sujets âgés, ce sont l'étendue des lésions et leur sévérité qui, corrélées à l'anamnèse clinique, orientent le plus vers le diagnostic de démence vasculaire.

Il n'y a pas une seule mais plusieurs définitions de la démence vasculaire et les critères diagnostiques ne font pas l'unanimité. On peut cependant considérer que pour poser ce diagnostic, il faudrait la présence d'une démence, d'une affection cérébrovasculaire mise en évidence par l'imagerie et l'affirmation d'une relation causale entre les deux.

3.1.1.3.3 Les démences mixtes

La démence mixte associe des lésions d'origine dégénérative et des lésions d'origine vasculaire. Elle correspond donc à l'association, chez une même personne, d'une démence dégénérative, le plus souvent une maladie d'Alzheimer, et d'une démence vasculaire. Selon Benoit *et al*, jusqu'à 30% des maladies d'Alzheimer seraient en réalité des démences mixtes (172). Le tableau clinique présenté associe des caractéristiques propres à chaque type de démence, compliquant la réalisation du diagnostic.

3.1.1.4 Facteurs associés à la survenue d'une démence

La majorité des travaux sur les facteurs associés (facteurs de risque, facteurs protecteurs) à la survenue d'une démence porte sur la maladie d'Alzheimer et sur les démences vasculaires. Nous avons répertorié les différents facteurs étudiés dans des revues de la littérature et articles traitant des démences toutes étiologies confondues.

3.1.1.4.1 Facteurs de risque de démence

Certains facteurs ont été davantage étudiés que d'autres. Il s'agit des caractéristiques sociodémographiques, des facteurs génétiques, des facteurs vasculaires. Sont reconnus comme facteurs de risque de survenue d'une démence (173)(174) :

- certaines caractéristiques sociodémographiques
 - L'âge, avec une augmentation exponentielle jusqu'à 90 ans

- Le sexe féminin est un facteur de risque controversé selon les études, notamment en raison des facteurs de confusion possibles (espérance de vie plus grande, survie plus longue chez les femmes atteintes de démence par rapport aux hommes, en particulier pour la démence d'Alzheimer, plus grande fréquence des bas niveaux d'éducation, etc.)
- Un bas niveau d'éducation ; plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer en quoi un bas niveau d'éducation peut favoriser la survenue d'une pathologie démentielle (moins bon accès aux soins, à une alimentation équilibrée, moins bonnes stratégies d'adaptation, etc.)
- des facteurs génétiques : être porteur d'un ou deux allèles epsilon 4 du gène codant l'apolipoprotéine E
- des antécédents cardio-vasculaires
 - Hypertension artérielle (HTA), avec une association retrouvée dans quasiment toutes les études lorsque le début de l'HTA survient 20 à 30 ans avant l'évaluation cognitive, avec un risque de démence plus élevé chez les sujets non traités. En revanche, les résultats sont plus contradictoires pour les études qui examinent l'HTA de survenue plus tardive.
 - Hypercholestérolémie, avec comme pour l'HTA des résultats plus probants pour les hypercholestérolémies débutant en milieu de vie
 - Diabète de type 2
 - Insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, fibrillation auriculaire
 - Accidents ischémiques et vasculaires cérébraux
 - Tabagisme

D'autres facteurs de risque qui semblent davantage controversés ont été mentionnés par Kukull et Ganguli (174) :

- Etre atteint de trisomie 21
- Avoir été exposé à certains agents environnementaux (champs magnétiques, solvants organiques, aluminium, etc.)
- Les antécédents de dépression, que nous étudierons en détail ultérieurement

Enfin, Clément et Teissier se sont intéressés aux facteurs psycho-environnementaux, comme les événements de vie traumatiques, les habitudes de vie et la personnalité. La personnalité permettrait ou non de faire face aux événements de vie traumatiques et influencerait sur les habitudes de vie. D'après leur étude, sont considérés comme facteurs de risque (175) :

- Une enfance et une adolescence dans un environnement délétère (pauvreté, résidence en milieu rural, fratrie nombreuse, etc.)
- De faibles stratégies d'adaptation
- Le célibat
- Le fait d'avoir un conjoint dominant
- La solitude et l'isolement social
- Les travaux manuels ardu, le chômage et la retraite

En ce qui concerne la personnalité, Clément et Teissier ont étudié son impact sur le risque de survenue de démence en examinant à la fois les approches catégorielles (classification selon les clusters de personnalité du DSM-IV) et dimensionnelles (le modèle psychobiologique de Cloninger en utilisant le TCI ou Inventaire de Tempérament et de Caractère et le modèle à 5 facteurs de Costa et McCrae avec le *NEO Personality Inventory*) (175). Ils ont établi que :

- Selon l'approche catégorielle, le risque de démence est plus élevé chez les sujets appartenant au cluster C avec, par ordre de sévérité décroissante, les personnalités dépendantes, les personnalités évitantes et les personnalités obsessionnelles.
- Selon l'approche dimensionnelle :
 - Selon le modèle de Cloninger, le risque de démence augmente avec un score élevé d'évitement du danger.
 - Selon le modèle de Costa et McCrae, une augmentation du risque de démence est liée à des scores bas d'extraversion, de caractère agréable, de caractère consciencieux, d'ouverture à l'expérience, ainsi qu'à un score élevé de nervosisme.

3.1.1.4.2 Facteurs protecteurs de démence

Plusieurs facteurs protecteurs du risque de survenue d'une démence ont été identifiés :

- Certains sont liés à la stimulation cérébrale, notamment le fait d'avoir des activités intellectuelles et culturelles, d'exercer une profession désirée avec un challenge élevé (175)
- Sur le plan de la personnalité, les sujets ayant une bonne estime de soi et de bonnes stratégies d'adaptation auraient un risque moindre (175)
- Sur le plan des relations sociales, les individus mariés, ayant un étayage social et un nombre important de confidents seraient davantage protégés (175)
- Sur le plan du mode de vie, des auteurs ont noté qu'avoir une activité physique régulière et une consommation modérée d'alcool, par comparaison à l'abstinence, étaient des facteurs protecteurs (173)

- Sur le plan nutritionnel, avoir une alimentation riche en antioxydants (vitamines E et C, bêta-carotène, zinc, etc.) réduirait les dommages liés au stress oxydatif. Ces résultats sont contradictoires selon les études (173).
- Sur le plan pharmacologique, les traitements anti-inflammatoires pourraient être protecteurs de la maladie d'Alzheimer bien que la littérature retrouve des résultats contradictoires. La supplémentation en œstrogènes chez les femmes ménopausées aurait également des vertus protectrices (174).

3.1.2 *Mild Cognitive Impairment* ou Trouble cognitif léger

3.1.2.1 Définition

Dans la population générale, les sujets se plaignent fréquemment de troubles mnésiques. Cette plainte mnésique augmente avec l'avancée en âge puisque la moitié des sujets âgés de 50 ans et les deux tiers de ceux âgés de 75 ans seraient concernés (176). Chez bon nombre de sujets, il s'agit d'une plainte en lien avec le vieillissement normal et les différents tests mnésiques ne retrouveront aucun déficit (177). En revanche, chez d'autres sujets, cette plainte sera associée à un déficit objectif ; elle constitue un facteur de risque de démence (178).

Depuis les dernières décennies, les chercheurs ont essayé de définir un groupe de patients pouvant être considérés comme étant à risque de démence. C'est ainsi qu'est apparu le terme de *Mild Cognitive Impairment* (MCI) ou trouble cognitif léger, qui désigne un état de transition entre le vieillissement normal et la pathologie démentielle (179).

Petersen *et al* ont montré que les patients atteints de MCI étaient caractérisés par la présence de troubles mnésiques sans autre trouble cognitif associé (180). En effet, ils ont comparé trois groupes d'individus, 76 avaient un diagnostic de MCI, 106 étaient atteints de la maladie d'Alzheimer et 234 étaient indemnes de trouble cognitif et composaient le groupe témoin. Les trois groupes d'individus étaient comparés selon des facteurs démographiques et leurs résultats à toute une série de tests cognitifs, comprenant notamment le MMSE. Cette étude a permis de mettre en évidence que la différence entre les patients ayant un diagnostic de MCI et le groupe témoin était la présence de troubles mnésiques, alors que les résultats des tests étaient comparables pour les autres fonctions cognitives. Les patients atteints de MCI et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer montraient des performances mnésiques similaires. En revanche, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avaient des troubles cognitifs dans d'autres domaines. Il s'agissait d'une étude prospective et les patients étaient suivis pendant plus de dix ans. L'étude a également montré que les performances cognitives des patients atteints de MCI déclinaient plus rapidement que chez les témoins mais moins rapidement que chez ceux atteints de la maladie d'Alzheimer.

3.1.2.2 Epidémiologie

L'incidence et la prévalence du MCI dépendent des critères diagnostiques utilisés. Par exemple, l'incidence annuelle du MCI se situe entre 8 et 77 pour 1000 personne-années dans l'étude LEILA75+ menée chez des sujets âgés de 75 ans et plus vivant en population générale et en institution à Leipzig en Allemagne (181). Elle est de 9,9 pour 1000 personne-années dans l'étude PAQUID menée chez 3777 sujets âgés de 65 ans et plus non déments vivant en population générale en Gironde et en Dordogne (182). La prévalence varie entre 3 et 20% selon les critères diagnostiques utilisés dans l'étude LEILA75+ (181), elle est de 2,8% dans l'étude PAQUID (182), de 3,2% selon Ritchie *et al* dans leur étude menée chez des sujets âgés non déments de 60 ans et plus et vivant en population générale en France (183), et de 18,8% dans la *Cardiovascular Health Study Cognition Study* menée chez 3608 sujets âgés de 65 ans et plus vivant aux Etats-Unis (184).

Auteurs	Population	Incidence	Prévalence
Busse <i>et al</i> (181) LEILA75+	sujets âgés de 75 ans et plus en population générale et en institution	8 à 77 pour 1000 personne-années	3 à 20%
Larrieu <i>et al</i> (182) PAQUID	sujets âgés de 65 ans et plus en population générale	9,9 pour 1000 personne-années	2,8%
Ritchie <i>et al</i> (183)	sujets âgés de 60 ans et plus en population générale		3,2%
Lopez <i>et al</i> (184) <i>CHS Cognition Study</i>	cohorte <i>Cardiovascular Health Study</i> sujets âgés de 65 ans et plus		18,8%

Tableau 2 : Epidémiologie du MCI

3.1.2.3 Diagnostic

Le diagnostic du MCI est essentiellement clinique. On peut par exemple retenir les critères diagnostiques de Petersen *et al* élaborés à la clinique Mayo qui associent les critères suivants (180) :

- plainte mnésique chez un patient de 50 ans ou plus, confirmée par un informant proche
- plainte objectivée sur un test de mémoire par un score inférieur d'au moins 1,5 écart type par comparaison à une population témoin appariée sur l'âge et le niveau culturel
- autres fonctions cognitives et niveau global d'efficacité normaux, avec notamment un MMS supérieur à 26

- activités habituelles de la vie quotidienne préservées (ADL)
- patient ne répondant pas aux critères diagnostiques de démence

Bien que le diagnostic soit avant tout clinique, il peut s'appuyer sur la réalisation de tests cognitifs. Sont alors réalisés le MMSE, le test des cinq mots, le test de fluence verbale, le test de l'horloge, les empan. Ces tests ont de bonnes sensibilité et spécificité pour le diagnostic de démence, mais pas pour le diagnostic de MCI (185)(186). D'autres tests sont plus spécifiques au MCI, tels que la GDS de Reisberg (*Global Deterioration Scale*), la CDR (*Clinical Dementia Rating*) et le MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).

La GDS et la CDR sont deux échelles, publiées en 1982, utilisées de nos jours par les cliniciens pour évaluer la présence de troubles cognitifs. Certains auteurs comme Reisberg *et al* utilisent ces échelles à visée diagnostique, le MCI correspond alors au stade 3 de la GDS et à CDR0,5 (187). Pour d'autres auteurs, en revanche, comme Petersen *et al*, ces échelles ne sont en aucun cas des outils diagnostiques mais plutôt des échelles de sévérité (180).

La CDR distingue cinq stades d'efficacité cognitive (0, 0,5, 1, 2, 3). Un sujet sans trouble cognitif est classé CDR0, un sujet atteint de démence est classé CDR1, CDR2 ou CDR3 selon la sévérité de la pathologie démentielle. Le stade CDR0,5 est utilisé pour définir les sujets atteints de MCI (188).

Le terme de MCI a été pour la première fois utilisé associé au stade 3 de la GDS. La GDS est une échelle permettant de définir sept stades d'efficacité cognitive (1 à 7), les sujets classés stade 1 et 2 sont considérés comme ayant des fonctions cognitives normales, les sujets classés stade 3 sont considérés comme MCI, les sujets classés stade 4 à 7 sont considérés comme atteints de pathologie démentielle avec des degrés de sévérité plus ou moins importants (187).

Le MoCA a été développé comme outil pour tester les sujets se plaignant de troubles mnésiques avec un résultat au MMSE non pathologique. Le MoCA a de bonnes sensibilité (90%) et spécificité (87%) pour diagnostiquer le MCI (189).

L'autonomie dans les activités de la vie quotidienne est généralement évaluée par l'IADL à quatre items (utilisation du téléphone, des transports, gestion des médicaments et des finances).

Plusieurs études ont montré que le MCI est souvent associé à des troubles psycho-pathologiques (190)(191). Pour les auteurs de la *Cardiovascular Health Study Cognition Study*, 43% des participants atteints de MCI présenteraient des symptômes psychiatriques, les symptômes dépressifs (20%), l'apathie (15%) et l'irritabilité (15%) étant les plus souvent retrouvés (192). D'autres auteurs confirment ces résultats, tels que Gauthier *et al* et Hwang *et al* qui affirment que les symptômes

psycho-pathologiques qui distingueraient le mieux les sujets atteints de MCI des sujets sains seraient l'apathie, l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité et les symptômes dépressifs (193)(194).

3.1.2.4 Pronostic

L'évolution du MCI est très variable, le trouble peut rester stable, être réversible ou évoluer vers une démence et sera alors considéré comme le stade prodromique de la pathologie démentielle. Il peut alors s'agir d'une évolution vers une démence de type maladie d'Alzheimer, d'une autre démence dégénérative, d'une démence vasculaire ou mixte.

Beaucoup de facteurs peuvent affecter les performances cognitives des sujets âgés, en dehors de l'apparition d'une maladie neurodégénérative, tels que le niveau d'éducation, les facteurs de risque cardio-vasculaires, l'existence d'un trouble psychiatrique, le statut génétique, des modifications hormonales, la prise de traitements médicamenteux (195). Certains de ces facteurs sont transitoires ou nécessitent d'être associés pour qu'il y ait une répercussion sur l'efficacité cognitive. Ceci explique que le MCI puisse être réversible.

Dans l'étude PAQUID, le taux annuel de conversion vers une démence d'Alzheimer est estimé à 8,3% et le taux de conversion à trois ans est de 18,9% tandis que le taux de retour à l'état normal à trois ans est de 43,2% (182). Le taux de conversion à 2,6 ans vers une démence est compris entre 23 et 47% selon l'étude LEILA75+ (181) ; Ritchie *et al* ont estimé un taux de conversion à trois ans de 11,1% (183). Dans leur étude de sujets âgés de 55 ans et plus vivant en institution, Boyle *et al* ont estimé un taux de conversion vers une démence de type Alzheimer de 25,8% à 2,5 ans (196). Ganguli *et al* ont, eux aussi, étudié le devenir des patients MCI dans leur étude de cohorte de sujets âgés de 65 ans et plus vivant en population générale ; leurs résultats à un an retrouvaient un taux de conversion vers une pathologie démentielle entre 0 et 20%, un retour à l'état normal entre 6 et 53% et une stabilisation dans 29 à 92% des cas (197). Récemment the *German AgeCoDe Study (German Study on Ageing, Cognition and Dementia in primary care patients)* a mis en évidence à trois ans, et chez des patients présentant un MCI âgés de 75 ans et plus, un taux de conversion vers une démence à 22,4%, de rémission à 41,5%, de stabilisation à 14,8% et une évolution fluctuante dans 21,3% des cas (198).

Auteurs	Population	Evolution		
		Taux de conversion	Taux de rémission	Taux de stabilisation
Larrieu <i>et al</i> (182) PAQUID	sujets âgés de 65 ans et plus en population générale	8,3% à 1 an (AD) 18,9% à 3 ans (AD)	43,2% à 3 ans	
Busse <i>et al</i> (181) LEILA75+	sujets âgés de 75 ans et plus en population générale et en institution	23 à 47% à 2,6 ans (DSP)		
Ritchie <i>et al</i> (183)	sujets âgés de 60 ans et plus en population générale	11,1% à 3 ans (DSP)		
Boyle <i>et al</i> (196)	sujets âgés de 55 ans et plus vivant en institution	25,8% à 2,5 ans (AD)		
Ganguli <i>et al</i> (197)	sujets âgés de 65 ans et plus en population générale	0 à 20% à 1 an (DSP)	6 à 53% à 1 an	29 à 92% à 1 an
Kaduszkiewicz <i>et al</i> (198) <i>German AgeCoDe Study</i>	sujets âgés de 75 ans et plus en population générale recours en soins primaires	22,4% à 3 ans (DSP)	41,5% à 3 ans	14,8% à 3 ans

Tableau 3 : Pronostic du MCI (AD ou démence d'Alzheimer, DSP ou démence sans précision)

La valeur référence du taux de conversion de MCI vers une démence de type maladie d'Alzheimer est de 12% par an. Ce taux est estimé comme étant environ six fois supérieur à celui d'une population appariée non MCI qui est de 1 à 2% par an (180).

3.2 Les apports du DSM-5

Depuis la parution du DSM-III, le syndrome démentiel est défini par un déficit cognitif multiple, incluant nécessairement un déficit mnésique et dont l'intensité est suffisante pour entraîner un retentissement sur les activités sociales et professionnelles. Ces critères ont montré leurs limites :

- la dominance des troubles mnésiques est particulièrement bien adaptée pour la définition de la maladie d'Alzheimer mais pas pour les autres types de démence.
- l'apparition de la notion de *Mild Cognitive Impairment* a représenté une étape majeure permettant de définir une phase préclinique des pathologies démentielles. Malheureusement, ce terme de *Mild Cognitive Impairment* reste mal défini, les différents auteurs n'utilisant pas tous les mêmes critères diagnostiques.

C'est dans le but de pallier à ces insuffisances que le chapitre « démence » du DSM-IV a été modifié et s'intitule « trouble neurocognitif » dans le DSM-5.

Le DSM-5 apporte d'importants changements (3) :

- le terme « démence » a été éliminé du DSM-5. Ce terme a été reconnu comme trop stigmatisant et mal accepté par les patients les plus jeunes. De plus, il était associé à la notion de déficit, contrairement au nouveau terme « trouble neurocognitif » qui s'appuie sur la notion de déclin par rapport à un niveau de fonctionnement antérieur et apparaît être plus en phase avec les connaissances actuelles portant sur ces maladies.
- l'atteinte de la mémoire n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic de trouble neurocognitif.
- la nouvelle classification introduit la notion d'une phase préclinique.
- la nouvelle classification intègre des critères validés par la recherche et employés dans différentes spécialités (neurologie, gériatrie, etc.).

3.2.1 *Le trouble neurocognitif majeur*

Les critères diagnostiques du trouble neurocognitif majeur sont (3) :

- A. Déclin cognitif significatif, comparativement à un niveau de performance antérieur, dans au moins un domaine cognitif (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, habiletés visuo-spatiales, langage, cognition sociale : reconnaissance des émotions, théorie de l'esprit, régulation du comportement), tel qu'en font foi :
 1. Une suspicion de déclin cognitif par le patient, un tiers ou le clinicien ET
 2. Une atteinte substantielle de la performance cognitive démontrée par une évaluation neuropsychologique standardisée (préférentiellement) faisant état de performances situées entre deux et plus écart-types au-dessous de la moyenne obtenue par une population de référence de sujets appariés sur le sexe, l'âge et le niveau d'éducation, ou une autre évaluation clinique quantitative.
- B. Les déficits cognitifs empêchent de réaliser seul les activités quotidiennes
- C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement au cours d'un délirium
- D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental

Préciser : la cause, la présence ou l'absence de trouble du comportement, la sévérité

3.2.2 *Le trouble neurocognitif mineur*

Les critères diagnostiques du trouble neurocognitif mineur sont (3) :

- A. Déclin cognitif significatif, comparativement à un niveau de performance antérieur, dans au moins un domaine cognitif (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, habiletés visuo-spatiales, langage, cognition sociale : reconnaissance des émotions, théorie de l'esprit, régulation du comportement), tel qu'en font foi :

1. Une suspicion de déclin cognitif par le patient, un tiers ou le clinicien ET
 2. Une atteinte modeste de la performance cognitive démontrée par une évaluation neuropsychologique standardisée (préférentiellement) faisant état de performances situées entre un et deux écarts types au-dessous de la moyenne obtenue par une population de référence de sujets appariés sur le sexe, l'âge et le niveau d'éducation, ou une autre évaluation clinique quantitative.
- B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec le fonctionnement
- C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement au cours d'un délirium
- D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental

Préciser : la cause, la présence ou l'absence de trouble du comportement

3.2.3 Etiologies des troubles neurocognitifs

Les étiologies restent les mêmes mais la dénomination change, on parle désormais par exemple de trouble neurocognitif majeur ou mineur dû à la maladie d'Alzheimer, de trouble neurocognitif majeur ou mineur vasculaire, de trouble neurocognitif majeur ou mineur dû à une dégénérescence fronto-temporale, etc.

4 Association entre trouble dépressif unipolaire et trouble neurocognitif

Les éclairages apportés sur la dépression unipolaire et ses particularités chez le sujet âgé, ainsi que sur les troubles neurocognitifs, nous permettent désormais d'appréhender la relation complexe qui unit ces deux entités.

4.1 Pourquoi se questionner sur une association entre ces deux entités ?

Il semble que les auteurs ont commencé à s'interroger sur l'existence d'une association entre dépression et démence du fait de similitudes cliniques et épidémiologiques.

4.1.1 Le lien clinique

4.1.1.1 Les troubles cognitifs de la dépression

Il est bien connu que certains patients présentent des symptômes cognitifs au cours de leur épisode dépressif. Les plaintes cognitives consistent majoritairement en une diminution de l'efficacité intellectuelle, des difficultés de concentration et de mémorisation. Ces troubles peuvent avoir un retentissement majeur sur le plan personnel comme professionnel et sur la qualité de vie des sujets. Watts *et al* ont soumis un auto-questionnaire à des patients présentant un épisode dépressif ; les principales plaintes concernaient l'impossibilité de lire (68%), de faire le ménage (65%), de soutenir une conversation (45%), de faire ses courses (42%) et de regarder la télévision (7%) (199).

Il semble que les fonctions cognitives ne soient pas uniformément altérées et plusieurs études ont été conduites afin de dresser le profil cognitif des patients dépressifs, d'identifier les facteurs de risque d'altération cognitive au cours d'un épisode dépressif et d'observer l'évolution de ces symptômes une fois l'épisode dépressif considéré en rémission. Certains auteurs s'interrogent également sur la valeur pronostique de l'altération cognitive au cours d'un épisode dépressif, en terme de risque de survenue ultérieure d'un trouble neurocognitif.

4.1.1.1.1 Le profil cognitif du patient souffrant d'un EDM

Butters *et al* ont mis en place une étude incluant 140 sujets âgés de 60 ans et plus indemnes de démence (dont 100 patients ayant un épisode dépressif majeur unipolaire selon les critères du DSM-IV et 40 sujets témoins de même âge et même statut social) (200). Les sujets ont tous passé une batterie de tests neuropsychologiques permettant d'évaluer les différentes fonctions cognitives : les capacités attentionnelles, la vitesse de traitement des informations, les fonctions exécutives, les performances visuo-spatiales, la mémoire et le langage. Les sujets souffrant d'un épisode dépressif présentaient plus d'altération des fonctions cognitives que les sujets témoins (61% des sujets concernés dans le groupe EDM versus 32,5% dans le groupe de référence). Toutes les fonctions cognitives n'étaient pas touchées de la même façon, ainsi la vitesse de traitement de l'information

était la fonction la plus altérée avant les fonctions exécutives, visuospatiales puis la mémoire. Lesser *et al* ont trouvé des résultats similaires (201).

Dans leur revue de la littérature, Austin et ses collaborateurs ont également corroborés ces résultats, notamment la détérioration des capacités attentionnelles, de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives (diminution de la fluence verbale et de la flexibilité mentale, échec au contrôle de l'inhibition, etc.) (202). De plus, ils ont précisé l'atteinte des fonctions mnésiques. La mémoire explicite verbale et visuelle, la mémoire épisodique et la mémoire de travail seraient affectées, tandis que la mémoire implicite serait préservée. Amado-Boccaro apporte des précisions sur les spécificités du déficit mnésique du sujet dépressif (203). Il confirme l'absence d'atteinte de la mémoire implicite. Pour la mémoire épisodique, il note une conservation de la mémoire à court terme dans la plupart des cas, une atteinte de la mémoire à long terme avec notamment une diminution des facultés d'encodage, de stockage et de récupération des informations. Il observe un déficit mnésique très spécifique : une différence dans la récupération des informations selon leur congruence ou non à l'humeur. Ainsi les sujets dépressifs seraient plus enclins à rappeler des souvenirs désagréables, à connotation négative. En revanche, la proportion du rappel de ces items négatifs diminuerait avec la restauration de l'humeur.

Selon Butters *et al* et Sheline *et al*, la détérioration des diverses fonctions cognitives serait causée par la diminution de la vitesse de traitement des informations (200)(204). Nebes *et al* émettent également l'hypothèse que le dénominateur commun aux déficits cognitifs observés dans la dépression soit une altération du traitement de l'information (205). Selon eux, il s'agirait d'une saturation des ressources permettant en temps normal au patient de traiter l'information. Austin *et al* supposent que l'aboulie pourrait être responsable de l'altération des autres fonctions cognitives (202). Selon Amado-Boccaro plusieurs facteurs concourent à la genèse des perturbations cognitives chez le patient souffrant de dépression : le ralentissement psychomoteur de par l'inhibition de l'intellect, l'anxiété et la baisse de la motivation (203). Ainsi, le ralentissement psychomoteur est source d'une lenteur de l'idéation pouvant aller jusqu'à la sidération des facultés psychiques du sujet qui, n'étant plus en mesure de suivre un enchaînement de réflexions, aura tendance à s'exprimer par le biais de phrases stéréotypées, voire de persévérations. L'anxiété lorsqu'elle est intense s'accompagne d'une distractibilité et donc d'une diminution des capacités attentionnelles.

4.1.1.1.2 Les facteurs de risque d'altération cognitive au cours d'un épisode dépressif

La plupart des auteurs s'accordent à penser que l'avancée en âge, un bas niveau scolaire, et la sévérité de la dépression sont des facteurs de risque de présenter des troubles cognitifs au cours d'un épisode dépressif ; ce qui n'apparaît pas être le cas de l'âge de survenue du premier épisode

dépressif (204)(200)(202). Il semble qu'il n'y ait pas de consensus sur le rôle des affections médicales et notamment des facteurs de risque vasculaire, bien que de sérieuses études aient montré l'existence d'une association. Ainsi, Lesser *et al* et Kramer-Ginsberg *et al* ont rapporté une association entre la présence d'hyperintensités de la substance blanche et une détérioration des fonctions cognitives (essentiellement des fonctions exécutives et un ralentissement) chez des patients âgés dépressifs (201)(206). Sheline *et al* ont observé que l'âge, le niveau scolaire, la sévérité de l'épisode dépressif, l'ethnie, et les facteurs de risque vasculaire étaient tous des facteurs de risque d'altération des fonctions cognitives au cours de la dépression indépendamment les uns des autres (204). Ils étaient tous également associés à une diminution de la vitesse de transmission de l'information.

4.1.1.1.3 L'évolution des symptômes cognitifs une fois la thymie restaurée

Plusieurs études ont observé une amélioration des fonctions cognitives jusqu'à une normalisation une fois le patient euthymique (207)(208); tandis que d'autres ont décrit la persistance de déficits cognitifs chez les patients en rémission (205)(200)(209).

Selon Nebes *et al*, de nombreux facteurs peuvent expliquer ces résultats contradictoires (210). Ainsi, sur le plan méthodologique, la plupart des études qui auraient conclu à une amélioration des fonctions cognitives sous traitement n'avaient pas de groupe témoin ; tandis que, dans certaines études montrant la persistance de déficits cognitifs après la rémission, les sujets n'avaient été testés sur le plan cognitif qu'après la rémission, ne permettant pas de tirer des conclusions sur une éventuelle modification du statut cognitif après traitement, comme c'est le cas dans l'étude de Paradiso *et al* (209). Les différences entre ces études peuvent également être expliquées par la variabilité des tests neuropsychologiques utilisés. Certaines études peuvent ne pas avoir pris en compte la spécificité des altérations cognitives dans la dépression. Enfin, certaines études n'ont pas intégré dans leurs résultats la nature des traitements antidépresseurs utilisés, ce qui peut consister en un important facteur confondant puisque les différentes molécules n'impactent pas de la même façon les fonctions cognitives.

Nebes *et al*, dans leur étude parue en 2003, ont examiné l'évolution des symptômes cognitifs sous traitement antidépresseur (en comparant un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine : la paroxétine et un antidépresseur tricyclique : la nortriptyline) de sujets âgés présentant un épisode dépressif (210). Ils ont essayé de minimiser le plus possible les biais éventuels. Ainsi, ils ont inclus 73 patients âgés dépressifs, recrutés dans différents centres comprenant des unités d'hospitalisation et des centres de consultation ambulatoire et 21 sujets témoins non dépressifs. Les patients présentaient tous un épisode dépressif majeur caractérisé, unipolaire et sans caractéristique psychotique. Les sujets (patients et témoins) ont tous eu à l'inclusion un examen complet

psychiatrique, physique, social et des tests ont été réalisés (entretien structuré adapté aux critères diagnostiques du DSM-IV, échelle de Hamilton, MMSE, DRS ou *Dementia Rating Scale*). Etaient exclus les patients ayant des antécédents psychiatriques autres que dépressifs ou des antécédents neurologiques, les patients suspectés d'être atteints d'une démence ou de MCI (score DRS inférieur à 125). Les patients inclus ont alors été séparés en deux groupes par le biais d'une randomisation en double insu, stratifiée selon le statut cognitif et le type de prise en charge (ambulatoire ou hospitalière). Les traitements médicamenteux ont tous été interrompus, de sorte de limiter les facteurs confondants, du lorazepam a été prescrit à visée symptomatique. Des tests neuropsychologiques ont été réalisés après la période de *washout* et avant le début du traitement, permettant d'évaluer les différentes fonctions cognitives habituellement altérées dans la dépression. Le premier groupe a reçu un traitement par paroxétine, le deuxième un traitement par nortriptyline, durant 12 semaines. A l'issue des 12 semaines, les patients ont de nouveau été testés sur le plan thymique et cognitif. Les patients obtenant un score inférieur ou égal à 10 à l'échelle de Hamilton étaient considérés comme en rémission. Les résultats ont mis en évidence que les patients atteints de dépression présentaient initialement plus de déficits cognitifs que les sujets du groupe témoin. Les tests réalisés après les 12 semaines de traitement antidépresseur montraient une discrète amélioration des fonctions cognitives, mais cette amélioration était identique chez les patients et les témoins et assimilée par les auteurs comme secondaire à la répétition des tests. Les patients présentaient toujours des déficits cognitifs. Il n'y avait pas de différence sur l'évolution des fonctions cognitives entre le groupe paroxétine et le groupe nortriptyline. Les auteurs ont par la suite réalisé d'autres analyses afin de limiter les biais. Ainsi, seuls 32 patients sur les 73 avaient été considérés en rémission (18 dans le groupe paroxétine, 14 dans le groupe nortriptyline) ; après analyse de ces seuls répondeurs, les résultats étaient identiques, ne montrant pas d'amélioration des fonctions cognitives par rapport au groupe de référence. Les analyses ont également été faites sur le sous-groupe des patients n'ayant pas pris de lorazepam (soit 37 patients sur 73), les benzodiazépines étant connues pour altérer la mémoire ; les résultats demeuraient inchangés. De même, les auteurs ont émis l'hypothèse d'avoir inclus des sujets à des stades très précoces de démence. Ils ont catégorisé les patients en deux groupes selon leur résultat initial à la DRS ; les résultats restaient identiques même chez les patients présentant les scores les plus élevés. Enfin, une dernière analyse a permis de mettre en évidence qu'il n'y avait pas de différence selon la nature du traitement antidépresseur sur l'évolution des fonctions cognitives. Il aurait été intéressant que l'étude propose une nouvelle évaluation cognitive à 6 mois, puisque certains auteurs observent que le délai de rémission des fonctions cognitives est plus important que celui de rémission des troubles thymiques (203). Cette étude bien conduite (même si elle manque de puissance du fait du faible nombre de sujets inclus) suggère la persistance des déficits cognitifs une fois la thymie restaurée.

Au vu des différents résultats, il est difficile d'arrêter une conclusion. En tous les cas, il semble possible que chez certains patients les troubles cognitifs persistent une fois l'épisode dépressif en rémission, ce qui pose la question de la valeur pronostique de la présence des symptômes cognitifs sur la survenue d'une pathologie démentielle.

4.1.1.1.4 La présence de symptômes cognitifs au cours d'un épisode dépressif est-elle prédictive de la survenue ultérieure d'un trouble neurocognitif ?

Plusieurs études concluent en ce sens. Ainsi, Jean *et al* se sont employés, par le biais d'une enquête rétrospective, à différencier les profils cognitifs de sujets âgés dépressifs dont certains ont ultérieurement développé une pathologie démentielle de type Alzheimer ou un autre type de démence et dont certains sont restés cognitivement stables (211). Après sept ans et demi de suivi, une pathologie démentielle était survenue chez 14 des 44 patients (sept étant atteints de la maladie d'Alzheimer, sept avaient une démence à corps de Lewy, une démence vasculaire ou une démence mixte). Les analyses ont mis en évidence que les sujets ultérieurement diagnostiqués déments étaient ceux qui, sept ans auparavant au cours de leur épisode dépressif, présentaient le plus de déficits cognitifs. De plus, ils ont observé que ceux qui ont développé une maladie d'Alzheimer avaient plus de déficits mnésiques et d'orientation, tandis que ceux qui ont développé une autre démence avaient plus de déficits des fonctions exécutives et visuo-spatiales.

En 2013, Potter et ses collaborateurs sont arrivés à la même conclusion ; leur étude était plus valide que la précédente (avec un schéma prospectif et un plus grand nombre de patients inclus) (212). Ils ont suivi une cohorte de patients âgés de 60 ans et plus, souffrant de dépression, auxquels ils ont initialement fait passer des tests neuropsychologiques permettant d'évaluer l'ensemble des fonctions cognitives. Au terme du suivi (d'une durée moyenne de 5,45 ans), les sujets ont été évalués sur le plan cognitif par un panel d'experts (gériatre, psychiatre, neuropsychologue, neurologue) et un diagnostic de démence a été posé chez 30 patients. Les patients ayant développé une démence étaient également ceux dont les fonctions cognitives étaient les plus altérées au cours de l'épisode dépressif plus de cinq ans auparavant. De plus, les auteurs ont observé que les deux domaines cognitifs dont le dysfonctionnement était le plus associé à la survenue ultérieure d'une pathologie démentielle étaient la mémoire et les fonctions exécutives. Il semble ainsi que les sujets âgés dépressifs ayant des déficits cognitifs intéressant préférentiellement la mémoire et les fonctions exécutives étaient à haut risque de développer une démence.

4.1.1.2 La dépression à masque démentiel ou pseudo-démence dépressive

4.1.1.2.1 Historique

Au début du XXème siècle, les psychiatres allemands Robert Gaupp (1905) et Johannes Lange (1928) ont décrit la survenue de troubles cognitifs chez des patients souffrant de trouble de l'humeur et leur disparition une fois l'humeur restaurée (213). Auparavant, Ganser et Wernicke avaient déjà étudié l'expression pseudo-démentielle que pouvaient prendre certaines pathologies psychiatriques (hystérie, manie, psychose) (214). Par la suite, un consensus semble s'être établi quant à la prédominance de l'origine dépressive. Nous retiendrons notamment les travaux de Leslie Kiloh qui a publié en 1961 son recueil de dix cas de patients atteints de pseudo-démence (215), l'année suivant la description de la démence comme une pathologie progressive, irréversible et incurable par Mayer Gross *et al* (216).

4.1.1.2.2 Symptomatologie clinique

En 1981, Caine définit le concept de pseudo-démence comme "un tableau clinique évocateur de syndrome démentiel par la présence de troubles de la mémoire, du comportement et des fonctions cognitives, d'étiologie psychiatrique, généralement réversible et survenant en l'absence de processus neuropathologique apparent" (217).

Cliniquement, il s'agit d'un tableau d'installation brutale, d'évolution rapidement progressive survenant le plus souvent chez un sujet âgé de plus de 60 ans bien que des cas aient été décrits chez des sujets plus jeunes. Le patient apparaît généralement hébété avec des troubles cognitifs au premier plan tels que désorientation temporelle et spatiale, troubles de la mémoire, de l'attention, de la concentration. Le discours peut devenir complètement incompréhensible. Sur le plan comportemental sont notés des états d'agitation avec déambulations, chutes, mais aussi des états de prostration dans lesquels le patient apparaît mutique, figé. On observe également une perte des habiletés sociales, des difficultés à réaliser les gestes simples de la vie quotidienne, une nette diminution des activités. Des cas d'incontinences urinaire et anale ont été rapportés. Le retentissement sur la vie familiale et professionnelle est majeur, ce d'autant que les patients ont des attitudes plaintives, sont en demande d'aide et font état de leurs incapacités. Les réponses de type "je ne sais pas" sont classiques et font partie des critères élaborés par Wells en 1979 pour différencier démence et pseudo-démence (218). Le contrôle des émotions est altéré, l'humeur peut être triste ou labile.

La chronologie des troubles (apparition de symptômes dépressifs puis secondairement de troubles cognitifs), l'intensité de la plainte et de la symptomatologie, le caractère brutal de l'apparition des

troubles et de leur évolution, les attitudes régressives avec manifestations de dépendance et de soumission permettent d'orienter le diagnostic.

4.1.1.2.3 Evolution sous traitement et pronostic

Il n'est pas rare que les troubles s'amendent de façon spectaculaire une fois un traitement antidépresseur instauré ; ce traitement étant parfois utilisé comme test thérapeutique. Ceci étant, il convient de ne pas conclure trop rapidement à une démence organique en cas de non réponse au traitement antidépresseur. En effet, la pseudo-démence dépressive est volontiers chimio-résistante et il arrive que seul un traitement par électroconvulsivothérapie se montre efficace.

Selon Hepple, l'étiologie de la pseudo-démence dépressive reste mal connue et il propose un modèle permettant d'expliquer que certains cas de pseudo-démence dépressive ne répondent pas au traitement antidépresseur, sans pour autant consister en des démences organiques (219). Il rejoint ainsi la théorie de Wernicke et l'hypothèse conversive de la pseudo-démence dépressive. Il explique cette conversion par l'accumulation de pertes chez un sujet vieillissant et émotionnellement instable du fait d'un trouble de la personnalité préexistant (traits de personnalité borderline, narcissique) et insiste sur l'importance de la prise en charge psychothérapeutique.

Actuellement, le terme de dépression pseudo-démentielle a tendance à disparaître. En effet, plusieurs auteurs, tels que Lovestone, Derouesné et Lacomblez, ont souligné que la difficulté du diagnostic différentiel entre dépression et démence était surestimée dans la littérature et qu'un examen clinique minutieux suffisait à les différencier (220)(221). De plus, certains s'accordent à penser que la survenue d'une dépression pseudo-démentielle est prédictive de l'apparition d'une démence allant même jusqu'à proposer de modifier le terme de pseudo-démence pour celui de pré-démence (222). C'est le cas de Kral et Emery qui ont émis l'hypothèse que l'évolution à long terme des pseudo-démences se faisait généralement vers une démence de type Alzheimer (223). Dans leur cohorte de 44 patients pseudo-déments suivis entre 4 et 18 ans, 39 ont par la suite reçu le diagnostic de démence de type Alzheimer. Plus récemment, Saez-Fonseca *et al* dans leur étude sur le devenir des patients traités pour dépression ont montré que 71,4% des sujets du bras "dépression pseudo-démentielle" avaient évolué vers une démence, contre 18,2% de ceux du bras "dépression sans trouble cognitif" (224).

4.1.1.3 Dépression ou démence ?

La question du diagnostic différentiel entre ces deux entités est primordiale et peut s'avérer ardue, surtout aux stades précoces de démence. En effet, le diagnostic est essentiellement clinique et leur sémiologie se chevauche en partie. Comme nous l'avons étudié précédemment, le noyau central de la dépression est le trouble de l'humeur, mais elle s'accompagne volontiers de troubles cognitifs,

tandis que la démence se caractérise par la survenue de déficits cognitifs, très fréquemment associés à des perturbations psychoaffectives dont des symptômes dépressifs. Selon Derouesné et Lacomblez, la difficulté du diagnostic différentiel serait surestimée dans la littérature, tout au moins pour la maladie d'Alzheimer (221). En revanche, différencier la dépression d'une démence fronto-temporale ou vasculaire est bien plus délicat car ce sont les mêmes fonctions cognitives qui sont altérées dans ces pathologies. Dans tous les cas, il est évident que la difficulté diagnostique dépend de la formation du clinicien à la fois en psychiatrie et en neurologie.

4.1.1.3.1 Diagnostic différentiel entre dépression et démence

4.1.1.3.1.1 PREMIER ENTRETIEN

La première indication vient de la personne à l'origine de la consultation. Le sujet dépressif a plus souvent tendance à être inquiet pour sa santé, à se plaindre de la diminution de ses aptitudes, mettant en avant son désespoir, son dégoût de soi et peut consulter de lui-même. En revanche, le sujet dément se désintéresse de sa santé, a tendance à se défendre de tout changement et nier les troubles. Il se montre relativement indifférent, semble peu affecté et la consultation est souvent suscitée par les proches.

4.1.1.3.1.2 ANTECEDENTS ET MODALITE DE DEBUT DES TROUBLES

Il est important de renseigner les antécédents personnels et familiaux du sujet. Ils ne suffisent pas à porter un diagnostic mais permettent d'éclairer le contexte. Ainsi, un sujet ayant une histoire personnelle et familiale de trouble psychiatrique et un sujet sans antécédent psychiatrique mais avec une histoire familiale de pathologie démentielle ont deux profils très différents qui orientent vers un diagnostic plutôt qu'un autre. Cependant, les premiers épisodes dépressifs à un âge avancé ne sont pas rares, tout comme la survenue d'une affection démentielle chez un sujet aux antécédents psychiatriques.

La modalité et la date de début des troubles apportent des renseignements précieux et orientent souvent le diagnostic. Ainsi, un début des troubles estimé à quelques semaines ou quelques mois, d'apparition suffisamment nette pour que le patient ou son entourage soient en capacité de le situer dans le temps est en faveur d'un trouble dépressif. Il est beaucoup plus difficile de faire préciser le début des troubles lorsque le sujet présente une démence. En effet, les troubles surviennent de façon plus insidieuse et les aménagements du sujet et des proches autour de lui ont tendance à masquer ses difficultés. Il est fréquent qu'un entretien minutieux mette en lumière des modifications de comportement qui avaient semblé anodines à la famille à l'époque. L'interrogatoire permet alors une relecture des faits et aide à dater les troubles qui sont généralement apparus il y a plus d'un an ou parfois plusieurs années auparavant.

4.1.1.3.2 Les particularités du diagnostic différentiel entre la dépression et la maladie d'Alzheimer

4.1.1.3.2.1 LES SYMPTOMES DEPRESSIFS

Certains symptômes dépressifs sont communs à la dépression et à la maladie d'Alzheimer, tandis que d'autres ne sont presque jamais observés dans la maladie d'Alzheimer.

Derouesné et Lacomblez apportent une précision primordiale sur la genèse des modifications d'activité chez le sujet dépressif et le sujet dément (221). Selon eux, "les affections démentielles provoquent des modifications de l'activité qui sont associées à des troubles cognitifs alors que, dans la dépression, ces modifications sont la conséquence du trouble de l'humeur." Ainsi ils expliquent que la baisse d'activité dans la maladie d'Alzheimer est en lien avec une baisse de la motivation, une perte d'initiative, alors que dans la dépression elle est secondaire à une perte d'énergie et une diminution de la sensation de plaisir. La diminution d'activités est souvent bien vécue dans la maladie d'Alzheimer, le sujet continuant à apprécier les activités auxquelles il participe. Chez le sujet dépressif, elle est source de tourments, de culpabilité, d'anxiété.

Le patient atteint de la maladie d'Alzheimer est sujet à une grande labilité de l'humeur. Il se montrera tantôt émoussé affectivement, réagissant peu aux événements qu'ils soient positifs ou négatifs, tantôt débordé par ses émotions jusqu'à une forme "d'incontinence" émotionnelle. Le sujet apparaît alors extrêmement anxieux et triste, mais il s'agit là de symptômes transitoires, survenant préférentiellement en fin de journée. Chez le sujet souffrant de dépression, l'humeur est triste et son vécu douloureux, il est indifférent aux événements positifs mais réagit fortement aux informations négatives. La tristesse est omniprésente au cours de la journée et son intensité plus importante le matin.

Le patient souffrant d'un trouble dépressif apparaît généralement ralenti, tant dans l'expression verbale que dans la capacité à se mouvoir, contrairement au patient atteint de la maladie d'Alzheimer qui, s'il peut apparaître moins vivace sur le plan intellectuel, ne présente pas de ralentissement moteur (sauf lorsque la maladie est très évoluée, mais le diagnostic est alors sans difficulté).

Selon Thorpe, les conduites instinctuelles sont perturbées dans les deux affections ; la différence est essentiellement temporelle (225). Le sommeil s'altère en quelques semaines dans la dépression, tandis que dans la démence il s'agit d'une détérioration graduelle du cycle veille-sommeil sur des mois ou des années avec des éveils nocturnes compensés par un sommeil diurne. Il en est de même pour l'appétit et le poids, avec des changements sur quelques semaines pour la dépression (perte ou gain de poids) et sur plusieurs années dans la démence.

Certains symptômes dépressifs ne sont quasiment jamais observés dans la démence, qu'il s'agisse de la démence d'Alzheimer ou d'un autre type de démence. Leur absence est un bon indicateur que le sujet souffre d'une pathologie démentielle. Il s'agit de la tristesse constamment ressentie, des sentiments de dévalorisation ou de culpabilité, des pensées de mort récurrentes et des idées voire tentatives de suicide (225).

Dans la maladie d'Alzheimer, les symptômes dépressifs s'accompagnent volontiers d'une agitation psychomotrice, majorée en fin de journée et lorsque le sujet est dans un environnement inconnu.

4.1.1.3.2.2 LES SYMPTOMES COGNITIFS

Les fonctions cognitives sont perturbées très différemment dans la dépression et la maladie d'Alzheimer. Ainsi, au début de la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs touchent en premier lieu la mémoire et leur sémiologie est caractéristique de la pathologie. En revanche, dans la dépression, les troubles cognitifs touchent la mémoire, mais également les capacités attentionnelles, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives. De plus, la plainte cognitive du patient dépressif n'est jamais isolée ; elle s'accompagne toujours de symptômes dépressifs.

L'atteinte mnésique est liée dans la maladie d'Alzheimer à un défaut d'encodage et de stockage des informations, d'où le fait que la mémoire antérograde soit touchée en premier alors que la mémoire rétrograde est longtemps conservée. L'atteinte mnésique du patient dépressif est davantage liée à un défaut de récupération des informations qu'il s'agisse d'informations acquises récemment ou anciennes et, comme nous l'avons vu précédemment, les données à connotation affective positive sont plus touchées que les souvenirs à connotation négative (221).

Le test des cinq mots de Dubois peut-être réalisé rapidement en consultation. Les sujets risquent d'avoir des difficultés à se souvenir des mots qu'ils soient atteints de dépression ou de la maladie d'Alzheimer. Mais, lorsqu'on propose au sujet une aide par le biais d'indices, on facilite la récupération des informations, ce qui est utile pour les sujets dépressifs. En revanche, les sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer ne seront pas aidés par le rappel indicé puisque c'est leur capacité d'encodage de l'information qui est altérée. De plus, ils auront tendance à inventer des mots qui n'appartenaient pas à la liste (intrusion).

4.1.1.3.2.3 LES EXAMENS PARACLINIQUES

L'examen neuropsychologique apporte des indications primordiales et permet aisément de différencier la dépression de la maladie d'Alzheimer puisque, comme nous l'avons vu précédemment, les fonctions cognitives ne sont pas altérées de la même façon dans ces deux pathologies.

Si le doute persiste, il est possible de réaliser une imagerie cérébrale, de préférence une IRM centrée sur les régions hippocampiques et notamment les cornes temporales où apparaissent en premier lieu les lésions de la maladie d'Alzheimer.

4.1.1.3.3 Les particularités du diagnostic différentiel entre la dépression et les autres types de démence

Le diagnostic entre la dépression et les démences fronto-temporale, vasculaire et mixte est plus difficile car ce sont les mêmes fonctions cognitives qui sont perturbées (fonctions exécutives, vitesse de traitement de l'information, troubles mnésiques à type de récupération de l'information).

La dépression et la démence fronto-temporale partagent également d'autres caractéristiques cliniques telles que les manifestations comportementales et notamment l'apathie. Il est alors nécessaire de rechercher les symptômes d'une atteinte frontale comme la désinhibition. La présence d'une atrophie des lobes frontaux à l'imagerie cérébrale orientera vers un diagnostic de démence fronto-temporale mais son absence n'exclut pas le diagnostic.

4.1.2 Le lien épidémiologique

4.1.2.1 La dépression chez les patients souffrant d'un trouble neurocognitif

4.1.2.1.1 Comparaison de la prévalence de la dépression selon le statut cognitif

De nombreuses études rapportent une augmentation de la prévalence de la dépression chez les sujets souffrant de démence par comparaison avec la population générale (226)(227). En 1998, Forsell et Winblad ont comparé la prévalence de l'EDM dans une cohorte de 1101 sujets suédois âgés (228). Parmi les sujets inclus, 27,8% ont reçu un diagnostic de démence (critères du DSM-III-R). Un EDM a été diagnostiqué chez 3,9% des sujets non-déments et 11,8% des sujets déments (critères du DSM-IV). Plus récemment, Snowden *et al* ont mis en place une importante étude de cohorte prospective réalisée dans 34 centres de recherche sur la maladie d'Alzheimer et incluant 27 776 sujets (souffrant de la maladie d'Alzheimer, de MCI et sans trouble cognitif) (229). Le diagnostic de dépression était réalisé par une évaluation clinique et un résultat supérieur à 5 à l'échelle GDS version courte. La prévalence de la dépression était plus élevée chez les sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer (OR : 2,64 [IC95% 2,43-2,86]) ou de MCI (OR : 2,40 [IC95% 2,25-2,56]) par comparaison avec les sujets indemnes de trouble cognitif.

4.1.2.1.2 Prévalence de la dépression chez les patients atteints d'un trouble neurocognitif

La prévalence de la dépression chez les patients atteints d'un trouble neurocognitif est très variable d'une étude à l'autre, pouvant aller jusqu'à 86% (230). De plus, il semble qu'elle varie selon le type de démence, voire même selon le stade de la démence.

4.1.2.1.2.1 VARIATION DE LA PREVALENCE SELON LE TYPE DE DEMENCE

De nombreux auteurs ont étudié la prévalence de la dépression dans la maladie d'Alzheimer ; elle est estimée entre 20 et 30%. Zubenko *et al* ont apprécié la prévalence de l'EDM dans la maladie d'Alzheimer entre 22,5 et 54,4% (226). Lyketsos et Olin ont observé des résultats similaires avec une prévalence de l'EDM à 25%, une prévalence des épisodes dysthymiques, sub-syndromiques et autres située entre 20 et 30%, soit une prévalence totale de la dépression à environ 50% (231). Burns *et al* avaient eux aussi observé une prévalence de l'EDM à 24% chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (232).

Plusieurs études se sont attachées à comparer les prévalences de la dépression selon le type de démence. Toutes notent une prévalence supérieure dans la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy et la démence de Parkinson par rapport à la démence de type Alzheimer. Ainsi, bien que trouvant des résultats bien en-dessous des valeurs habituelles, Newman *et al* estimaient la prévalence de l'EDM dans la maladie d'Alzheimer à 3,2% et dans la démence vasculaire à 21,2% (soit un OR à 8,2 [IC95% 1,7-40,2]) (233). Selon Ballard *et al*, 45% des patients atteints d'une démence vasculaire, 33% de ceux atteints d'une démence à corps de Lewy et 17% de ceux présentant une maladie d'Alzheimer présentaient un EDM, ce qui correspond à un OR de l'EDM dans la démence vasculaire versus dans la maladie d'Alzheimer à 3,98 [IC95% 1,40-11,25] (234). Dans une étude récente ayant inclus 17 031 sujets âgés de 65 ans et plus, Andreasen et ses collaborateurs ont trouvé des résultats similaires puisque, comparativement à la maladie d'Alzheimer, le risque d'avoir une dépression était plus important dans la démence à corps de Lewy (OR 2,75 [IC95% 1,40-3,72]) et la démence vasculaire (OR 2,35 [IC95% 1,49-3,72]) (235). De plus, selon Ballard *et al* et Cummings *et al*, les épisodes dépressifs sont plus sévères chez les sujets souffrant d'une démence vasculaire par rapport à ceux atteints de la maladie d'Alzheimer (234)(236).

4.1.2.1.2.2 VARIATION DE LA PREVALENCE SELON LE STADE DE LA DEMENCE

Plusieurs auteurs s'accordent pour penser que la prévalence de la dépression dans la maladie d'Alzheimer est plus importante dans les premiers stades de la maladie qu'aux stades plus sévères (237)(231)(238). Cette variation de prévalence pourrait être liée à un défaut de reconnaissance de la symptomatologie dépressive lorsque la communication est trop altérée et que les sujets ne sont plus en capacité de faire part de leur sentiment.

4.2 Dépression et démence : une relation complexe

4.2.1 Une littérature foisonnante, des résultats contradictoires : Il y a-t-il un lien ?

La relation entre dépression et démence n'a cessé d'interroger les praticiens qu'ils soient psychiatres, neurologues ou gériatres, depuis plusieurs décennies. La littérature sur le sujet est aussi riche que

variée et aucun consensus n'a été établi. Certains auteurs concluent à l'existence d'une association positive entre dépression et démence et ont observé qu'un antécédent de dépression augmente le risque de survenue de démence. Pour d'autres, l'association entre ces deux entités dépend des caractéristiques sociodémographiques ou de certains symptômes dépressifs, ou n'est pas retrouvée. Nous commencerons par essayer de comprendre la raison de cette variabilité des résultats avant de détailler les trois cas de figure l'un après l'autre.

4.2.1.1 Les disparités semblent être liées à plusieurs facteurs méthodologiques

4.2.1.1.1 Populations étudiées et formation des observateurs

Les études n'examinent pas toutes les mêmes populations. Ainsi, celles effectuées en milieu psychiatrique, neurologique ou dans la population générale ne recrutent pas le même type de patients (221). De plus, au sein même d'une population "psychiatrique" ou "neurologique", les sujets hospitalisés présentent généralement des pathologies plus sévères ou plus chimio-résistantes que ceux pris en charge en ambulatoire. Il ne faut pas non plus négliger les compétences propres à chaque spécialiste et toutes les études ne font pas appel à un panel d'experts. En effet, bien qu'ayant des notions de psychiatrie et utilisant des critères diagnostiques voire des échelles d'évaluation clinique, un neurologue sera moins à même de diagnostiquer des cas atypiques de dépression, tout comme un psychiatre sera en difficulté face à certains patients pouvant présenter des symptômes démentiels.

4.2.1.1.2 Les définitions des entités étudiées

Tous les auteurs n'utilisent pas les mêmes définitions pour les pathologies, finissant parfois par étudier des maladies différentes et rendant impossible la comparaison des résultats. Tout d'abord, il est important de bien définir ce qu'on entend par "dépression" et "démence" (238). En effet, certains auteurs considèrent l'épisode dépressif majeur, d'autres les dépressions sub-syndromiques, d'autres encore les symptômes dépressifs. Ceci est majoré dans l'étude de la dépression chez le sujet âgé par rapport à l'adulte jeune puisque la dépression y est fréquemment atypique et peut prendre différents aspects comme nous l'avons vu précédemment. De plus, nombre d'auteurs mettent en avant le fait que les épisodes sub-syndromiques ont bien souvent un impact aussi important que l'EDM sur le handicap fonctionnel et les cognitions.

Ceci est encore plus flagrant pour ce qui est de la définition des troubles cognitifs. Certains étudient le *Mild Cognitive Impairment*, d'autres le déclin cognitif, d'autres encore le trouble démentiel. De plus, l'étiologie de la démence n'est pas toujours spécifiée (221). Quand elle l'est, certaines études traitent de l'association entre dépression et démence en général, d'autres entre dépression et démence vasculaire, d'autres encore entre dépression et démence d'Alzheimer, etc. Enfin, les termes

"démence" et "maladie d'Alzheimer" sont parfois confondus, la grande proportion des démences d'Alzheimer ayant contribué à ce que ces termes soient parfois considérés comme interchangeables (239).

4.2.1.1.3 Les critères diagnostiques utilisés

Quand bien même les auteurs étudieraient strictement les mêmes pathologies, les diagnostics ne sont pas toujours posés selon les mêmes critères. Ils laissent place à une certaine subjectivité et ne sont pas aussi fiables que pour certaines autres maladies (pour lesquelles il est par exemple possible d'avoir recours à des marqueurs biologiques), surtout lorsqu'il s'agit d'enquêter sur d'éventuels épisodes antérieurs, ou de repérer précisément la date de début des troubles (240). Certains auteurs utilisent une approche catégorielle, le diagnostic est alors établi suite à un examen clinique, par un expert, selon des critères diagnostiques reconnus (généralement critères DSM ou ICD-10). D'autres auteurs ont une approche dimensionnelle, le diagnostic repose alors sur l'utilisation d'échelles plus ou moins spécifiques, utilisées en auto- ou hétéro-questionnaire (221).

Ganguli *et al* émettent l'hypothèse que, pour la dépression, les praticiens non psychiatres ne suivent pas les critères diagnostiques autant à la lettre que les psychiatres (notamment pour ce qui concerne la durée minimale des symptômes pour pouvoir poser le diagnostic) (239).

Lyketsos *et al* ont remarqué que, parmi les auteurs étudiant le lien entre la dépression du sujet âgé et la démence, ceux spécialisés dans la dépression du sujet âgé avaient tendance à utiliser la *Hamilton Depression Rating Scale* et la *Geriatric Depression Scale* comme échelle de dépression, tandis que ceux spécialisés dans la démence utilisaient plutôt le *Neuropsychiatric Inventory* et la *Cornell Scale for Depression in Dementia* (241).

4.2.1.1.4 Le schéma des études

Nous observons également de grandes disparités dans le choix de la méthodologie des études utilisées. Il s'agit généralement d'études observationnelles, parfois descriptives (essentiellement transversales) mais le plus souvent analytiques (études de cohorte ou études cas-témoins). Les différences méthodologiques entre études de cohorte et études cas-témoins sont importantes et leur confèrent des puissances différentes.

4.2.1.2 Association positive entre dépression et démence

Dans leur méta-analyse, Ownby *et al* ont examiné toutes les études traitant de la relation entre dépression et maladie d'Alzheimer (242). Étaient incluses les études permettant le calcul d'un rapport de cote ou *Odds Ratio* (OR) pour le risque de développer la maladie d'Alzheimer ou une démence proche de la maladie d'Alzheimer chez des sujets ayant un antécédent de dépression par comparaison avec ceux sans antécédent de dépression. Étaient exclues les études incluant des

patients ayant un diagnostic de démence vasculaire et celles dont les critères diagnostiques de dépression ou de maladie d'Alzheimer étaient vagues. Vingt études répondant à ces critères ont été retenues (sur 153 potentielles), représentant 102 172 participants de huit pays différents, chacune répondant aux critères de qualité de *Newcastle Ottawa*. Les résultats de cette méta-analyse montrent qu'il existe une relation entre antécédent de dépression et survenue d'une maladie d'Alzheimer avec un OR de 2,03 [IC95% 1,73-2,38] pour les enquêtes cas-témoins et de 1,90 [IC95% 1,55-2,33] pour les études de cohorte ; un antécédent de dépression double le risque de survenue d'une démence de type Alzheimer.

Jorm *et al* ont eux aussi réalisé une méta-analyse ; cette fois en répertoriant les études traitant de la relation entre dépression et démence (maladie d'Alzheimer et autres causes de démence) (243). Quatorze études ont été retenues : sept études de cohorte et sept enquêtes cas-témoins. Les résultats sont superposables à ceux observés par Ownby *et al*, montrant une association entre dépression et démence (OR 1,87 [IC95% 1,09-3,20] pour les études de cohorte, OR 2,01 [IC95% 1,16-3,50] pour les enquêtes cas-témoins).

Plus récemment, Diniz *et al* ont également mené une méta-analyse examinant la relation entre dépression du sujet âgé et démence, en effectuant des analyses séparées selon le type de démence (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire et autres démences plus rares) (244). Au total, 23 études ont été incluses sur 1839 références de la littérature ; cela représentait un pool de 49 612 sujets (dont 5116 avec une dépression et 44 496 sujets témoins non dépressifs). Les analyses étaient fondées sur 28 746 participants pour la maladie d'Alzheimer (3437 sujets dépressifs, 25 309 témoins) et sur 14 901 participants pour la démence vasculaire (1801 sujets dépressifs, 13 100 témoins). Les résultats montraient une association entre la dépression du sujet âgé et le risque de démence de tous types (OR 1,85 [IC95% 1,67-2,04]), de démence d'Alzheimer (OR 1,65 [IC95% 1,42-1,92]) et de démence vasculaire (OR 2,52 [IC95% 1,77-3,59]). Le risque était plus élevé pour la démence vasculaire que la maladie d'Alzheimer.

Des auteurs ont estimé que le risque de survenue de démence était corrélé à la sévérité de l'épisode dépressif, d'autres au nombre d'épisodes dépressifs.

4.2.1.2.1 Risque de survenue d'une démence selon la sévérité de l'épisode dépressif

Yaffe *et al* ont mis en évidence l'existence d'une association entre symptomatologie dépressive et déclin cognitif chez la femme âgée (245). Ils ont réalisé une étude de cohorte prospective multicentrique aux Etats-Unis entre 1986 et 1994 incluant 7511 femmes âgés de 65 ans et plus non démentes. Au cours du suivi, des tests ont été réalisés permettant de statuer sur l'état thymique et cognitif. Avoir des symptômes dépressifs était associé à de moins bonnes performances cognitives à

l'inclusion. Au terme des quatre ans de suivi, les sujets ayant des symptômes dépressifs présentaient plus de déclin cognitif que les autres. De plus, l'importance du déclin cognitif était corrélée à la sévérité de la dépression puisque, en prenant le groupe 0 à 2 symptômes dépressifs comme référence, le risque de déclin cognitif était multiplié par 1,6 pour le groupe 3 à 5 symptômes (OR 1,6 [IC95% 1,3-2,1]) et par 2,3 pour le groupe 6 symptômes ou plus (OR 2,3 [IC95% 1,6-3,3]).

Saczynski *et al* ont observé que la dépression était associée à une augmentation du risque de démence de tous types dans une cohorte prospective de sujets âgés suivis pendant 17 ans (246). Les sujets dépressifs avaient une augmentation du risque de survenue de démence de plus de 50% par rapport aux sujets non dépressifs (*Hazard Ratio* = HR 1,72 [IC95% 1,04-2,84]). La prise d'un traitement antidépresseur ne diminuait pas le risque de survenue de démence et, comme dans l'étude précédente, plus le nombre de symptômes dépressifs était grand, plus le risque de survenue d'une démence était grand. Chen *et al* ont aussi étudié l'association entre dépression et démence dans deux cohortes de sujets âgés (en Chine et en Angleterre) (247). Les sujets étaient répartis dans différents groupes, de 0 à 4 selon la sévérité de la dépression, un niveau 3 correspondant à un épisode nécessitant une intervention thérapeutique. Seuls les sujets ayant les épisodes dépressifs les plus sévères, ce qui correspond dans cette étude au niveau 4, étaient à risque de développer une démence HR 5,05 [IC95% 1,56-16,3] à 1 an de suivi, HR 2,13 [IC95% 1,12-4,06] à 2 ans de suivi et HR 2,45 [IC95% 1,17-5,15] à 4 ans de suivi. De plus, le risque était plus grand chez les sujets les plus jeunes.

4.2.1.2.2 Risque de survenue d'une démence selon le nombre d'épisodes dépressifs

Plusieurs études ont mis en évidence un effet cumulatif du nombre d'épisodes dépressifs ou de leur durée sur le risque d'apparition d'une démence.

Ainsi, une étude danoise ayant inclus 18 726 sujets hospitalisés pour épisode dépressif a analysé le taux de survenue d'une démence en fonction du nombre de réadmissions pour dépression (248). Le risque de survenue d'une démence augmentait de 13% par épisode dépressif dont la sévérité est suffisante pour nécessiter une hospitalisation. Dotson *et al* ont observé des résultats similaires puisque d'après leur étude chaque épisode dépressif était associé à une augmentation de 14% du risque de survenue de démence, quelle qu'en soit l'étiologie (249).

Plus récemment, Olazaran *et al* ont étudié l'effet cumulatif de la dépression sur la prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer (250). Leurs analyses prenaient soin de discerner les sujets sans antécédent de dépression, ceux avec antécédent de dépression, ceux souffrant de dépression au moment de l'étude uniquement et ceux souffrant de dépression au moment de l'étude et ayant eu d'autres épisodes dans le passé. Dans cette étude, les facteurs de risque cardio-vasculaire étaient

pris en compte. Les résultats mettaient en évidence une augmentation du risque de démence et de maladie d'Alzheimer pour les groupes "dépression actuelle" (démence : OR 1,84 [IC95% 1,01-3,35], maladie d'Alzheimer : OR 1,98 [IC95% 0,98-3,99]) et "dépression actuelle avec antécédent d'épisode antérieur" (démence : OR 2,73 [IC95% 1,08-6,87], maladie d'Alzheimer : OR 3,98 [IC95% 1,48-10,71]), mais pas pour le groupe "antécédent de dépression". Ainsi, les auteurs ont conclu à l'existence d'un effet cumulé en fonction du temps passé avec des symptômes dépressifs sur le risque d'apparition d'une pathologie démentielle et notamment d'une maladie d'Alzheimer.

4.2.1.3 Association entre dépression et démence en fonction d'autres facteurs

Certains auteurs estiment que l'association entre dépression et démence est associée à certaines caractéristiques sociodémographiques. D'autres ont essayé d'identifier quels symptômes dépressifs étaient les plus susceptibles de prédire le risque de démence de type Alzheimer.

4.2.1.3.1 Risque de survenue d'une démence selon le niveau d'études

Geerlings *et al* ont rapporté les résultats de deux études de cohorte prospectives de sujets âgés aux Pays-Bas (3147 participants composaient la cohorte AMSTEL, 2399 composaient la cohorte LASA) (251). La dépression était associée à une augmentation du risque de démence de type Alzheimer uniquement chez les sujets ayant les plus hauts niveaux d'études (durée supérieure à huit ans).

4.2.1.3.2 Risque de survenue d'une démence selon le sexe

Fuhrer *et al* ont utilisé la cohorte prospective PAQUID (cohorte de 3777 personnes âgées de 65 ans et plus représentatives de la population de la Gironde et de la Dordogne) afin d'étudier la relation entre dépression et démence et de comparer l'impact du sexe masculin ou féminin sur cette relation (252). Au terme de huit ans de suivi, 97 hommes et 183 femmes avaient développé une démence. A l'inclusion, la prévalence de la symptomatologie dépressive était de 12,9% chez les hommes et de 14,7% chez les femmes. Les symptômes dépressifs augmentaient le risque de démence de façon significative uniquement pour les hommes (OR 3,5 [IC95% 1,9-6,5], versus OR 1,2 [IC95% 0,7-2,0] pour les femmes). L'hypothèse que la dépression vasculaire pouvait expliquer la différence observée selon le sexe a été étudiée. Les auteurs ont estimé que le risque de démence était plus grand de 50% chez les hommes présentant une hypertension artérielle que chez les normotendus. Chez les femmes, la prise en compte de l'existence d'une hypertension artérielle dans les analyses ne modifiait pas les résultats.

Dal Forno *et al* ont également étudié l'effet du sexe sur l'association entre dépression et démence (253). Leur étude prospective, incluant 1357 sujets suivis pendant 14 ans, a mis en évidence que les symptômes dépressifs augmentaient significativement le risque de démence et, particulièrement, de

maladie d'Alzheimer chez les hommes mais pas chez les femmes ; l'effet était indépendant des facteurs de risque vasculaire.

En revanche, comme nous l'avons vu précédemment, Yaffe *et al* avaient, eux, mis en évidence l'existence d'une association entre symptomatologie dépressive et déclin cognitif chez la femme (245).

4.2.1.3.3 Risque de survenue d'une démence de type Alzheimer en fonction des symptômes dépressifs présentés

Selon Berger *et al*, au terme d'un suivi de trois ans, parmi les sujets présentant des symptômes dépressifs à l'inclusion, ceux qui ont développé une maladie d'Alzheimer présentaient essentiellement des symptômes tels que perte d'intérêt et asthénie (254). Dans leur étude de cohorte prospective, Mossaheb *et al* ont observé des résultats similaires puisque sur neuf symptômes dépressifs, seule la perte d'intérêt était prédictive de survenue de la maladie d'Alzheimer (OR 5,3 [IC95% 1,6-17,2]) (255).

Geerlings *et al* ont observé d'autres résultats ; dans l'étude de cohorte AMSTEL, seules la tristesse et la bradyphénie étaient associées à l'apparition d'une démence d'Alzheimer et uniquement chez les sujets à haut niveau d'études (256).

4.2.1.4 Absence d'association entre dépression et démence

Plusieurs auteurs n'ont pas retrouvé l'association entre dépression et démence.

Lindsay *et al* ont mis en place une étude de cohorte canadienne visant à identifier les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (257). Sur les 6434 sujets âgés non-déments de 65 ans et plus inclus en 1991, 4615 étaient en vie en 1996 et ont participé à l'étude. Les résultats mettaient en évidence que l'âge, un faible niveau d'études et l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E étaient associés avec une augmentation du risque de survenue d'une démence de type Alzheimer. L'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, la consommation de vin et de café ainsi qu'une activité physique régulière diminuaient ce risque. Aucune association n'était observée avec les antécédents familiaux de démence, le sexe, les antécédents personnels de dépression (OR 1,44 [IC95% 0,84-2,48]), de traumatisme crânien, la consommation de tabac, l'hypertension artérielle, les maladies cardiaques ou vasculaires.

Ganguli *et al* ont suivi une cohorte prospective de 1681 individus âgés de 65 ans et plus non déments (258). Deux ans après l'inclusion (*Wave 2*), des tests cognitifs ont été réalisés chez les 1341 participants non perdus de vue afin d'exclure les cas de démence préexistante à l'inclusion et de conserver dans la cohorte 1265 adultes âgés de 67 ans et plus indemnes de démence. Des tests permettant de statuer sur la thymie dépressive ont également été réalisés (mCES-D ou *modified*

Center for Epidemiological Studies-Depression Scale). Ils ont permis de définir deux sous-groupes de participants "dépression" et "absence de dépression". Le but de cette étude était de comparer les résultats des tests cognitifs réalisés à la *Wave 2* et au long du suivi (tests réalisés tous les deux ans), chez les sujets des sous-groupes "dépression" et "absence de dépression", et selon la survenue ou non d'une pathologie démentielle. Au terme des 12 années de suivi, chez les 171 participants ayant développé une démence, la dépression était associée à de moins bonnes performances dans certains tests cognitifs, mais les symptômes dépressifs n'étaient associés à un déclin cognitif permanent dans aucun groupe.

Luppa *et al* ont examiné l'impact de l'EDM et des symptômes dépressifs sur l'incidence de la démence au cours d'une étude prospective menée dans la cohorte LEILA 75+ pendant huit ans (259). Les symptômes dépressifs et, en particulier, ceux liés à la tristesse de l'humeur ont montré une association significative avec l'incidence de la démence uniquement au cours des analyses univariées (respectivement, HR 1,03 [IC95% 1,01-1,05] et HR 1,08 [IC95% 1,03-1,14]), mais cette association disparaissait après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques et le fonctionnement cognitif. L'EDM restait cependant associé à la démence de façon significative uniquement lors des analyses de survie avec un modèle de régression de Cox.

Becker *et al* et Vinkers *et al* n'ont pas non plus observé d'association entre ces deux entités (260)(261). Selon Vinkers *et al* dépression et démence seraient deux pathologies comorbides, évoluant indépendamment l'une de l'autre sans lien de causalité.

4.2.1.5 Que conclure de ces disparités ?

Comme nous l'avons vu précédemment, il est difficile de comparer ces études du fait de leurs différences méthodologiques. Cependant, nous pouvons observer que plus d'études sont en faveur de l'existence d'une association entre dépression et démence, et que ces études ont plus de puissance. Ainsi, nous avons relevé au moins trois méta-analyses en faveur de l'association et aucune en faveur de l'absence d'association.

Hypothèses	Auteurs	Type d'étude	Durée du suivi	Nombre de sujets
Association positive	Ownby <i>et al</i> (242)	méta-analyse (20 études)		102 172
	Jorm <i>et al</i> (243)	méta-analyse (14 études)		
	Diniz <i>et al</i> (244)	méta-analyse (23 études)		49 612
	Yaffe <i>et al</i> (245)	cohorte prospective	4 ans	7511
	Saczynski <i>et al</i> (246)	cohorte prospective	17 ans	949
	Chen <i>et al</i> (247)	cohorte prospective	1 à 4 ans	6958
	Kessing <i>et al</i> (248)	étude rétrospective		18 726
	Dotson <i>et al</i> (249)	cohorte prospective	24,7 ans	1239
	Olazaran <i>et al</i> (250)	cohorte prospective	3 ans	1807
Association en fonction d'autres facteurs	Geerlings <i>et al</i> (251)	2 cohortes prospectives	3 ans	5546
	Fuhrer <i>et al</i> (252)	cohorte prospective	8 ans	3777
	Dal Forno <i>et al</i> (253)	cohorte prospective	14 ans	1357
	Berger <i>et al</i> (254)	cohorte prospective	3 ans	222
	Mossaheb <i>et al</i> (255)	cohorte prospective	5 ans	437
	Geerlings <i>et al</i> (256)	cohorte prospective	3,2 ans	3147
Absence d'association	Lindsay <i>et al</i> (257)	cohorte prospective	5 ans	4615
	Ganguli <i>et al</i> (258)	cohorte prospective	12 ans	1265
	Luppa <i>et al</i> (259)	cohorte prospective	8 ans	1265
	Becker <i>et al</i> (260)	cohorte prospective	7,1 ans	288
	Vinkers <i>et al</i> (261)	cohorte prospective	4 ans	500

Tableau 4 : Etude de l'association entre dépression et démence

4.3 Association entre dépression, MCI et démence

Après avoir essayé d'appréhender au mieux l'association entre dépression et démence, nous allons désormais nous attacher à étudier la relation entre dépression et MCI, puis l'imputabilité de la dépression dans la conversion du MCI en démence.

4.3.1 Etude de l'association entre dépression et MCI

La relation entre dépression et MCI a largement été étudiée dans la littérature. Comme pour l'étude de l'association entre dépression et démence, on note une grande variabilité des résultats, certains auteurs ayant observé une association positive entre dépression et MCI, d'autres non. Les hypothèses retenues pour expliquer ces divergences sont les mêmes que celles avancées

précédemment dans l'étude de l'association entre dépression et démence : disparité des populations étudiées, des définitions utilisées, des critères diagnostiques, etc.

Dans leur revue de la littérature, Hermida *et al* ont rapporté sept grandes études (incluant chacune plus de 1000 sujets) examinant le rôle de la dépression dans la survenue du MCI (240). Quatre d'entre-elles concluaient à une association positive, tandis que les trois autres ne retrouvaient pas d'association.

Gao *et al* ont réalisé une méta-analyse des études qui examinaient la relation entre dépression, démence et MCI (262). Parmi les 124 études préalablement sélectionnées, 12 ont été incluses. Sur ces 12 études, quatre comparaient l'incidence du MCI chez des sujets souffrant de dépression et d'autres qui en étaient indemnes (les autres études comparaient l'incidence de la démence d'Alzheimer, de la démence vasculaire et des démences sans précision chez des sujets dépressifs ou non). D'après les résultats de cette méta-analyse, l'incidence du MCI était deux fois plus élevée chez les sujets souffrant de dépression que chez ceux qui en étaient indemnes (RR 1,97 [IC95% : 1,53-2,54]).

Steenland *et al* ont conduit une étude prospective multicentrique (30 centres de recherche aux Etats-Unis) de 2005 à 2011, incluant 8107 individus (5607 sans trouble cognitif, 2500 souffrant de MCI) (263). Ils avaient pour objectif d'examiner l'impact de la dépression dans la survenue du MCI et dans la conversion du MCI en démence. Ils ont observé des résultats similaires à ceux de Gao *et al*, avec toutefois des précisions intéressantes notamment sur l'impact de la temporalité de survenue de l'épisode dépressif dans l'association avec le MCI (dépression à début précoce versus dépression à début tardif). D'après leurs résultats :

- A l'inclusion, la dépression était associée à des déficits cognitifs chez les sujets sans trouble cognitif avéré autant que chez les sujets atteints de MCI.
- Un épisode dépressif récent (dans les deux années précédant le diagnostic de MCI) était un important facteur de risque de MCI, contrairement à un épisode dépressif plus ancien (respectivement RR 2,35 [IC95% 1,86-2,96], RR 1,00 [IC95% 0,81-1,23]).
- Les sujets atteints d'une dépression récurrente avaient un plus grand risque de survenue de MCI que ceux qui souffraient d'un épisode dépressif à l'inclusion et obtenaient un état de rémission (respectivement RR 2,35 [IC95% 1,86-2,96] ; RR 1,41 [IC95% 1,01-1,95]).
- L'augmentation du risque de MCI chez les sujets souffrant de dépression n'était pas modifiée par la prise d'un traitement antidépresseur, le génotype de l'ApoE, le sous-type de MCI (*amnestic* MCI ou aMCI ou MCI avec prédominance de troubles mnésiques ; *non-amnestic* MCI ou naMCI ou MCI avec prédominance de déficits cognitifs dans d'autres domaines que la mémoire).

Ravaglia *et al* ont également observé une association positive entre symptômes dépressifs et MCI (264). Cependant, contrairement à Steenland *et al*, ils ont observé une association plus forte avec le sous-type de MCI sans altération des fonctions mnésiques (naMCI). Barnes *et al* ont aussi démontré une association positive entre dépression et MCI ; selon eux, cette association serait indépendante de la présence ou non d'une comorbidité vasculaire (265).

Dotson *et al*, dans leur étude de cohorte prospective de 1239 sujets, suivis pendant une durée médiane de 24,7 ans, ont observé que chaque épisode dépressif était associé à une augmentation du risque de démence de 14% (249). En revanche, d'après leurs résultats, la récurrence d'épisodes dépressifs n'entraînait pas d'augmentation du risque de MCI. Cependant, dans leurs analyses, ils excluaient les sujets MCI développant ultérieurement une démence et ne recrutaient donc que les individus présentant un MCI évoluant vers une rémission ou se stabilisant. De plus, il y avait une prédominance de sujets présentant un aMCI dans leur étude. Or, comme nous l'avons évoqué ci-dessus, certains auteurs dont Ravaglia *et al* ont observé que l'association entre dépression et MCI était plus forte avec le sous-type naMCI qu'avec le sous-type aMCI.

Bien qu'aucun consensus n'ait été établi, la littérature apporte de solides arguments laissant supposer qu'il existe une association entre dépression et MCI.

4.3.2 La dépression : facteur de risque de conversion du MCI en démence ?

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'évolution du MCI est variable, le trouble pouvant se stabiliser, être réversible ou évoluer vers une démence. Plusieurs auteurs ont examiné le rôle de la dépression dans la conversion du MCI en démence.

Richard *et al* ont mis en place une étude de cohorte prospective à New York incluant 2160 individus âgés de 65 ans et plus (266). Parmi eux, 320 avaient un MCI (160 aMCI, 160 naMCI). Au terme d'un suivi de 5,1 ans en moyenne, une conversion du MCI en démence a été observée chez 67 d'entre eux, soit un taux de conversion de 20,9%. Les sujets souffrant de MCI et de dépression avaient deux fois plus de risque de développer une démence que ceux atteints de MCI sans dépression (HR 2,0 [IC95% 1,2-3,4]), le risque était particulièrement majoré pour la démence vasculaire (HR 4,3 [IC95% 1,1-17,0]), mais pas pour la démence d'Alzheimer (HR 1,9 [IC95% 1,0-3,6]). Le risque de conversion de MCI en démence était identique pour les différents sous-types de MCI (aMCI et naMCI).

Gabryelewicz *et al* ont également démontré que la dépression était un facteur de risque de conversion du MCI en démence (178). Contrairement à Richard *et al*, ils ont observé des différences dans les taux de conversion selon les sous-types de MCI, avec un risque majoré chez les sujets présentant un mdMCI (*multiple domains* MCI correspondant à l'altération de la mémoire et d'au moins une autre fonction cognitive) par comparaison avec les aMCI. Il est intéressant de noter que

les sujets mdMCI ayant progressé vers une démence étaient plus souvent porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E et avaient une homocystéinémie plus élevée que les non-convertisseurs.

Dans leur étude de cohorte prospective de 114 sujets atteints d'aMCI suivis pendant 3 ans, Modrego et Ferrandez ont essayé de déterminer l'impact de la dépression sur la conversion en démence d'Alzheimer (267). D'après leurs résultats, les sujets atteints d'aMCI et de dépression étaient 2,6 fois plus à risque de développer une démence d'Alzheimer que les sujets aMCI sans dépression (HR 2,6 [IC95% 1,8-3,6]). De plus, les auteurs ont observé que parmi les sujets ayant développé une démence, la progression vers la pathologie démentielle était plus rapide chez les sujets dépressifs que chez les non-dépressifs et plus fréquente chez les sujets dépressifs non-répondeurs aux traitements antidépresseurs que chez les répondeurs.

Lu *et al* ont également montré que la dépression est un facteur de risque de conversion du aMCI en démence d'Alzheimer (268). De plus, ils ont mis en évidence que le taux de conversion était moins élevé chez les sujets aMCI présentant une dépression et traités par donepezil (un inhibiteur de la cholinestérase) par comparaison avec ceux traités par placebo. Les auteurs ne retrouvaient pas de réduction concomitante de la symptomatologie dépressive. Le traitement par donepezil ne montrait pas d'effet chez les sujets non dépressifs. Bien qu'ils méritent d'être répliqués, ces résultats sont intéressants puisqu'ils laissent entendre que le repérage des symptômes dépressifs chez les sujets présentant un aMCI permettrait d'identifier les individus susceptibles de répondre aux interventions thérapeutiques.

Palmer *et al* n'ont pas trouvé de tels résultats dans leur étude de cohorte de 131 individus présentant un aMCI (269). En effet, ils n'ont pas observé d'augmentation du risque de conversion du aMCI en démence d'Alzheimer chez les sujets dépressifs comparativement aux non-dépressifs (HR 0,6 [IC95% 0,2-1,8]). En revanche, les sujets souffrant d'aMCI et d'apathie avaient un risque sept fois plus grand de conversion en démence d'Alzheimer que les sujets souffrant d'aMCI sans apathie (HR 6,9 [IC95% 2,3-20,6]). D'après les auteurs, l'apathie et non la dépression serait prédictive de la conversion du aMCI en démence d'Alzheimer.

Nombre d'auteurs considèrent que la dépression est un facteur de risque à part entière de conversion du MCI en démence. Certains ont essayé d'apporter des précisions ; ainsi, selon Hsiao et Teng, les sujets souffrant d'un aMCI évolueraient davantage vers une démence d'Alzheimer que ceux atteints d'un mdMCI ou naMCI (270). Au vu des contradictions trouvées dans la littérature, il est difficile à ce jour de déterminer si le taux de conversion diffère selon les sous-types de MCI.

5 Etude du lien entre trouble dépressif unipolaire et trouble neurocognitif

5.1 Les modalités d'association entre dépression et trouble neurocognitif

En partant du postulat d'une association entre dépression et démence, nous allons désormais étudier le mécanisme d'une telle association. De nombreux auteurs y ont travaillé, la plupart cherchant à mettre en évidence un lien de causalité. Dans un premier temps, beaucoup ont eu une approche dichotomique mettant en opposition les deux principales hypothèses : dépression comme facteur de risque indépendant de démence et dépression comme prodrome de démence. Plus récemment, d'autres, comme Jorm *et al*, ont décrit d'autres modalités d'association, en précisant qu'aucune n'était exclusive mais qu'elles semblaient plutôt se compléter (243) :

- dépression comme facteur de risque de démence
- dépression comme prodrome de démence
- dépression comme réaction au déclin cognitif
- traitements de la dépression comme facteurs de risque de démence
- tiers facteurs de risque communs
- continuum entre dépression et démence

Ganguli *et al* rappellent "qu'il est aidant pour les cliniciens d'avoir en tête une compréhension globale de la littérature et de ses implications afin de ne pas devenir cynique, ni se sentir frustré par cet apparent manque de cohérence. Un concept épidémiologique utile est le "*web of causation*", qui se traduit dans ce cas précis par le fait que la plupart des troubles mentaux n'ont pas une seule cause mais s'expliquent par l'interaction de multiples facteurs les uns avec les autres dans différents sens et à différents moments tout au long de la vie" (239).

Nous avons choisi de vous présenter les différentes modalités d'association trouvées dans la littérature en définissant trois groupes :

- un groupe rassemblant les études selon lesquelles la dépression serait la pathologie primaire, nous l'appellerons le groupe "De la dépression à la démence". Nous y avons regroupé les arguments en faveur de :
 - la dépression comme facteur de risque de démence
 - les traitements de la dépression comme facteurs de risque de démence
- un groupe rassemblant les études selon lesquelles la démence serait la pathologie primaire, nous l'appellerons le groupe "De la démence à la dépression". Nous y avons regroupé les arguments en faveur de :
 - la dépression comme prodrome de démence

- la dépression comme réaction au déclin cognitif
- un groupe rassemblant les études selon lesquelles il y aurait une association entre ces deux entités, sans pour autant qu'elles entretiennent une relation de causalité directe, nous l'appellerons "Dépression, démence, un lien sans rapport de causalité". On trouve dans ce groupe deux manières différentes de concevoir la relation entre dépression et démence :
 - l'une défendant l'hypothèse d'un continuum entre la dépression et la démence
 - l'autre considérant que dépression et démence sont deux pathologies indépendantes partageant uniquement des facteurs de risque communs.

5.1.1 De la dépression à la démence

5.1.1.1 Dépression comme facteur de risque de démence

Selon l'OMS, un facteur de risque augmente la probabilité de développer une pathologie. Cet effet peut être indirect, entraînant un long processus de modifications physiopathologiques. Pour que la dépression soit un facteur de risque de démence, il est nécessaire que les sujets atteints de démence aient plus souvent que les sujets indemnes de démence un antécédent de dépression :

- il peut s'agir d'une dépression à début précoce, que le sujet présente ou non des symptômes dépressifs au moment du diagnostic de démence
- il peut s'agir d'une dépression à début plus tardif, sans que les symptômes dépressifs soient prodromiques de la démence. Pour s'en assurer, il faut retenir un long délai entre le début de la dépression et le diagnostic de démence. Dans la plupart des études, une période de temps supérieure à 10 ans est retenue.

L'étude de cette hypothèse repose donc sur l'analyse de la littérature traitant de l'association entre antécédent de dépression et démence, généralement entre dépression à début précoce (EOD) et démence.

De nombreux auteurs sont partisans de l'hypothèse selon laquelle la dépression est un facteur de risque indépendant de démence. C'est pourquoi les études cherchant à le démontrer sont multiples. Parmi celles que nous avons retenues, trois ont étudié l'association entre antécédent de dépression et démence de type Alzheimer, tandis qu'une autre a étendu ses recherches à la démence vasculaire.

Ainsi, les résultats de Speck *et al*, Ownby *et al* et Green *et al* sont tous en accord avec l'hypothèse que la dépression consiste en un facteur de risque indépendant de la démence d'Alzheimer (242)(271)(272).

Dans leur enquête cas-témoins, Speck *et al* ont trouvé une augmentation significative du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer uniquement chez les sujets pour lesquels les épisodes dépressifs

étaient survenus plus de dix ans avant le diagnostic de démence d'Alzheimer (<10 ans : OR 1,0 [IC95% 0,3-2,8] ; >10 ans : OR 2,4 [IC95% 1,2-4,5]) (271).

Dans leur méta-analyse déjà évoquée précédemment, Ownby *et al* ont montré une relation entre antécédent de dépression et survenue d'une maladie d'Alzheimer (enquête cas-témoins : OR 2,03 [IC95% 1,73-2,38] ; études de cohorte : OR 1,90 [IC95% 1,55-2,33]) (242). Une analyse de méta-régression a été réalisée pour prendre en compte l'intervalle de temps entre les diagnostics de dépression et de maladie d'Alzheimer. Le délai écoulé entre la dépression et la démence était lié positivement et significativement à l'augmentation de risque de survenue de maladie d'Alzheimer (OR 2,03 [IC95% 1,81-2,28] avant ajustement sur l'intervalle de temps et OR 1,53 [IC95% 1,11-2,11] après ajustement sur l'intervalle de temps entre l'antécédent de dépression et la survenue de la démence). Ainsi, plus le délai entre les deux troubles était grand et plus l'association était forte, permettant de conclure plus en faveur d'un rôle de facteur de risque de la dépression que de symptôme prodromique de la démence.

Green *et al* ont également conduit une étude afin d'explorer la chronologie de l'association entre dépression et démence d'Alzheimer (272). Pour cela, ils ont mis en place une enquête cas-témoins de grande envergure intitulée "*The MIRAGE study*". D'après leurs résultats, la dépression peut constituer à la fois un prodrome et un facteur de risque de démence d'Alzheimer. En effet, plus l'intervalle de temps entre ces deux pathologies était petit, plus l'association était forte, ce qui soutient l'hypothèse de dépression comme symptôme prodromique (intervalle inférieur ou égal à un an : OR 4,57 [IC95% 2,87-7,31] ; intervalle inférieur ou égal à cinq ans : OR 2,60 [IC95% 1,88-3,61]). Malgré cela, lorsque l'intervalle de temps était plus grand (jusqu'à 25 ans), les deux pathologies étaient toujours associées, ce qui suggère que la dépression est également un facteur de risque de démence d'Alzheimer (intervalle >25 ans : OR 1,71 [IC95% 1,03-2,82]).

Dans une étude de cohorte prospective sur 25 ans, Brodaty *et al* ont mis en évidence que la dépression à début précoce était un facteur de risque de démence vasculaire (273). En revanche, ils n'ont pas observé de lien avec la démence d'Alzheimer. Leur étude comportait peu de patients, cependant le suivi était long et les patients présentaient des épisodes dépressifs relativement sévères puisque les sujets inclus étaient hospitalisés. De plus, nombre d'entre eux avaient présenté des récurrences.

Auteurs	Type d'étude	Nombre de sujets	Résultats
Speck <i>et al</i> (271)	cas-témoins	294-300	<10 ans : OR 1,0 [IC95 % 0,3-2,8]
			>10 ans : OR 2,4 [IC95% 1,2-4,5]
Ownby <i>et al</i> (242)	méta-analyse	102 172	OR 1,53 [IC95% 1,11-2,11]
Green <i>et al</i> (272)	cas-témoins	1953-2093	>25 ans : OR 1,71 [IC95% 1,03-2,82]
Brodsky <i>et al</i> (273)	cohorte prospective (25 ans)	121	

Tableau 5 : Etude du lien : dépression comme facteur de risque de démence

La littérature présente des arguments solides en faveur de l'hypothèse de la dépression à début précoce comme facteur de risque de démence d'Alzheimer ; pour ce qui est de la démence vasculaire, la littérature est moins riche.

5.1.1.2 Les traitements de la dépression comme facteurs de risque de démence

Des auteurs ont émis l'hypothèse que l'association entre dépression et démence puisse être due aux molécules utilisées pour traiter l'épisode dépressif. Initialement, la question s'est posée pour les traitements antidépresseurs tels que les imipraminiques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase. En effet, ces traitements ont des effets secondaires atropiniques (anti-cholinergiques) et, comme nous l'avons vu précédemment, le déficit cholinergique joue un rôle important dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Nous avons trouvé peu d'études cherchant à déterminer la responsabilité des traitements antidépresseurs dans le risque de survenue d'une démence, toutes ont été conduites dans les années 1990, soit avant l'arrivée massive sur le marché des nouveaux traitements antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine par exemple, sélectifs ou non) qui, eux, n'ont pas d'effet secondaire atropinique. Ainsi, deux enquêtes cas-témoins rapportées dans l'étude EURODEM ne retrouvaient pas d'association significative entre la prise d'un traitement antidépresseur et la survenue ultérieure de démence de type Alzheimer (RR 1,20 [IC95% 0,52-2,78] (274). Prince *et al*, dans leur étude de cohorte prospective, n'ont pas non plus conclu à la responsabilité des traitements antidépresseurs dans la survenue d'une démence ; en revanche, ils ont mis en évidence une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence (275).

Des auteurs ont, au contraire, plus récemment suggéré le caractère protecteur de certains antidépresseurs vis à vis du risque de démence. Des études animales ont montré qu'un traitement au long cours par antidépresseur sérotoninergique pourrait prévenir, voire même restaurer les modifications hippocampiques induites par le stress ainsi que d'autres dysfonctionnements impliqués

dans l'étiopathogénie de la dépression (276). De plus, il semble logique que, si l'on considère la dépression récurrente comme un facteur de risque de démence, la traiter soit associé à une diminution du risque.

Le traitement médicamenteux d'un épisode dépressif associe très fréquemment une molécule antidépressive à une benzodiazépine, à visée anxiolytique et/ou hypnotique. De plus, de nombreuses dépressions sont traitées de manière incorrecte par une benzodiazépine en monothérapie. Il semble donc légitime de s'interroger sur la responsabilité des benzodiazépines dans le risque de survenue d'un trouble neurocognitif. Des études sur le sujet commencent à paraître dans la littérature depuis quelques années. Si Fastbom *et al* ont conclu à un effet protecteur des benzodiazépines contre la démence d'Alzheimer, cette étude souffre de biais méthodologiques et la plupart des auteurs ont, au contraire, conclu à une association positive sans qu'un lien de causalité soit formellement reconnu (277). Ainsi, Billioti de Gage *et al* ont étudié l'impact de la consommation des benzodiazépines sur le risque de démence chez les sujets âgés de 65 ans et plus inclus dans la cohorte PAQUID ; l'étude débute trois à cinq ans après l'inclusion afin d'éviter un biais de causalité inverse (278). Elle met en évidence une augmentation du risque de survenue de démence de 50% chez les utilisateurs de benzodiazépines de 65 ans et plus (OR 1,55 [IC95% 1,24-1,95]). Très récemment, Billioti de Gage *et al* ont repris dix études observationnelles sur le sujet, neuf d'entre-elles concluaient à une augmentation du risque de démence chez les consommateurs de benzodiazépines (279). De plus, l'augmentation de risque était corrélée à la dose cumulée, soit à la durée du traitement, et elle était plus importante avec les molécules à demi-vie longue.

Ainsi, les données de la littérature montrent peu d'arguments en faveur de la responsabilité des traitements antidépresseurs dans le risque de survenue de démence ; en revanche, depuis quelques années, de plus en plus d'études examinant la responsabilité des benzodiazépines sont publiées. Parmi elles, nombreuses sont celles qui considèrent la consommation de benzodiazépines chez les sujets âgés comme un facteur de risque de démence (280)(281). Les arguments avancés apparaissent solides et certains auteurs commencent à tirer la sonnette d'alarme et invitent les prescripteurs à bien peser les indications avant d'administrer ces molécules et à respecter les règles de bon usage.

5.1.2 De la démence à la dépression

5.1.2.1 Dépression comme prodrome de démence

L'hypothèse que la dépression puisse être un symptôme prodromique de la démence a été étudiée par de nombreux auteurs, donnant lieu à une littérature riche. Cette hypothèse a été initialement fondée sur la longue durée de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer. Un prodrome est un symptôme annonçant le début d'un processus pathologique, il est caractérisé par sa proximité

temporelle avec le développement ultérieur de la maladie. Pour que la dépression soit considérée comme un symptôme prodromique de la démence, il est donc nécessaire que :

- la temporalité entre l'apparition des symptômes dépressifs et du diagnostic de démence soit relativement courte (à l'échelle de ces pathologies, soit de quelques années)
- l'apparition des symptômes dépressifs soit antérieure au diagnostic de démence

L'étude de cette hypothèse repose donc sur l'analyse de la littérature traitant de l'association entre dépression du sujet âgé à début tardif (LOD) et démence.

De nombreuses revues de la littérature et études soutiennent cette hypothèse, nous avons relevé certaines d'entre-elles, parmi les plus récentes.

Li *et al* ont réalisé une étude de cohorte prospective de 3410 individus non déments âgés de 65 ans et plus, et membres du « *Group Health Cooperative in Seattle* » (282). La cohorte était suivie pendant 15 ans de façon bi annuelle. L'objectif de leur étude était d'examiner l'association entre dépression à début précoce, dépression à début tardif et démence. A l'inclusion, 9,4% des individus avaient des symptômes dépressifs et 21,2% rapportaient au moins un antécédent de dépression. Parmi eux, 19,3% des sujets (n=658) ont développé une démence. Après ajustement sur différentes variables (âge, sexe, niveau d'éducation..), le risque de survenue de démence chez les individus présentant des symptômes dépressifs à l'inclusion était multiplié par 1,71 (HR 1,71 [IC95% 1,37-2,13]). De plus, en comparaison avec les participants sans antécédent de dépression, les sujets ayant connu un premier épisode dépressif à un âge tardif (après 50 ans) avaient une augmentation du risque de survenue de démence (HR 1,46 [IC95% 1,16-1,84]) contrairement à ceux ayant eu un premier épisode dépressif avant l'âge de 50 ans (HR 1,10 [IC95% 0,83-1,47]).

Pour explorer la temporalité entre l'apparition des symptômes dépressifs et le diagnostic de démence, Mirza *et al* ont organisé un suivi pendant une longue période (13,7 ans) et ont analysé l'association entre dépression et démence selon la durée de suivi (283). Le suivi commençait le jour de la passation du test évaluant la présence (score supérieur ou égal à 16 au CES-D) ou non d'une symptomatologie dépressive et se terminait lorsqu'un diagnostic de démence était posé, à la fin de l'étude ou en cas de décès du patient. Leur hypothèse était que l'association serait plus forte pour les courtes durées de suivi. Ils ont inclus 4393 individus âgés non déments de la cohorte prospective Rotterdam. Parmi eux, 7% (n=323) présentaient une symptomatologie dépressive à l'inclusion. Au cours du suivi, 13% (n=582) ont développé une pathologie démentielle (84% de maladie d'Alzheimer). Les sujets présentant des symptômes dépressifs avaient une augmentation du risque de survenue de démence de 8% par comparaison avec ceux qui en étaient indemnes. Les sujets ont été répartis en trois groupes selon la durée du suivi : 0-5 ans, 5-10 ans, 10-13,7 ans. Conformément à

leur hypothèse, plus le suivi était court, plus l'association entre dépression et démence était grande, avec respectivement un risque de survenue de démence chez les sujets ayant des symptômes dépressifs à 1,19 (HR 1,19 [IC95% 1,07-1,33]) pour une durée de suivi de 0-5 ans, 1,15 (HR 1,15 [IC95% (1,03-1,29)]) pour une durée de suivi 5-10 ans. Au-delà de dix ans de suivi, aucune association n'était retrouvée (HR 0,84 [IC95% 0,68-1,05]). Les résultats étaient inchangés après prise en compte du statut marital, génétique (selon l'allèle APOE), des plaintes cognitives et de la prise de psychotropes. En revanche, l'effet était plus prononcé chez les hommes que chez les femmes. Ces résultats supportent l'hypothèse que la dépression est davantage un prodrome qu'un facteur de risque de démence.

Brommelhoff *et al* ont eux aussi cherché si les antécédents de dépression étaient prédictifs de la démence et si le risque différait selon l'âge de survenue du premier épisode dépressif (284). Leur étude cas-témoins a inclus 547 cas ayant reçu un diagnostic de démence, dont 62% de démences d'Alzheimer, 23,5% de démences vasculaires et 14,5% de démences d'autre étiologie et 12 133 témoins. Ils ont séparé les sujets ayant des antécédents de dépression en deux groupes : un groupe comprenant les dépressions à début tardif (premier épisode dépressif moins de dix ans avant le diagnostic de démence ou la fin de l'étude) et un groupe comprenant les dépressions à début précoce (premier épisode dépressif plus de dix ans avant le diagnostic de démence ou la fin de l'étude). Un antécédent de dépression était associé à une augmentation du risque de survenue de démence de tous types (OR 1,72 [IC95% 1,07-2,76]). Les dépressions à début tardif étaient également associées à une augmentation de survenue de démence de tous types avec un risque multiplié par quatre (OR 3,87 [IC95% 2,10-7,14]), contrairement aux dépressions à début précoce (OR 0,90 [IC95% 0,44-1,85]). Dans l'objectif d'étudier l'intervalle de temps entre l'apparition du premier épisode dépressif et de la démence, les auteurs ont réalisé une analyse de survie. Ils ont observé que chaque année supplémentaire entre l'âge du premier épisode dépressif et la survenue de la démence diminuait le risque de démence de 8,4%. Les auteurs ont par la suite réalisé les mêmes analyses avec des paires de jumeaux, les résultats obtenus étaient superposables. Ainsi, après prise en compte des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux précoces, la dépression à début tardif semble refléter un prodrome plutôt qu'un facteur de risque de démence.

5.1.2.1.1 Dépression à début tardif prodrome de démence : oui, mais de quel type de démence ?

Certains auteurs, dont Li *et al* et Mirza *et al* n'ont pas fait d'analyses supplémentaires afin d'étudier l'association entre dépression à début tardif et les différents sous-types de démence, bien que leurs études aient comporté des sujets atteints de démences d'étiologies différentes (282)(283).

Brommelhoff *et al*, eux, ont refait leurs analyses en incluant uniquement les individus atteints de démence de type Alzheimer (284). Les dépressions à début tardif étaient associées à une augmentation de survenue de démence d'Alzheimer avec un risque multiplié par un facteur 2,6 (OR 2,62 [IC95% 1,12-6,17]), contrairement aux dépressions à début précoce (OR 0,66 [IC95% 0,24-1,81]). Ces résultats soutiennent l'hypothèse que la dépression à début tardif est un prodrome de démence d'Alzheimer. Malheureusement, les auteurs n'ont pas fait les analyses pour les autres sous-types de démence.

Les résultats de Green *et al*, dont nous avons présenté l'étude précédemment, soutiennent également l'hypothèse que la dépression à début tardif est un prodrome de la démence d'Alzheimer puisque plus l'intervalle de temps entre ces deux pathologies était petit, plus l'association était forte (272). Les auteurs n'ont pas étudié l'association avec les autres types de démence.

Barnes *et al* ont cherché à clarifier la nature du lien entre dépression et démence en examinant l'impact sur la cognition des symptômes dépressifs survenant en milieu ou en fin de vie (285). Pour cela, ils ont réalisé une étude de cohorte rétrospective chez 13 535 individus volontaires de Californie du Nord membres du programme "*Kaiser permanent medical care program*", inclus entre 1964 et 1973 et âgés de 40 à 55 ans. Il s'agit d'une base de données administratives. Les diagnostics étaient posés selon les critères ICD-9. Le diagnostic de dépression en milieu de vie était recherché entre 1971 et 1979, le diagnostic de dépression en fin de vie entre 1990 et 1999 et le diagnostic de démence entre 2003 et 2009. Les sujets pour lesquels un diagnostic de démence avait été posé avaient été orientés vers des cliniques neurologiques afin d'affiner le diagnostic : maladie d'Alzheimer ou démence vasculaire. Les individus présentant d'autres types de démence étaient exclus des analyses. Les individus étaient classés en quatre groupes : A = pas de symptôme dépressif, B = symptômes dépressifs en milieu de vie, C = symptômes dépressifs en fin de vie, D = symptômes dépressifs en milieu et en fin de vie. Les individus du groupe B n'avaient pas d'augmentation de risque significative de survenue d'une maladie d'Alzheimer (HR 1,06 [IC95% 0,85-1,33]) ou de démence vasculaire (HR 1,24 [IC95% 0,90-1,72]). En revanche, les individus des groupes C et D avaient une augmentation du risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer (C : HR 2,06 [IC95% 1,67-2,55], D : HR 1,99 [IC95% 1,47-2,69]), et de démence vasculaire (C : HR 1,47 [IC95% 1,01-2,14], D : HR 3,51 [IC95% 2,44-5,05]). Soit le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer chez les individus ayant des symptômes dépressifs en fin de vie uniquement ou en milieu et fin de vie était multiplié par 2, et le risque de survenue d'une démence vasculaire chez les individus ayant des symptômes dépressifs en milieu et fin de vie était multiplié par 3,5. Les résultats soutiennent donc l'hypothèse que la dépression à début tardif soit un prodrome de démence. D'un autre côté la récurrence de

symptômes dépressifs tout au long de la vie semble refléter un long processus de modifications cérébro-vasculaires prédisposant au développement d'une démence vasculaire.

D'après Schweitzer *et al* la dépression à début tardif peut être un prodrome de tous les types de démence, la démence d'Alzheimer et la démence vasculaire étant plus fréquemment retrouvées du fait de leur prévalence (74).

Dans une cohorte prospective incluant 7989 sujets âgés dans trois centres français, Lenoir *et al* ont mis en évidence une augmentation du risque de démence vasculaire mais pas de démence d'Alzheimer chez les sujets présentant à l'inclusion (4 ans auparavant) un nombre élevé de symptômes dépressifs (démence vasculaire : HR 4,8 [IC95% 2,2-10,7]; démence d'Alzheimer : HR 1,0 [IC95% 0,7-1,6]) (286). En revanche, il n'y avait pas d'augmentation du risque de démence chez les sujets qui avaient rapporté des antécédents de dépression plus tôt dans la vie. Ces résultats supportent l'hypothèse que la dépression à début tardif est un prodrome de démence vasculaire, mais pas de la maladie d'Alzheimer.

En revanche, Hesser *et al* estiment que la dépression à début tardif est un prodrome de la maladie d'Alzheimer mais pas des démences d'autres types (287).

Auteurs	Type d'étude	Durée du suivi	Nombre de sujets	Résultats
Li <i>et al</i> (282)	cohorte prospective	15 ans	3410	EOD (<50 ans) : HR 1,10 [IC95% 0,83-1,47]
				LOD (>50 ans) : HR 1,46 [IC95% 1,16-1,84]
Mirza <i>et al</i> (283)	cohorte prospective	13,7 ans	4393	0-5 ans : HR 1,19 [IC95% 1,07-1,33]
				5-10 ans : HR 1,15 [IC95% (1,03-1,29)]
				10-13,7 ans : HR 0,84 [IC95% 0,68-1,05]
Brommelhoff <i>et al</i> (284)	cas-témoins		547-12133	<10 ans DSP : OR 3,87 [IC95% 2,10-7,14]
				>10 ans DSP : OR 0,90 [IC95% 0,44-1,85]
				<10 ans DA : OR 2,62 [IC95% 1,12-6,17]
				>10 ans DA : OR 0,66 [IC95% 0,24-1,81]
Green <i>et al</i> (272)	cas-témoins		1953-2093	< 1 an : OR 4,57 [IC95% 2,87-7,31]
				< 5 ans : OR 2,60 [IC95% 1,88-3,61]
Barnes <i>et al</i> (285)	cohorte rétrospective		13535	groupe C : DA : HR 2,06 [IC95% 1,67-2,55]
				groupe C : DV : HR 1,47 [IC95% 1,01-2,14]
Schweitzer <i>et al</i> (74)	revue de la littérature			
Lenoir <i>et al</i> (286)	cohorte prospective	4 ans	7989	DV : HR 4,8 [IC95% 2,2-10,7]
				DA : HR 1,0 [IC95% 0,7-1,6]
Heser <i>et al</i> (287)	cohorte prospective	4,5 ans	2663	LOD : DA : HR 5,48 [IC95% 2,41-12,46]

Tableau 6 : Etude du lien : dépression comme prodrome de démence (EOD ou *Early Onset Depression*, LOD ou *Late Onset Depression*, DSP ou démence sans précision, DA ou démence d'Alzheimer, DV ou démence vasculaire)

Ainsi, la revue de la littérature apporte beaucoup d'arguments en faveur de l'hypothèse que la dépression à début tardif soit un prodrome de la démence d'Alzheimer. Pour ce qui est des autres types de démence, il existe moins de données et les résultats sont davantage controversés. Il n'est cependant pas exclu que la dépression à début tardif puisse être un prodrome de démence vasculaire, voire d'autres démences.

5.1.2.2 Dépression comme réaction au déclin cognitif

Plusieurs auteurs ont défendu l'hypothèse que la dépression pourrait survenir en réaction au déclin cognitif. L'épisode dépressif se déclarerait au tout début de la pathologie démentielle, avant même que le trouble occasionne une gêne fonctionnelle ; la dépression serait alors secondaire au déclin cognitif mais précéderait le diagnostic de démence (239). En effet, d'après l'étude de cohorte prospective menée par Bassuk *et al*, les symptômes dépressifs ne prédiraient la survenue d'une pathologie démentielle que chez les sujets présentant déjà une altération des fonctions cognitives et non pas chez ceux cognitivement indemnes (288). Les individus concernés pourraient ne pas avoir conscience du déclin cognitif mais ressentir un mal-être secondaire à la perception d'un changement sans être en mesure d'en déterminer la cause (239). Cependant, Jorm *et al* estiment que les sujets ont forcément conscience du déclin de leurs fonctions cognitives (289).

D'après une autre étude de Jorm *et al*, il est plus fréquent que l'altération des fonctions cognitives fasse partie intégrante du trouble dépressif plutôt qu'elle soit primaire et que sa prise de conscience mène à la dépression (290).

De plus, lorsque Carpenter *et al* ont étudié la réaction d'individus à l'annonce d'une pathologie démentielle, l'annonce du diagnostic ne provoquait pas de symptomatologie dépressive ou anxieuse (291).

5.1.3 Dépression, démence, un lien sans rapport de causalité

5.1.3.1 L'hypothèse du continuum entre dépression et démence

L'hypothèse du continuum entre dépression et démence repose sur deux concepts, celui de *brain reserve* ou réserve cérébrale et celui de *cognitive reserve* ou réserve cognitive.

Le concept de *brain reserve* a été décrit pour la première fois par Katzman *et al* en 1988 (292). Katzman et ses collaborateurs ont remarqué des anomalies typiques de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (les plaques séniles) lors de l'autopsie de sujets ne présentant pas de symptôme clinique évocateur de cette pathologie. Comparativement aux sujets pour lesquels un diagnostic de pathologie démentielle avait été évoqué, leurs cerveaux étaient plus lourds et ils avaient un plus grand nombre de neurones. Les auteurs avaient alors émis l'hypothèse que certains sujets, caractérisés par une plus grande masse cérébrale et un plus grand nombre de neurones, ont une réserve cérébrale leur permettant de compenser suffisamment les pertes neuronales et autres manifestations neuropathologiques à l'origine de la symptomatologie démentielle de sorte qu'ils continuent à fonctionner normalement.

Bien que fondé sur les mêmes observations, le concept de *cognitive reserve* développé par Stern présente des différences avec celui de *brain reserve* (293). En effet, dans ce modèle, on ne parle pas

de compensation possible du fait d'une masse cérébrale ou d'un nombre de neurones plus élevés mais d'une meilleure efficacité permettant au sujet d'optimiser ses performances en raison d'une meilleure capacité à recruter d'autres réseaux neuronaux quand cela est nécessaire, en somme de faire preuve d'adaptabilité face aux modifications engendrées par les lésions.

Plusieurs auteurs, tout en reconnaissant qu'il s'agit là de modèles conceptuels, ont proposé de les appliquer à l'étude du lien entre dépression et démence (294)(243)(239). Ainsi, Jorm *et al* rappellent que les pathologies démentielles, qu'il s'agisse de démences d'Alzheimer ou de démences vasculaires, ont une longue phase préclinique (243). Comme évoqué précédemment, les symptômes cliniques de démence surviennent lorsqu'un certain seuil de pertes neuronales est atteint. Ceci pourrait expliquer que les individus ayant des plus hauts niveaux d'études et d'intelligence, de par leur plus grande réserve cognitive, aient un risque moindre de développer une pathologie démentielle (243).

En suivant ce raisonnement, ces auteurs émettent l'hypothèse que la dépression, en compromettant la réserve cognitive, abaisserait le seuil d'apparition des pathologies démentielles. Cela donnerait la fausse impression que les déficits cognitifs sont causés par la dépression, alors qu'en réalité la dépression serait plutôt responsable d'une accélération d'un processus qui serait probablement survenu plus tardivement.

Ganguli *et al* proposent également un autre modèle selon lequel dépression et démence pourraient être des manifestations cliniques d'une même pathologie neurodégénérative, favorisée ou non par des antécédents cardiovasculaires (239). Selon eux, la démence serait occasionnée par des lésions responsables d'une altération du système cholinergique, tandis que la dépression serait secondaire à des lésions atteignant les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques.

5.1.3.2 Dépression et démence ont des facteurs de risque communs

Des auteurs ont émis l'hypothèse que la dépression et la démence pourraient n'être liées que par le partage de facteurs de risque communs, postulant que dans ce cas ces pathologies surviendraient chez les mêmes individus, à des moments différents de la vie. Bennett et Thomas ont rapporté des caractéristiques sociodémographiques communes aux deux pathologies telles que le sexe féminin, l'isolement social, un bas niveau d'études, un bas statut socio-économique (295). Jorm *et al* ont trouvé peu de recouvrements en comparant les facteurs de risque de la dépression et de deux types de démence (démence d'Alzheimer et démence vasculaire) (289). En effet, le seul facteur de risque commun mis en évidence était un antécédent de maladie vasculaire. Ainsi, un antécédent de pathologie vasculaire augmente le risque de survenue d'une démence vasculaire ; tandis que la

dépression est fréquente chez les sujets souffrant de pathologies physiques chroniques et notamment de pathologies vasculaires.

5.2 Les hypothèses étiopathogéniques formulées pour expliquer le lien entre dépression et trouble neurocognitif

Les hypothèses formulées pour tenter de comprendre la relation entre dépression et trouble neurocognitif sont nombreuses et variées et certains auteurs sont davantage partisans de l'une ou l'autre. Cependant, tous s'accordent sur le fait que les mécanismes physiopathologiques qui lient dépression et trouble neurocognitif sont extrêmement complexes et qu'il reste encore beaucoup de zones d'ombre à élucider. La plupart, bien qu'ayant davantage travaillé sur telle ou telle autre hypothèse, ont conscience qu'il n'y a pas un modèle unique, mais bien une intrication de plusieurs mécanismes s'entraînant l'un l'autre. Nous avons choisi de présenter dans cette section les hypothèses les plus étayées dans la littérature avant de terminer par des modèles intégratifs proposés par certains auteurs.

5.2.1 L'hypothèse vasculaire

Nous avons déjà explicité le concept de dépression vasculaire décrit par Alexopoulos *et al*, selon lequel la présence de lésions vasculaires affectant les connexions entre le lobe frontal et les structures sous-corticales impliquées dans la régulation thymique (ganglions de la base, thalamus, amygdale, etc.) entraînerait, perpétuerait ou aggraverait les symptômes dépressifs (60). Nous avons alors pu argumenter sur le fait que ce modèle ne semble pas uni mais plutôt bidirectionnel : l'état dépressif pouvant entraîner la pathologie vasculaire et vice-versa, l'aggravation de l'un favorisant l'autre.

Des auteurs sont partis de ce concept et ont créé celui de *vascular depression dementia hypothesis* ou hypothèse vasculaire de la dépression et de la démence. Leur argumentaire a été rapporté dans plusieurs revues de la littérature (294)(296). Il s'appuie sur le fait que certains symptômes observés au cours des pathologies dépressives et démentiennes peuvent être induits par les maladies vasculaires. Ainsi, les lésions ischémiques des régions fronto-striatales peuvent à la fois expliquer le ralentissement psychomoteur et la résistance au traitement propres à la dépression à début tardif, mais aussi les déficits cognitifs. Ainsi, d'après ces auteurs, les modifications structurelles cérébrales secondaires aux lésions ischémiques seraient un facteur étiologique commun à la dépression et aux pathologies démentiennes. Récemment, Gudmundsson *et al* ont réalisé une étude établissant la responsabilité des lésions de la substance blanche et de l'atrophie corticale sur la survenue ultérieure de la dépression et de la démence, indépendamment l'une de l'autre (297). Ils ont suivi une cohorte de 380 sujets âgés de 70 ans et plus pendant 10 ans. Ils ont observé que les lésions de la substance

blanche et l'atrophie du lobe temporal précédaient de 10 ans la survenue de la dépression et de la démence, concluant que ces modifications structurelles semblaient consister en des voies physiopathologiques indépendantes et complémentaires pouvant mener à la dépression et à la démence.

Comme le rappellent Wright et Persad, la présence d'hyperintensités à l'imagerie est habituellement associée à la démence vasculaire plutôt qu'à la maladie d'Alzheimer (230). De plus, comme nous l'avons déjà évoqué, les épisodes dépressifs sont plus fréquents chez les sujets atteints de démence vasculaire que de maladie d'Alzheimer (234). Cependant, de nombreux auteurs, dont Luchsinger *et al*, ont mis en évidence une association entre maladie vasculaire et/ou facteurs de risque vasculaire et survenue d'une démence d'Alzheimer (298). Il a donc été proposé que les facteurs de risque vasculaire potentialisent d'autres facteurs impliqués dans la physiopathologie de la démence d'Alzheimer, favorisant ainsi l'évolution vers la maladie d'Alzheimer. Par exemple, les travaux de Breteler *et al* ont mis en évidence une augmentation de la quantité de plaques séniles et de la dégénérescence neurofibrillaire chez les sujets présentant une hypertension artérielle, ainsi qu'une association entre hypercholestérolémie et démence d'Alzheimer (299).

Dans le modèle d'Alexopoulos pour expliquer le lien entre maladie vasculaire, dépression et démence, on retrouve la relation bidirectionnelle entre dépression et pathologie vasculaire, et également une relation bidirectionnelle entre pathologies démentielles et maladie vasculaire (300). Pour ce qui est du lien entre dépression et démence, il est :

- Soit direct : la dépression entraîne la démence. Alexopoulos fait ici référence à un certain nombre de mécanismes biologiques que nous allons développer ci-après (hypercortisolémie, inflammation, facteurs neurotrophiques, etc.).
- Soit indirect, faisant alors intervenir les facteurs vasculaires :
 - La dépression peut causer des lésions vasculaires, elles-mêmes à l'origine de la démence.
 - La démence peut occasionner des lésions vasculaires entraînant une dépression.
 - Les facteurs vasculaires peuvent causer dépression et démence, indépendamment l'une de l'autre ; cette hypothèse rejoint les observations de Gudmundsson *et al*.

5.2.2 L'hypothèse génétique : l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E

L'apolipoprotéine E (ApoE) est une protéine de transport des lipides, connue initialement pour son implication dans le métabolisme du cholestérol et dans la genèse de certaines maladies cardiovasculaires. Le gène de l'ApoE existe sous trois allèles différents, epsilon 2, 3 et 4. Les axes de recherche dans le domaine des démences ont été modifiés par la découverte d'un lien

épidémiologique fort entre la présence de l'allèle epsilon 4 du gène de l'ApoE dans le génotype d'un individu et le risque de développer une démence d'Alzheimer. Ainsi, d'après Guo *et al*, le risque de développer une démence est accru de 50% (RR 1,5 [IC95% 1,1-2,1]) et celui de développer une démence d'Alzheimer de 70% (RR 1,7 [IC95% 1,2-2,5]) chez les sujets porteurs de l'allèle epsilon 4, comparativement à ceux porteurs de l'allèle epsilon 3 (301). Nombreux sont ceux qui considèrent aujourd'hui l'allèle epsilon 4 comme un facteur de risque indépendant de survenue d'une démence d'Alzheimer (302).

Plusieurs auteurs ont étudié le rôle de l'allèle epsilon 4 de l'ApoE dans l'étiopathogénie du lien entre dépression et démence d'Alzheimer. Karlsson *et al* rapportent quatre études ayant examiné l'impact de l'allèle epsilon 4 de l'ApoE sur le risque de survenue d'une démence, d'une dépression ou des deux (303). Dans deux de ces études, l'association entre ApoE4 et dépression potentialisait le risque de démence puisque seuls les sujets présentant à la fois l'ApoE4 et une dépression avaient un risque accru de survenue d'une démence (304)(305). Les deux autres études, en revanche, obtenaient des résultats contradictoires (306)(307). D'autres travaux, dont ceux de Butters *et al* suggèrent que la dépression est prédictive de la survenue d'une démence indépendamment de l'ApoE4 (308). La revue de la littérature de Wright et Persad conclut que l'ApoE4 n'intervient pas dans l'étiopathogénie du lien entre dépression et démence (230).

Plus récemment, Karlsson *et al* ont mis en place une étude cas-témoins pour examiner le rôle de l'ApoE4 dans l'association entre dépression et démence et, plus précisément, selon la temporalité entre le début de la dépression et le début de la pathologie démentielle (303). Les auteurs ont observé que l'ApoE4 n'interférait pas dans l'association entre dépression et démence lorsqu'elles surviennent de façon rapprochée dans le temps. En revanche, la dépression, lorsqu'elle survenait plus de dix ans avant le diagnostic de démence, était un facteur de risque de cette pathologie uniquement chez les sujets porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'ApoE. Les auteurs émettent l'hypothèse que, contrairement à la dépression à début précoce, celle à début tardif ne soit pas affectée par le génotype de l'ApoE car elle consisterait en un prodrome de la démence. Ils proposent même d'envisager le génotype de l'ApoE comme un facteur expliquant le manque de cohérence de la littérature dans l'étude de l'association entre dépression et démence, puisqu'il se pourrait que seule la dépression à début précoce chez les sujets porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'ApoE soit un facteur de risque de démence. Il serait intéressant que des études de ce type soient reconduites afin de vérifier la reproductibilité des résultats.

5.2.3 *Hypercortisolémie prolongée et atrophie hippocampique*

Comme nous l'avons développé précédemment, de nombreux auteurs soutiennent l'hypothèse selon laquelle la dépression est liée à un déficit dans la régulation du système de réponse au stress et qu'elle est associée à une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Selon ce modèle, la dépression serait associée à une hypersécrétion prolongée et excessive de glucocorticoïdes. Nous avons également évoqué la neurotoxicité des glucocorticoïdes qui entraînent l'apoptose des cellules, notamment des neurones hippocampiques (qui possèdent de nombreux récepteurs aux glucocorticoïdes), et une diminution de la neurogenèse. Ainsi une hypercortisolémie prolongée est à l'origine d'une atrophie hippocampique comme cela est montré par des études en IRM de cerveaux de sujets dépressifs.

Dans leur revue de la littérature, Butters *et al* rapportent que de nombreuses études ont mis en évidence une association significative entre l'atrophie hippocampique et le temps cumulé de dépression au cours de la vie (nombre d'épisodes dépressifs, nombre de jours de dépression, nombre de jours de dépression non traitée, durée depuis le premier épisode dépressif, etc.) (294). De plus, Jorm *et al* rappellent que l'avancée en âge s'accompagne physiologiquement d'une diminution des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe, favorisant son atrophie (289). Ainsi, les sujets âgés ayant vécu plusieurs épisodes dépressifs au cours de la vie avec un début des troubles à un âge jeune seraient plus exposés au risque d'atrophie hippocampique.

L'hippocampe est une des structures cérébrales clés de l'apprentissage et de la mémoire. Nous avons déjà abordé la physiopathologie de la démence d'Alzheimer et la précocité de l'atteinte des régions hippocampiques dans cette maladie (à l'origine d'une atrophie hippocampique).

Jorm *et al* suggèrent que dépression et démence pourraient consister en des entités survenant à deux temps différents au cours de l'évolution d'une seule et même pathologie induite par un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (289). Selon eux, lorsque l'atrophie hippocampique deviendrait trop sévère, le sujet souffrant de dépression deviendrait dément. Ils reconnaissent cependant manquer d'arguments pour valider cette hypothèse.

Rapp *et al* ont rapporté une plus grande augmentation de plaques séniles et de la dégénérescence neurofibrillaire avant même l'apparition de la démence, chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer ayant des antécédents de dépression, par rapport à ceux atteints de la maladie d'Alzheimer sans antécédent de dépression (309). Dans leur revue de la littérature, Sierksma *et al* ont mis en évidence que des taux élevés de glucocorticoïdes augmentent la production de peptides bêta-amyloïdes et la phosphorylation de la protéine tau qui pourraient être, comme nous l'avons développé précédemment, à l'origine de la démence d'Alzheimer (310). Ces auteurs proposent donc

un modèle dans lequel le dérèglement de l'axe-hypothalamo-hypophysio-surrénalien associé à la dépression entraînerait une hypersécrétion de glucocorticoïdes à l'origine des plaques séniles et de la dégénérescence neurofibrillaire qui signent la démence d'Alzheimer. Dans ce modèle, la dépression, et préférentiellement la dépression récurrente à début précoce (du fait d'une hypercortisolémie prolongée), serait un facteur de risque de démence d'Alzheimer.

5.2.4 *La formation de peptides bêta-amyloïdes*

Nous venons d'évoquer les résultats de Rapp *et al* qui ont rapporté une plus grande augmentation de plaques séniles et de la dégénérescence neurofibrillaire (avant l'apparition de la démence) chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer avec antécédents de dépression par rapport à ceux atteints de la maladie d'Alzheimer sans antécédent de dépression (309). Depuis quelques années, la littérature s'est enrichie d'articles s'intéressant au rôle joué par les peptides bêta-amyloïdes dans l'étiopathogénie du lien entre la dépression et la démence d'Alzheimer. Nombre de ces études avancent des résultats contradictoires et les mécanismes liant dépression, démence et taux de peptides bêta-amyloïdes ne sont que partiellement compris. Dans leur revue de la littérature, Byers et Yaffe ont rapporté ces résultats (296) :

- Pour certains auteurs, la production des peptides bêta-amyloïdes est induite par l'augmentation des glucocorticoïdes (310).
- D'autres suggèrent que la dépression pourrait directement entraîner l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes par un ensemble de processus faisant intervenir le système sérotoninergique que nous allons aborder ci-après.
- Pour d'autres encore, il existe une relation entre les taux de peptides bêta-amyloïdes chez des sujets dépressifs et l'altération cognitive. Ainsi, Sun *et al* ont identifié un sous-type de dépression qui serait associé à une altération des fonctions cognitives ; il s'agit des sujets ayant une dépression avec un ratio de peptides bêta-amyloïdes AB40/AB42 élevé (311). Ce sous-type de dépression pourrait consister en un stade pré-clinique de la démence d'Alzheimer.

5.2.5 *L'altération du système sérotoninergique*

Nous avons précédemment évoqué l'hypothèse mono-aminergique de la dépression selon laquelle la survenue d'un épisode dépressif serait liée à un déficit de neurotransmetteurs, dont la sérotonine. Des auteurs se sont intéressés aux modifications du système sérotoninergique dans la démence d'Alzheimer.

Dans leur revue de la littérature, Sierksma *et al* ont rapporté de nombreuses études mettant en évidence une diminution allant jusqu'à plus de 50% des sites de liaison des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-

HT2A dans les cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, plus précisément dans les lobes frontaux, temporaux et pariétaux, l'amygdale et l'hippocampe (310).

De plus, le polymorphisme du transporteur de la sérotonine a également été considéré comme pouvant être un facteur de risque de la démence d'Alzheimer (312).

Enfin, des auteurs ont démontré qu'il existe un lien entre la sérotonine et la production de peptides bêta-amyloïdes. En effet, la sérotonine, via son action sur les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, favorise la libération de la protéine non amyloïdogénique APP (Protéine Précurseur de l'Amyloïde), aux dépens de la formation de peptides bêta-amyloïdes (313). Cette action serait également médiée par les récepteurs 5-HT₄ ; or les sites de liaison du récepteur 5-HT₄ seraient diminués dans l'hippocampe et le cortex frontal. D'après ces auteurs, le système sérotoninergique protégerait les neurones de la toxicité du peptide bêta-amyloïde. Les altérations du système sérotoninergique, à l'origine de et induite par la dépression, inhiberaient cette protection et aboutiraient à la production de peptides bêta-amyloïdes favorisant l'évolution vers une démence d'Alzheimer (310).

5.2.6 *Le déficit des facteurs neurotrophiques*

Plusieurs revues de la littérature suggèrent que la diminution des taux de BDNF joue un rôle important dans l'étiopathogénie du lien entre dépression et maladie d'Alzheimer. Comme nous l'avons abordé précédemment, la diminution de la neuroplasticité, en raison d'une accumulation de stress occasionnant une diminution des principaux facteurs neurotrophiques dont le BDNF, jouerait un rôle majeur dans la physiopathologie de la dépression.

D'après Byers et Yaffe les patients atteints de la maladie d'Alzheimer auraient également des taux diminués de BDNF (296). Sierksma *et al* ont rapporté que des études chez des sujets souffrant à la fois de dépression et de démence d'Alzheimer ont mis en évidence une diminution des taux d'ARNm du BDNF dans l'hippocampe (310).

Selon Duman et Monteggia, l'amélioration des fonctions cognitives chez les sujets dépressifs traités par antidépresseur pourrait être liée à une augmentation du BDNF (127). Ces résultats ouvrent des pistes de réflexion très intéressantes sur les propriétés des traitements antidépresseurs dans la prévention de la démence d'Alzheimer. Il n'est pas exclu que d'autres facteurs neurotrophiques soient impliqués tels que TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor- β 1*), IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) et VEGF (*Vascular Endothelial-derived Growth Factor*).

5.2.7 *L'hypothèse de l'inflammation*

Comme nous l'avons abordé précédemment, la dépression s'accompagne de modifications du système immunitaire dont le caractère primaire ou secondaire à l'état dépressif reste controversé

dans la littérature. Néanmoins, les différentes études s'accordent sur une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, notamment des IL-1, IL-6 et TNF-alpha, chez les patients souffrant d'un trouble dépressif (132). De nombreux auteurs ont observé une augmentation similaire des cytokines pro-inflammatoires au cours des démences d'Alzheimer (240) (314).

Ainsi, des auteurs ont émis l'hypothèse que l'inflammation pourrait être le dénominateur commun entre la dépression et la maladie d'Alzheimer. Dans les modèles exposés dans la littérature, que nous allons développer ci-après, les modifications inflammatoires associées à la dépression entraînent une cascade de réactions à l'origine de l'émergence de la pathologie démentielle ; la dépression y est alors considérée comme un facteur de risque de démence d'Alzheimer (236).

Ainsi, Hermida *et al* ont montré que l'IL-1 et l'IL-6, via leur action sur la synthèse de la protéine APP ou *Amyloid Precursor Protein*, entraînent la formation de peptides bêta-amyloïdes qui constituent les plaques séniles trouvées dans la maladie d'Alzheimer (240). De plus, la surexpression de l'IL-6 serait délétère pour la croissance cellulaire.

De plus, d'après Leonard et Myint, une fois formées, les plaques amyloïdes seraient responsables de la stimulation du système inflammatoire au niveau cérébral (314). En effet, les peptides bêta-amyloïdes auraient la propriété d'activer la microglie qui, en réponse, libèrerait des cytokines pro-inflammatoires. Pour rappel, la microglie est une population de cellules gliales constituée de macrophages résidents du cerveau et de la moelle épinière formant ainsi la principale ligne de défense immunitaire active du système nerveux central. La formation de peptides bêta-amyloïdes et l'augmentation de production des cytokines pro-inflammatoires entraîneraient alors une apoptose des cellules cérébrales.

D'après le modèle proposé par Hermida *et al*, parmi les sujets souffrant de dépression, seuls certains présenteront une augmentation des marqueurs de l'inflammation (en raison de la sévérité de l'épisode, de prédispositions génétiques, etc.) et seront à risque de développer une démence (240). Dans ce modèle, la dépression représente un facteur de risque de démence.

Chez ceux qui présentent un épisode dépressif associé à des phénomènes inflammatoires, l'inflammation entraînerait une cascade de réactions à l'origine de la formation de plaques amyloïdes ou de modifications vasculaires selon les comorbidités et les prédispositions génétique propres à chaque patient :

- Les sujets ayant une propension, de par leur profil génétique et leurs comorbidités, au dépôt de plaques amyloïdes développeraient alors une dépression marquée par l'apathie, puis présenteraient un aMCI avant l'émergence d'une démence d'Alzheimer.

- Les sujets ayant une propension, de par leur profil génétique et leurs comorbidités, à présenter des troubles vasculaires développeraient une dépression vasculaire, puis un naMCI et enfin une démence vasculaire.

Les auteurs soulignent que ces voies physiopathologiques ne sont pas exclusives et il est possible que les phénomènes inflammatoires entraînent à la fois des lésions à l'origine de la maladie d'Alzheimer et des lésions vasculaires, les sujets seraient alors à risque de développer une démence mixte.

5.2.8 L'hypothèse du déficit en folates

Nous avons trouvé dans la littérature plusieurs articles émettant l'hypothèse que le déficit en folates puisse être l'un des dénominateurs communs entre dépression et démence.

5.2.8.1 Rappels généraux

L'acide folique, ou vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble ; il est le précurseur métabolique d'une coenzyme, le tétrahydrofolate (THF). Les plantes, les bactéries et certains protozoaires sont capables de synthétiser des folates, contrairement à l'homme qui doit les puiser dans son alimentation (besoins quotidiens d'environ 300µg). Le rôle physiologique général des folates est celui de transporteurs d'unités monocarbonées nécessaires à un grand nombre de réactions métaboliques (315) :

- synthèse des bases nucléiques (purines et pyrimidines) et donc du matériel génétique (ADN et ARN)
- métabolisme de certains acides aminés : conversion de l'homocystéine en méthionine, de la glycine en sérine, etc. (de fait l'homocystéinémie est inversement proportionnelle au taux de vitamine B9)
- synthèse de s-adenosylméthionine (SAM), nécessaire aux réactions de transfert de groupes méthyles

Certaines de ces réactions nécessitent l'action conjointe de la vitamine B12. Au niveau cérébral, ces différentes réactions sont cruciales pour la synthèse de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, norépinéphrine, acétylcholine), d'hormones (mélatonine), des membranes phospholipidiques, de la myéline, etc.

5.2.8.2 Prévalence du déficit en folates

Si les déficits sévères en folates sont rares, Selhub *et al* rapportent que des déficits plus modérés, infracliniques, peuvent être relativement communs, qui plus est chez la personne âgée (316). D'après leur étude réalisée à partir de la cohorte FHS (*Framingham Heart Study*, cohorte de sujets âgés de 67 à 96 ans), jusqu'à 30% des sujets présenteraient un déficit en folates (317). Clarke *et al* ont

également étudié la prévalence du déficit en folates dans l'étude de trois populations de sujets âgés de 65 ans et plus (soit 3511 individus) aux Royaume-Uni (318). Ils ont observé des taux plus bas que Selhub *et al* ; selon eux, la prévalence du déficit en folates augmenterait avec l'âge et affecterait de 5 à 20% des sujets âgés.

5.2.8.3 Etiologies du déficit en folates chez les sujets âgés

Dans leur récente revue de la littérature Araujo *et al* ont relevé les différentes causes de déficit en folates chez les sujets âgés (315) :

- malabsorption intestinale : gastrites atrophiques (20 à 50% des sujets âgés de plus de 60 ans), maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn, maladie coéliquaue, etc.), résections gastriques ou intestinales
- carence d'apports par diminution des apports alimentaires (diminution de l'appétit, dysphagie, troubles de la mastication, etc)
- iatrogénie : méthotrexate, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), certains antiépileptiques (phénytoïne, barbituriques), etc.
- consommation chronique d'alcool
- polymorphisme de certains gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme du carbone (MTHFR = méthylène-tétrahydrofolate réductase)

5.2.8.4 Déficit en folates et dépression du sujet âgé

Plusieurs études suggèrent une association entre déficit en folates et survenue d'un épisode dépressif chez le sujet âgé. Bottiglieri *et al* ont observé une diminution des taux de folates et une augmentation de l'homocystéinémie de 30% chez des sujets dépressifs moyennement âgés et âgés comparativement à des sujets contrôles (319). De plus, chez ces sujets ayant des taux de folates bas et d'homocystéine élevés, on retrouvait des taux de SAM, de sérotonine, de dopamine et de noradrénaline diminués par rapport aux sujets contrôles. Ces résultats suggèrent que les individus atteints de dépression et présentant un déficit en folates et une hyperhomocystéinémie ont des troubles de la méthylation de l'ADN et du métabolisme des neurotransmetteurs monoaminergiques.

Tiemeier *et al* ont observé des résultats similaires dans la *Rotterdam Study* (320). Par comparaison avec un groupe de référence et après prise en compte de différents facteurs de confusion (pathologies cardiovasculaires et handicap fonctionnel), 17% des sujets âgés de plus de 73 ans et dépressifs présentaient une hyperhomocystéinémie et 19% un déficit en folates. Les auteurs ont également rapporté un déficit en vitamine B12 chez 44% des sujets.

Lors d'un épisode dépressif les sujets ont volontiers tendance à diminuer leurs apports alimentaires en raison d'une perte d'appétit, d'une apathie. L'une des étiologies du déficit en folates étant une

carence d'apport, certains auteurs supposent que le déficit en folates est secondaire à l'épisode dépressif. Cependant, certains auteurs tels que Kim *et al*, Beydoun *et al*, Young *et al* émettent l'hypothèse que le déficit en folates pourrait être impliqué dans l'étiologie de la dépression du sujet âgé (321)(322)(323).

5.2.8.5 Déficit en folates et troubles neurocognitifs

5.2.8.5.1 Déficit en folates et MCI

En 1983, Goodwin *et al* ont été les premiers à observer une altération des fonctions cognitives chez les sujets âgés de plus de 60 ans présentant un déficit en folates (324). Plusieurs auteurs ont par la suite confirmé leurs résultats (325)(326). Ainsi, dans leur méta-analyse comprenant 13 études européennes et nord-américaines, Michelakos *et al* ont mis en évidence que, chez des individus âgés de plus de 60 ans, un déficit en folates était associé à un trouble global des fonctions cognitives avec des déficiences plus marquées de certaines fonctions telles que l'attention, la mémoire épisodique et visuo-spatiale et le raisonnement abstrait (OR 1,66 [IC95% 1,40-1,96]) (326). La plupart des études incluses étant des études transversales, les auteurs n'étaient pas en mesure de discuter la relation causale entre le déficit en folates et le trouble cognitif.

5.2.8.5.2 Déficit en folates et démence

Au vu des résultats précédents, plusieurs auteurs se sont interrogés sur l'existence d'une association entre déficit en folates, hyperhomocystéinémie et démence. Ainsi, Ravaglia *et al* ont suivi une cohorte de 816 sujets âgés non-déments pendant 4 ans. Avoir une hyperhomocystéinémie et un déficit en folates à l'inclusion étaient prédictifs de la survenue ultérieure d'une démence (hyperhomocystéinémie : HR 2,08 [IC95% 1,31-3,30] ; déficit en folates : HR 1,87 [IC95% 1,21-2,89]) et de la maladie d'Alzheimer (hyperhomocystéinémie : HR 2,11 [IC95% 1,19-3,76] ; déficit en folates : HR 1,98 [IC95% 1,15-3,40]) (327). Cette étude ne montrait pas d'association entre déficit en vitamine B12 et démence.

Wang *et al* ont observé des résultats similaires dans leur étude de cohorte de 370 sujets âgés de 75 ans et plus en bonne santé (328). En effet, après 3 ans de suivi, les sujets présentant initialement des taux bas de folates et de vitamine B12 étaient deux fois plus à risque de développer une démence d'Alzheimer (RR 2,1 [IC95% 1,2-3,5]).

D'autres auteurs n'ont pas retrouvé de tels résultats. Ainsi, Haan *et al*, dans une cohorte de 1779 sujets âgés de 60 à 101 ans suivis pendant 4,5 ans, ont mis en évidence qu'une hyperhomocystéinémie était un facteur de risque de démence (HR 2,39 [IC95% 1,11-5,16]) ; contrairement au déficit en folates (HR 0,85 [IC95% 0,57-1,24]) (329).

Bien qu'on retrouve des résultats contradictoires, l'étude de la littérature apporte tout de même des arguments solides quand à l'association entre déficit en folates, hyperhomocystéinémie et démence. En revanche, le rôle joué par les folates reste incertain : sont-ils un facteur de risque indépendant de démence ou en sont-ils une conséquence ? Les études examinant cette association avaient des suivis d'assez courte durée ne permettant pas d'éliminer un biais de causalité inverse, surtout au vu de la longue phase prodromique de certains types de démence et notamment de la maladie d'Alzheimer.

5.2.8.5.3 Quelles conclusions pouvons-nous en tirer ?

La revue de la littérature suggère que la dépression du sujet âgé comme la démence semblent être associées à un déficit en folates, s'accompagnant généralement d'un déficit en vitamine B12 et d'une hyperhomocystéinémie. Au vu des études actuelles, il n'est pas possible de se prononcer sur une relation de causalité :

- le déficit en folates est-il un facteur de risque de dépression et de démence ?
- la dépression entraîne-t-elle un déficit en folates lui-même facteur de risque de démence ?
- la démence entraîne-t-elle un déficit en folates lui-même facteur de risque de dépression ?
- dépression et démence sont-elles indépendamment l'une de l'autre des facteurs de risque de déficit en folates ?

Il serait donc souhaitable que les recherches soient poursuivies afin de mieux comprendre les liens qui unissent ces trois entités. Sur le plan théorique, des auteurs ont essayé d'identifier les mécanismes qui pourraient lier déficit en folates, dépression et démence. Plusieurs hypothèses ont été avancées, elles ont été reprises dans la revue de la littérature d'Araujo *et al*, un déficit en folates occasionnerait (315) :

- une hyperhomocystéinémie à l'origine :
 - de lésions cérébrovasculaires entraînant une pathologie démentielle (l'hyperhomocystéinémie est facteur de risque reconnu de maladie cardio- et cérébro-vasculaire).
 - d'une augmentation de la sensibilité des neurones hippocampiques aux effets neurotoxiques et à l'apoptose (par une accumulation de peptides bêta-amyloïdes et hyperphosphorylation de la protéine tau).
- une diminution des réactions de méthylation, à l'origine d'une diminution de la synthèse de myéline et des neurotransmetteurs mono-aminergiques et d'une altération de l'expression génique.
- une altération du système de réparation de l'ADN (les folates étant nécessaires à la synthèse des bases nucléiques).

5.2.9 Les hypothèses psychodynamiques

Nombreux sont les auteurs qui ont élaboré des hypothèses psychodynamiques pour expliquer la survenue des démences dégénératives et plus particulièrement de la démence d'Alzheimer. A défaut de pouvoir expliciter les travaux de chacun nous citons néanmoins les principaux : Michèle Grosclaude, Claudine Montani, Louis Ploton, Claude Balier, Marion Péruchon, Gérard Le Gouès, etc. Leur approche se fonde sur la persistance d'un appareil psychique chez les sujets souffrant de troubles cognitifs (330).

Pour Poillot *et al*, la maladie d'Alzheimer et les troubles apparentés pourraient témoigner de difficultés d'élaboration tardives de pertes, en écho à des pertes beaucoup plus précoces survenues dans l'enfance (perte d'un parent sous la forme d'un deuil, d'une séparation, maltraitance, etc.) (331). L'élaboration de ces deuils multiples dépasserait alors les capacités d'adaptation du sujet, parfois déjà altérées par d'autres facteurs pathogènes (lésions cérébrales par exemple). "Le sujet pourrait alors faire le choix inconscient d'une bascule vers un fonctionnement mental de secours, forme de défense paradoxale qui permettrait d'éviter de penser à la mort à venir" (331). Selon Louis Ploton, la maladie d'Alzheimer serait alors "une forme de présentation déficitaire de soi, remplissant une fonction de compromis entre les nécessités de l'économie psychique du sujet (vivre) et celle contradictoire de l'économie groupale (mourir)" (330).

Pour Marion Péruchon, la démence aurait une "valeur défensive, permettant d'endiguer une prise de conscience liée à des représentations insoutenables de pertes objectales" (332). Gérard Le Gouès a également beaucoup travaillé sur le psychisme des sujets atteints de démence. Pour lui, l'entrée dans la démence est organisée par la personnalité antérieure du sujet. Il qualifie de psycholyse la destruction de l'appareil psychique du sujet (333). Pour ces deux auteurs, dans l'évolution de la démence, on assiste à un retour à un état primitif de l'appareil psychique, restaurant un mode ancien de satisfaction et de défenses précoces : l'hallucination (334). Ce dernier développement apporte un poids certain à l'hypothèse d'une psychogenèse de la démence.

Il en découle en toute logique la naissance d'hypothèses psychodynamiques pour expliquer le lien entre dépression et démence. Il est à noter que les différents auteurs ne réfutent en rien les hypothèses neuro-anatomiques ou biologiques, mais proposent de les compléter par cette approche, toujours dans un souci de quête du sens.

Plusieurs auteurs font référence à la position dépressive de Mélanie Klein pour expliquer, au plan psychodynamique, le développement du lien entre dépression et démence. La qualité de la première relation maternelle est le mécanisme antidépresseur le plus solide car cette expérience intériorisée fonde le narcissisme (335). C'est pourquoi, plus que l'importance des pertes tardives, c'est la manière

dont le sujet a su métaboliser les deuils tout au long de sa vie qui importe. Comme l'explique Hanna Segal dans son introduction à l'œuvre de Mélanie Klein, la position dépressive n'est jamais complètement élaborée et les angoisses provoquées par les situations de perte ne nous abandonnent jamais : "les bons objets externes dans la vie de l'adulte symbolisent toujours le bon objet primaire, interne et externe, et en contiennent des aspects, si bien que toute perte ultérieure fait revivre l'angoisse de perdre le bon objet interne, et avec elle, toutes les angoisses éprouvées originellement dans la position dépressive" (334).

Selon Marion Péruchon, il existe un continuum des états dépressifs selon une échelle chronologique : deuil, dépression, mélancolie, puis démence (336). Le deuil consiste à désinvestir l'objet perdu introjecté par le réinvestissement d'un autre objet. La dépression est un échec de ce travail de deuil, tandis que la mélancolie est une dépression échouée par la pérennisation de l'objet dans le moi. La démence serait alors une mélancolie échouée.

Claude Balier commence par rappeler que la démence suit souvent une dépression ou une mélancolie survenant après une perte d'objet. Selon lui, le lien entre la démence et la dépression suppose une personnalité antérieure ayant établi une relation d'objet construite sur un choix d'objet narcissique (337). Or, du fait de la diminution de la libido (ménopause, andropause, etc.), les sujets âgés auraient des investissements d'objets narcissiques plutôt que sexuels. Le mélancolique ne serait alors pas en capacité de faire un travail de deuil lui permettant d'accepter la perte d'objet d'amour puisque celui-ci aurait été investi narcissiquement.

Louis Ploton défend l'hypothèse psychosomatique de la démence et de la dépression du sujet âgé (338). Dans cette hypothèse, la dépression a une fonction relationnelle, et constitue le seul moyen pouvant être élaboré par le psychisme de l'individu pour exprimer son mal-être et attirer l'attention sur lui. Lorsque cela échoue et qu'au lieu d'une attitude compatissante, l'entourage renvoie au sujet de l'agressivité voire du rejet, on parle alors de dépression manquée. Le sujet, ne pouvant avoir recours à la dépression, aura tendance à utiliser un mode relationnel plus primitif comme la démence. Dans ce modèle, ce n'est pas la dépression mais bien l'échec de la dépression du sujet âgé qui est responsable de l'évolution vers une pathologie démentielle.

5.2.10 Modèles intégratifs

Nous venons de rapporter les différentes hypothèses avancées dans la littérature pour expliquer le lien entre dépression et trouble neurocognitif. Comme nous l'avons déjà souligné, il n'y a pas une hypothèse exclusive, mais bien une intrication de plusieurs mécanismes qui s'impactent les uns les autres, rendant la compréhension du lien entre ces deux entités difficile. Plusieurs auteurs ont proposé des modèles intégratifs hypothétiques. Nous avons retenu ceux qui nous ont semblé les plus

éclairants. Certains traitent de l'association entre dépression et démence sans précision, d'autres de l'association entre dépression et démence d'Alzheimer, d'autres encore de l'association entre dépression et démence d'Alzheimer et/ou vasculaire.

5.2.10.1 Modèles intégratifs : association entre dépression et démence sans précision

Le modèle proposé par Byers et Yaffe reprend cinq des hypothèses que nous avons précédemment développées. Dans ce modèle, la dépression serait un facteur de risque de démence (296) :

- Hypothèse vasculaire, la dépression entraîne des lésions ischémiques localisées dans les régions fronto-striatales qui :
 - peuvent modifier le tableau clinique et entraîner une dépression vasculaire caractérisée par une altération des fonctions cognitives, un ralentissement psychomoteur, une chimiorésistance, etc.
 - sont susceptibles de favoriser la survenue d'une pathologie démentielle
- Hypothèse du stress, la dépression active le système hypothalamo-hypophysaire, augmente la production de glucocorticoïdes qui sont neurotoxiques et participent à l'atrophie hippocampique.
- Hypothèse de la formation de peptides bêta-amyloïdes, directement et / ou via les glucocorticoïdes.
- Hypothèse de l'inflammation
- Hypothèse de l'altération des facteurs neurotrophiques

5.2.10.2 Modèles intégratifs : association entre dépression et démence d'Alzheimer

Sierksma *et al* soutiennent l'hypothèse que l'épisode dépressif majeur est un facteur de risque de démence d'Alzheimer (310). Selon leur modèle, la dépression s'accompagne d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique et de l'axe hypothalamo-hypophysaire (à l'origine d'une hypercortisolémie). L'hypercortisolémie et l'altération du système sérotoninergique (qui normalement protège les neurones de la toxicité du peptide bêta-amyloïde) favoriseraient la formation des plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire, donc la maladie d'Alzheimer.

Butters *et al* ont également proposé un modèle permettant d'expliquer le lien entre dépression et démence d'Alzheimer, il apporte plusieurs notions fondamentales (294). Comme dans le modèle de Byers et Yaffe, on y trouve l'hypothèse vasculaire (à l'origine d'ischémies cérébrales) et l'hypothèse de l'hypercortisolémie (à l'origine d'une atrophie hippocampique et favorisant la formation des plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire).

En plus de cela, Butters *et al* introduisent la notion de réserve cognitive ; la dépression compromettrait la réserve cognitive ayant pour conséquence d'abaisser le seuil de survenue des

symptômes cliniques de la maladie d'Alzheimer. Cela implique que le sujet ait préalablement développé les lésions anatomo-pathologiques propres à la démence d'Alzheimer, soit du fait de l'hypercortisolémie mais également de façon co-occurrence sous l'influence d'autres facteurs de risque de la démence d'Alzheimer.

5.2.10.3 Modèles intégratifs : association entre dépression et démence d'Alzheimer et/ou vasculaire
D'après leur analyse de la littérature et à la lumière des hypothèses élaborées dans leur précédent modèle, Butters *et al* ont proposé cinq modèles différents liant dépression et évolution cognitive dans le temps (294). Il est à noter qu'ils considèrent le modèle numéro 4 comme étant le plus fréquent chez les individus présentant une dépression à début tardif.

Le premier modèle s'applique à la dépression de façon générale, quel que soit l'âge du sujet lors de sa survenue. La dépression n'entraîne pas d'altération particulière (notamment pas de neurotoxicité due à l'hypercortisolémie) et les sujets continuent à fonctionner normalement sans altération des fonctions cognitives à long terme.

Le deuxième modèle s'applique également à la dépression de façon générale, quel que soit l'âge du sujet lors de sa survenue. La dépression entraîne une altération des fonctions cognitives (par exemple par le biais d'une hypercortisolémie à l'origine d'une neurotoxicité) de sorte que le sujet développe un MCI. Le MCI peut se stabiliser, à moins que l'individu ne soit sujet à d'autres épisodes dépressifs.

Le troisième modèle concerne des individus ayant développé sur plusieurs années des lésions anatomo-pathologiques de la démence d'Alzheimer et chez qui survient une dépression du sujet âgé (pouvant consister ou non en l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer). Dans ce modèle la dépression compromet la réserve cognitive et entraîne une accélération du déclin cognitif, puis un MCI. Etant donné les lésions anatomo-pathologiques de la maladie d'Alzheimer préexistantes, le MCI progresse vers une démence d'Alzheimer.

Le quatrième modèle concerne des individus ayant développé sur plusieurs années et de façon co-occurrence des lésions anatomo-pathologiques de la démence d'Alzheimer et des lésions cérébrovasculaires. Ces différentes lésions conduisent à la survenue d'une dépression à début tardif, l'ensemble affectant la réserve cognitive et entraînant un MCI. Etant donné les lésions anatomo-pathologiques de la maladie d'Alzheimer et les lésions cérébrovasculaires préexistantes, le MCI progresse vers une démence d'Alzheimer à laquelle se surajoute des lésions vasculaires, et le MCI progresse vers une démence mixte.

Le cinquième modèle concerne des individus ayant développé sur plusieurs années des lésions cérébrovasculaires. Ces lésions conduisent à la survenue d'une dépression à début tardif, l'ensemble

affectant la réserve cognitive et entraînant un MCI. Etant donné les lésions cérébrovasculaires préexistantes, le MCI progresse vers une démence vasculaire.

6 Discussion

Afin de discuter les données de la littérature que nous avons présentées, nous commencerons par reprendre certaines notions clés développées au cours de ce travail. Nous essaierons par la suite d'établir des modèles permettant de conceptualiser le lien entre dépression et trouble neurocognitif. Nous réfléchirons alors aux implications que cela soulève. Ainsi, nous essaierons de dresser le profil du patient souffrant de dépression qui serait plus à risque d'évolution vers une pathologie démentielle et réfléchirons aux mesures de dépistage, de prévention, etc. Puis nous proposerons, à la lumière de ces notions, de commenter deux cas cliniques de patients dont la symptomatologie illustre notre travail.

6.1 Notions clés

6.1.1 Association dépression - démence

Nous avons évoqué à plusieurs reprises la variabilité des résultats dans la littérature concernant l'existence ou non d'une association entre dépression et démence. Nous avons souligné à quel point il est difficile de comparer les différentes études du fait de leurs différences méthodologiques. Cependant, nous avons pu mettre en évidence que les études soutenant l'existence d'une association entre dépression et démence sont plus nombreuses et apparaissent plus valides que celles concluant à l'absence d'association (notamment plusieurs méta-analyses représentant des populations importantes de plusieurs milliers d'individus : 100 000, 50 000 sujets). Dans ces études, le risque relatif de survenue de démence chez les sujets ayant un antécédent de dépression était généralement aux environs de 2, ce qui signifie que le risque de survenue d'une démence apparaît deux fois plus important pour les sujets ayant un antécédent de dépression, comparativement à ceux sans antécédent de dépression.

Ces résultats viennent appuyer l'expérience clinique de nombreux praticiens et nous permettent d'argumenter en faveur de l'existence d'une association positive entre dépression et démence, qu'il s'agisse d'une démence d'Alzheimer ou d'une démence vasculaire. Notre revue de la littérature ne nous permet pas de nous positionner pour ce qui est des démences d'autres étiologies. De plus, notre lecture de la littérature nous amène à soutenir les hypothèses selon lesquelles le risque de survenue d'une démence est corrélé à la récurrence des épisodes dépressifs, voire à leur sévérité. Pour ce qui est des hypothèses selon lesquelles l'association entre dépression et démence serait influencée par d'autres facteurs (niveau d'études, sexe, symptômes dépressifs), il nous semble que la littérature à ce sujet manque d'étayage.

6.1.2 Association dépression - MCI - démence

Bien que souffrant des mêmes inconsistances que celles rencontrées dans l'étude de l'association entre dépression et démence, la littérature apporte de solides arguments en faveur d'une association positive entre dépression et MCI. Ici encore, plusieurs auteurs ont observé une association plus importante en cas de dépression récurrente.

Pour ce qui est de l'association entre dépression et MCI selon les différents sous-types de MCI (aMCI et naMCI), nous n'avons trouvé que peu d'études dans la littérature ; elles ne nous permettent pas à ce jour de nous prononcer.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact de la dépression sur la conversion du MCI en démence (tous les MCI n'évoluant pas vers une démence, certains étant réversibles, d'autres se stabilisant). Là encore, les conclusions sont édifiantes puisque presque tous les auteurs observent les mêmes résultats et montrent que la dépression est un facteur de risque de conversion du MCI en démence.

6.1.3 Etude du lien entre dépression et démence

Notre étude de la relation entre dépression et démence a permis de laisser de côté l'approche dichotomique qui a, par le passé, été la règle ; nombre d'auteurs opposant deux hypothèses principales (dépression facteur de risque de démence et dépression prodrome de démence). Notre revue de la littérature tend à mettre en évidence qu'il n'y a pas un mais bien des liens possibles entre dépression et démence, certains pouvant se combiner au sein d'un même tableau clinique.

La première notion essentielle renvoie aux particularités cliniques de la dépression du sujet âgé, puisqu'il s'agit de savoir distinguer les EOD des LOD. En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment, il existe des différences cliniques et étiopathogéniques certaines entre les dépressions dont le premier épisode survient avant l'âge de 60 ans et les dépressions dites à début tardif. Cette distinction est nécessaire à la compréhension des liens existants entre dépression et démence. En effet, nous avons apporté des arguments permettant d'avancer que l'essence du lien entre dépression et démence diffère selon la temporalité entre la survenue de ces pathologies.

Ainsi, la dépression à début précoce (ou à début tardif mais avec une temporalité entre les diagnostics de dépression et de démence supérieure à 10 ans) apparaît comme un facteur de risque indépendant de démence d'Alzheimer et, bien que la littérature soit moins riche sur le sujet, peut-être également de démence vasculaire.

La dépression à début tardif (temporalité entre les diagnostics de dépression et démence inférieure à 10 ans), quant à elle, peut consister en un symptôme prodromique de la démence d'Alzheimer. Pour

ce qui est des autres types de démence, il existe moins de données et les résultats apparaissent davantage controversés ; cependant, il n'est pas exclu que la dépression à début tardif puisse constituer un symptôme prodromique de démence vasculaire.

L'hypothèse d'un continuum entre dépression et démence, et selon laquelle la dépression en compromettant la réserve cognitive abaisserait le seuil d'apparition des pathologies démentielles est extrêmement séduisante. Cependant, cette théorie ne repose que sur des modèles conceptuels et il serait souhaitable que les travaux futurs soient en mesure de lui apporter de plus hauts niveaux de preuve.

Notre examen de la littérature nous a également permis de mettre en évidence que, si les traitements antidépresseurs semblent plutôt être protecteurs du risque de démence, les traitements par benzodiazépines semblent au contraire de plus en plus incriminés. En effet, plusieurs études ont mis en évidence que la consommation de benzodiazépines après l'âge de 65 ans est un facteur de risque de démence. L'hypothèse concernant cette association serait également une atteinte de la réserve cognitive. Il sera intéressant dans les prochaines années de vérifier la reproductibilité de ces résultats sur des populations plus jeunes.

Au vu des arguments développés ci-dessus et de notre lecture de la littérature, l'hypothèse selon laquelle dépression et démence ne seraient liées que par le partage de facteurs de risque communs nous semble peu plausible. En revanche, force est de constater que dépression et démence partagent de nombreux facteurs de risque qui concourent forcément à la relation entre ces deux entités (sexe féminin, avancée en âge, antécédents et facteurs de risque vasculaires, statut économique précaire, faibles stratégies d'adaptation, troubles de la personnalité du cluster C, célibat, isolement social).

Enfin, l'hypothèse selon laquelle la dépression surviendrait en réaction au déclin cognitif est peu étayée dans la littérature et apparaît davantage controversée que les autres hypothèses que nous avons présentées. Si cette modalité de lien existait entre dépression et démence, il nous semble qu'elle ne concernerait probablement qu'un nombre limité de cas.

6.2 Proposition de modèles intégrant les données étudiées

Après avoir examiné les différentes théories étiopathogéniques de la dépression, puis de la démence, nous avons consacré une partie de ce travail à l'étude des hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression et démence. Les mécanismes physiopathologiques qui lient dépression et démence sont complexes et non exclusifs puisqu'il apparaît qu'ils semblent interagir les uns avec les autres.

Nous avons essayé de construire des modèles intégrant les données de la littérature qui nous ont semblé les plus pertinentes.

Nous avons choisi de proposer deux modèles, l'un traitant des hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début précoce et démence, l'autre traitant des hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début tardif et démence.

6.2.1 Modèle intégrant les hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début précoce et démence

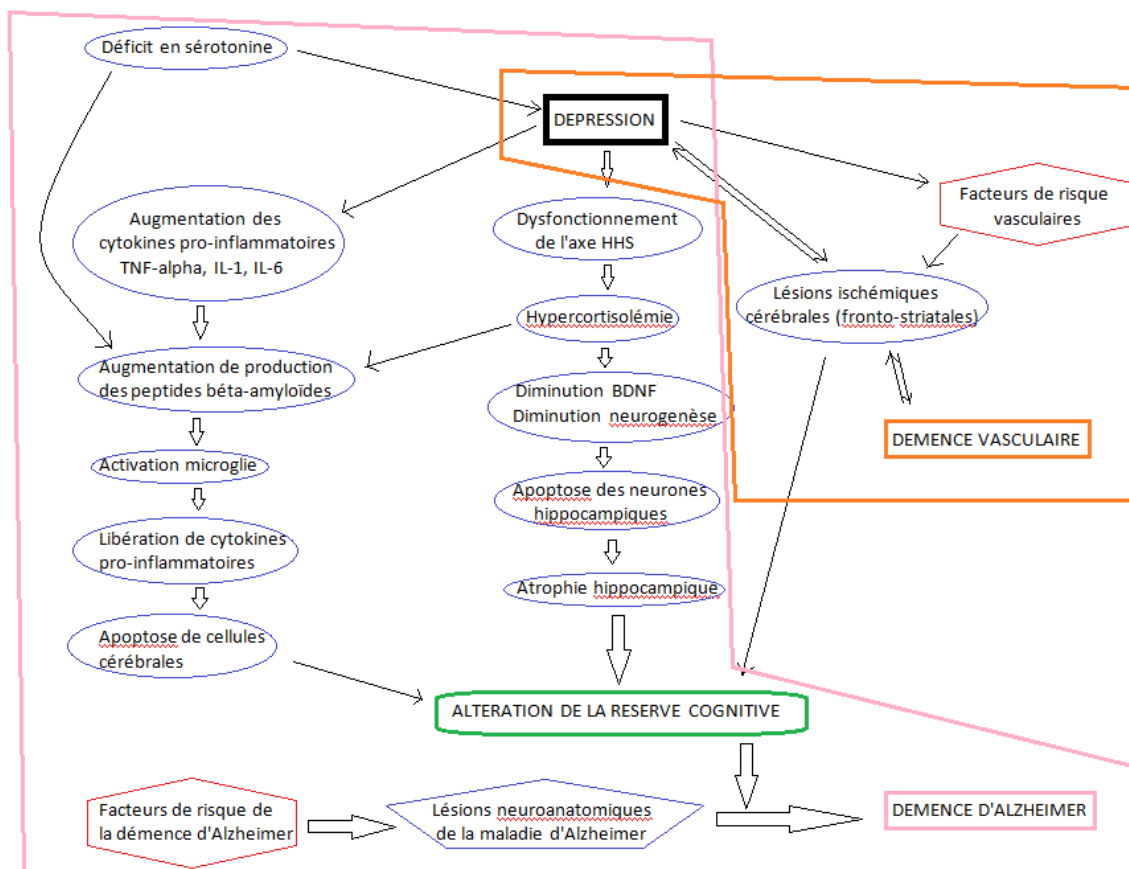


Figure 1 : Hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début précoce et démence

Dans ce modèle, on observe deux voies distinctes :

- dans la première (de couleur rose), la dépression entraîne une cascade de réactions (essentiellement via le système sérotoninergique, l'hypercortisolémie, le système inflammatoire) aboutissant à une altération de la réserve cognitive. En cas de prédisposition

à la maladie d'Alzheimer (lésions préexistantes), l'individu développerait alors une démence d'Alzheimer. La dépression serait alors un facteur de risque d'altération de la réserve cognitive, donc de démence d'Alzheimer.

- la deuxième (de couleur orange) renvoie au concept de dépression vasculaire ; la dépression y est un facteur de risque cardio-vasculaire et entraîne des lésions ischémiques cérébrales, elles-mêmes pouvant occasionner une démence vasculaire (et pouvant concourir à l'altération de la réserve cognitive). La dépression vasculaire y est alors un facteur de risque de démence vasculaire.

Ces deux voies ne sont aucunement exclusives et, lorsqu'elles coexistent chez un même sujet, celui-ci pourra développer une démence mixte.

Nous tenons à rappeler l'effet cumulatif du nombre d'épisodes dépressifs sur le risque de survenue de démence.

6.2.2 *Modèle intégrant les hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début tardif et démence*

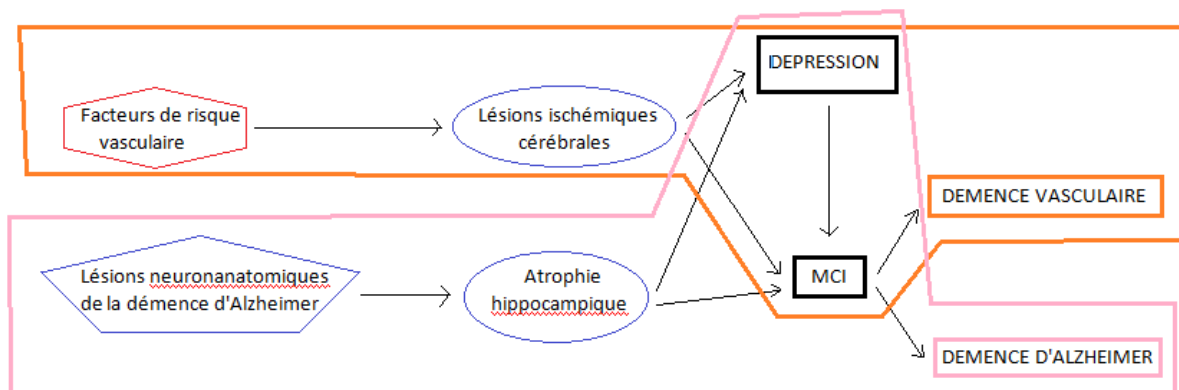


Figure 2 : Hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début tardif et démence

Dans ce modèle, on observe deux voies distinctes :

- dans la première (de couleur rose), la dépression constitue un symptôme prodromique de la démence d'Alzheimer puisqu'elle est secondaire aux lésions infra-cliniques de la maladie et survient dans sa phase préclinique.

- dans la seconde (de couleur orange), la dépression survient chez des individus ayant des facteurs de risque vasculaire, elle est secondaire aux lésions ischémiques cérébrales et l'évolution des lésions aboutit à la survenue d'une démence vasculaire.

Comme sur le modèle précédent, ces deux voies ne sont pas exclusives et, lorsqu'elles coexistent chez un même sujet, celui-ci pourra développer une démence mixte.

6.3 Implications

Notre revue de la littérature apporte des données intéressantes pour le repérage des individus présentant un épisode dépressif à risque d'évolution vers un trouble neurocognitif. C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de combiner ces différentes données pour essayer de dresser le profil des patients à risque. Les identifier pourrait permettre, à terme, de mettre en place des mesures de dépistage et de prévention, dans un souci de réduction des risques.

6.3.1 Profil du patient souffrant de dépression à risque d'évolution vers un trouble neurocognitif

Nous tenons à rappeler qu'il s'agit là d'une ébauche de réflexion, qui plus est à partir de données qui ne font pas toujours consensus ; il va donc de soi que ce profil est sujet à la critique.

Profil des patients atteints de dépression à risque d'évolution vers un trouble neurocognitif :

- caractéristiques propres à la dépression :
 - dépression récurrente, en raison de l'effet cumulatif de chaque épisode sur le risque de démence
 - sévérité et chimiorésistance de la dépression
 - altération des fonctions cognitives au cours de l'épisode dépressif, surtout lorsque les déficits cognitifs observés intéressent la mémoire et les fonctions exécutives.
 - tableau clinique évocateur d'une pseudo-démence dépressive
- caractéristiques propres au patient :
 - présenter d'autres facteurs de risque de démence qui viennent se surajouter :
 - ✓ sexe féminin
 - ✓ sujet âgé
 - ✓ bas niveau d'éducation
 - ✓ être porteur d'une ou deux allèles epsilon 4 du gène codant l'ApoE
 - ✓ antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaire
 - ✓ solitude, célibat, isolement social
 - ✓ chômage, retraite

- ✓ sujets ayant de faibles stratégies d'adaptation
- ✓ trouble de la personnalité du cluster C, propension à l'évitement du danger
- traitement au long cours par benzodiazépines
- déficit en folates
- difficultés du sujet à métaboliser les pertes, les deuils, souvent en lien avec des pertes précoces (enfance)
- mauvaise observance thérapeutique, du fait du risque de chronicisation de la dépression

6.3.2 Dépistage

Tout comme il est nécessaire de sensibiliser les praticiens au dépistage de la dépression du sujet âgé, il apparaît indispensable que ceux prenant en charge des patients souffrant de dépression soient en mesure de repérer les individus qui sont plus à risque d'évolution vers une démence. Cela leur permettrait alors de rester attentif à leur évolution sur le plan cognitif, de ne pas banaliser les plaintes mnésiques, de réaliser des tests cognitifs objectifs ou d'adresser ces patients en consultation spécialisée quand cela est nécessaire.

Un dépistage plus précoce des troubles pourrait permettre d'optimiser la prise en charge de ces patients, par le biais de thérapeutiques médicamenteuses, mais surtout d'interventions par des équipes spécialisées visant à accompagner et soutenir le patient et son entourage, à limiter voire retarder autant que faire se peut le retentissement de la maladie sur la qualité de vie des individus.

6.3.3 Prévention

Barnes et Yaffe ont étudié l'impact de la réduction des facteurs de risque de la démence d'Alzheimer, indépendamment les uns des autres, sur la prévalence de cette pathologie (339). Ils ont estimé que 10% des cas de démence d'Alzheimer dans le monde (15% aux Etats-Unis) étaient attribuables à la dépression et qu'une réduction de 25% de la prévalence de la dépression pourrait conduire à une diminution de plus de 826 000 cas de démence d'Alzheimer dans le monde (172 000 aux Etats-Unis). S'efforcer de contrôler ce facteur de risque de démence devient donc une priorité et renforce la nécessité d'atteindre les objectifs suivants (340) :

- dépistage et traitement précoce de la dépression
- réduction de la durée des épisodes
- obtention de la rémission la plus complète possible
- prévention des récives
- choix des thérapeutiques utilisées chez les sujets à haut risque cognitif : éviter les médicaments à profil anticholinergique et benzodiazépinique

De plus, certaines études suggèrent que, chez les sujets âgés, le maintien d'un traitement antidépresseur jusqu'à plusieurs années après la rémission aurait un rôle neuroprotecteur contre la démence d'Alzheimer et serait donc efficace pour la prévention cognitive. En effet, dans leur étude rétrospective d'1,4 million d'individus danois suivis sur une période de dix ans, Kessing *et al* ont observé que le risque de survenue de démence était moindre chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement antidépresseur au long terme comparativement à ceux ayant été traités pendant une courte période (341). De plus, les résultats de Cirrito *et al* suggèrent que la prise d'un traitement antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pourrait réduire la formation des plaques amyloïdes (342).

Dans un but de réduction des risques, contrôler les autres facteurs de risque de dépression et de démence, quand cela est possible, semble également être indispensable. Nous pouvons par exemple évoquer les facteurs de risque vasculaire. Alexopoulos, s'appuyant sur le concept de dépression vasculaire, émet l'hypothèse que la prise en charge des facteurs de risque vasculaire, notamment de l'hypertension artérielle et de l'hyperlipidémie pourrait prévenir la dépression et retarder l'apparition ou la progression des pathologies démentielles (300). Nous pouvons également supposer qu'une prise en charge diététique et nutritionnelle adaptée afin que les patients retrouvent une alimentation équilibrée et la reprise d'une activité physique seraient bénéfiques.

Pelton *et al* ont réalisé une étude pilote incluant 23 individus souffrant à la fois de dépression et d'un déclin cognitif (343). Ils ont étudié les effets sur la cognition à un an d'un traitement associant antidépresseur et inhibiteur de la cholinestérase. L'étude comprenait trois phases A, B et C. Pendant la phase A d'une durée de 8 semaines, tous les sujets ont bénéficié d'un traitement antidépresseur (préférentiellement de la sertraline). Les sujets chez qui persistaient des troubles cognitifs (21 individus) sont passés à la phase B. Pendant la phase B, de la semaine 8 à la semaine 20, ils ont reçu soit le traitement antidépresseur + un inhibiteur de la cholinestérase (donepezil) soit le traitement antidépresseur + un placebo (répartition des groupes par randomisation, double aveugle). La phase C (semaine 20 à semaine 52) consiste en une extension de la phase B pendant laquelle un traitement par donepezil a été proposé à tous les patients. Les auteurs ont mis en évidence une amélioration des fonctions mnésiques (mais non des fonctions cognitives autres) chez les individus ayant bénéficié du traitement associant antidépresseur + donepezil par comparaison avec ceux traités par antidépresseur + placebo. Il s'agit là d'une étude pilote manquant de puissance ; cependant, une étude de plus grande ampleur est actuellement en cours de réalisation afin de vérifier la reproductibilité de ces résultats sur un échantillon de sujets plus important. Etant donné que les sujets souffrant d'une comorbidité dépression-MCI sont particulièrement à risque de développer une démence, il s'agit de résultats prometteurs.

6.4 Vignettes cliniques

6.4.1 Madame D

Nous avons rencontré Madame D en 2015, au cours d'une hospitalisation en unité de psychiatrie au GHSR (Groupe Hospitalier Sud Réunion). Elle était alors âgée de 75 ans et avait été adressée aux urgences psychiatriques par son médecin traitant pour une symptomatologie dépressive.

Les éléments d'anamnèse ont essentiellement été recueillis auprès du mari et d'un des fils de Madame D, elle-même étant présente mais n'intervenant que rarement. Des précisions ont été apportées par son médecin traitant.

6.4.1.1 Biographie

Madame D est née au Tampon sur l'île de la Réunion en 1940. Elle est la dernière d'une fratrie de sept enfants. Sa mère est décédée brutalement, d'étiologie inconnue, durant sa première année de vie, et elle a été élevée par ses sœurs aînées, alors respectivement âgées de 17 et 15 ans. Son père était agriculteur et, rapidement, les enfants l'ont aidé dans les travaux agricoles. Elle semble avoir eu une enfance difficile, carencée, dans un contexte de situation économique précaire. Elle a été scolarisée de 6 à 9 ans, et sait lire et écrire.

Madame D s'est mariée à l'âge de 18 ans avec un homme de 20 ans, originaire de la Plaine des Cafres et également agriculteur. De cette union sont nés quatre enfants (trois fils nés en 1960, 1963 et 1970 et une fille née en 1965). Madame D et son époux se sont installés au Tampon, à proximité du terrain familial. Madame D cultivait un potager et vendait ses légumes au marché tandis que son mari s'occupait d'un élevage de bovins à la Plaine des Cafres.

Actuellement, Madame D et son époux sont retraités et vivent toujours dans leur case au Tampon. Leurs enfants vivent dans le sud de la Réunion et sont présents.

6.4.1.2 Antécédents

6.4.1.2.1 Antécédents personnels

Sur le plan médical, Madame D souffre d'hypertension artérielle et d'obésité. Elle n'a pas d'allergie. Sur le plan gynécologique, elle a fait deux fausses couches spontanées (en 1961 et 1962), elle est G6P4. Elle n'a pas d'antécédent chirurgical.

Sur le plan psychiatrique, on note plusieurs épisodes dépressifs au cours de sa vie qui seront développés dans l'histoire de la maladie. Elle a fait une tentative de suicide médicamenteuse et a été hospitalisée en psychiatrie une fois.

Elle ne consomme pas d'alcool et ne fume pas.

6.4.1.2.2 Antécédents familiaux

On note des antécédents familiaux cardio-vasculaires : infarctus du myocarde chez un apparenté au premier degré et un apparenté au deuxième degré, HTA chez deux apparentés au premier degré et trois apparentés au deuxième degré, surpoids ou obésité chez un apparenté au premier degré et trois apparentés au deuxième degré.

On note également des antécédents psychiatriques, notamment plusieurs épisodes dépressifs chez un apparenté au deuxième degré. Pas d'antécédent familial de tentative de suicide.

Enfin, sur le plan neurocognitif, l'époux de Madame D évoque une probable pathologie démentielle chez un apparenté au deuxième degré.

6.4.1.3 Histoire de la maladie

Le mari de Madame D rapporte deux épisodes non pris en charge sur le plan médical qui évoquent des épisodes dépressifs. Au cours de ces épisodes, il décrit chez sa femme une symptomatologie dépressive assez typique (tristesse de l'humeur, aboulie, anhédonie, asthénie, culpabilité, troubles du sommeil). Le premier épisode est survenu en 1961 suite à sa première fausse couche, il aurait duré quelques semaines. Le deuxième épisode est survenu peu de temps après, en 1962, au décours de sa deuxième fausse couche. Cet épisode était d'intensité plus sévère puisqu'elle avait perdu une dizaine de kilos et avait fait une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse. Elle était alors en incapacité de travailler et de s'occuper de son fils aîné et avait intégré le domicile de sa sœur aînée (figure maternelle) pendant plusieurs mois.

Au cours des années qui ont suivi, son mari l'a décrite comme étant une femme anxieuse, dévouée à ses enfants, surprotectrice et ayant peu confiance en elle. Il lui arrivait par périodes de paraître triste et inquiète mais sans que cela n'impacte leur vie au quotidien.

Il rapporte un autre épisode dépressif, cette fois médicalisé, en 1995, suite au départ de leur dernier fils du domicile familial. Cet épisode avait été pris en charge par son médecin traitant qui avait prescrit un traitement antidépresseur ; il ne se souvient pas du nom de la molécule. Il explique qu'elle avait gardé des symptômes invalidants durant de nombreux mois, notamment des troubles du sommeil et de l'anxiété pour lesquels son médecin traitant lui avait prescrit du LEXOMIL. Elle a continué à prendre ces médicaments pendant plusieurs années avant de parvenir à les arrêter. Elle faisait alors partie d'un groupe de prières auquel elle se rendait avec entrain et a par la suite durant plusieurs années enseigné le catéchisme.

En 2005, elle a de nouveau présenté des symptômes dépressifs, d'intensité rapidement progressive malgré la mise en place d'un traitement antidépresseur et a alors été hospitalisée en unité de psychiatrie pendant trois semaines. Il semble qu'aucun facteur déclenchant n'ait été retrouvé. Elle

avait bénéficié d'un traitement par SERTRALINE, partiellement efficace puisqu'il n'avait permis qu'une rémission partielle de l'épisode, avec la persistance de troubles du sommeil et d'une diminution des sensations de plaisir. A la sortie de l'hôpital, elle avait consulté à trois reprises un psychiatre au CMP du Tampon avant de refuser de poursuivre le suivi et le traitement "en raison de son inefficacité". Elle était retournée consulter son médecin traitant, qui devant son refus de prendre un traitement antidépresseur, avait instauré de l'IMOVANE à visée hypnotique.

Durant les années qui ont suivi, plusieurs membres de sa fratrie sont décédés, chaque décès venant la fragiliser davantage. Son mari explique que depuis 2005, elle n'a "plus jamais été la même", qu'elle s'est peu à peu laissée envahir par une lassitude et une tristesse, qu'elle a arrêté le catéchisme car cela la fatiguait et ne l'intéressait plus.

Dernièrement, son mari a remarqué qu'il lui arrivait de rester assise plusieurs heures durant à ne rien faire, semblant alors "absente" et qu'elle ne s'occupait plus de leur potager ni de la préparation des repas. Il a donc appelé leur médecin traitant qui, après une visite à domicile, l'a orientée aux urgences en demande d'une hospitalisation en psychiatrie.

La patiente a été évaluée aux urgences par l'équipe du CAUMP (Centre d'Accueil des Urgences Médico-Psychologiques) qui l'a adressée en hospitalisation pour prise en charge d'un épisode dépressif majeur.

6.4.1.4 Symptomatologie clinique à l'admission

6.4.1.4.1 Examen psychiatrique

A l'admission, la patiente présentait un ralentissement psychomoteur franc caractérisé par une hypomimie, un regard fixe, peu expressif et un discours lent et pauvre. Elle apparaissait épuisée physiquement (cernes, teint pâle). Elle rapportait une douleur morale intense, qu'elle associait aux décès des membres de sa fratrie. Le discours était essentiellement à tonalité mortifère, sans idée suicidaire apparente. Elle expliquait avec un certain fatalisme que ce serait bientôt "son tour" (référence à une mort qu'elle estimait prochaine, à l'instar de ses frères et sœurs), pensée qui était source d'angoisse. Elle exprimait avec douleur "n'être plus capable de rien", culpabilisait de "faire vivre ça à son mari, lui qui avait toujours été présent pour elle" et rapportait un sentiment d'inutilité. Elle ne s'opposait pas à l'hospitalisation, bien qu'elle la pense vaine, puisqu'elle exprimait des idées d'incurabilité. Elle ne rapportait pas d'idée délirante ni de phénomène hallucinatoire.

Son mari rapportait des troubles du sommeil anciens, majorés depuis quelques semaines et une perte d'appétit.

6.4.1.4.2 Traitement à l'admission

RAMIPRIL 2,5 mg : un comprimé le matin

IMOVANE 7,5 mg : un comprimé au coucher

6.4.1.4.3 Examens clinique et paraclinique

- taille 1,58m, poids 75 kg, IMC 30 kg/m²
- constantes : TA 140/90 mmHg, FC 90 bpm, apyrétique
- examen neurologique sans particularité, pas de signe de focalisation
- Bilan biologique : sans particularité hormis une altération de la fonction rénale connue avec une clairance calculée à 60 mL/min

6.4.1.5 Evaluation clinique, hypothèse diagnostique et évolution

6.4.1.5.1 Evaluation clinique

En plus des éléments apportés par l'entretien initial, le comportement de Madame D pendant les premiers jours d'hospitalisation a permis de corroborer les dires de son époux puisqu'elle restait le plus souvent assise, seule, n'interagissant ni avec les soignants ni avec les autres patients. Elle pouvait rester assise, désœuvrée pendant plusieurs heures et son comportement était peu modifié lorsqu'elle recevait la visite de ses proches. Nous avons également observé des troubles du sommeil à type d'éveils nocturnes malgré un traitement hypnotique par IMOVANE.

De plus, elle se plaignait de troubles mnésiques. Nous avons réalisé différents tests pour évaluer les fonctions cognitives et la symptomatologie dépressive :

- GDS (15 items) : 11/15
- MADRS : 41/60 (détail : tristesse apparente 6, tristesse décrite 6, tension intérieure 3, sommeil réduit 4, appétit réduit 4, difficultés de concentration 5, lassitude 4, incapacité à ressentir 4, pensées pessimistes 4, pensées suicidaires 1)
- MMS : 23/30 (détail : orientation 9/10, apprentissage 3/3, attention et calcul 1/5, rappel 1/3, langage 8/8, praxies constructives 1/1)
- Test des cinq mots de Dubois : 9/10 (détail : 5 points lors du rappel immédiat, 4 points lors du rappel différé dont 2 mots retrouvés spontanément, 2 mots retrouvés grâce à l'indication)
- BREF : 10/18 (élaboration conceptuelle 2/3, flexibilité mentale 1/3, programmation motrice 2/3, sensibilité à l'interférence 1/3, contrôle inhibiteur 1/3, autonomie environnementale 3/3). Un score inférieur à 16 (ou 15 si niveau scolaire faible est considéré comme anormal)

Nous avons également réalisé un TDM cérébral qui ne retrouvait pas d'anomalie particulière, notamment pas de séquelle évocatrice d'un accident vasculaire cérébral. Nous avons prescrit une IRM cérébrale afin de disposer d'une imagerie plus précise. Nous n'avons pu obtenir cet examen avant la sortie de la patiente, en raison de l'absence de caractère d'urgence.

6.4.1.5.2 Hypothèse diagnostique et prise en charge thérapeutique

Devant le tableau clinique, nous avons posé le diagnostic d'épisode dépressif majeur d'intensité sévère avec symptômes cognitifs (essentiellement une altération des capacités attentionnelles, des fonctions exécutives et de la mémoire). Afin d'éliminer une étiologie iatrogène et avec l'accord de son médecin traitant, nous avons arrêté le traitement par RAMIPRIL (inhibiteur de l'enzyme de conversion) au profit d'un traitement par VALSARTAN (Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II) à la posologie de 80 mg, un comprimé le matin.

Nous avons éliminé l'hypothèse d'une dépression vasculaire, puisque si l'on se réfère aux critères d'Alexopoulos, Madame D ne présentait qu'une seule caractéristique principale. De plus, malgré un important ralentissement psychomoteur et une altération des fonctions cognitives, elle exprimait une idéation dépressive (sentiment d'inutilité et de culpabilité) et avait des antécédents personnels et un antécédent familial de trouble de l'humeur, qui sont généralement absents dans les dépressions vasculaires.

Nous avons instauré un traitement antidépresseur par SEROPLEX à 5 mg par jour et l'avons progressivement augmenté jusqu'à 20 mg par jour. Afin de faire céder les troubles du sommeil, nous avons ajouté à son traitement par IMOVANE 7,5 mg, un traitement par THERALENE en gouttes à la posologie de 10 mg au coucher.

6.4.1.5.3 Evolution en hospitalisation

Entre trois et quatre semaines après l'instauration du traitement, nous avons noté une amélioration progressive de la symptomatologie dépressive, notamment une restauration du sommeil, une diminution du ralentissement psychomoteur, un regain d'énergie lui permettant de réaliser des activités (sans toutefois qu'on puisse convenir d'un retour à l'état antérieur). Elle reprenait plaisir à recevoir la visite de ses proches, notamment de ses petits-enfants, bien qu'elle reste fatigable. Le contenu du discours était moins sombre et elle pouvait critiquer les idées de culpabilité, d'inutilité et d'incurabilité. Elle se plaignait toujours de troubles mnésiques et de difficultés attentionnelles.

Afin d'objectiver cette amélioration clinique, nous lui avons de nouveau fait passer les différents tests :

- GDS *Geriatric Depression Scale* (15 items) : 6/15

- MADRS : 18/60 (détail : tristesse apparente 2, tristesse décrite 2, tension intérieure 1, sommeil réduit 3, appétit réduit 2, difficultés de concentration 4, lassitude 2, incapacité à ressentir 1, pensées pessimistes 1, pensées suicidaires 0)
- MMS : 25/30 (détail : orientation 10/10, apprentissage 3/3, attention et calcul 1/5, rappel 2/3, langage 8/8, praxies constructives 1/1)
- Test des cinq mots de Dubois : 9/10 (détail : 5 points lors du rappel immédiat, 4 points lors du rappel différé dont 3 mots retrouvés spontanément, 1 mot retrouvés grâce à l'indiciage)
- BREF : 12/18 (élaboration conceptuelle 3/3, flexibilité mentale 2/3, programmation motrice 2/3, sensibilité à l'interférence 1/3, contrôle inhibiteur 1/3, autonomie environnementale 3/3). Un score inférieur à 16 (ou 15 si niveau scolaire faible est considéré comme anormal)

Les tests réalisés étaient également en faveur d'une amélioration de la symptomatologie dépressive et des troubles cognitifs. Cependant, nous avons noté la persistance de symptômes dépressifs et cognitifs et avons conclu à une rémission partielle de l'épisode dépressif.

Compte tenu de l'évolution de la symptomatologie de Madame D et à sa demande, ainsi qu'à celle de sa famille, nous avons organisé une poursuite des soins en ambulatoire au CMP du Tampon, en précisant la nécessité de réévaluer les symptômes cognitifs à distance.

Le traitement de sortie comprenait SEROPLEX 20 mg un comprimé le matin et IMOVANE 7,5 mg un comprimé au coucher.

6.4.1.5.4 Evolution à distance

Plusieurs mois après le début du suivi ambulatoire, nous avons pris contact avec le psychiatre de Madame D afin de nous enquérir de son évolution. Il s'avère qu'au vu de la persistance de symptômes dépressifs résiduels, le SEROPLEX avait été arrêté au profit d'un traitement par EFFEXOR à 150mg par jour, plus efficace.

Concernant le statut cognitif, Madame D ne se plaignait plus de trouble cognitif et n'avait pas jugé utile de prendre rendez-vous en consultation mémoire. Par ailleurs, l'IRM cérébrale était sans particularité.

6.4.1.6 Analyse clinique

Ce cas clinique permet d'illustrer la possible altération des fonctions cognitives au cours d'un épisode dépressif, avec ici une rémission des symptômes cognitifs une fois la thymie restaurée.

De plus, il est à noter qu'il s'agit d'une patiente à haut risque de survenue d'un trouble neurocognitif dans les années à venir. En effet, elle a présenté plusieurs épisodes dépressifs tout au long de sa vie, dont certains ont duré longtemps avec la persistance de symptômes résiduels, et elle a présenté une

altération des fonctions cognitives au cours d'un épisode. Cette patiente présente également d'autres facteurs de risque de démence qui viennent se surajouter puisqu'il s'agit d'une femme âgée, ayant un bas niveau d'éducation, deux facteurs de risque cardio-vasculaire, des traits de personnalité dépendante, traitée au long cours par benzodiazépines et ayant des difficultés à métaboliser les pertes.

C'est pourquoi, il est primordial, chez elle, de réduire au maximum les facteurs de risque sur lesquels il est possible d'influer, notamment d'essayer de limiter la prise de benzodiazépines au long cours (ce que nous n'étions pas parvenu à initier en hospitalisation), d'obtenir la rémission la plus complète de l'épisode dépressif, de prévenir les récurrences, de contrôler son hypertension artérielle.

De plus, il s'agit d'une patiente pour laquelle le dépistage régulier, en consultation, de symptômes cognitifs pourrait permettre, le cas échéant, un diagnostic précoce de trouble neurocognitif et donc une prise en charge optimale.

6.4.2 *Madame N*

Nous avons rencontré Madame N en 2013 au cours d'une hospitalisation en unité de gérontopsychiatrie. Elle était alors âgée de 81 ans et nous avait été adressée pour symptomatologie dépressive et anxieuse.

Les éléments d'anamnèse ont été recueillis auprès de Madame N, de sa fille cadette et des éléments rapportés par son médecin et son psychiatre traitants.

6.4.2.1 Biographie

Madame N est née en 1932 en Aquitaine de parents ouvriers. Elle est la deuxième d'une fratrie de trois enfants (une sœur aînée et un frère cadet). Elle a été scolarisée quelques années, a appris à lire, écrire et compter puis a arrêté l'école pour apprendre le métier de couturière auprès de sa grand-mère maternelle.

Elle s'est mariée en 1954, à l'âge de 22 ans. De cette union sont nées deux filles en 1956 et 1958. Elle a continué à exercer son métier de couturière depuis son domicile et a ainsi pu élever ses enfants. Elle nous explique avoir eu une vie heureuse.

Son époux est décédé d'un infarctus du myocarde en 2006, alors qu'elle avait 74 ans. Depuis son décès, elle vit seule, dans l'appartement qu'ils occupaient depuis quelques années. En 2002, ils avaient déménagé de leur maison en lotissement qu'ils ne parvenaient plus à entretenir pour intégrer un appartement proche des commodités et du logement de leur fille cadette.

6.4.2.2 Antécédents

6.4.2.2.1 Antécédents personnels

Madame N a peu d'antécédents médicaux, elle rapporte essentiellement des douleurs rhumatismales et de l'arthrose pour lesquelles elle prend un traitement par LAMALINE.

Sur le plan des antécédents chirurgicaux, elle a été opérée en 2008 d'une diverticulite sigmoïdienne non compliquée. Au décours de l'intervention chirurgicale qui s'est pourtant bien déroulée, elle est restée confuse durant environ deux jours, et la reprise de transit ne s'est effectuée qu'au bout d'une semaine, raison pour laquelle elle est restée hospitalisée une dizaine de jours. Depuis elle souffre de constipation et régule son transit par une prise de FORLAX de façon quotidienne.

Elle est indemne d'antécédent psychiatrique. Sa fille nous décrit une femme plutôt inhibée, peu à l'aise en société mais sans que cela ait eu un retentissement majeur sur son mode de vie.

Elle consomme de l'alcool occasionnellement, ne fume pas.

6.4.2.2.2 Antécédents familiaux

On ne retrouve pas d'antécédent psychiatrique familial. En revanche, elle rapporte qu'en fin de vie sa mère "n'avait plus toute sa tête" et qu'elle avait du l'accueillir chez elle car elle ne parvenait plus à vivre seule.

6.4.2.3 Histoire de la maladie

Sa fille nous explique que les troubles ont commencé en 2008, suite à l'intervention chirurgicale pour diverticulite sigmoïdienne. Elle nous confie avoir été très inquiète dans les suites de l'opération car pendant environ deux jours, sa mère "était bizarre, elle m'appelait par le prénom de ma sœur, elle était agressive avec les infirmières et a même retiré la perfusion". Par la suite elle a présenté une constipation avec reprise du transit tardif environ une semaine après l'intervention, ce qui l'a beaucoup préoccupée, malgré la réassurance des équipes médicale et paramédicale.

Sa fille nous explique qu'au décours de l'hospitalisation, sa mère était tellement inquiète qu'elle l'a accueillie chez elle pendant deux semaines avant qu'elle puisse réintégrer son appartement.

Pendant les mois suivants, elle l'appelait quasiment tous les jours, se plaignait d'être constipée, d'avoir des douleurs lombaires, de se sentir seule. Elle évoquait alors souvent son époux décédé et il lui arrivait fréquemment de pleurer. Elle lui demandait de l'accompagner chez le médecin une à deux fois par semaine. Son médecin traitant après avoir mis en place différents traitements (LAMALINE après inefficacité d'un traitement antalgique de palier I, FORLAX 2 sachets tous les matins) a fini par prescrire du LEXOMIL à visée anxiolytique.

L'état clinique de Madame N s'est discrètement amélioré, elle n'appelait plus sa fille que tous les deux jours, semblait globalement moins inquiète. En revanche, elle a majoré sa consommation de LEXOMIL jusqu'à une prise systématique de 6mg par jour (1/4 matin et midi et 1/2 le soir).

En 2010, les troubles se sont de nouveau majorés, Madame N a recommencé à appeler sa fille de façon quotidienne, voire plusieurs fois par jour, à se rendre chez son médecin généraliste plusieurs fois par semaine. Elle présentait alors un fond anxieux permanent avec des craintes centrées sur son transit, et répétait sans cesse qu'elle avait peur de mourir d'une occlusion. Elle prenait alors plusieurs sachets de FORLAX par jour, ce qui avait pour conséquence d'induire des épisodes diarrhéiques. Elle présentait également des troubles des conduites instinctuelles avec des troubles du sommeil avec plusieurs réveils nocturnes, ainsi qu'une diminution des prises alimentaires (initialement il s'agissait d'une restriction alimentaire volontaire afin de limiter le risque de constipation, secondairement elle rapportait une diminution de l'appétit).

Madame N avait alors de plus en plus de difficultés à sortir de chez elle, elle mettait en avant qu'elle ne pouvait plus aller faire ses courses car elle craignait de ne pas pouvoir se rendre aux toilettes si elle en avait envie. Elle s'est renfermée sur elle-même, a arrêté de voir ses amies avec lesquelles elle avait l'habitude de boire le thé et de tricoter. Son inactivité lui était douloureuse, et elle exprimait un vécu de culpabilité vis à vis de sa fille, rapportant être "un poids" pour elle.

Au vu de l'aggravation du tableau clinique, son médecin traitant a demandé un avis psychiatrique. Madame N a alors débuté un suivi psychiatrique à raison d'une consultation mensuelle. Le psychiatre a diagnostiqué un épisode dépressif majeur et a mis en place un traitement antidépresseur par NORSET augmenté progressivement à 45mg/j. La symptomatologie anxieuse s'est alors progressivement améliorée (diminution des inquiétudes centrées sur la sphère digestive) bien que persistent des angoisses vespérales pour lesquelles Madame N a pris l'habitude de téléphoner à sa fille en quête de réassurance. La symptomatologie dépressive s'est également amendée (amélioration du sommeil et de l'appétit, diminution des pleurs, du vécu de culpabilité et de la tristesse) sans toutefois qu'on puisse conclure à une rémission complète. Le LEXOMIL a pu être progressivement arrêté ; cependant, au vu de la résurgence de troubles du sommeil, un traitement hypnotique par IMOVANE a été prescrit. Par la suite, le médecin traitant de Madame N a repris le suivi.

Environ deux ans après la mise en place du traitement antidépresseur, la fille de Madame N a pris rendez-vous avec le médecin traitant de sa mère, elle s'inquiétait des effets secondaires du NORSET sur la mémoire. Elle rapportait notamment la majoration depuis quelques mois de troubles mnésiques, expliquant par exemple que sa mère l'appelait désormais régulièrement deux fois le soir

au lieu d'une, ne se souvenant pas du premier appel. Elle avait également observé que sa mère ne se rendait presque plus chez ses amies, ne voulait plus tricoter, elle qui avait toujours confectionné des habits pour ses petits enfants. Quand elle l'interrogeait sur le sujet, elle avait tendance à s'énerver.

Le médecin traitant de Madame N l'a adressée en consultation mémoire mais celle-ci n'a pas voulu s'y rendre. Elle a arrêté son suivi médical et son traitement antidépresseur. La situation s'est dégradée jusqu'à ce que Madame N refuse de sortir de chez elle et recommence à appeler sa fille plusieurs fois par jour, parfois en pleurs, comme paniquée. Sa fille avait alors fait intervenir son médecin traitant qui l'a adressée en hospitalisation pour symptomatologie dépressive et anxieuse chez une patiente ayant un antécédent d'épisode dépressif.

6.4.2.4 Symptomatologie clinique à l'admission

L'entretien d'admission s'est fait en deux temps, tout d'abord avec la patiente seule, puis sa fille nous a rejoints.

Madame N s'est d'emblée montrée méfiante et peu coopérante sans toutefois demander à partir. Son discours était spontanément orienté sur la sphère digestive, elle craignait de ne pas aller à la selle et insistait pour que nous lui prescrivions son traitement laxatif. Elle rapportait également des troubles du sommeil anciens. Hormis des éléments de biographie, le reste de l'entretien s'est montré peu informatif, la teneur des propos de Madame N étant relativement pauvre. Elle ne présentait pas de ralentissement psychomoteur, l'humeur ne semblait pas morose. Nous n'avons pas observé de propos de dévalorisation ou de culpabilité et elle n'avait pas d'idéation suicidaire.

Dans un second temps nous avons reçu sa fille qui était très inquiète de la détérioration de l'état de santé de sa mère, notamment du fait qu'elle ne sorte plus de chez elle, qu'elle ne voit plus ses amies, ne tricote plus. Elle nous a confié être épuisée, ne plus réussir à s'occuper de la maison de sa mère en plus de la sienne, des repas, et surtout ne plus supporter les appels téléphoniques incessants de sa mère.

Lorsque nous avons confronté Madame N aux propos de sa fille, elle a banalisé les troubles présentés, les justifiant et apparaissait indifférente, comme peu concernée. Elle avait tendance à s'emporter rapidement et pouvait se montrer agressive verbalement envers sa fille (sans faire preuve d'agressivité physique).

6.4.2.5 Traitement à l'admission

LAMALINE 300mg/10mg/30mg : une gélule matin, midi et soir

FORLAX 2 sachets le matin

6.4.2.6 Evaluation clinique et hypothèse diagnostique

L'hospitalisation a permis un temps d'observation clinique et d'évaluation diagnostique. Rapidement, il est apparu que les troubles présentés par Madame N s'apparentaient davantage à l'expression d'une pathologie démentielle que thymique.

6.4.2.6.1 Diagnostic différentiel trouble dépressif - trouble neurocognitif

Premier entretien :

- prise en charge sollicitée par sa fille, Madame N avait tendance à s'en défendre et à nier les troubles

Antécédents :

- antécédent personnel d'épisode confusionnel post anesthésie générale et/ou secondaire à l'hospitalisation en milieu inconnu
- antécédent personnel de trouble dépressif tardif
- antécédent familial de trouble mnésique chez un apparenté au premier degré (sa mère)

Modalité de début des troubles :

- début des troubles d'apparition progressive, insidieuse avec mise en place d'aménagements de la part de sa fille (ménage, courses, appels téléphoniques pluriquotidiens)

Evaluation thymique :

Madame N présentait davantage une apathie qu'une tristesse de l'humeur. Sa baisse d'activité était liée à une perte d'initiative plutôt qu'à une perte d'énergie ou une anhédonie. En effet, il lui arrivait de rester seule assise inoccupée. En revanche, elle répondait aux sollicitations des soignants lorsque ceux-ci lui proposaient une activité (marche dans le parc) et semblait y prendre du plaisir. L'humeur pouvait être fluctuante en cours de journée avec des moments où elle s'effondrait en pleurs et d'autres où elle semblait plutôt émoussée.

Nous avons également observé des angoisses vespérales où elle demandait aux soignants d'appeler sa fille, ses angoisses étaient sensibles à la réassurance de l'équipe soignante.

Madame N était indemne d'idées de culpabilité et n'avait pas d'idéation suicidaire. Elle n'avait pas d'hallucination et ne tenait pas de propos délirant.

Elle était parfois irritable, mais n'a jamais été agressive verbalement ou physiquement au cours de l'hospitalisation.

Elle ne se montrait que peu concernée par sa situation, ses seules préoccupations étaient centrées sur son transit (en réalité essentiellement sur la prise de son FORLAX, sans se plaindre de douleurs

abdominales ou de constipation pendant la durée de l'hospitalisation) et sur son désir de rentrer chez elle.

Evaluation cognitive

Lors des premiers jours d'hospitalisation, il lui est arrivé à plusieurs reprises d'être surprise en train de chercher sa chambre, entrant dans celle des autres avant d'en ressortir. Il est également arrivé à plusieurs reprises qu'elle oublie avoir déjà appelé sa fille (toujours dans un contexte où elle était anxieuse), elle s'en défendait alors arguant que les soignants se trompaient. Elle présentait des troubles de la mémoire antérograde mais non de la mémoire rétrograde puisqu'elle avait su me rapporter les éléments de sa biographie.

En entretien, nous avons remarqué qu'elle avait tendance à paraphraser certains mots. De plus, il avait fallu reporter la consultation où nous avions prévu la passation du test des cinq mots de Dubois car elle s'était absentée au cours du test, arguant qu'elle devait se rendre aux toilettes, puis n'avait pas voulu revenir. D'ailleurs nous n'avons pu réaliser l'ensemble des tests du fait de son opposition.

Examens complémentaires

- échelle MADRS : 12/60 (détail : tristesse apparente 2, tristesse décrite 0, tension intérieure 2, sommeil réduit 2, appétit réduit 2, difficultés de concentration 2, lassitude 2, incapacité à ressentir 0, pensées pessimistes 0, pensées suicidaires 0)
- MMS : 21/30 (détail : orientation 7/10, apprentissage 3/3, attention et calcul 1/5, rappel 1/3, langage 8/8, praxies constructives 1/1)
- Test des cinq mots de Dubois : 6/10 (détail : 4 points lors du rappel immédiat, 2 points lors du rappel différé dont 1 mot retrouvé spontanément, 1 mot retrouvé grâce à l'indication, 3 mots non retrouvés malgré l'indication avec intrusion d'un mot)
- Le bilan biologique ne retrouvait pas d'anomalie particulière hormis une anémie peu profonde connue et une altération de la fonction rénale avec une clairance calculée à 50 mL/min également connue
- Le TDM cérébral sans injection de produit de contraste retrouvait une leucoaraiose, pas de lacune, pas d'élément en faveur d'un AVC ancien et concluait à un examen dans les limites de la normale pour l'âge de la patiente.

6.4.2.6.2 Hypothèse diagnostique et proposition de prise en charge

Nous avons retrouvé peu d'argument en faveur d'un épisode dépressif, et les troubles qui avaient précipité son hospitalisation s'étaient amendés rapidement grâce à la prise en charge institutionnelle sans instauration d'un traitement médicamenteux.

En revanche nombreux étaient les symptômes évocateurs d'une pathologie démentielle. Les symptômes cliniques et le résultat des tests mnésiques que nous avons pu effectuer, ainsi que l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire nous avaient fait poser l'hypothèse d'une démence d'Alzheimer, ou selon le DSM-5 d'un trouble neurocognitif majeur dû à la maladie d'Alzheimer.

Il aurait été intéressant de réaliser d'autres tests des fonctions cognitives (test de fluence verbale, BREF, test de l'horloge) mais la patiente s'est montrée peu coopérante.

Nous avons exposé à Madame N et à sa fille notre hypothèse de "troubles cognitifs" sans mentionner une quelconque étiologie et avons axé la prise en charge sur l'acceptation par la patiente de ses troubles et de la nécessité de mettre en place des aides à domicile pour son confort et celui de sa fille.

Après beaucoup de résistance et surtout parce que sa fille lui a imposé des conditions à un retour au domicile, la patiente a accepté une évaluation de ses besoins au domicile par une équipe de la MAIA (Maison pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer) et un portage des repas. Elle a également accepté de réaliser une IRM cérébrale et de se rendre à une consultation mémoire.

Nous avons conseillé à Madame N et à sa fille de commencer à se renseigner sur les modalités d'hébergement possibles, mais elles y avaient peu adhéré.

Un compte-rendu d'hospitalisation avait été envoyé à son médecin traitant et au médecin de la consultation mémoire.

6.4.2.7 Analyse clinique

Nous retenons de ce cas clinique :

- certains éléments du diagnostic différentiel entre dépression et démence :
 - lors de notre rencontre en 2013 la patiente présentait des symptômes évocateurs d'un trouble neurocognitif
 - en revanche, les symptômes présentés pendant les mois suivants l'intervention chirurgicale (en 2008-2009) font suspecter une dépression masquée du sujet âgé, diagnostiquée tardivement en 2010 et initialement traitée de façon symptomatique par benzodiazépines.
- l'hypothèse que cet épisode dépressif de survenue tardive chez une dame âgée sans antécédent de trouble psychiatrique soit un symptôme prodromique du trouble neurocognitif survenu entre quatre et cinq ans après, ce d'autant que la patiente avait eu un épisode confusionnel lors de son hospitalisation en 2008

- l'hypothèse de l'éventuelle contribution du traitement par benzodiazépines à l'accélération du déclin cognitif. Traitement que nous n'avions pas reconduit en hospitalisation, la patiente étant sensible à la réassurance des soignants
- l'importance du lien entre les différents acteurs de la prise en charge de ces patients, du soutien des aidants et de l'évaluation par des équipes spécialisées des besoins au domicile pour favoriser le maintien à domicile

7 Conclusion

Le début de notre travail a permis de mettre en lumière certaines notions essentielles à la compréhension de l'étude de la relation entre dépression unipolaire et trouble neurocognitif (épidémiologie, tableaux cliniques, étiopathogénie et pronostic du trouble dépressif unipolaire, définition des termes de démence, *Mild cognitive Impairment*, troubles neurocognitifs mineur et majeur, etc.).

Après avoir rapporté les similitudes cliniques et épidémiologiques entre dépression et démence, notre revue de la littérature, bien que souffrant de nombreuses contradictions, a mis en évidence des arguments solides, mais non consensuels, qui laissent supposer l'existence d'une association entre ces deux entités ; le risque de survenue d'une démence apparaît deux fois plus important chez les sujets ayant un antécédent de dépression, comparativement à ceux sans antécédent de dépression. De plus, il serait corrélé à la récurrence des épisodes dépressifs, voire à leur sévérité. La plupart des auteurs ont observé des résultats similaires pour ce qui est de l'association entre dépression et *Mild Cognitive Impairment*. La dépression constituerait même un facteur de risque de conversion du *Mild Cognitive Impairment* en démence.

Notre étude du lien entre dépression et démence a permis d'abandonner l'approche dichotomique qui a, par le passé, été la règle ; nombre d'auteurs opposant deux hypothèses principales : dépression facteur de risque de démence et dépression prodrome de démence. Notre revue de la littérature tend à mettre en évidence qu'il n'y a pas un mais bien des liens possibles entre dépression et démence, certains pouvant se combiner au sein d'un même tableau clinique. Les mécanismes du lien entre dépression et démence diffèreraient selon la temporalité entre la survenue de ces pathologies, la dépression à début précoce pourrait consister en un facteur de risque indépendant de démence d'Alzheimer, voire de démence vasculaire, bien que la littérature soit moins riche à ce propos. La dépression à début tardif, quant à elle, pourrait consister en un symptôme prodromique de la démence d'Alzheimer, voire de démence vasculaire, bien qu'à nouveau il existe moins de données à ce sujet et que les résultats apparaissent davantage controversés. Certains auteurs ont soutenu d'autres hypothèses, extrêmement intéressantes : l'une d'elle est fondée sur l'existence d'un continuum entre dépression et démence et soutient que la dépression, en compromettant la réserve cognitive, pourrait abaisser le seuil d'apparition des pathologies démentielles, une autre questionne l'implication des consommations de benzodiazépines. Nous avons rapporté deux autres modalités de lien, apparaissant davantage encore controversées, l'une émet l'hypothèse que dépression et démence pourraient n'être liées que par le partage de facteurs de risque communs, dans l'autre, la dépression surviendrait en réaction au déclin cognitif.

Nous avons ensuite développé, à partir de mécanismes physiopathologiques, les hypothèses étiopathogéniques formulées pour tenter de comprendre la relation entre dépression et trouble neurocognitif. Elles sont nombreuses et complexes et il semble évident que nous manquons à ce jour de connaissances nous permettant de les appréhender correctement. Cependant, le fait qu'il n'existe pas un modèle unique, mais bien une intrication de plusieurs mécanismes s'entraînant l'un l'autre fait consensus. C'est pourquoi nous avons choisi de présenter plusieurs modèles proposés dans la littérature qui intègrent les connaissances actuelles. Ils permettent d'établir une approche globale des différents mécanismes en jeu qu'ils soient vasculaires, génétiques, inflammatoires, etc.

Puis, à partir des données de notre revue de la littérature, nous avons élaboré deux modèles intégrant les hypothèses étiopathogéniques du lien entre dépression à début précoce et démence, et dépression à début tardif et démence. Nous avons alors discuté les implications de notre travail et avons combiné les données de la littérature pour tenter de dresser le profil des patients présentant un épisode dépressif à risque d'évolution vers un trouble neurocognitif. Les identifier pourrait permettre, à terme, de mettre en place des mesures de dépistage et de prévention, dans un souci de réduction des risques. Il apparaît donc primordial que les travaux de recherche sur l'étude du lien entre dépression unipolaire et trouble neurocognitif soient poursuivis.

Au-delà des enjeux politiques et de santé publique, les questionnements liés au vieillissement sont avant tout humains, philosophiques, et le vieillissement demeure, à travers les siècles, un sujet d'actualité. Nombre de penseurs s'y sont intéressés et chaque Homme quel qu'il soit, au détour d'une rencontre avec l'Autre, avec Soi, y a été, y est ou y sera confronté. Le vieillissement et les pathologies qui y sont liées interrogent et inquiètent, car il est question de déclin et de mort. La citation de Jonathan Swift, "Tout le monde désire vivre longtemps, mais personne ne voudrait être vieux", illustre le paradoxe de la longévité humaine dans notre société.

Les dérives des avancées scientifiques nourrissent le refus de vieillir et l'espoir du mythe de la jeunesse éternelle, et pourtant le vieillissement et la mort sont inéluctables. Il est encore fréquent de rencontrer, aux urgences et ailleurs, des patients souffrant de troubles cognitifs, parfois à des stades avancés, accompagnés par leurs familles dans des contextes d'agitation, de confusion et autres et d'être frappé par la force du déni de la maladie. C'est pourquoi, il revient aux différents intervenants de tendre vers une meilleure coordination des soins afin de proposer aux patients et à leurs familles une prise en charge adaptée à leurs besoins. Elle doit pouvoir mettre à disposition, outre la prise en charge médicale à proprement parler, un accompagnement psychologique et social permettant aux patients et à leurs familles de travailler l'acceptation de la maladie et de mieux l'appréhender, mais aussi, tant que cela est possible, et afin de respecter leur dignité, d'aborder l'évolution de leurs besoins afin de leur permettre de prendre part aux décisions les concernant.

8 Bibliographie

1. Sander M, Oxlund B, Jespersen A, Krasnik A, Mortensen EL, Westendorp RGJ, et al. The challenges of human population ageing. *Age Ageing*. mars 2015;44(2):185-7.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 17 déc 2005;366(9503):2112-7.
3. American psychiatric association, Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull-Erpelding M-C. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
4. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet Lond Engl*. 8 sept 2007;370(9590):859-77.
5. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 24 mai 1997;349(9064):1498-504.
6. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, DE Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oct 2007;6(3):168-76.
7. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. déc 1988;45(12):1069-77.
8. L. N. Robins. *Psychiatric disorders in America : The Epidemiologic Catchment Area study*. New York : Free Press; 1991.
9. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1994;51(1):8-19.
10. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 24 juill 1996;276(4):293-9.
11. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 18 juin 2003;289(23):3095-105.
12. Patten SB, Wang JL, Williams JVA, Currie S, Beck CA, Maxwell CJ, et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. févr 2006;51(2):84-90.
13. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-7.
14. Tomlinson M, Grimsrud AT, Stein DJ, Williams DR, Myer L. The epidemiology of major depression in South Africa: results from the South African stress and health study. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. mai 2009;99(5 Pt 2):367-73.

15. Lee S, Tsang A, Huang Y-Q, He Y-L, Liu ZR, Zhang M-Y, et al. The epidemiology of depression in metropolitan China. *Psychol Med.* mai 2009;39(5):735-47.
16. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med.* mars 2013;43(3):471-81.
17. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* oct 2005;62(10):1097-106.
18. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2005;15(4):411-23.
19. Helmer C, Montagnier D, Pérès K. [Descriptive epidemiology and risk factors of depression in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* sept 2004;2 Suppl 1:S7-12.
20. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2003;58(3):249-65.
21. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy A-M, et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2004;184:147-52.
22. Copeland JRM, Beekman ATF, Braam AW, Dewey ME, Delespaul P, Fuhrer R, et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* févr 2004;3(1):45-9.
23. Steffens DC, Fisher GG, Langa KM, Potter GG, Plassman BL. Prevalence of depression among older Americans: the Aging, Demographics and Memory Study. *Int Psychogeriatr IPA.* oct 2009;21(5):879-88.
24. McDougall FA, Matthews FE, Kvaal K, Dewey ME, Brayne C. Prevalence and symptomatology of depression in older people living in institutions in England and Wales. *Age Ageing.* sept 2007;36(5):562-8.
25. Achterberg W, Pot AM, Kerkstra A, Ribbe M. Depressive symptoms in newly admitted nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry.* déc 2006;21(12):1156-62.
26. Jones RN, Marcantonio ER, Rabinowitz T. Prevalence and correlates of recognized depression in U.S. nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* oct 2003;51(10):1404-9.
27. Sonnenberg CM, Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg W. Sex differences in late-life depression. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2000;101(4):286-92.
28. Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, Strawbridge WJ. Does growing old increase the risk for depression? *Am J Psychiatry.* oct 1997;154(10):1384-90.
29. Blazer DG. Psychiatry and the oldest old. *Am J Psychiatry.* déc 2000;157(12):1915-24.

30. Pouget R, Yersin B, Wietlisbach V, Bumand B, Büla CJ. Depressed mood in a cohort of elderly medical inpatients: prevalence, clinical correlates and recognition rate. *Aging Milan Italy*. août 2000;12(4):301-7.
31. Bagley H, Cordingley L, Burns A, Mozley CG, Sutcliffe C, Challis D, et al. Recognition of depression by staff in nursing and residential homes. *J Clin Nurs*. mai 2000;9(3):445-50.
32. Teresi J, Abrams R, Holmes D, Ramirez M, Eimicke J. Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. déc 2001;36(12):613-20.
33. Watson LC, Garrett JM, Sloane PD, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S. Depression in assisted living: results from a four-state study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. oct 2003;11(5):534-42.
34. Brown MN, Lapane KL, Luisi AF. The management of depression in older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. janv 2002;50(1):69-76.
35. Even C, Allilaire JF. Clinique des troubles dépressifs. In: *Manuel de psychiatrie, 2e édition*, sous la direction de Julien-Daniel Guelfi et Frédéric Rouillon. Elsevier Masson; 2012. p. 291.
36. Iannuzzo RW, Jaeger J, Goldberg JF, Kafantaris V, Sublette ME. Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res*. 29 nov 2006;145(1):21-37.
37. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 1979;134:382-9.
38. Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):709-11.
39. Kosel M, Perroud N, Bondolfi G. [Treating depression: decision analysis for the general practitioner]. *Rev Médicale Suisse*. 5 déc 2012;8(365):2346-63.
40. Bourgeois M. [Jules Cotard and his syndrome a 100 years later]. *Ann Méd-Psychol*. déc 1980;138(10):1165-80.
41. Thomas P, Hazif-Thomas C. [Depression in elderly]. *Rev Prat*. 29 févr 2008;58(4):389-93.
42. INSERM. Mortalité par suicide en France : suicide, autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005.
43. De Leo D, Padoani W, Scocco P, Lie D, Bille-Brahe U, Arensman E, et al. Attempted and completed suicide in older subjects: results from the WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour. *Int J Geriatr Psychiatry*. mars 2001;16(3):300-10.
44. Clément J-P, Nubukpo P, Bonin-Guillaume S. Pathologie dépressive. In: *Psychiatrie de la personne âgée*. Flammarion. 2010. p. 141-55.
45. Gurland BJ. The comparative frequency of depression in various adult age groups. *J Gerontol*. mai 1976;31(3):283-92.
46. Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Aisen PS, Brod-Miller C. Hypochondriasis in the elderly depressed. *J Am Geriatr Soc*. juin 1989;37(6):507-10.

47. Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, et al. Increased rate of psychosis and psychomotor change in depression with age. *Psychol Med.* sept 1997;27(5):1205-13.
48. Léger JM, Clément JP. Dépression, vieillissement et démence. In: *Confrontations psychiatriques*, numéro spécial « Autour de la dépression ». 1989. p. 103-9.
49. Féline A, éditeur. *La dépression: études*. Paris: Masson; 1991. 297 p.
50. Gershon ES, Cromer M, Klerman GL. Hostility and depression. *Psychiatry.* août 1968;31(3):224-35.
51. Blanchard MR, Waterreus A, Mann AH. The nature of depression among older people in inner London, and the contact with primary care. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mars 1994;164(3):396-402.
52. Hazif-Thomas C. Anticipation et motivation dans l'âge avancé. *Ann Med Psychol (Paris).* 1997;155(8):517-22.
53. Weimann Péru N, Pellerin J. [« Syndrome de glissement »: clinical description, psychopathological models, and care management]. *L'Encéphale.* juin 2010;36 Suppl 2:D1-6.
54. Post F. *The significance of affective symptoms in old age*. Oxford University Press. 1962. 118 p.
55. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 1977;40(10):1018-20.
56. Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JCM, Stijnen T, Breteler MMB. Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry.* avr 2004;61(4):369-76.
57. Krishnan KR, McDonald WM. Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses.* févr 1995;44(2):111-5.
58. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry.* avr 1997;154(4):562-5.
59. Thuile J, Even C, Guelfi J-D. [Validity of vascular depression as a specific diagnostic: a review]. *L'Encéphale.* févr 2007;33(1):39-48.
60. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. « Vascular depression » hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* oct 1997;54(10):915-22.
61. Krishnan KRR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry.* 15 févr 2004;55(4):390-7.
62. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2001;58(3):221-7.

63. Ramasubbu R, Patten SB. Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2003;48(4):250-7.
64. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord.* avr 2004;79(1-3):81-95.
65. Lebert F. [Vascular depression, limits of the concept]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* sept 2004;2(3):173-9.
66. Simpson SW, Jackson A, Baldwin RC, Burns A. 1997 IPA/Bayer Research Awards in Psychogeriatrics. Subcortical hyperintensities in late-life depression: acute response to treatment and neuropsychological impairment. *Int Psychogeriatr IPA.* sept 1997;9(3):257-75.
67. Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, Yamawaki S, Touhouda Y. The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord.* janv 1998;47(1-3):25-30.
68. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, McQuoid DR, Payne ME, Provenzale JM, et al. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry.* nov 2003;60(11):1090-6.
69. Hickie I, Scott E, Wilhelm K, Brodaty H. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression--a longitudinal evaluation. *Biol Psychiatry.* 1 sept 1997;42(5):367-74.
70. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the « depression-executive dysfunction syndrome » of late life. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* févr 2002;10(1):98-106.
71. Gallagher D, Mhaolain AN, Greene E, Walsh C, Denihan A, Bruce I, et al. Late life depression: a comparison of risk factors and symptoms according to age of onset in community dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* oct 2010;25(10):981-7.
72. Korten NCM, Comijs HC, Lamers F, Penninx BWJH. Early and late onset depression in young and middle aged adults: differential symptomatology, characteristics and risk factors? *J Affect Disord.* mai 2012;138(3):259-67.
73. Krishnan KR, Hays JC, Tupler LA, George LK, Blazer DG. Clinical and phenomenological comparisons of late-onset and early-onset depression. *Am J Psychiatry.* mai 1995;152(5):785-8.
74. Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry.* nov 2002;17(11):997-1005.
75. Voshaar RCO, Kapur N, Bickley H, Williams A, Purandare N. Suicide in later life: a comparison between cases with early-onset and late-onset depression. *J Affect Disord.* juill 2011;132(1-2):185-91.
76. Grace J, O'Brien JT. Association of life events and psychosocial factors with early but not late onset depression in the elderly: implications for possible differences in aetiology. *Int J Geriatr Psychiatry.* juin 2003;18(6):473-8.

77. Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw F-E, Schnack HG, Lampe IK, Kok RM, et al. Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: comparison of early and late onset depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2007;78(6):638-40.
78. Alexopoulos GS, Bruce ML, Silbersweig D, Kalayam B, Stern E. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 1999;1(2):68-80.
79. Feng C, Fang M, Xu Y, Hua T, Liu X-Y. Microbleeds in late-life depression: comparison of early- and late-onset depression. *BioMed Res Int*. 2014;2014:682092.
80. Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 juin 1998;95(13):7654-8.
81. Almeida OP, Burton EJ, Ferrier N, McKeith IG, O'Brien JT. Depression with late onset is associated with right frontal lobe atrophy. *Psychol Med*. mai 2003;33(4):675-81.
82. Santos Brosch CM. [Etiologic link between vascular lesions and late-onset depression: myth or reality?]. *Rev Médicale Suisse*. 14 avr 2010;6(244):750-3.
83. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. août 1998;55(8):694-700.
84. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. juin 2003;160(6):1147-56.
85. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie Société*. 2002;103(4):93.
86. Dhondt TDF, Beekman ATF, Deeg DJH, Van Tilburg W. Iatrogenic depression in the elderly. Results from a community-based study in the Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. août 2002;37(8):393-8.
87. Areán PA, Reynolds CF. The impact of psychosocial factors on late-life depression. *Biol Psychiatry*. 15 août 2005;58(4):277-82.
88. Averill PM, Beck JG. Posttraumatic stress disorder in older adults: a conceptual review. *J Anxiety Disord*. avr 2000;14(2):133-56.
89. Nubukpo P, Hartmann J, Clément J-P. [Role of personality in depression of the elderly: difference between early and late life depression]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. mars 2005;3(1):63-9.
90. Lebovici S. [Psychodynamic aspects of depression (author's transl)]. *L'Encéphale*. 1979;5(5 Suppl):555-9.
91. Freud S. Deuil et mélancolie. In: *Métapsychologie*. Paris, Gallimard. 1968. p. 144-71.
92. Abraham K. *Oeuvres complètes*. Paris, Payot. 1965. 360 p.
93. Klein M. *Essais de psychanalyse*. Paris, Payot. 1974. 452 p.

94. Briole G, Gueguen P-G, Vallet D. Les théories psychanalytiques. In: Les maladies dépressives. Médecine-Sciences, Flammarion. Paris; 2003. p. 458-69.
95. Spitz RA. De la naissance à la parole. Paris, PUF. 1968. 306 p.
96. Bowlby J. Attachement and loss. New York, Basic Books. 1980.
97. Blatt SJ. Contributions of psychoanalysis to the understanding and treatment of depression. J Am Psychoanal Assoc. 1998;46(3):722-52.
98. Tennant C. Parental loss in childhood. Its effect in adult life. Arch Gen Psychiatry. nov 1988;45(11):1045-50.
99. Slavich GM, Monroe SM, Gotlib IH. Early parental loss and depression history: associations with recent life stress in major depressive disorder. J Psychiatr Res. sept 2011;45(9):1146-52.
100. Molnar BE, Buka SL, Kessler RC. Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. Am J Public Health. mai 2001;91(5):753-60.
101. Hardy P, Gorwood P, Dupont C. Evènements de la vie. In: Les maladies dépressives. Médecine-Sciences Flammarion. Paris; 2003. p. 434-43.
102. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. Annu Rev Psychol. 1997;48:191-214.
103. Beck A. Cognitive therapy of depression : New perspectives. In: Treatment of depression : Old controversies and new approaches. Raven Press. New York; 1983. p. 265-90.
104. Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the « kindling » hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. Psychol Rev. avr 2005;112(2):417-45.
105. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. Am J Psychiatry. août 1992;149(8):999-1010.
106. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry. oct 2000;157(10):1552-62.
107. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. Arch Gen Psychiatry. avr 1999;56(4):322-7.
108. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med. 3 janv 2008;358(1):55-68.
109. Shyn SI, Hamilton SP. The genetics of major depression: moving beyond the monoamine hypothesis. Psychiatr Clin North Am. mars 2010;33(1):125-40.
110. Blazer DG, Burchett BB, Fillenbaum GG. APOE epsilon4 and low cholesterol as risks for depression in a biracial elderly community sample. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. oct 2002;10(5):515-20.
111. Hickie I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, et al. Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. Psychol Med. nov 2001;31(8):1403-12.

112. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 18 juill 2003;301(5631):386-9.
113. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2005;62(5):529-35.
114. Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A, et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2006;188:210-5.
115. Kaufman J, Yang B-Z, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 déc 2004;101(49):17316-21.
116. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. nov 1965;122(5):509-22.
117. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci*. mai 2001;2(5):343-51.
118. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. oct 2005;30(9):846-56.
119. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 11 févr 2004;24(6):1478-85.
120. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):90-103.
121. Lee R, Geraciotti TD, Kasckow JW, Coccaro EF. Childhood trauma and personality disorder: positive correlation with adult CSF corticotropin-releasing factor concentrations. *Am J Psychiatry*. mai 2005;162(5):995-7.
122. aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 3 févr 2009;180(3):305-13.
123. Makino S, Hashimoto K, Gold PW. Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav*. août 2002;73(1):147-58.
124. Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G, Jeammet P. Modèles psycho-neuro-immunologiques de la dépression : une revue critique. *Ann Med Psychol*. 2002;160(2):179-85.
125. Krishnan KR, Doraiswamy PM, Lurie SN, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, et al. Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 1991;72(2):256-9.

126. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1997;54(7):597-606.
127. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2006;59(12):1116-27.
128. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. sept 2007;10(9):1089-93.
129. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. août 1991;35(4):298-306.
130. Madeeh Hashmi A, Awais Aftab M, Mazhar N, Umair M, Butt Z. The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pak J Med Sci*. mai 2013;29(3):877-84.
131. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull*. mai 1993;113(3):472-86.
132. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2010;67(5):446-57.
133. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7.
134. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. janv 1995;19(1):11-38.
135. De Carvalho, Olié. Etats dépressifs chez l'adulte. In: *Les maladies dépressives*. Paris: Flammarion Médecines-Sciences; 2003.
136. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Lee BH, Bienvenu OJ, et al. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2008;65(5):513-20.
137. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. févr 2000;157(2):229-33.
138. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. juill 1999;156(7):1000-6.
139. Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord*. janv 2014;152-154:65-75.
140. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. janv 2013;202(1):22-7.
141. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. déc 2002;72(3):227-36.

142. Léger J-M. [Prognosis of depression in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. sept 2004;2 Suppl 1:S53-9.
143. Brodaty H, Harris L, Peters K, Wilhelm K, Hickie I, Boyce P, et al. Prognosis of depression in the elderly. A comparison with younger patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov 1993;163:589-96.
144. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. août 1999;156(8):1182-9.
145. Beekman ATF, Geerlings SW, Deeg DJH, Smit JH, Schoevers RS, de Beurs E, et al. The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2002;59(7):605-11.
146. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. sept 2005;162(9):1588-601.
147. Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry*. 1 août 2002;52(3):205-25.
148. Baldwin RC, Jolley DJ. The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov 1986;149:574-83.
149. Charney DS, Reynolds CF, Lewis L, Lebowitz BD, Sunderland T, Alexopoulos GS, et al. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2003;60(7):664-72.
150. da Silva SA, Scazufca M, Menezes PR. Population impact of depression on functional disability in elderly: results from « São Paulo Ageing & Health Study » (SPAH). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. mars 2013;263(2):153-8.
151. Cicéron. *Cato Maior De Senectute*. 44 av. J.-C.
152. Esquirol J-ED. *Des maladies mentales*. 1838.
153. American Psychiatric Association, éditeur. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96. 4. ed., 7. print*. Washington, DC; 1998. 886 p.
154. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. mars 1993;43(3 Pt 1):515-9.
155. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 8 juin 2013;381(9882):2016-23.
156. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.

157. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. août 2005;15(4):463-71.
158. Ding D, Zhao Q, Guo Q, Meng H, Wang B, Yu P, et al. The shanghai aging study: study design, baseline characteristics, and prevalence of dementia. *Neuroepidemiology*. 2014;43(2):114-22.
159. Haute Autorité de Santé. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. 2011.
160. Kaemmerer T. A-30The Influence of Age and Education on MMSE Performance among Older Adult Outpatients with Documented Memory Impairment. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. sept 2014;29(6):514.
161. De Lepeleire J, Aertgeerts B, Umbach I, Pattyn P, Tamsin F, Nestor L, et al. The diagnostic value of IADL evaluation in the detection of dementia in general practice. *Aging Ment Health*. janv 2004;8(1):52-7.
162. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, Stella F, Politis A, Leoutsakos J, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr IPA*. sept 2010;22(6):984-94.
163. Drolet V, Vallet GT, Imbeault H, Lecomte S, Limoges F, Joubert S, et al. [A comparison of the performances between healthy older adults and persons with Alzheimer's disease on the Rey auditory verbal learning test and the Test de rappel libre/rappel indicé 16 items]. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. juin 2014;12(2):218-26.
164. Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. [« The 5 words »: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 9 nov 2002;31(36):1696-9.
165. Mok EHL, Lam LCW, Chiu HFK. Category verbal fluency test performance in chinese elderly with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(2):120-4.
166. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 12 déc 2000;55(11):1621-6.
167. Lee JH, Oh ES, Jeong SH, Sohn EH, Lee TY, Lee AY. Longitudinal changes in clock drawing test (CDT) performance according to dementia subtypes and severity. *Arch Gerontol Geriatr*. oct 2011;53(2):e179-82.
168. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
169. Divry P. Etude histochimique des plaques séniles. *J Belge Neurol Psych*. 1927;9:643-57.
170. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 16 août 1984;122(3):1131-5.

171. Brion JP, Couck AM, Passareiro E, Flament-Durand J. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol.* janv 1985;17(1):89-96.
172. Benoit M, Viéban F, David R, Robert P, Clément J-P. Pathologies démentielles. In: *Psychiatrie de la personne âgée.* Flammarion. 2010. p. 178-87.
173. Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. [Epidemiology of dementia]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. oct 2007;36(10 Pt 2):1431-41.
174. Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin.* nov 2000;18(4):923-50.
175. Clément J-P, Teissier M-P. [Personality and risk of dementia]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* déc 2010;8(4):243-54.
176. Derouesné C. Performances cognitives objectives et plaintes mnésiques. *Psychologie Médicale.* 1992;24:1075-85.
177. Craik FIM. Memory Changes in Normal Aging. *Curr Dir Psychol Sci.* oct 1994;3(5):155-8.
178. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W, et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* juin 2007;22(6):563-7.
179. Nubukpo P, Clément J-P. Trouble cognitif léger. In: *Psychiatrie de la personne âgée.* Flammarion. 2010. p. 188-94.
180. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* mars 1999;56(3):303-8.
181. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 2003;182:449-54.
182. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology.* 26 nov 2002;59(10):1594-9.
183. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology.* 9 janv 2001;56(1):37-42.
184. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol.* oct 2003;60(10):1385-9.
185. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* sept 1992;40(9):922-35.
186. Kaufer DI, Williams CS, Braaten AJ, Gill K, Zimmerman S, Sloane PD. Cognitive screening for dementia and mild cognitive impairment in assisted living: comparison of 3 tests. *J Am Med Dir Assoc.* oct 2008;9(8):586-93.

187. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. sept 1982;139(9):1136-9.
188. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 1982;140:566-72.
189. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. avr 2005;53(4):695-9.
190. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF. Mild cognitive impairment. Part 1: clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. juin 2013;35(2):178-85.
191. Di Iulio F, Palmer K, Blundo C, Casini AR, Gianni W, Caltagirone C, et al. Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int Psychogeriatr IPA*. juin 2010;22(4):629-40.
192. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 25 sept 2002;288(12):1475-83.
193. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 15 avr 2006;367(9518):1262-70.
194. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. mars 2004;18(1):17-21.
195. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. déc 2004;6(4):401-8.
196. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*. 8 août 2006;67(3):441-5.
197. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang C-CH, Lee C-W, Vander Bilt J, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol*. juin 2011;68(6):761-7.
198. Kaduszkiewicz H, Eisele M, Wiese B, Prokein J, Lupp M, Luck T, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. *Ann Fam Med*. avr 2014;12(2):158-65.
199. Watts FN, Sharrock R. Description and measurement of concentration problems in depressed patients. *Psychol Med*. mai 1985;15(2):317-26.
200. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2004;61(6):587-95.
201. Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry*. oct 1996;153(10):1280-7.

202. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mars 2001;178:200-6.
203. Amado-Boccaro I. Troubles cognitifs et dépression. In: *Les maladies dépressives. Médecine-Sciences Flammarion.* 2003. p. 76-80.
204. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, Welsh-Bohmer K, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry.* 1 juill 2006;60(1):58-65.
205. Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda MD, Houck PR, et al. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med.* mai 2000;30(3):679-91.
206. Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR, Christiansen B, Hu J, Ashtari M, et al. Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry.* mars 1999;156(3):438-44.
207. Tarbuck AF, Paykel ES. Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. *Psychol Med.* mars 1995;25(2):285-95.
208. Peselow ED, Corwin J, Fieve RR, Rotrosen J, Cooper TB. Disappearance of memory deficits in outpatient depressives responding to imipramine. *J Affect Disord.* mars 1991;21(3):173-83.
209. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis.* déc 1997;185(12):748-54.
210. Nebes RD, Pollock BG, Houck PR, Butters MA, Mulsant BH, Zmuda MD, et al. Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *J Psychiatr Res.* avr 2003;37(2):99-108.
211. Jean L, Simard M, van Reekum R, Clarke DE. Differential cognitive impairment in subjects with geriatric depression who will develop Alzheimer's disease and other dementias: a retrospective study. *Int Psychogeriatr IPA.* juin 2005;17(2):289-301.
212. Potter GG, Wagner HR, Burke JR, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC. Neuropsychological predictors of dementia in late-life major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* mars 2013;21(3):297-306.
213. Mahendra B. Depression and dementia: the multi-faceted relationship. *Psychol Med.* mai 1985;15(2):227-36.
214. Vinet-Couchevellou M, Sauvagnat F. [Pseudodementia, what are we talking about? Part I: In search of Wernicke's pseudodementia]. *L'Encéphale.* avr 2015;41(2):130-6.
215. Kiloh LG. Pseudo-dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 1961;37:336-51.
216. Mayer-Gross W. *Clinical psychiatry*, 7th edition. Cassell. 1960.
217. Caine ED. Pseudodementia. Current concepts and future directions. *Arch Gen Psychiatry.* déc 1981;38(12):1359-64.

218. Wells CE. Pseudodementia. *Am J Psychiatry*. juill 1979;136(7):895-900.
219. Hepple J. Conversion pseudodementia in older people: a descriptive case series. *Int J Geriatr Psychiatry*. oct 2004;19(10):961-7.
220. Lovestone Simon. Alzheimer's disease and other dementias (including pseudodementias). In: *Lishman's organic psychiatry : a textbook of neuropsychiatry*, fourth edition. David Anthony S. 2009.
221. Derouesné C, Lacomblez L. [Depression and dementia]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. sept 2004;2 Suppl 1:S35-42.
222. Reifler BV. A case of mistaken identity: pseudodementia is really predementia. *J Am Geriatr Soc*. mai 2000;48(5):593-4.
223. Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. juin 1989;34(5):445-6.
224. Sáez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *J Affect Disord*. août 2007;101(1-3):123-9.
225. Thorpe L. Dépression ou démence ? Comment aborder l'évaluation du patient. *Rev Can Mal Alzheimer Autres Démences*. 2009;17-21.
226. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, Spoor E, Marin DB, Farlow MR, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. mai 2003;160(5):857-66.
227. Gutzmann H, Qazi A. Depression associated with dementia. *Z Gerontol Geriatr*. juin 2015;48(4):305-11.
228. Forsell Y, Winblad B. Major depression in a population of demented and nondemented older people: prevalence and correlates. *J Am Geriatr Soc*. janv 1998;46(1):27-30.
229. Snowden MB, Atkins DC, Steinman LE, Bell JF, Bryant LL, Copeland C, et al. Longitudinal Association of Dementia and Depression. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 21 sept 2014;
230. Wright SL, Persad C. Distinguishing between depression and dementia in older persons: neuropsychological and neuropathological correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. déc 2007;20(4):189-98.
231. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry*. 1 août 2002;52(3):243-52.
232. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 1990;157:81-6, 92-4.
233. Newman SC. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord*. mars 1999;52(1-3):169-76.

234. Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyeboode F, Wilcock G. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord.* 22 janv 1996;36(3-4):135-44.
235. Andreasen P, Lönnroos E, von Euler-Chelpin MC. Prevalence of depression among older adults with dementia living in low- and middle-income countries: a cross-sectional study. *Eur J Public Health.* févr 2014;24(1):40-4.
236. Cummings JL, Miller B, Hill MA, Neshkes R. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol.* avr 1987;44(4):389-93.
237. Arbus. La dépression dans la maladie d'Alzheimer [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 8 août 2015]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/83850>
238. Steffens DC, Otey E, Alexopoulos GS, Butters MA, Cuthbert B, Ganguli M, et al. Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2006;63(2):130-8.
239. Ganguli M. Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation? *Indian J Psychiatry.* janv 2009;51 Suppl 1:S29-34.
240. Hermida AP, McDonald WM, Steenland K, Levey A. The association between late-life depression, mild cognitive impairment and dementia: is inflammation the missing link? *Expert Rev Neurother.* nov 2012;12(11):1339-50.
241. Lyketsos CG. The interface between depression and dementia: where are we with this important frontier? *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* févr 2010;18(2):95-7.
242. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2006;63(5):530-8.
243. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry.* déc 2001;35(6):776-81.
244. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 2013;202(5):329-35.
245. Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry.* mai 1999;56(5):425-30.
246. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology.* 6 juill 2010;75(1):35-41.
247. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* nov 2008;193(5):373-7.

248. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2004;75(12):1662-6.
249. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 6 juill 2010;75(1):27-34.
250. Olazarán J, Trincado R, Bermejo-Pareja F. Cumulative effect of depression on dementia risk. *Int J Alzheimers Dis*. 2013;2013:457175.
251. Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, Jonker C, Deeg DJ, Schmand B, et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 2000;176:568-75.
252. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF, PAQUID Study. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc*. août 2003;51(8):1055-63.
253. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. mars 2005;57(3):381-7.
254. Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Bäckman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology*. 10 déc 1999;53(9):1998-2002.
255. Mossaheb N, Zehetmayer S, Jungwirth S, Weissgram S, Rainer M, Tragl K-H, et al. Are specific symptoms of depression predictive of Alzheimer's dementia? *J Clin Psychiatry*. juill 2012;73(7):1009-15.
256. Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, Jonker C, Bouter LM, van Tilburg W. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc*. sept 2000;48(9):1092-7.
257. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 1 sept 2002;156(5):445-53.
258. Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang C-CH. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2006;63(2):153-60.
259. Luppá M, Luck T, Ritschel F, Angermeyer MC, Villringer A, Riedel-Heller SG. Depression and incident dementia. An 8-year population-based prospective study. *PloS One*. 2013;8(3):e59246.
260. Becker JT, Chang Y-F, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D, et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. août 2009;17(8):653-63.
261. Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RGJ, van der Mast RC. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ*. 16 oct 2004;329(7471):881.

262. Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. mai 2013;28(5):441-9.
263. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;31(2):265-75.
264. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Rietti E, Pisacane N, Mariani E, et al. Prevalent depressive symptoms as a risk factor for conversion to mild cognitive impairment in an elderly Italian cohort. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. oct 2008;16(10):834-43.
265. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2006;63(3):273-9.
266. Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol*. 1 mars 2013;70(3):374-82.
267. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. août 2004;61(8):1290-3.
268. Lu PH, Edland SD, Teng E, Tingus K, Petersen RC, Cummings JL, et al. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*. 16 juin 2009;72(24):2115-21.
269. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;20(1):175-83.
270. Hsiao JJ, Teng E. Depressive Symptoms in Clinical and Incipient Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2013;3(2):147-55.
271. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiol Camb Mass*. juill 1995;6(4):366-9.
272. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*. mai 2003;60(5):753-9.
273. Brodaty H, Luscombe G, Anstey KJ, Cramsie J, Andrews G, Peisah C. Neuropsychological performance and dementia in depressed patients after 25-year follow-up: a controlled study. *Psychol Med*. oct 2003;33(7):1263-75.
274. Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20 Suppl 2:S43-7.
275. Prince M, Rabe-Hesketh S, Brennan P. Do antiarthritic drugs decrease the risk for cognitive decline? An analysis based on data from the MRC treatment trial of hypertension in older adults. *Neurology*. févr 1998;50(2):374-9.

276. Sairanen M, O'Leary OF, Knuuttila JE, Castrén E. Chronic antidepressant treatment selectively increases expression of plasticity-related proteins in the hippocampus and medial prefrontal cortex of the rat. *Neuroscience*. 5 janv 2007;144(1):368-74.
277. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. mars 1998;12(1):14-7.
278. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231.
279. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. mai 2015;14(5):733-47.
280. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(5):e0127836.
281. Rosenberg PB. Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. *Evid Based Med*. avr 2015;20(2):75.
282. Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W, et al. Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2011;68(9):970-7.
283. Mirza SS, de Bruijn RFAG, Direk N, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, et al. Depressive symptoms predict incident dementia during short- but not long-term follow-up period. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. oct 2014;10(5 Suppl):S323-9.e1.
284. Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging*. juin 2009;24(2):373-84.
285. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2012;69(5):493-8.
286. Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe J-M, Dartigues J-F, Ritchie K, et al. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;26(1):27-38.
287. Hesper K, Tebarth F, Wiese B, Eisele M, Bickel H, Köhler M, et al. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med*. août 2013;43(8):1597-610.
288. Bassuk SS, Berkman LF, Wypij D. Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Arch Gen Psychiatry*. déc 1998;55(12):1073-81.
289. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*. août 2000;46(4):219-27.

290. Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson AS. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychol Med.* avr 2001;31(3):441-9.
291. Carpenter BD, Xiong C, Porensky EK, Lee MM, Brown PJ, Coats M, et al. Reaction to a dementia diagnosis in individuals with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* mars 2008;56(3):405-12.
292. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol.* févr 1988;23(2):138-44.
293. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* mars 2002;8(3):448-60.
294. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):345-57.
295. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas.* oct 2014;79(2):184-90.
296. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol.* juin 2011;7(6):323-31.
297. Gudmundsson P, Olesen PJ, Simoni M, Pantoni L, Östling S, Kern S, et al. White matter lesions and temporal lobe atrophy related to incidence of both dementia and major depression in 70-year-olds followed over 10 years. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* mai 2015;22(5):781-8, e49-50.
298. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 23 août 2005;65(4):545-51.
299. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging.* avr 2000;21(2):153-60.
300. Alexopoulos GS. Vascular disease, depression, and dementia. *J Am Geriatr Soc.* août 2003;51(8):1178-80.
301. Guo Z, Fratiglioni L, Viitanen M, Lannfelt L, Basun H, Fastbom J, et al. Apolipoprotein E genotypes and the incidence of Alzheimer's disease among persons aged 75 years and older: variation by use of antihypertensive medication? *Am J Epidemiol.* 1 févr 2001;153(3):225-31.
302. Schipper HM. Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiol Aging.* mai 2011;32(5):778-90.
303. Karlsson IK, Bennet AM, Ploner A, Andersson TM-L, Reynolds CA, Gatz M, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 genotype and the temporal relationship between depression and dementia. *Neurobiol Aging.* avr 2015;36(4):1751-6.

304. Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, Taaffe DR, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Gen Psychiatry*. août 2008;65(8):906-12.
305. Kim J-M, Stewart R, Kim S-Y, Kim S-W, Bae K-Y, Yang S-J, et al. Synergistic associations of depression and apolipoprotein E genotype with incidence of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. sept 2011;26(9):893-8.
306. Meng X, D'Arcy C. Apolipoprotein E gene, environmental risk factors, and their interactions in dementia among seniors. *Int J Geriatr Psychiatry*. oct 2013;28(10):1005-14.
307. Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC. A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 15 avr 1997;41(8):851-6.
308. Butters MA, Sweet RA, Mulsant BH, Ilyas Kamboh M, Pollock BG, Begley AE, et al. APOE is associated with age-of-onset, but not cognitive functioning, in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. déc 2003;18(12):1075-81.
309. Rapp M, Schnaider-Beeri M, Grossman H. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:161-7.
310. Sierksma ASR, van den Hove DLA, Steinbusch HWM, Prickaerts J. Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *Eur J Pharmacol*. 10 janv 2010;626(1):72-82.
311. Sun X, Steffens DC, Au R, Folstein M, Summergrad P, Yee J, et al. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? *Arch Gen Psychiatry*. mai 2008;65(5):542-50.
312. Mössner R, Schmitt A, Syagailo Y, Gerlach M, Riederer P, Lesch KP. The serotonin transporter in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2000;(60):345-50.
313. Nitsch RM, Deng M, Growdon JH, Wurtman RJ. Serotonin 5-HT2a and 5-HT2c receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J Biol Chem*. 23 févr 1996;271(8):4188-94.
314. Leonard BE, Myint A. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):163-74.
315. Araújo JR, Martel F, Borges N, Araújo JM, Keating E. Foliates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev*. juill 2015;22:9-19.
316. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*. févr 2000;71(2):614S - 620S.
317. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 8 déc 1993;270(22):2693-8.
318. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing*. janv 2004;33(1):34-41.

319. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2000;69(2):228-32.
320. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry*. déc 2002;159(12):2099-101.
321. Kim J-M, Stewart R, Kim S-W, Yang S-J, Shin I-S, Yoon J-S. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 2008;192(4):268-74.
322. Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, Zonderman AB. Serum folate, vitamin B-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults. *Psychosom Med*. nov 2010;72(9):862-73.
323. Young SN. Folate and depression--a neglected problem. *J Psychiatry Neurosci JPN*. mars 2007;32(2):80-2.
324. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA*. 3 juin 1983;249(21):2917-21.
325. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ*. 22 juin 2002;324(7352):1512-5.
326. Michelakos T, Kousoulis AA, Katsiardanis K, Dessypris N, Anastasiou A, Katsiardani K-P, et al. Serum folate and B12 levels in association with cognitive impairment among seniors: results from the VELESTINO study in Greece and meta-analysis. *J Aging Health*. juin 2013;25(4):589-616.
327. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. sept 2005;82(3):636-43.
328. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 8 mai 2001;56(9):1188-94.
329. Haan MN, Miller JW, Aiello AE, Whitmer RA, Jagust WJ, Mungas DM, et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*. févr 2007;85(2):511-7.
330. Ploton L, Broyer G. *Maladie d'Alzheimer*. Lyon: Chronique sociale; 2004.
331. Poillot A, Menecier P, Ploton L. *Approche psychodynamique de la démence de type Alzheimer*. la lettre de psychogériatrie. 2012;
332. Péruchon M, Thomé-Renault A. *Destins ultimes de la pulsion de mort: figures de la vieillesse*. Paris: Dunod; 1992. 207 p.
333. Le Gouès G. *L'âge et le principe de plaisir: introduction à la clinique tardive*. Paris: Dunod; 2000.

334. Coreau-Guillier S, Villerbu L-M. Facteurs psychoaffectifs de la démence; d'une hypothétique psychogenèse de la démence. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. oct 2006;6(35):29-35.
335. Ferrey G, Le Gouès G. L'appareil psychique du sujet âgé. In: *Psychopathologie du sujet âgé*. Paris: Elsevier Masson; 1989.
336. Péruchon M. Le contre-transfert face aux états dépressifs du sujet âgé. *Psychologie Médicale*. 1988;
337. Balier C. Pour une théorie narcissique du vieillissement. *Information psychiatrique*. 1979;(55):635-45.
338. Ploton L. À propos de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie Société*. 2009;128-129(1):89.
339. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. sept 2011;10(9):819-28.
340. Benoit M. [Recurrent depression in the elderly: what cognitive prognosis?]. *L'Encéphale*. déc 2010;36 Suppl 5:S132-5.
341. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Antidepressants and dementia. *J Affect Disord*. sept 2009;117(1-2):24-9.
342. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A, et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 6 sept 2011;108(36):14968-73.
343. Pelton GH, Harper OL, Tabert MH, Sackeim HA, Scarmeas N, Roose SP, et al. Randomized double-blind placebo-controlled donepezil augmentation in antidepressant-treated elderly patients with depression and cognitive impairment: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. juill 2008;23(7):670-6.

Résumé en français

L'existence d'une association entre dépression et démence a été questionnée, et la littérature scientifique sur le sujet ne cesse de croître. Notre revue de la littérature propose un état des lieux actualisé de l'étude du lien entre dépression unipolaire et trouble neurocognitif. Elle débute par un rappel de notions fondamentales sur le trouble dépressif unipolaire et ses particularités chez le sujet âgé et sur les troubles neurocognitifs. Après avoir rapporté les similitudes cliniques et épidémiologiques entre dépression et démence, elle a mis en évidence des arguments solides, mais non consensuels, qui laissent supposer l'existence d'une association entre ces deux entités. Le risque de survenue d'une démence apparaît deux fois plus important chez les sujets ayant un antécédent de dépression, par comparaison avec ceux sans antécédent de dépression. Plusieurs modalités d'association ont été étudiées, et la notion de temporalité entre la survenue de ces pathologies apparaît primordiale. Les dépressions à début précoces pourraient consister en un facteur de risque de démence d'Alzheimer, voire de démence vasculaire, tandis que celles à début tardif consisteraient en un symptôme prodromique de démence. D'autres hypothèses commencent à apparaître dans la littérature et sont intéressantes bien qu'elles restent à conforter, celle du continuum entre dépression et démence, l'implication des consommations de benzodiazépines, etc. Au plan physiopathologique, le lien entre ces deux entités semble pouvoir résulter d'une intrication de plusieurs mécanismes (inflammatoires, génétiques, vasculaires, etc.). Une meilleure compréhension du lien entre ces pathologies pourrait avoir des implications majeures pour ces patients et en santé publique (dépistage, prévention, prise en charge précoce, etc.) et justifie la poursuite des études sur le sujet.

Discipline : Psychiatrie

Mots-clés : trouble dépressif unipolaire, trouble neurocognitif, facteur de risque, prodrome, démence d'Alzheimer, démence vasculaire

Titre en anglais

Study of the complex relationship between unipolar depressive disorder and neurocognitive disorder by a literature review

Résumé en anglais

The existence of an association between depression and dementia has been pointed out, and the scientific literature on the subject is growing. Our literature review provides an overview of the updated study about the relationship between unipolar depression and neurocognitive disorders. It begins with a reminder of the fundamental notions of unipolar depressive disorder and its characteristics in the elderly and neurocognitive disorders. After reporting the clinical and epidemiological similarities between depression and dementia, it showed strong arguments, but not consensus, which suggests the existence of an association between these two entities. The risk of dementia appears to be twice as high in subjects with a history of depression, compared to those without. Several forms of association have been studied, and the notion of temporality between the occurrence of these diseases appears essential. Depressions with early beginning may consist of a risk factor for dementia Alzheimer or vascular dementia, while those with late onset would consist of a prodromal symptom of dementia. Other assumptions are appearing in the literature and are interesting although they remain to strengthen, the continuum between depression and dementia, involvement of benzodiazepines consumption, etc. On the pathophysiology side, the link between these two entities appears to result from an entanglement of several mechanisms (inflammatory, genetic, vascular, etc.). A better understanding of the link between these diseases could have major implications for patients and public health (screening, prevention, early care, etc.) and warrants further studies on the subject.