



HAL
open science

Influence des indicateurs cognitifs de la réponse thérapeutique dans la dépression résistante de la personne âgée : étude de cas et résultats préliminaires

Maxime Zimmermann

► To cite this version:

Maxime Zimmermann. Influence des indicateurs cognitifs de la réponse thérapeutique dans la dépression résistante de la personne âgée : étude de cas et résultats préliminaires. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01412329

HAL Id: dumas-01412329

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01412329>

Submitted on 8 Dec 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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**INFLUENCE DES INDICATEURS COGNITIFS DE LA
RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE DANS LA DÉPRESSION
RÉSISTANTE DE LA PERSONNE ÂGÉE**

ETUDE DE CAS ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

THESE

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR en MEDECINE DE L'UNIVERSITE de NICE
SOPHIA ANTIPOLIS**

Spécialité : Médecine-Psychiatrie

Par : ZIMMERMANN Maxime né le 20/08/1985 à Amiens (80)

Présentée et soutenue publiquement : Le 18 Octobre 2016

DIRECTEUR DE THESE : Dr Gugenheim Laurent

MEMBRES DU JURY : Professeur Benoit Michel (Président)

Professeur Robert Philippe (Assesseur)

Professeur Faure Sylvane (Assesseur)

Professeur Raucoules Marc (Assesseur)

Docteur Darmon Nelly (Assesseur)



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2015 à la Faculté de Médecine de Nice

| | |
|---|---|
| Doyen | M. BAQUE Patrick |
| Vice-Doyen | M. BOILEAU Pascal |
| Assesseurs | M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Veronique M. MARTY Pierre |
| Conservateur de la bibliothèque | Mme DE LEMOS Annelyse |
| Directrice administrative des services | Mme CALLEA Isabelle |
| Doyens Honoraires | M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel |

Professeurs Honoraires

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| M. BALAS Daniel | M. LALANNE Claude-Michel |
| M. BATT Michel | M. LAMBERT Jean-Claude |
| M. BLAIVE Bruno | M. LAZDUNSKI Michel |
| M. BOQUET Patrice | M. LEFEBVRE Jean-Claude |
| M. BOURGEON André | M. LE BAS Pierre |
| M. BOUTTE Patrick | M. LE FICHOUX Yves |
| M. BRUNETON Jean-Noël | Mme LEBRETON Elisabeth |
| Mme BUSSIÈRE Françoise | M. LOUBIERE Robert |
| M. CAMOUS Jean-Pierre | M. MARIANI Roger |
| M. CHATEL Marcel | M. MASSEYEFF René |
| M. COUSSEMENT Alain | M. MATTEI Mathieu |
| M. DARCOURT Guy | M. MOUËL Jean |
| M. DELLAMONICA Pierre | Mme MYQUEL Martine |
| M. DELMONT Jean | M. OLLIER Amédée |
| M. DEMARD François | M. ORTONNE Jean-Paul |
| M. DOLISI Claude | M. SAUTRON Jean Baptiste |
| M. FRANCO Alain | M. SCHNEIDER Maurice |
| M. FREYCHET Pierre | M. SERRES Jean-Jacques |
| M. GERARD Jean-Pierre | M. TOUBOL Jacques |
| M. GILLET Jean-Yves | M. TRAN Dinh Khiem |
| M. GRELLIER Patrick | M. VAN OBBERGHEN Emmanuel |
| M. HARTER Michel | M. ZIEGLER Gérard |
| M. INGLESARIS Jean-André | |

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLÈNE Madeleine

M.C.U. Honoraires:

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANLIAN Rosa-Marie
 Mme DONZEAU Michele
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Chaire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | | |
|-----|------------------------|---|
| M. | AMIEL Jean | Urologie (52.04) |
| M. | BENCHIMOL Daniel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M. | BOILEAU Pascal | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. | DARCOURT Jacques | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. | DESNUELLE Claude | Biologie Cellulaire (44.03) |
| Mme | EULLER-ZIEGLER Lianna | Rhumatologie (50.01) |
| M. | FENICHEL Patrick | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. | FUZIBET Jean-Gabriel | Médecine Interne (53.01) |
| M. | GASTAUD Pierre | Ophthalmologie (55.02) |
| M. | GILSON Eric | Biologie Cellulaire (44.03) |
| M. | GRIMAUD Dominique | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | HASSEN KHODJA Reda | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| M. | HEBUTERNE Xavier | Nutrition (44.04) |
| M. | HOFMAN Paul | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. | LACOUR Jean-Philippe | Dermato-Vénérologie (50.03) |
| M. | MARTY Pierre | Parasitologie et Mycologie (45.02) |
| M. | MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. | MOUROUX Jérôme | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |
| M. | PAQUIS Philippe | Neurochirurgie (49.02) |
| M. | PRINGUEY Dominique | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. | QUATREHOMME Gerald | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. | M.ROBERT Philippe | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. | SANTINI Joseph | O.R.L. (55.01) |
| M. | THYSS Antoine | Cancérologie, Radiothérapie (47.02) |

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

| | | |
|-----|---------------------------|---|
| Mme | ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatrie (49.04) |
| M. | BAQUE Patrick | Anatomie - Chirurgie Générale (42.01) |
| M. | BÉRARD Etienne | Pédiatrie (54.01) |
| M. | BERNARDIN Gilles | Réanimation Médicale (48.02) |
| M. | BONGAIN André | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| M. | CASTILLO Laurent | O.R.L. (55.01) |
| Mme | CRENESSE Dominique | Physiologie (44.02) |
| M. | DE PERETTI Fernand | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01) |
| M. | DRICI Milou-Daniel | Pharmacologie Clinique (48.03) |
| M. | ESNAULT Vincent | Néphrologie (52.03) |
| M. | FERRARI Emile | Cardiologie (51.02) |
| M. | FERRERO Jean-Marc | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | GIBELIN Pierre | Cardiologie (51.02) |
| M. | GUGENHEIM Jean | Chirurgie Digestive (52.02) |
| Mme | ICHAJ Carole | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | LONJON Michel | Neurochirurgie (49.02) |
| M. | MARQUETTE Charles-Hugo | Pneumologie (51.01) |
| M. | MOUNIER Nicolas | Cancérologie, Radiothérapie (47.02) |
| M. | PADOVANI Bernard | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| Mme | PAQUIS Véronique | Génétique (47.04) |
| M. | PRADIER Christian | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. | RAUCOULES-AIMÉ Marc | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| Mme | RAYNAUD Dominique | Hématologie (47.01) |
| M. | ROSENTHAL Eric | Médecine Interne (53.01) |
| M. | SCHNEIDER Stéphane | Nutrition (44.04) |
| M. | STACCI Pascal | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04) |
| M. | THOMAS Pierre | Neurologie (49.01) |
| M. | TRAN Albert | Hépatogastro-entérologie (52.01) |

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

| | | |
|------|--------------------------|--|
| M. | ALBERTINI Marc | Pédiatrie (54.01) |
| Mme | BAILLIF Stéphanie | Ophthalmologie (55.02) |
| M. | BAHADORAN Philippe | Cytologie et Histologie (42.02) |
| M. | BARRANGER Emmanuel | Gynécologie Obstétrique (54.03) |
| M. | BENZERI Emmanuel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M. | BENOIT Michel | Psychiatrie (49.03) |
| Mme | BLANC-PEDEUTOUR Florence | Cancérologie - Génétique (47.02) |
| M. | BREAUD Jean | Chirurgie Infantile (54.02) |
| Mlle | BREUIL Véronique | Rhumatologie (50.01) |
| M. | CANIVET Bertrand | Médecine Interne (53.01) |
| M. | CARLES Michel | Anesthésiologie Réanimation (48.01) |
| M. | CASSUTO Jill-Patrice | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| M. | CHEVALLIER Patrick | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| Mme | CHINETTI Giulia | Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01) |
| M. | DELOTTE Jérôme | Gynécologie-obstétrique (54.03) |
| M. | DUMONTIER Christian | Chirurgie plastique |
| M. | FONTAINE Desys | Neurochirurgie (49.02) |
| M. | FOURNIER Jean-Paul | Thérapeutique (48.04) |
| M. | FREDENRICH Alexandre | Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04) |
| Mlle | GIORDANENGO Valérie | Bactériologie-Virologie (43.01) |
| M. | GUERIN Olivier | Gériatrie (48.04) |
| M. | HANNOUN-LEVI Jean-Michel | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

| | | |
|-----|-----------------------|--|
| M. | IANNELLI Antonio | Chirurgie Digestive (52.02) |
| M. | JEAN BAPTISTE Elixène | Chirurgie vasculaire (51.04) |
| M. | JOURDAN Jacques | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |
| M. | LEVRAUT Jacques | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | PASSERON Thierry | Dermato-Vénérologie (50.03) |
| M. | PICHE Thierry | Gastro-entérologie (52.01) |
| M. | ROGER Pierre-Marie | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. | ROHRLICH Pierre | Pédiatrie (54.01) |
| M. | RUMY Raymond | Bactériologie-virologie (45.01) |
| Mme | SACCONI Sabrina | Neurologie (49.01) |
| M. | SADOUL Jean-Louis | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |
| M. | TROJANI Christophe | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. | VENISSAC Nicolas | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

| | | |
|----|-------------------|-------------------|
| M. | HOFLIGER Philippe | Médecine Générale |
|----|-------------------|-------------------|

PROFESSEURS AGRÉGÉS

| | | |
|-----|---------------|---------|
| Mme | LANDI Rebecca | Anglais |
| Mme | ROSE Patricia | Anglais |

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----|--------------------------|--|
| Mme | ALUNNI Véronique | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. | AMBROSETTI Damien | Cytologie et Histologie (42.02) |
| Mme | BANNWARTH Sylvie | Génétique (47.04) |
| M. | BENOLIEL José | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| Mme | BERNARD-POMIER Ghislaine | Immunologie (47.03) |
| Mme | BUREL-VANDENBOS Fanny | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. | DOGLIO Alain | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| M. | DOYEN Jérôme | Radiothérapie (47.02) |
| M. | FAVRE Guillaume | Néphrologie (52.03) |
| M. | FOSSE Thierry | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01) |
| M. | GARRAFFO Rodolphe | Pharmacologie Fondamentale (48.03) |
| Mme | GIOVANNINI-CHAMI Lisa | Pédiatrie (54.01) |
| Mme | HINAULT Charlotte | Biochimie et biologie moléculaire (44.01) |
| Mme | LEGROS Laurence | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| Mme | MAGNIÉ Marie-Noëlle | Physiologie (44.02) |
| Mme | MOCERI Pamela | Cardiologie (51.02) |
| Mme | MUSSO-LASSALLE Sandra | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. | NAIMI Mourad | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01) |
| M. | PHILIP Patrick | Cytologie et Histologie (42.02) |
| Mme | POMARES Christelle | Parasitologie et mycologie (45.02) |
| M. | ROUX Christian | Rhumatologie (50.01) |
| M. | TESTA Jean | Epidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. | TOULON Pierre | Hématologie et Transfusion (47.01) |

PROFESSEURS ASSOCIÉS

| | | |
|-----|------------------|-------------------------------|
| M | COYNE John | Anatomie et Cytologie (42.03) |
| M. | GARDON Gilles | Médecine Générale |
| Mme | PACZESNY Sophie | Hématologie (47.01) |
| Mme | POURRAT Isabelle | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

| | | |
|-----|------------------|-------------------|
| M | BALDIN Jean-Luc | Médecine Générale |
| M. | DARMON David | Médecine Générale |
| Mme | MONNIER Brigitte | Médecine Générale |
| M. | PAPA Michel | Médecine Générale |

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

| | | |
|-----|---------------------------|-------------------------------------|
| M. | BERTRAND François | Médecine Interne |
| M. | BROCKER Patrice | Médecine Interne Option Gériatrie |
| M. | CHEVALLIER Daniel | Urologie |
| Mme | FOURNIER-MEHOUAS Manuella | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. | JAMBOU Patrick | Coordination prélèvements d'organes |
| M. | QUARANTA Jean-François | Santé Publique |

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leur auteur

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Pr Benoit Michel pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, pour m'avoir accueilli dans votre service, pour la richesse de votre enseignement et votre dynamisme

A Monsieur le Pr Robert Philippe pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, pour vos travaux de recherche qui ont suscité mon plus vif intérêt.

A Monsieur le Pr Raucoules Marc pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, pour ces échanges précieux aux cours des séances d'électro-convulsivothérapie

A Madame le Pr Faure Sylvane pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, pour votre expertise dans ces domaines de recherche clinique transversaux

A Monsieur le Dr Gugenheim pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse, pour ta disponibilité, pour ton dévouement à la formation des internes et pour ta bonne humeur. Tu as toujours été la malgré les semaines tragiques que nous avons vécu dans notre si belle ville

A Madame le Dr Darmon pour m'avoir donné l'envie d'appréhender la neuropsychologie au contact de la psychiatrie générale et pour ta rigueur scientifique au quotidien.

A Monsieur le Dr Bobillier pour m'avoir accueilli dans ton service et m'avoir transmis ta passion de la psychiatrie de la personne âgée dès mes premiers pas au sein de cette spécialité.

A Monsieur le Dr Bedira pour ton expérience dans la recherche scientifique, ta disponibilité et ta joie de vivre.

A Monsieur le Dr Giordana pour m'avoir transmis ta passion de la psychiatrie dès mes premières années d'externat.

Je remercie le Dr Baudu pour ton expertise, ta disponibilité et ton humour au quotidien. Je remercie le Dr Masaguer, le Dr Kolnik, le Dr Belmas, le Dr Bottari, le Dr Leroy, le Dr Kohl pour m'avoir accueilli dans leurs services et m'avoir transmis leurs connaissances.

A mes parents qui ont toujours cru en moi, m'ont soutenu pendant toutes ces années et sans qui rien n'aurait pu être possible.

A mon frère qui a toujours été mon modèle depuis mon plus jeune âge, pour tous nos affrontements sportifs

A mes grands-parents disparus trop tôt

A Caroline pour arriver à me supporter au quotidien, pour ta joie de vivre, pour tes petits soins lorsque mon corps me lâche.

A tous mes co-internes : Camille pour tous ses bons moments passés ensemble, Robin pour ton investissement à nous représenter, Sylvain , Anthony, Ambre, Audrey, Vanessa, Claire, Guillaume, Mélanie, Louise Emilie...

A tous les anciens internes devenus chefs : Laure, Dumé, Claire, Sevan, Marie, Alexandru, Christian, Delphine

A Margaux et Saoussan pour votre aide dans ce travail

A tous mes amis abadiens : Olivier parti trop tôt, « Guigz », « Moogy », « Babush », « Julius » (et Tommy), « Patate » (et Aurélie), « le Bof », « Bichon », « le Mig », « Mika », « Rere » et tous les autres.

A « Dali » pour m'avoir toujours soutenu malgré la distance qui nous sépare

A toutes les équipes hospitalières qui m'ont accueilli :

Les équipes de psychogériatrie (notamment Cathy l'assistante sociale de choc) et du service Ste Monique de l'Hôpital Sainte Marie

L'équipe du D4 de l'Hôpital Lénal : Nelly, « Flo », « La Grande Marie », Alessandra, Antoinette, Serge, Céline, Babette et les autres.

L'équipe du M1B de la Clinique psychiatrique de l'Hôpital Pasteur : Philippe, Greg, Jp, Aurélie, Hélène, Nathalie, les deux Sandra, les deux Bruno, David, Cathy, Laetitia, Patrice, Bénédicte, Barbara, Alexandra...

L'équipe de l'UMPP de l'hôpital de Cannes

L'équipe du M1A de la Clinique psychiatrique de l'Hôpital Pasteur : Magalie, Maelle, Maroua, Christelle, Chloé, Alessandra, Marion, Gilles, Christine, Nicole

L'équipe du CPJ : Régis, Jenny, Philippe, Laurianne, Karine, Marie Pierre, Marie-Joelle, Jean Luc, Nicolas, Sabrina, Sandrine...

Un grand merci également à Patricia, Alessandra, et Marie France

Liste des abréviations utilisées

AOI : Appel d'Offre Interne

BDI : Beck Depression Inventory

ECT : Electro-ConvulsivoThérapie

EDM : Episode Dépressif Majeur

EOD : Early onset depression (Dépression à début précoce)

DEP-ICOR : Indicateurs Cognitifs de la Réponse thérapeutique dans la dépression résistante

DPA : Dépression de la Personne Agée

EAS : Evaluation d'Autonomie Sociale

ECT : Electro-ConvulsivoThérapie

EDM : Episode Dépressif Majeur

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EOD : Early onset depression (Dépression à début précoce)

HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

IMAO : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LLD : Late Life Depression (Dépression tardive)

LOD : Late Onset Depression (Dépression à début tardif)

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment (Déficit cognitif léger)

PA : Personne Agée

SDS : Sheehan Disability Scale

STAI : State Trait Anxiety Inventory

TNC : Trouble NeuroCognitif

TRLLD : Treatment Resistant in Late Life Depression (Dépression tardive résistante au traitement)

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 14 |
| I : ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE LA DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE | |
| AGEE | 16 |
| A –INTRODUCTION | 16 |
| B – EPIDEMIOLOGIE | 16 |
| 1 Généralités | 16 |
| 2 Critères diagnostiques de la DPA | 18 |
| 3 Suicide et épisode dépressif de la personne âgée | 20 |
| C-PARTICULARITES CLINIQUES DE LA DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE | 22 |
| 1 Définition | 22 |
| 2 Ethiopathogénie | 22 |
| 3 Symptomatologie masquée | 24 |
| 3.1 Masque anxieux | 25 |
| 3.2 Masque somatique | 25 |
| 3.3 Masque hypochondriaque | 25 |
| 3.4 Masque délirant | 26 |
| 3.5 Masque hostile | 26 |
| 3.6 Masque confusionnel | 26 |
| 3.7 Masque démentiel | 26 |
| 3.8 Masque conatif | 27 |
| 4 Autres formes cliniques | 27 |
| 4.1 Trouble dépressif mineur | 27 |
| 4.2 Dysthymie | 27 |
| 4.3 Comparatif dépression endogène et exogène | 27 |
| 4.4 Trouble de l’adaptation avec humeur dépressive | 28 |
| 4.5 Trouble bipolaire du sujet âgé | 28 |
| D- COMORBIDITES SOMATIQUES ET IATROGENES | 29 |
| 1 Comorbidités somatiques | 29 |
| 2 Comorbidités iatrogènes | 29 |
| E- DEMOTIVATION, APATHIE ET DEPRESSION DU SUJET AGE | 30 |
| 1 Démotivation du sujet âgé | 30 |
| 2 Apathie | 30 |
| F- MALADIE VASCULAIRE ET DEPRESSION | 33 |
| | 12 |

| | |
|---|----|
| G – EVALUATION ET CONDUITE A TENIR | 34 |
| 1 Evaluation et diagnostic | 34 |
| 2 Evolution et objectifs de prise en charge | 36 |
| 3 Prise en charge thérapeutique | 38 |
| 3.1 Mise en place du traitement antidépresseur : différents tableaux cliniques | 39 |
| 3.2 Informer le patient et son entourage : importance de l’alliance thérapeutique | 40 |
| 3.3 Mise en place d’un traitement antidépresseur : instauration et choix de la molécule | 40 |
| 3.3.1 Instauration | 40 |
| 3.3.2 Choix de la molécule antidépressive | 41 |
| 3.4 Traitement non médicamenteux | 45 |
| 3.4.1 ECT et PA | 46 |
| 3.4.2 Psychothérapies cognitivo-comportementales est chez la PA | 47 |
| II : LA DEPRESSION RESISTANTE DE LA PERSONNE AGEE | 49 |
| A -Définitions de la dépression résistante | 49 |
| B- Notion de résistance chez la personne âgée | 51 |
| C - Objectifs et prise en charge | 53 |
| D – L’échec thérapeutique et les stratégies de potentialisation | 54 |
| III : FONCTIONS COGNITIVES ET DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE | 58 |
| A-Généralités | 58 |
| B-Neurophysiologie et vieillissement normal | 58 |
| 1. Fonctions attentionnelles | 58 |
| 2. Fonctions mnésiques | 59 |
| 2.1. La mémoire de travail | 60 |
| 2.2 .Mémoire à long terme | 60 |
| 2.3 Processus mnésiques | 62 |
| 2.3.1 L’encodage | 62 |
| 2.3.2 Le stockage | 63 |
| 2.3.3 La récupération | 63 |
| 3. Fonctions exécutives | 64 |
| C-Modifications cérébrales du sujet âgé | 68 |
| 1. Modifications cérébrales génétiques liées à l’âge | 68 |
| 2. Modifications cérébrales structurales liées à l’âge | 68 |
| 3. Modifications cognitives liées à l’âge | 70 |
| 3.1 Capacités cognitives qui déclinent avec l’âge | 71 |
| 3.1.1 Les modifications des fonctions exécutives | 71 |
| 3.1.2 Les modifications des fonctions mnésiques | 72 |
| | 13 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1.3 | Les modifications des fonctions attentionnelles | 73 |
| 3.2 | Capacités cognitives qui s'améliorent avec l'âge | 73 |
| 4. | Sujet âgé déprimé et fonctions cognitives | 74 |
| 4.1 | Relation dépression-trouble neurocognitif majeur | 74 |
| 4.2 | La dépression dans le trouble neurocognitif majeur | 75 |
| 4.3 | Altérations cognitives chez le sujet âgé déprimé | 79 |
| 4.3.1 | Implication des variables cliniques dépressives dans l'évolution vers un TNC | 79 |
| 4.3.2 | Implication des épisodes dépressifs sur la physiopathologie cérébrale | 80 |

| | |
|--|-----------|
| IV : ETUDE DE CAS ET RESULTATS PRELIMINAIRES : Les indicateurs cognitifs sont-ils un marqueur de résistance dans la dépression du sujet âgé ? | 83 |
| A. Problématique | 83 |
| B. Hypothèses | 83 |
| C. Méthode | 84 |
| 1. Présentation du protocole d'étude | 84 |
| 2. Sélection de sujets | 84 |
| 3. Matériel | 85 |
| 4. Déroulement de l'étude | 87 |
| D. Etude de cas des patients inclus | 90 |
| 1. Patients traités par antidépresseurs + agents potentialisateurs | 90 |
| 2. Patients traités par ECT et antidépresseurs | 109 |
| E. Résultats et synthèse de l'étude de cas | 124 |
| Discussion | 127 |
| Conclusion | 132 |
| BIBLIOGRAPHIE | 134 |
| ANNEXES | 143 |

INTRODUCTION

La France connaît, depuis la deuxième moitié du vingtième siècle, une modification démographique majeure relative à l'espérance de vie. L'INSEE projette ainsi pour 2050 une augmentation significative de l'espérance de vie engendrant une augmentation de la population de personnes âgées de plus de 85 ans à 5,4 millions sur le territoire français. A l'heure actuelle, 75% des personnes âgées de plus de 65 ans sont porteuses de maladies chroniques. Parmi ces maladies chroniques, la prévalence de la dépression des personnes âgées de plus de 65 ans est de 15% (Philippe T, Hazif-Thomas C. 2008), elle est alors la pathologie psychiatrique la plus fréquemment rencontrée (Frémont P. 2004) et pourtant reste encore largement sous-diagnostiquée et sous-traitée (Steffens DC, Skoog I, Norton MC. (2000)). La dépression chez la personne âgée est un trouble pathologique de l'humeur se manifestant par une humeur triste et durable, une perte de l'élan, de l'intérêt et du plaisir (symptôme de 1^{er} rang) pouvant être également accompagné de symptôme cognitifs, affectifs, comportementaux et physiques (symptôme de second rang). Ainsi, non traitée la dépression entraîne des conséquences graves chez la personne âgée telles que la diminution de la durée de vie, une augmentation du risque suicidaire, une augmentation du risque somatique et le recours aux soins, une aggravation du pronostic fonctionnel, de la perte d'autonomie et une augmentation de l'institutionnalisation. L'ensemble de ces conséquences fait de la dépression chez la personne âgée un enjeu de santé publique majeur. Par ailleurs, actuellement la troisième cause de décès, elle pourrait selon l'Organisation Mondiale de la Santé en être la principale cause d'ici 2030.

De plus, les résultats des études épidémiologiques actuels sur la dépression varient en fonction des définitions de la dépression et des méthodes d'identification et d'évaluation. Il semblerait que le problème principal réside dans le choix des critères diagnostiques et des arguments existant en faveur de l'hypothèse selon laquelle la dépression de la personne âgée peut présenter des profils symptomatiques différents de ceux évoqués dans le DSM-IV-TR (Bonin-Guillaume 2008). En effet, la dépression chez la personne âgée peut prendre des formes atypiques avec des symptômes moins spécifiques au premier plan (expression moindre de la tristesse, plaintes somatiques au 1^{er} plan, plaintes mnésiques, voir troubles cognitifs avérés, idées délirantes, anxiété ou troubles du caractère marqués, apathie). Par ailleurs, malgré des diagnostics et des prises en charge plus rapides et diversifiées, l'état dépressif est fréquemment résistant aux thérapeutiques : en effet, selon Fava et Davidson (1996), environ 30% des dépressions seront résistantes. Une

dépression est considérée comme résistante après deux traitements avec des médicaments de classes différentes, de durée et de dosage adéquats, sans obtenir un effet acceptable (Vieta E, Colom F. 2011).

La dépression du sujet âgé aurait également un retentissement négatif sur le sujet entraînant des difficultés cognitives principalement sur le plan exécutif : sensibilité à l'interférence (Lemelin et al 1997), flexibilité mentale (Gray et al, 1987), mise en place de stratégie de récupération de l'information (Fossati et al. 2002).

Aux vues des littératures actuelles, nous pouvons nous demander s'il existerait des marqueurs cognitifs de la dépression résistante permettant alors de prédire l'évolution thérapeutique chez la personne âgée. Notre travail sera de développer l'idée que l'altération des fonctions exécutives est un facteur limitant la réponse thérapeutique dans la dépression résistante de la personne âgée. C'est à travers cette problématique que la visée principale de notre travail se basera sur la compréhension de la relation entre les changements du fonctionnement cognitif et la rémission des symptômes dépressifs dans la dépression résistante (classification de Thase et Rush {Thase, 1997}). Pour cela, nous étudierons alors la relation entre l'évolution des dimensions cognitives (mémoire épisodique, mémoire visuo-spatiale, vitesse de traitement, fonctions exécutives, attention, cognition sociale) et l'amélioration de la symptomatologie dépressive, dans la dépression résistante de stade ≥ 2 (Thase et Rush {Thase, 1997}). De notre travail découlera ainsi un suivi de l'évolution des marqueurs cognitifs en particulier des fonctions exécutives dans la dépression résistante de la personne âgée à travers une étude prospective. Nous chercherons ainsi à identifier les indicateurs exécutifs responsables d'une résistance dans le traitement pharmacologique et non pharmacologique de la dépression résistante du sujet âgé.

D) ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE LA DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE

A-INTRODUCTION

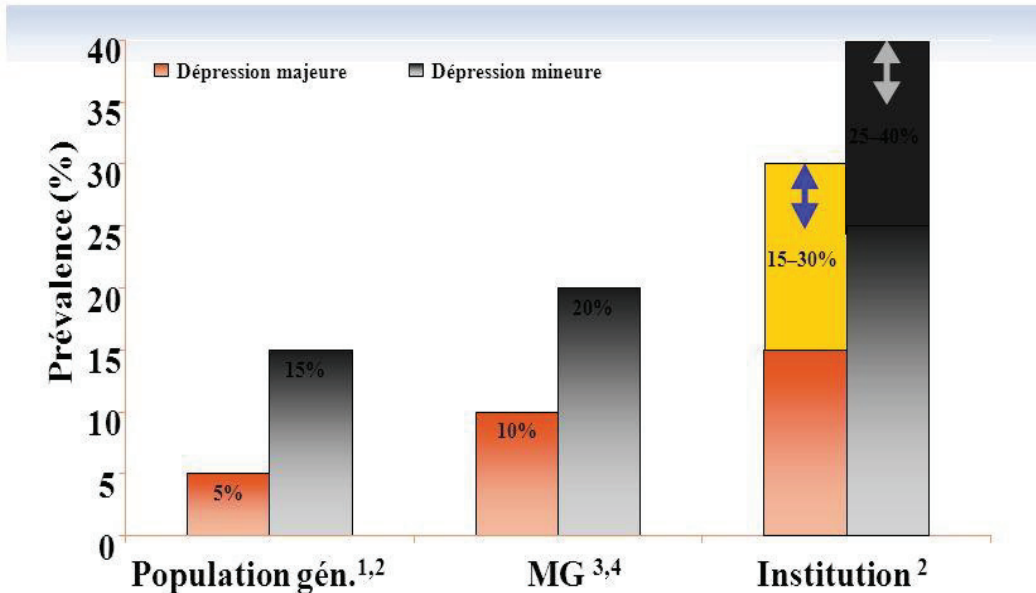
La dépression est la pathologie mentale la plus fréquente du sujet âgé et est responsable de multiples comorbidités qui affaiblissent et réduisent la qualité de vie, la durée de vie moyenne et constitue un problème majeur de santé publique. Elle apparaît comme une affection hétérogène et sa symptomatologie diffère de celle du sujet jeune ou d'âge mur. De ce fait, elle est le plus souvent sous diagnostiquée notamment par les médecins généralistes car fréquemment associée à une présentation somatique. Il est alors important de distinguer les épisodes de récurrence dépressive du sujet âgé dans le cadre d'une maladie dépressive ancienne et l'épisode dépressif inaugural tardif.

B-EPIDEMIOLOGIE

1) Généralités

Les troubles mentaux du sujet âgé bénéficient de peu d'études épidémiologiques et varient en fonction des critères diagnostiques utilisés. Malgré les progrès dans la détection des maladies mentales, la dépression du sujet âgé reste une pathologie sous-diagnostiquée. Pour pallier à ce manque, il est important de prendre en considération les conditions de vie du sujet pour considérer les affects dépressifs comme une pathologie chronique et non un état aigu transitoire. La prévalence chez le sujet âgé est mesurée en sous catégories selon le lieu de vie du sujet car la qualité de vie au domicile est différente d'une personne institutionnalisée. On estime qu'environ 1/3 des patients âgés de plus de 65 ans a des symptômes dépressifs mais que ces derniers sont pour la plupart transitoire. Concernant la population générale, on estime entre 1 à 5 % la prévalence de l'épisode dépressif majeur dans cette même tranche d'âge.

Prévalence des épisodes dépressifs chez la personne âgée



1. Gallo & Lebowitz. *Psychiatric Services* 1999; 50: 1158-1166; 2. Djernes. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 372-387; 3. Friedman et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 28-41; 4. Zung et al. *J Fam Pract* 1993; 37 (4): 337-344

En médecine générale environ 5 à 10 % des patients qui viennent consultés présentent des symptômes dépressifs significatifs. Cette consultation se présente souvent sous la forme de plaintes somatiques. En institution, ce taux de prévalence monte entre 15 à 40%. La prévalence de l'EDM double après l'âge de 70-85 ans.

Synthèse de l'épidémiologie de la DPA :

- Prévalence : 1 à 5 % chez les patients de plus de 65 ans en population générale
5 à 10 % en consultation de médecine générale
10 à 15 % chez les patients hospitalisés
15 à 40 % chez les patients institutionnalisés
- Cette prévalence double après l'âge de 70-85 ans.

2) Critères diagnostiques de la dépression de la personne âgée

La dépression du sujet âgé ne correspond pas aux critères classiques du diagnostic d'Episode Dépressif Majeur utilisé par le DSM IV ou la CIM 10 (voir du récent DSM5). Elle est en effet largement sous-diagnostiquée due en grande partie à une mauvaise connaissance des spécificités de cette pathologie et notamment des médecins généralistes. Pour une part importante de la population générale, le sujet âgé est « *naturellement triste* » du fait de son avancée en âge.

La présentation clinique de la dépression du sujet âgé se caractérise par : une tristesse moins exprimée, des plaintes mnésiques fréquentes avec souvent une comorbidité cognitive associée à la symptomatologie dépressive. Les symptômes somatiques sont fréquents notamment à type d'algies diffuses (sans orientation organique précise), de troubles gastro-intestinaux. Il est également important de noter que les comorbidités anxieuses sont également très fréquentes en psychiatrie du sujet âgé et masquent alors souvent les affects dépressifs. L'apathie est également une composante importante à prendre en compte dans la DPA ainsi que l'âge d'apparition pour caractériser une dépression à début tardif. Les formes sévères de type mélancolie délirante sont fréquemment présentes avec un risque vital engagé.

Dans le DSM 5 qui sert actuellement de référence, on note une disparition de l'évaluation multi-axiale. La notion de deuil concomitant à l'apparition d'une symptomatologie dépressive n'est plus un critère d'exclusion au diagnostic de trouble dépressif caractérisé. Il peut en effet précipiter chez un sujet vulnérable l'apparition d'une symptomatologie dépressive répondant aux critères précités.

○ Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur (DSM-V)

Les critères suivants sont ceux du DSM-V tel que proposés par l'American Psychiatric Association. Ceux-ci diffèrent principalement des critères retrouvés dans le DSM-IV-tr par le retrait du critère d'exclusion du deuil et par l'ajout d'une note à ce sujet. Le terme d'épisode dépressif caractérisé remplace progressivement celui d'épisode dépressif majeur.

A. 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. NB: ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
 3. Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
 6. Fatigue ou perte d'énergie tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- D. 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.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque

Synthèse des critères diagnostiques de la DPA :

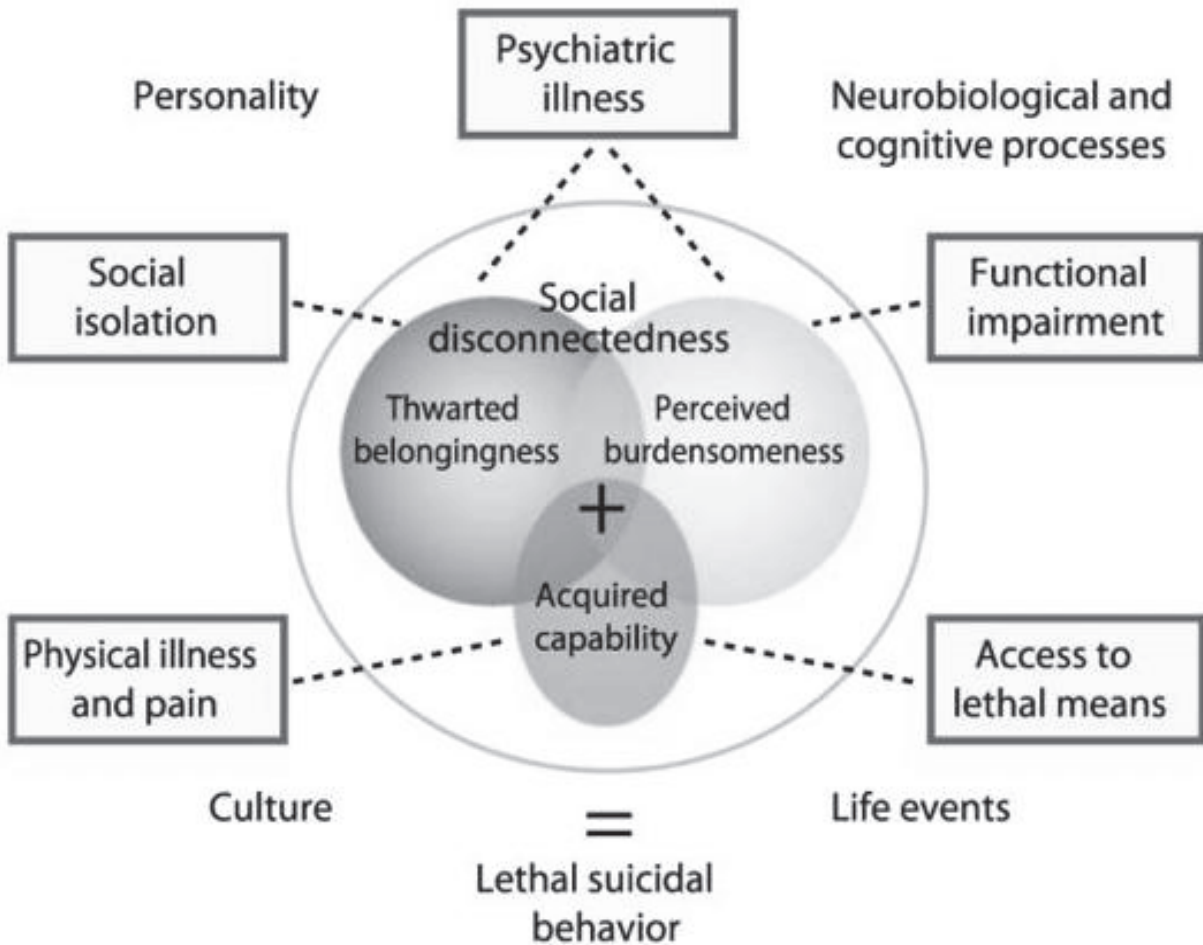
- Sous diagnostiquée notamment en médecine générale
- Tristesse moins exprimée
- Plaintes somatiques au premier plan
- Comorbidité anxieuse fréquente
- Allégation de plaintes mnésiques
- Démotivation, ennui, vide intérieur plus spécifiques que chez le sujet jeune
- Symptomatologie mélancolique délirante fréquente

3) Suicide et épisode dépressif de la personne âgée

Le suicide de la personne âgée est un sujet qui reste peu abordé en consultation et dans la vie familiale puisqu'il renvoie au mal-être du sujet âgé ainsi qu'à l'incapacité de la société de s'y intéresser. L'une des études qui reflète ces difficultés est celle de Luoma en 2002 qui a mis en évidence qu'environ 70% des personnes âgées de plus de 55 ans ont visité un médecin dans le mois qui précède leur décès. Cependant le suicide représente une des causes de décès les plus importantes chez la PA. En effet, les PA ont deux fois plus de risque de se suicider que la population générale. En effet le taux de suicide augmente avec l'âge. Pour 100.000 habitants, l'incidence en 2014 est de 20.6 entre 65/74 ans alors qu'il est de 40.3 entre 85/94 ans.

L'épisode dépressif majeur est la pathologie psychiatrique la plus fréquente de la personne âgée. Les antécédents de tentative de suicide constituent des facteurs de risque majeurs à l'installation d'un épisode dépressif majeur. Les troubles anxieux, les troubles dysthymiques ou les troubles dépressifs mineurs constituent eux dans une moindre mesure des facteurs de risque de suicide. La décompensation de comorbidités somatiques chez la personne âgée est une des causes fréquentes à la naissance d'idées suicidaires de même que la présence de troubles addictifs (notamment l'alcool). L'accès aux armes à feu est également un facteur majorant le risque suicidaire chez la personne âgée (Conwell and al, 2002).

Tous ces facteurs de risque représentent des éléments important dans l'approche de la prise en charge de la dépression de la personne âgée dans l'objectif de diminuer cette mortalité excessive. Le repérage systématique des éléments péjoratifs du tableau clinique initial ainsi qu'une prise en charge adaptée seraient des éléments permettant de diminuer de manière significative ces taux élevés de suicide chez la personne âgée.



Synthèse suicide et personne âgée :

- Une des causes les plus importantes de décès chez la PA
- Risque suicidaire deux fois plus fréquent chez la PA qu'en population générale
- Moins de verbalisation que chez le sujet jeune
- Consultation chez le médecin généraliste fréquente dans le mois précédent l'acte
- Décompensation d'une pathologie somatique, cause fréquente d'idées suicidaires

C) PARTICULARITES CLINIQUES DE LA DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE

1) Définition

Le terme de dépression nous vient du latin « depressio » qui signifie « enfoncement ». La notion de mélancolie a été la plus étudiée au début du XXème siècle. Comme énoncé précédemment, la dépression de la personne âgée se présente sous une forme atypique et de ce fait est souvent sous diagnostiquée. Cela tient du fait de sa symptomatologie variée avec notamment l'introduction de la notion de masques symptomatiques. La présentation anxieuse, motivationnelle ou sous la forme d'une atteinte cognitive est également fréquente dans la dépression du sujet âgé. Les symptômes somatiques notamment algiques, gastro-intestinaux ou cardio-respiratoires peuvent faire évoquer un épisode dépressif chez la PA après l'élimination d'une vraie décompensation organique.

2) Ethiopathogénie

La dépression à tout âge de la vie correspond à une réaction psychologique inadaptée de l'individu face à une situation mal tolérée. Pourquoi une personne devient-elle déprimée au moment de la vieillesse pour la première fois? De nombreux facteurs de stress psycho-sociaux favorisent la survenue de la dépression chez le sujet âgé tels que :

- L'atteinte des fonctions supérieures et les perturbations mnésiques
- La baisse des performances cognitives antérieures
- La réduction de la mobilité
- L'apparition d'une surdité et de problèmes visuels
- La diminution des activités sociales
- Les difficultés matérielles (économiques)
- Les conditions d'existence difficiles
- Le veuvage
- La perte des relations professionnelles
- La séparation des enfants

A l'inverse : Un environnement de bonne qualité pourrait exercer un effet de protection vis-à-vis de la dépression du sujet âgé. Ainsi, la problématique de la personne âgée associe plusieurs ruptures et des pertes successives :

- L'association de ces ruptures et pertes entraîne une fragilisation du sujet âgé incapable de faire face à des événements psychiques ou physiques « banaux » pour des adultes en pleine activité.

- Sentiment d'infériorité, d'inutilité
- Isolement – sentiment de solitude
- Perte des repères sociaux
- Se désadapte peu à peu de la vie des gens « actifs »
 - Prend de la distance
 - Fait l'objet d'une mise à distance de la part des autres
 - S'isole
- Cette désadaptation est modulée par :
 - La personnalité de l'individu
 - Ses investissements antérieurs
 - La solidité des liens avec ses proches

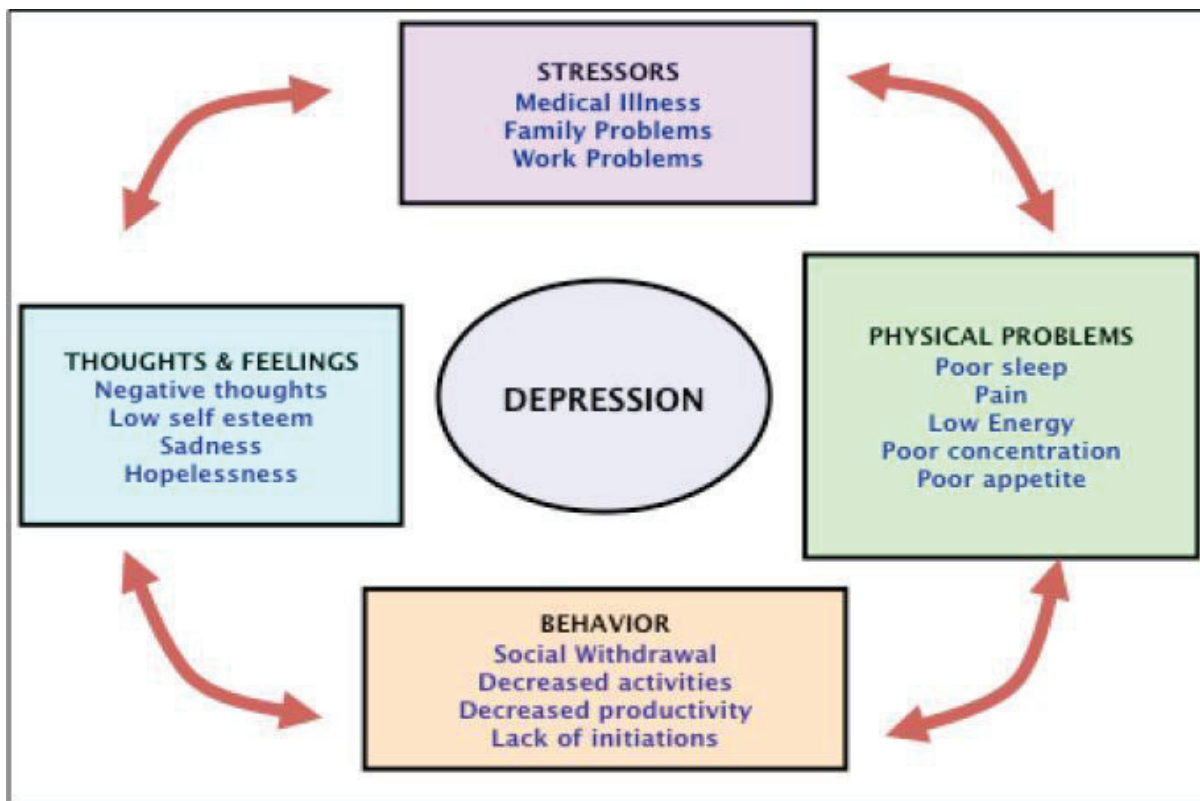
Facteurs biologiques et somatiques pouvant influencer l'apparition d'une maladie dépressive :

- Risque accru de dépression lors de maladies somatiques invalidantes et/ou chroniques :
 - ✓ Désordres Thyroïdiens
 - ✓ Cushing
 - ✓ Infections virales ou bactériennes
 - ✓ Lymphomes et pathologie cancéreuse
- Les atteintes cérébrales organiques :
 - ✓ Maladies d'Alzheimer (40%)
 - ✓ Démence vasculaire
 - ✓ Maladie de Parkinson (50%)
- Certains traitements médicamenteux dépressiogènes (Alexopoulos and al, 2005):
 - ✓ Réserpine
 - ✓ Alphaméthylidopa
 - ✓ Bêtabloquants
 - ✓ Corticoïdes
 - ✓ Oestrogènes
 - ✓ Agents progestatifs
 - ✓ Codéine
 - ✓ Vinblastine
 - ✓ Etc...

Synthèse des facteurs de risque de DPA :

- Sexe féminin
- Antécédent dépressif personnel ou familial
- Facteurs de stress psycho-sociaux (isolement, retraite, problèmes financiers...)
- Maladie somatique chronique, invalidante ou cérébrale
- Certains traitements dépressiogènes

The cycle of depression (Unutzer and al, 2012)



3) Symptomatologie masquée

Comme nous avons pu l'évoquer précédemment, la symptomatologie de la dépression de la personne âgée est fréquemment masquée aboutissant à une présentation atypique. Nous détaillerons dans cette partie les différents masques symptomatiques de la dépression du sujet âgé.

3-1 Masque anxieux

La dépression chez la PA peut se caractériser par un masque anxieux. Une présentation clinique sous la forme d'une inhibition psycho-motrice se caractérisant par un apragmatisme majeur peut être le reflet d'une symptomatologie dépressive sous-jacente. La personne âgée est souvent ralentie sur le plan psycho-moteur et verbalise son anxiété au premier plan de ses symptômes. Elle peut également présenter des signes d'agitation dans le cadre de troubles du comportement anxieux. Il s'agit de la présentation clinique prédominante chez les femmes âgées de plus de 60 ans. Les troubles de personnalité de type obsessionnelle ou anxieuse-dépendante font le lit de cette pathologie. Une recrudescence anxieuse peut apparaître dans un contexte de plainte somatique. La comorbidité anxieuse d'un épisode dépressif de la personne âgée représente une prévalence d'environ 50 %. Celle-ci aggrave la sévérité de la symptomatologie dépressive, elle allonge la durée de l'épisode et la rend plus difficile à traiter (Andreescu and al, 2007). Elle contribue également à majorer le déclin cognitif ainsi que les handicaps fonctionnels du sujet âgé. (Jeste and al, 2004). Ainsi, la mise en place d'un traitement conjuguant des antidépresseurs à une thérapie anxiolytique est alors indispensable dans ce contexte.

3-2 Masque somatique

Dans la dépression de la PA, nous retrouvons également une symptomatologie masquée somatique. En effet, environ 30 % des dépressions du sujet âgé se manifestent par des plaintes somatiques au premier plan. La douleur est le symptôme le plus mis en avant par les patients âgés. Dans un second plan, les altérations de l'état général, les troubles gastro-intestinaux ainsi que les troubles cardio-respiratoires sont parmi les plus fréquents. Le patient est quant à lui dans le déni de sa dépression et la tristesse est peu présente. Dans ce contexte clinique, il ne faudra pas oublier d'éliminer une étiologie organique devant ces troubles somatiques du fait que la pathologie psychiatrique reste un diagnostic d'élimination.

3-3 Masque hypochondriaque

Le masque hypochondriaque se manifeste au travers des dires de la personne âgée pouvant se plaindre du mauvais fonctionnement de son organisme. Il est en effet fréquent d'entendre des discours de plaintes en relation avec un cœur qui ne suit plus, des intestins qui ne digèrent plus, une fatigue permanente et intolérable. S'en suivit alors des demandes permanentes d'examen complémentaires et de consultations spécialisées. La forme la plus sévère de cette présentation est le Syndrome de Cotard qui associe une conviction délirante de transformation corporelle avec une négation d'organe.

3-4 Masque délirant

Le masque délirant dans le cadre de la dépression chez la personne âgée peut quant à lui se présenter sous la forme d'idées délirantes. Cette symptomatologie délirante est fréquente notamment dans un contexte organique (confusion mentale) ou psychiatrique. La dépression est avec les troubles neurocognitifs majeurs la première cause de délire du sujet âgé. Les thématiques les plus retrouvées sont les suivantes : des idées de ruine, de préjudice, de persécution et parfois de jalousie. Un fait banal est alors interprété de manière péjorative. On retrouve également parfois une activité hallucinatoire auditive ou visuelle associée. En revanche, la présence d'un syndrome dissociatif ou d'un automatisme mental doit impérativement faire revoir le diagnostic de dépression de la personne âgée.

3-5 Masque hostile

Cette dépression se manifeste par de l'agressivité : le sujet devient avec l'installation de la maladie, irritable, opposant, susceptible, coléreux et ainsi hostile notamment envers son entourage. Devant un changement récent du caractère de la personne il est alors important pour le personnel soignant et les familles de ne pas mettre sur le compte du trait de personnalité cette agressivité récente du sujet âgé et ainsi d'écarter la piste symptomatologique de la dépression avec un masque hostile.

3-6 Masque confusionnel

La dépression peut également se manifester sous un masque confusionnel. En effet, le patient présentera ici une symptomatologie anxieuse paroxystique générant ainsi une présentation pseudo-confusionnelle. On y retrouve des troubles de l'orientation spatio-temporelle et un discours parfois incohérent. Cependant on ne retrouve pas d'obnubilation de la conscience mais plutôt des troubles majeurs de l'attention et des interprétations erronées de la réalité.

3-7 Masque démentiel

Cette présentation est celle qui a bénéficiée le plus des recherches sur les 20 dernières années. Elle est sujet à controverses mais reflète la proximité des troubles neurocognitifs majeurs avec la dépression du sujet âgé. Le sujet souffrant de dépression au travers d'un masque démentiel apparaît désorienté, présente des difficultés majeures voir des incapacités de mémorisation tout en verbalisant spontanément ses difficultés cognitives. Sur le plan comportemental, il peut apparaître agité, tendu, déambulant ou criant. A l'inverse il peut se montrer mutique, figé et ne souhaitant plus sortir du lit. On peut voir une réversibilité quasi-totale de l'atteinte cognitive après un traitement antidépresseur bien conduit. Cependant une controverse existe concernant l'évolution à long terme de ces déficits cognitifs. Il serait pour beaucoup un prodrome d'une évolution vers un trouble

neurocognitif grave à long terme. Nous reviendrons plus tard dans notre étude à travers les différents cas cliniques présentés.

3-8 Masque conatif

Il s'agit d'une présentation centrée sur la démotivation. Elle touche principalement la personne âgée de plus de 85 ans et souvent déjà institutionnalisée. On y retrouve fréquemment un désinvestissement affectif, une anhédonie, un renoncement face à la maladie, une perte d'autonomie majorant la dépendance. Le sujet évolue sur un mode régressif avec une absence de mise en place de comportement dirigé vers un but. Une étiologie organique ne doit pas être écartée sans une exploration clinique et paraclinique complète.

4) Autres formes cliniques

4-1 Trouble dépressif mineur

Le trouble dépressif mineur est une situation fréquemment rencontrée en psychiatrie du sujet âgé. L'association avec une incapacité fonctionnelle est par ailleurs fréquente. Le risque évolutif vers un épisode dépressif majeur est d'environ 25% ce qui fait qu'elle nécessite une attention toute particulière.

4-2 Dysthymie

La dysthymie se caractérise par un trouble dépressif d'intensité légère à modérée évoluant depuis au moins deux ans. Cela suppose donc une absence de prise en charge spécialisée sur cette période du fait de consultations en priorité chez le médecin généraliste. Les critères diagnostiques fréquemment retrouvés sont : le sexe masculin, un âge avancé, une consommation tabagique, au moins deux médicaments ainsi qu'un faible niveau éducatif. La chronicité est fréquente chez le sujet âgé avec un risque important de passage vers un trouble dépressif majeur. Selon Baldwin and al (2002), l'association à une pathologie médicale organique est fréquente.

4-3 Comparatif dépression endogène et exogène

Il est essentiel de distinguer, pour caractériser un épisode dépressif majeur de la personne âgée, la dépression endogène de la dépression exogène aussi appelée dépression réactionnelle.

Ce tableau récapitule les caractéristiques d'anamnèse et sémiologiques entre ces deux types de dépression :

| ENDOGENE | REACTIONNELLE |
|--|--|
| Facteur déclenchant 30% | Facteur déclenchant +++ |
| Atcds perso ou familiaux psy | Sujet névrotique |
| Idées mélancoliques | recherche d'aide influence de l'extérieur |
| Agitation ou ralentissement psychomoteur +++ | rare |
| amélioration vespérale réveil matinal précoce | Fatigabilité insomnie d'endormissement |
| Formes stuporeuses, délirantes, confuses ou anxieuses | Une seule forme |
| Suicides effectifs +++ | Conduites suicidaires fréquentes |
| Importance des signes somatiques | Perte de poids modérée |

4-4 Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive

Ce trouble correspond à une détresse psychologique du sujet âgé ayant débuté dans les suites d'une situation mal adaptative. On y retrouve les changements existentiels, les événements de vie traumatisants, les pertes diverses ou les frayeurs. Typiquement les troubles se résolvent avec ou sans intervention en six mois.

4-5 Trouble bipolaire du sujet âgé

Les troubles bipolaires du sujet âgé sont hétérogènes et on distingue 3 groupes. Le premier groupe se présente par des troubles bipolaires vieillis dans un cadre d'une maladie bipolaire étant apparue à l'âge jeune. Le second groupe correspond à une apparition tardive d'une symptomatologie dépressive unipolaire sur laquelle se « greffe » un épisode maniaque après une latence de dix à vingt ans. Enfin le dernier groupe regroupe les patients ayant présentés une manie d'apparition tardive sans antécédent thymique connu. Ces patients sont de grands consommateurs de soins médicaux (jusqu'à quatre fois plus avec une multiplication des hospitalisations) (*Bartels and al.2000*) et leur taux de mortalité est supérieur à ceux atteints de trouble dépressif majeur. (*Shulman and al .1997*)

D) COMORBIDITES SOMATIQUES ET IATROGENES

Dans la dépression de la personne âgée, nous constatons fréquemment des comorbidités somatiques ou iatrogènes.

1) Comorbidités somatiques

La présence de troubles somatiques augmente le risque de troubles psychiatriques, essentiellement des troubles anxieux et dépressifs mais aussi des troubles psycho-organiques incluant les atteintes cognitives et les symptômes psychotiques. La dépression du sujet âgé peut également apparaître comme un masque d'une pathologie somatique sous-jacente. Cette symptomatologie peut apparaître suite à une affection organique présumée et ne constitue pas une réaction émotionnelle à la pathologie. Il est donc important d'avoir connaissance de cela face à une dépression résistante aux traitements. De nombreuses situations médicales peuvent retrouver un état dépressif, notamment comme l'a décrit Alexopoulos en 2005 (Depression in the elderly):

- une maladie neurologique de type accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien, une maladie de parkinson idiopathique, une sclérose en plaque ou une pathologie neurocognitive vasculaire
- une maladie métabolique de type dysthyroïdie, une endocrinopathie, un hypercorticisme, une maladie de Cushing, une carence en vitamine B12 .
- une maladie de système ou connectivite de type Lupus Erythémateux disséminé, une Maladie de Horton ou un Syndrôme de Gougeret-Sjogren
- une pathologie cardio-vasculaire de type syndrome coronarien aigu
- une pathologie néoplasique notamment hématologique (lymphôme, leucémie)
- une maladie infectieuse virale de type VIH-VHC, une maladie de Lyme.

2) Comorbidités iatrogènes

Certains médicaments peuvent également jouer un rôle dans la survenue d'un épisode dépressif majeur. Nous notons particulièrement ceux ayant une action sur les neuromédiateurs. Une dépression du sujet âgé induite par les médicaments est définie par : L'apparition d'une humeur triste ou une diminution des intérêts habituels (anhédonie) dans presque toutes les activités à la suite :

- d'un mois d'intoxication à une substance au retrait de celle-ci
- ou dans le cadre de l'utilisation de médicaments directement liées à la dépression.

Par exemple, la réserpine, l'alpha-méthylidopa, les corticoïdes, l'interféron, les antirétroviraux, les amphétamines, l'isoniazide, la clonidine, des anti-hypertenseurs, les Béta-bloquants, les

neuroleptiques, la L-dopa, les antipaludéens de synthèse peuvent constituer un contexte dépressogène. Aussi un surdosage médicamenteux par digitaliques et, éventuellement, un sevrage par benzodiazépines peuvent participer à la survenue d'un trouble dépressif.

E) DEMOTIVATION, APATHIE ET DEPRESSION DU SUJET AGE

Les troubles dépressifs se présentent fréquemment par une démotivation voire une apathie au premier plan de la symptomatologie. Nous présenterons leurs liens cliniques à travers cette partie.

1) Démotivation du sujet âgé

La démotivation est la persistance d'une approche passive de l'environnement avec une atrophie du domaine de l'action. On parle dans ce cas de troubles conatifs. Elle est fréquente chez la personne âgée, d'origine multifactorielle et souvent mal-diagnostiquée. Elle se manifeste chez le sujet âgé par une sensation de désintérêt progressif pour l'ensemble des activités quotidiennes. Sa capacité de motivation s'atténue de plus en plus et s'inscrit progressivement dans une perte d'activité totale. La personne âgée dans ce contexte semble ne savoir que faire de son présent et de son futur proche. Cela est souvent mal perçu en institution notamment envers les soignants qui le considère comme un refus d'engagement envers autrui et envers la vie institutionnelle. Les moyens d'évaluation de cette démotivation sont encore faibles à l'heure actuelle. L'échelle de démotivation de Chantoin (EAD) représente aujourd'hui une référence dans ce domaine. Les neuroleptiques et les benzodiazépines ont montré un effet amotivationnel chez le sujet âgé de même que les dysthyroïdies, les troubles de l'hydratation. L'approche neuropsychologique de la motivation est complexe. Plusieurs réseaux neuronaux sont impliqués dans ce comportement dirigé vers un but (notamment le striatum ventral, le lobe frontal et les noyaux amygdaliens). **Les troubles dyséxécutifs pourraient être des facteurs de résistance au traitement de la dépression du sujet âgé ou bien des prodromes dans l'installation d'une pathologie neurocognitive sévère.**

2) Apathie du sujet âgé

L'apathie est un trouble fréquent chez la personne âgée. Elle correspond d'avantage à un trouble global de la motivation et ne fait pas partie des symptômes principaux dans la dépression. Cependant l'intrication de ces deux pathologies est maintenant bien démontrée notamment par :

- Symptômes communs
- Chronologie en faveur

- Relations avec conséquences de la démence
- Relations avec facteurs de vulnérabilité

(liens avec l'âge, la résilience, les évènements stressants et la personnalité)

L'apathie n'est donc pas reliée directement à:

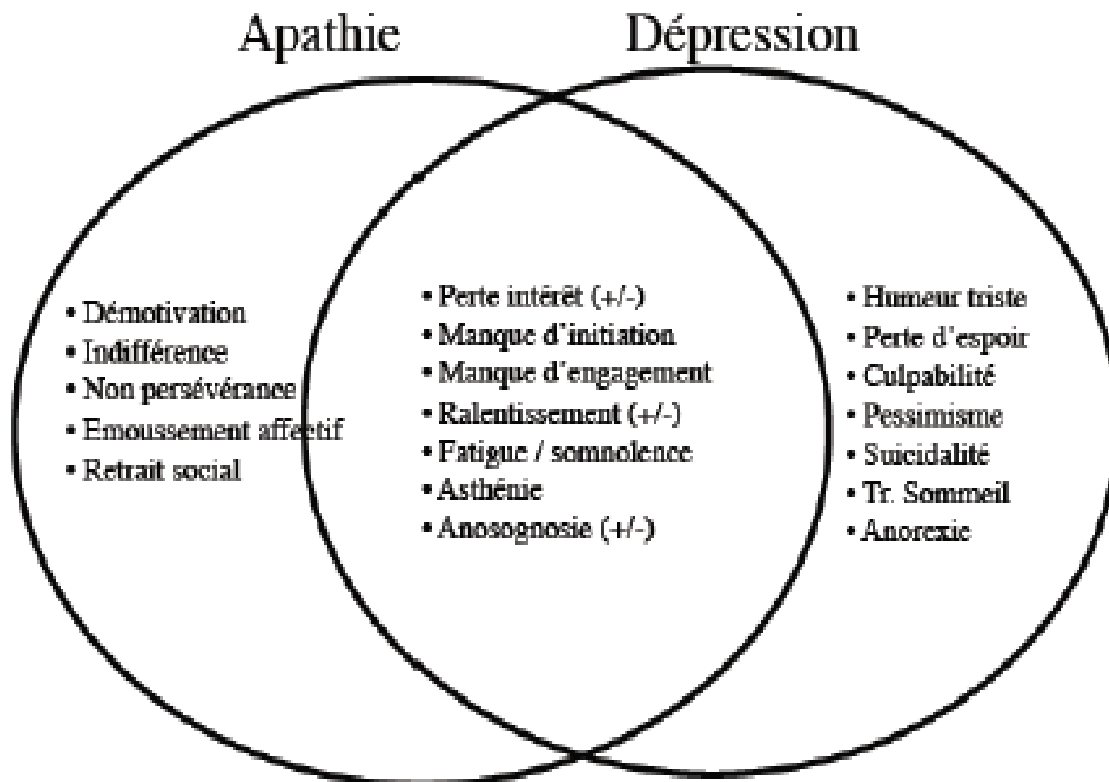
- une diminution du niveau de conscience
- un déficit cognitif
- ou une détresse émotionnelle

Il faut également différencier l'apathie d'autres états chez la personne âgée notamment :

- un vieillissement normal
- une apathie secondaire dans un contexte de handicap moteur ou sensoriel
- une confusion
- une iatrogénie, intoxication

Ainsi, l'apathie se présente fréquemment comme un trouble psycho-comportemental dans les maladies neurodégénératives comme la Maladie d'Alzheimer. On y retrouve une prévalence estimée jusqu'à 50 %. Son évaluation peut être faite par la Lille Apathy Rating Scale (LARS) (*Dujardin and al, 2008*) ou l'Inventaire Apathie (IA) (*Robert and al, 2009*).

La figure suivante présente les symptômes communs et distincts entre l'apathie et la dépression (*Boyle and al, 2004*). Son utilisation est pertinente notamment dans la prise en charge des troubles psycho-comportementaux liés à une pathologie neurocognitive grave. En effet les circuits neurobiologiques concernant ces deux entités cliniques sont très proches notamment à l'étage sous-cortical (en lien avec des dysfonctionnements frontaux).



Synthèse de la démotivation et l'apathie du sujet âgé :

- La démotivation est une problématique fréquente de la PA, souvent d'origine multifactorielle, mal perçue par les équipes soignantes. Son évaluation reste difficile mais possible (EAD).
- L'apathie est également un trouble de la motivation avec des manifestations émotionnelles, cognitives et comportementales. Elle est fréquemment associée à des pathologies psychiatriques ou neurologiques. Son évaluation peut être faite par l'IA ou la LARS.

F) MALADIE VASCULAIRE ET DEPRESSION

La dépression d'apparition tardive est fréquemment associée à des facteurs de risque cardio-vasculaires importants. C'est grâce à l'exploration neuropsychologique des épisodes dépressifs du sujet âgé, à l'utilisation de l'imagerie moderne et aux études épidémiologiques qu'est né le concept de dépression vasculaire. Alexopoulos et al (1997) ont ensuite proposés une définition plus large de la dépression vasculaire qui prenait en compte non seulement les lésions cérébrovasculaires identifiées par l'imagerie, dont les lésions dites silencieuses, mais aussi les facteurs de risque vasculaire.

Comparativement à des sujets âgés ayant un épisode dépressif mais pas d'antécédents vasculaires, les patients répondant aux critères de dépression vasculaire (premier épisode après 60 ans et facteurs de risque vasculaire ou accident ischémique transitoire) ont été décrits comme présentant un plus important ralentissement psychomoteur, une anosognosie, une agitation et un sentiment de culpabilité moindre. À côté de la sémiologie psychiatrique, la plupart des études concluent à la présence d'un déficit cognitif dans la dépression vasculaire en le comparant à des sujets âgés déprimés sans lésions vasculaires et non seulement à une population âgée saine.

Alexopoulos and al (1997) ont également comparé les performances neuropsychologiques de personnes ayant débutées une dépression après 60 ans en fonction du caractère vasculaire ou non. Ils ont montré que le groupe des patients qui avaient une dépression vasculaire avait un score moyen à l'échelle de Mattis à 130/144 versus 138 dans le groupe non vasculaire et que cette différence était significative. Le score de fluence verbale était également plus bas dans la dépression vasculaire. En revanche, aucune différence significative du score au MMSE n'a été observée.

Les déclin cognitifs d'origine vasculaire ont donné lieu assez récemment à un concept plus large que celui de la démence vasculaire dénommé Trouble Cognitif Vasculaire (TCV). Ce concept regroupe les troubles cognitifs légers à sévères dont la cause présumée est une maladie cérébro-vasculaire. Le TCV réunit la démence vasculaire, la démence post-AVC, la partie vasculaire des démences mixtes et les troubles cognitifs non démentiels d'origine vasculaire. Le TCV est aussi caractérisé par son profil cognitif comprenant un respect du stockage mnésique le différenciant de la maladie d'Alzheimer et une altération de l'attention et des fonctions exécutives. Les dépressions vasculaires sont réputées pour être pharmacologiquement résistantes, mais la définition de la résistance chez le sujet âgé est assez imprécise (nous y reviendrons). Par exemple les 6 semaines de traitement considérées comme nécessaires chez le sujet jeune seraient insuffisantes chez le sujet âgé

qui, d'après Georgotas et McCue (1989), pourrait avoir besoin de 9 semaines pour présenter une amélioration de 50 % de la symptomatologie dépressive

Synthèse maladie vasculaire et dépression :

- Intrication fréquente entre la présence d'une maladie cérébro-vasculaire et l'installation d'une symptomatologie dépressive
- Déclin cognitif plus fréquent et important
- Insight de qualité moins présent
- Evolution plus rapide vers un trouble neuro-cognitif majeur (démence vasculaire)

G) EVALUATION ET CONDUITE A TENIR

La prise en charge d'un trouble dépressif masqué de la personne âgée nécessite une évaluation et une prise en charge spécifique

1) Evaluation et diagnostic :

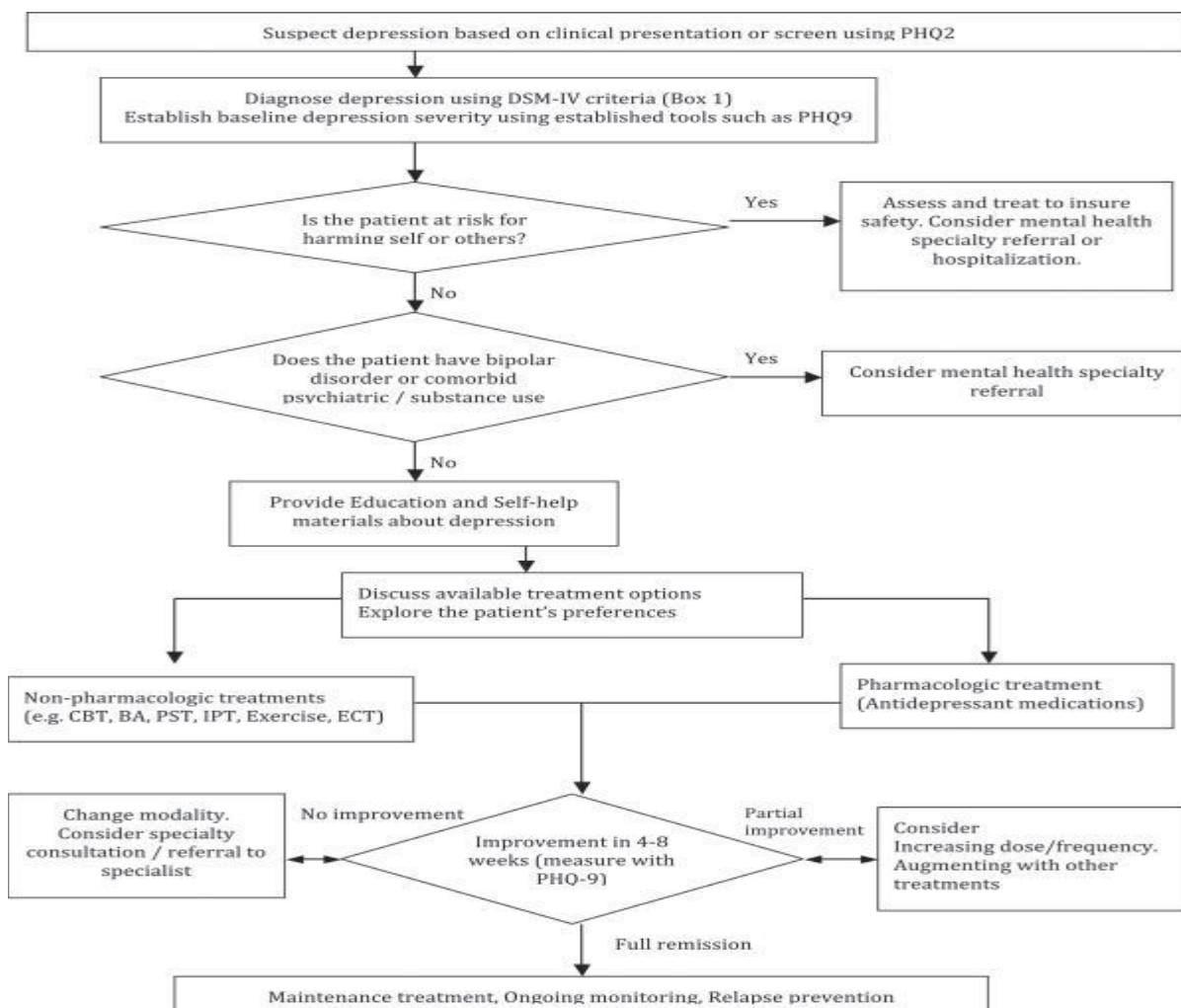
Devant ces formes masquées du sujet âgé, l'un des objectifs de santé public principal est d'améliorer leur dépistage notamment en médecine générale et d'inciter ces acteurs à les prendre en charge. L'utilisation d'outils psychométriques utiles, fiables, courts est de plus en plus préconisée.

Parmi eux, nous pouvons citer :

- ✓ L'échelle d'HAMILTON Depression Rating Scale (HDRS)
- ✓ L'échelle MONTGOMERY and ASBERG (MADRS)
- ✓ La GDS (Geriatric Depression Scale) dans sa version abrégée
- ✓ L'échelle de BECK (BDI)
- ✓ L'échelle de Sheehan (SDS, évaluation de la Qualité de vie)
- ✓ L'échelle d'autonomie sociale (EAS)

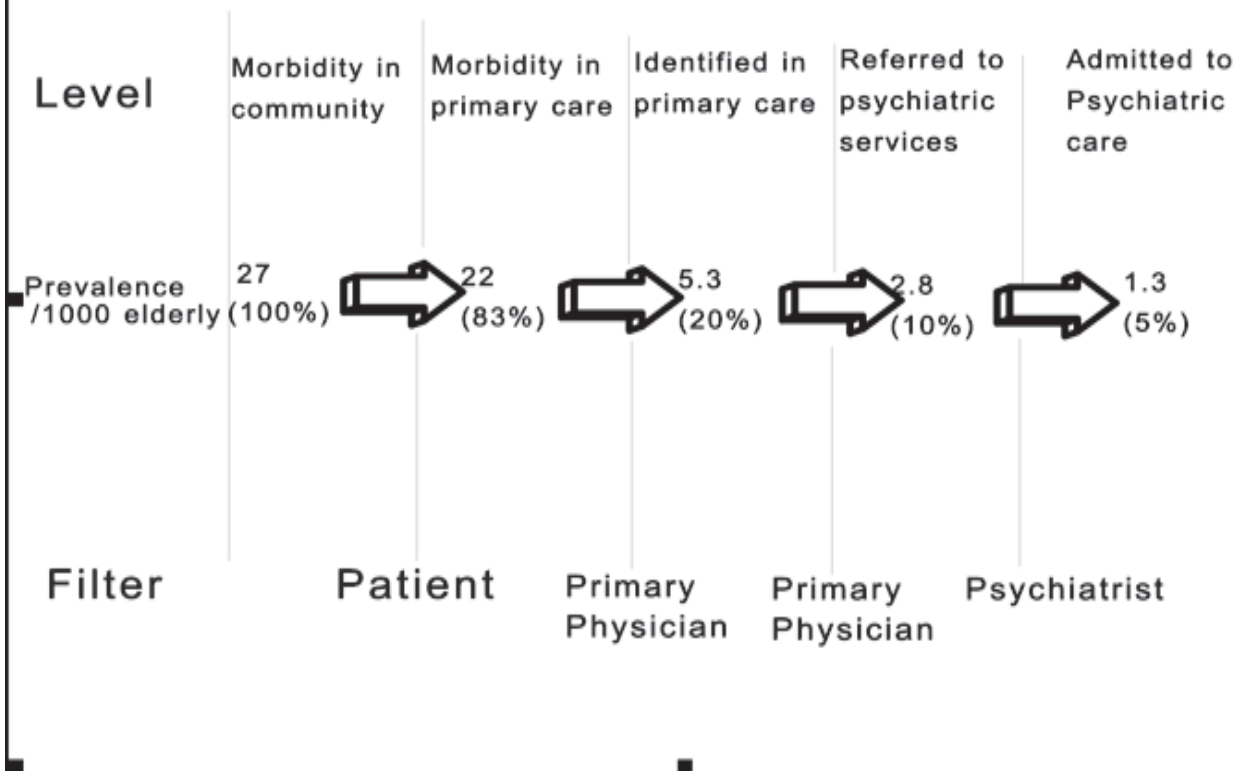
La figure qui suit présente un algorithme décisionnel pour la prise en charge d'une suspicion de dépression de la personne âgée à travers notamment un module de dépression que représente le **PHQ 2 et 9** (Patient Health Questionnaire). Il évalue les risques notamment suicidaires, de comorbidités bipolaires ou addictives au trouble dépressif de la personne âgée

Flowchart of late-life depression management and treatment (Unutzer and al, 2012) :



Une comparaison a été établie par Cameron et al (2008) entre la PHQ et l'HADS afin d'établir la meilleure évaluation de la sévérité d'une dépression. L'objectif d'une meilleure prise en charge psychiatrique spécialisée et plus précoce dans la dépression sévère de la personne âgée s'appuie sur les taux de prévalence de morbidité selon les différentes voies d'accès aux soins (voir figure suivante) (Goldberg and Huxley, 2003 after Cole and al, 1996). La dépression de la personne âgée est insuffisamment diagnostiquée en médecine générale et n'aboutit que très rarement à une admission en service psychiatrique.

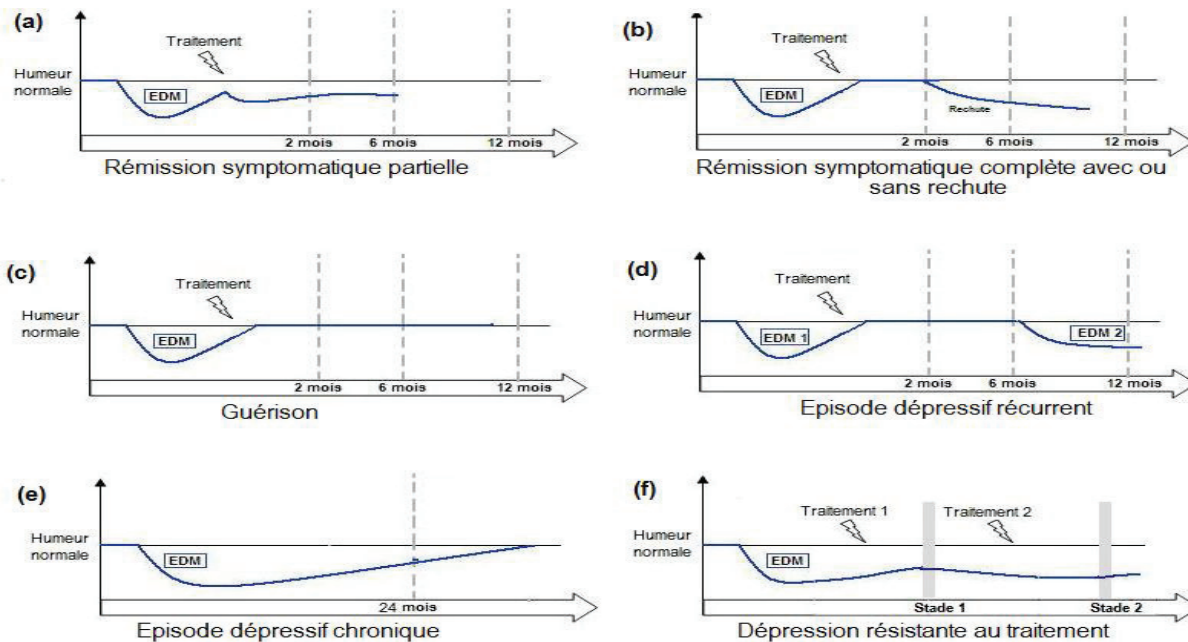
Pathways to psychiatric care (after Cole and Yaffe)



2) Evolution et objectifs de prise en charge :

L'évolution des troubles dépressifs majeurs du sujet jeune ou d'âge mur est aujourd'hui bien décrite dans la littérature. En revanche, l'évolution à moyen et long terme chez la personne âgée est peu détaillée. Cela encourage à plus d'études épidémiologiques notamment sur la possible évolution à long terme vers un trouble neurocognitif majeur des épisodes dépressifs du sujet âgé

Evolution des troubles dépressifs majeurs (Agbokou, 2008) :



La prise en charge d'un épisode dépressif chez la personne âgée nécessite d'établir des objectifs simples et réalisables pour éviter une évolution chronique et invalidante. Les objectifs principaux sont les suivants :

- obtenir une rémission complète de la symptomatologie dépressive
- prévenir une rechute ou une récurrence de l'épisode
- diminuer le risque de suicide
- prendre le patient dans sa globalité comme souvent en gériatrie
- informer et apporter un soutien à l'entourage et aux aidants principaux
- améliorer le fonctionnement global du patient notamment la qualité de vie (Selon Spadone en 2008 dans l'Encéphale, la rémission fonctionnelle mettrait 2 à 3 fois plus de temps que la rémission clinique et cela est d'autant plus vrai chez la personne âgée chez qui la réserve fonctionnelle de base est déjà affaiblie)

3) Prise en charge thérapeutique :

Le traitement de la dépression de la personne âgée relève des mêmes principes que celui des adultes jeunes. La prise en charge du sujet âgé déprimé est en premier lieu **une prise en charge globale et multidisciplinaire**. Elle doit s'intéresser aux facteurs environnementaux ayant favorisés le syndrome dépressif mais aussi aux **pathologies somatiques associées** ainsi qu'à la personnalité antérieure du sujet. On distingue trois phases dans le traitement des EDM :

- un traitement d'**attaque** ; cette phase a pour objectif d'induire une rémission symptomatique afin que les patients ne répondent plus aux critères diagnostiques de l'EDM
- un traitement de **consolidation** ; cette phase a pour objectif de consolider la rémission et d'empêcher la rechute, c'est-à-dire la réapparition du même épisode dépressif
- un traitement de **maintenance** ; cette étape est réservée aux patients ayant déjà eu plusieurs EDM dont l'objectif est de réduire les récurrences dépressives en proposant un traitement préventif au long cours

La réponse thérapeutique correspond à une diminution d'au moins 50% du score sur l'échelle de dépression d'Hamilton. Toutefois, comme il existe insuffisamment d'études sur l'efficacité des antidépresseurs ou des prises en charge non médicamenteuses dans cette population d'âgés, ceci doit inciter au respect de règles de prudence, compte tenu des spécificités et dans certains cas de la fragilité des personnes âgées.

D'autre part, la dépression du sujet âgé peut altérer rapidement la qualité de vie et s'accompagner de morbidité plus élevée que d'autres pathologies chroniques. Les conséquences sur l'autonomie peuvent conduire vers un pronostic sévère à court terme. Un taux de réponse positive de 50 à 65% serait obtenu à la suite d'un traitement par antidépresseur tandis que, si la prise en charge est globale et adaptée, comprenant un traitement médicamenteux, un soutien psychothérapique et une adéquation du milieu de vie, les résultats pourraient être sensiblement améliorés. Le traitement se doit, comme souvent en gériatrie d'être utile, plus qu'efficace. Ceci implique une rapidité de décision thérapeutique, une coordination multidisciplinaire, l'élaboration d'un projet d'aide global. Les thérapeutiques comprennent les traitements chimiques, l'électroconvulsivothérapie, les psychothérapies.

3.1 Mise en place d'un traitement antidépresseur : les différents tableaux diagnostiques complexes.

Décider d'une prescription : Au terme d'une démarche diagnostique cohérente, tous les états dépressifs caractérisés de la personne âgée devraient bénéficier d'un traitement antidépresseur. Avant la prescription il importe de s'assurer des contre-indications par l'examen des fonctions rénale et hépatique et un bilan cardiaque. Par ailleurs il existe des tableaux diagnostiques complexes qui rendent la décision de prescrire difficile :

- Chez le patient présentant un trouble neurocognitif grave, détecter un syndrome dépressif au moment où le sujet pourrait bénéficier d'un traitement antidépresseur peut ne pas être simple.

- Chez le patient vasculaire : devant une dépression de l'âgé le médecin doit **évaluer les facteurs de risque vasculaires** (hypertension, hyperglycémie, hypercholestérolémie, tabagisme, inactivité physique. Le traitement de la dépression devra prendre en compte un **contrôle optimal de ces facteurs**. En effet les lésions microvasculaires de la substance blanche frontale et sous-corticale sont responsables de symptômes dépressifs.

- Chez les aidants de patients Alzheimer : Le risque de dépression par épuisement chez les aidants nécessite d'évaluer régulièrement leurs capacités à faire face et les traitements éventuels à mettre en place. L'étude Pixel a développé 2 outils d'évaluation : un pour la qualité de vie des aidants, l'autre sur la vulnérabilité de l'aidant (Thomas and al, 2005). Concernant les échelles d'évaluation, nous pouvons citer la Zarit Burden Inventory (ZBI), la Care Strain Index (CSI) et la Screen for Caregiver Burden (SCB) (Etters and al, 2008).

- La dépression de fin de vie des patients âgés : La détresse, le découragement, les idées de mort majoritairement exprimés par les patients souffrant de dépression de fin de vie sont tellement explicables du fait de la réalité même du sujet qu'elles ne sont pas toujours considérées par les équipes soignantes de l'institution, le médecin traitant ou les familles et ainsi ne sont pas rapportés à un état dépressif et donc traitées. En phase terminale les ISRS peuvent participer au confort de vie, l'accompagnement psychologique fait partie du processus de soin.

- La dépression subsyndromique : Devant l'existence de quelques signes dépressifs se pose le problème du début du traitement médicamenteux . En effet l'efficacité des antidépresseurs n'a pas été suffisamment étudiée dans ce cadre là pour pouvoir élaborer des conduites thérapeutiques. Certains travaux montrent que ces patients sont à risque de développer un authentique épisode dépressif, d'où l'importance de programmer un suivi régulier ainsi que l'évaluation de leur état thymique. Par ailleurs, les conseils sociaux et environnementaux trouvent là toute leur place. L'indication d'une prise en charge psychologique peut être également proposée.

3.2 Informer le patient et son entourage : l'importance de l'alliance thérapeutique

La qualité de la relation médecin- patient est essentielle dans la prise en charge d'un patient âgé déprimé. En effet, l'alliance thérapeutique est la base relationnelle indispensable entre le patient et le médecin et doit être impérativement recherchée. C'est sur cette notion d'accompagnement psychologique attentif de la prescription médicamenteuse qu'il faut insister; la voie est étroite pour le patient (et quelquefois pour son médecin) entre une médicalisation, une prise en charge psychothérapeutique et une simple surveillance avec une réévaluation régulière. La prise en charge de la dépression de la personne âgée nécessite également une action psychosociale associée. Les difficultés à l'instauration du traitement sont la poly-médication des patients âgés, le caractère dépressiogène de certaines molécules et le risque augmenté d'interactions entre les médicaments.

3.3 Mise en place d'un traitement antidépresseur chez la personne âgée dépressive

3.3.1) Instauration

Les antidépresseurs sont à la base du traitement pharmacologique de l'épisode dépressif caractérisé de la personne âgée souvent en association à une psychothérapie (de soutien par exemple) et un suivi régulier. L'instauration d'un traitement antidépresseur permettrait d'améliorer environ 60 à 70% des patients quelque soit leur type de dépression. Chez la personne âgée le choix de la molécule est principalement décidé par la tolérance et les interactions médicamenteuses. La personne âgée de part ses fragilités et sa fréquente polyopathie doit être **monitorée** tout au long de la mise en place d'un traitement à travers un suivi régulier et la surveillance somatique des effets secondaires. La relation entre l'âge de début de la dépression et la variabilité de la réponse au traitement médicamenteux a été étudiée par de nombreuses recherches mais reste incertaine. Les études ayant exploré le sujet sont contradictoires : certaines impliquent les EOD comme étant plus difficiles à traiter, d'autres les LOD, ou d'autres ne font pas de différences. Par exemple, plusieurs études ont rapportés que les EOD avec épisodes récurrents avaient une réponse plus lente aux traitements que les LOD.

L'étude de Reynolds et Dew en 1998 a comparé la réponse aux traitements (Nortriptyline et psychothérapie interpersonnelle) chez 2 groupes de patients, EOD et LOD (cut-off à 60 ans). Les résultats ont montré que l'âge de début n'influait pas la réponse aux traitements, mais influait la vitesse de réponse, avec une rémission plus lente chez les EOD. Toutefois, ces différences dans la durée pour atteindre la rémission étaient peut-être plus en lien avec le nombre d'épisodes antérieurs qu'avec l'âge de début de la dépression. Une autre étude, publiée en 2014 , s'étant intéressée spécifiquement aux dépressions mélancoliques chez le sujet âgé (> 60 ans), montre que les patients souffrant d'un épisode mélancolique de type EOD (premier épisode avant 60 ans) et suivis sur une

durée de 3 ans ont une évolution différente sur l'échelle de dépression de Montgomery par rapport aux patients de type LOD (premier épisode après 60 ans). Les mélancolies LOD ont une amélioration plus rapide que les mélancolies EOD ($p=0.03$), ce qui suggéreraient que les mélancolies EOD auraient plus de symptômes résiduels au terme des 3 ans de suivi que les mélancolies LOD ($p=0.03$).

Au contraire, d'autres études ont rapporté de plus faibles taux de réponse et une plus grande tendance à la rechute chez les patients LOD. Alexopoulos, Meyers et Young ont étudié en 1996 la durée pour atteindre la rémission, en comparant des patients déprimés jeunes et âgés. Les résultats ont montré un taux de rémission similaire chez patients jeunes et âgés. Chez les patients âgés, l'âge courant, l'âge de début et la chronicité de l'épisode étaient significativement associés avec le temps de rémission. L'âge de début tardif était le principal facteur prédisant une rémission lente. Les antidépresseurs sont sous-prescrits (**under-use**) en comparaison des anxiolytiques (**over-use**) en France. Rappelons que les français sont parmi les premiers consommateurs de psychotropes en Europe .

3.3.2) Choix de la molécule antidépressive :

Les tableaux suivants présentent les différentes molécules antidépressives disponibles en France selon leurs posologies, leurs propriétés dimensionnelles et réceptologiques ainsi que leur polarité.

Tableaux récapitulatif des différentes molécules antidépresseives (Agbokou and Fossati, 2008)

| | Posologie (mg/j) | Propriétés | Mode d'action |
|---|------------------|---------------------------|--|
| Imipraminiques | | | |
| Amitriptyline, Laroxyll | 75-150 | Sédation +++ | Inhibition de la recapture pré-synaptique de la sérotonine et la noradrénaline + Diminution de la sensibilité des récepteurs post-synaptiques noradrénergiques |
| Clomipramine, Anafranil | 75-150 | Sédation ++ | |
| Dosulépine, Prothiaden | 75-150 | Sédation ++ | |
| Imipramine, Tofranil | 75-150 | Sédation ++ | |
| Maprotiline, Ludiomil | 75-150 | | |
| Trimipramine, Surmontil | 75-150 | Sédation +++ | |
| IRSS | | | |
| Citalopram, Séropram | 10-40 | Sédation ++ | Inhibition sélective de la recapture pré-synaptique de la sérotonine |
| Escitalopram, Séroplex | 10-20 | Sédation ++ | |
| Fluoxétine, Prozac | 10-40 | Stimulant | |
| Fluvoxamine, Floxyfral | 100-200 | Sédation +++ | |
| Paroxétine, Déroxat, Divarius | 20-40 | Sédation ++, anxiolytique | |
| Sertraline, Zoloft | 50-200 | Non sédatif, anxiolytique | |
| IRSNa | | | |
| Milnacipran, Ixel | 75-100 | | Inhibition sélective de la recapture pré-synaptique de la sérotonine et de la noradénaline |
| Venlafaxine, Effexor | 75-225 | Non sédatif, anxiolytique | |
| « Autres » | | | |
| Miansérine, Athymil | 30-90 | Sédation +++ | Mécanisme pharmacologique différent |
| Mirtazapine, Norset | 15-45 | Sédation +++ | |
| Tianeptine, Stablon | 37,5 | Stupéfiant +++ | |
| IMAO | | | |
| Iproniazide, Marsilid (Non sélectif) | 50-100 | ---- | Inhibition de l'activité enzymatique des MAO-A et MAO-B |
| Moclobémide, moclamine (Sélectif) | 300-450 | ---- | Inhibition sélective de l'activité enzymatique des MAO-A |

Propriétés dimensionnelles des antidépresseurs :

| CLASSE | DCI | Spécialité | Buv | Activation | Sédation | ↑Poids | ↓Libido | ½ vie | AMM | RISQUES |
|----------------------|----------------------|--------------------|-----|------------|----------|--------|---------|-------|--------------------------|--|
| DIND + MT | <u>Agomélatine</u> | <u>VALDOXAN®</u> | - | ++ | ++ | + | + | + | EDM | FOIE! |
| SRS | <u>Tianeptine</u> | <u>STABLON®</u> | - | + | ++ | ++ | + | + | EDM | stupéfiant |
| IRND | <u>Bupropion</u> | <u>ZYBAN®</u> | - | +++++ | + | + | + | ++ | Sevrage tabac | levée inhibition |
| ISRN | <u>Duloxétine</u> | <u>CYMBALTA®</u> | - | +++ | +++ | ++ | +++ | + | EDM douleurs TAG | FOIE! |
| | <u>Venlafaxine</u> | <u>EFFEXOR®</u> | - | ++++ | +++ | ++ | +++ | + | EDM TAG TAS TPA | ↑TA |
| | <u>Milnacipran</u> | <u>IXEL®</u> | - | +++ | ++ | + | ++ | + | EDM | FOIE! |
| ISRS | <u>Vortioxétine</u> | <u>BRINTELLIX®</u> | - | ++ | + | + | + | ++ | EDM | INTERACTIONS |
| | <u>Escitalopram</u> | <u>SEROPLEX®</u> | + | ++ | + | ++ | ++++ | ++ | EDM TPA TAS TAG TOC | ↑QTc |
| | <u>Sertraline</u> | <u>ZOLOFT®</u> | - | ++++ | ++ | ++ | +++ | ++ | EDM TPA TOC TAS ESPT | levée inhibition |
| | <u>Citalopram</u> | <u>SEROPRAM®</u> | + | ++ | +++ | +++ | +++ | ++ | EDM TPA | ↑QTc |
| | <u>Paroxétine</u> | <u>DEROXAT®</u> | + | +++ | ++++ | +++ | +++++ | + | EDM TPA TOC TAS TAG ESPT | sevrage |
| | <u>Fluoxétine</u> | <u>PROZAC®</u> | + | +++++ | ++ | ++ | ++ | +++ | EDM TOC boulimie | levée inhibition |
| | <u>Fluvoxamine</u> | <u>FLOXYFRAL®</u> | - | ++++ | +++ | ++ | ++ | + | EDM TOC | INTERACTIONS |
| TÉTACYCLIQUES | <u>Mirtazapine</u> | <u>NORSET®</u> | + | ++ | ++++ | +++++ | + | ++ | EDM | HypoTA |
| | <u>Miansérine</u> | <u>ATHYMIL®</u> | - | + | +++++ | ++++ | ++ | ++ | EDM | |
| TRICYCLIQUES | <u>Maprotiline</u> | <u>LUDIOMIL®</u> | - | ++ | +++++ | +++ | +++ | ++ | EDM | INTOXICATION (cardio/neuro) hypoTA anticholinergie |
| | <u>Amoxapine</u> | <u>DEFANYL®</u> | - | ++ | +++ | +++ | +++ | ++ | EDM | |
| | <u>Dosulépine</u> | <u>PROTHIADEN®</u> | - | ++ | +++++ | +++ | +++ | ++ | EDM | |
| | <u>Doxépine</u> | <u>QUITAXON®</u> | - | + | +++++ | ++++ | +++ | ++ | EDM | |
| | <u>Trimipramine</u> | <u>SURMONTIL®</u> | + | + | +++++ | ++++ | ++++ | + | EDM | |
| | <u>Clomipramine</u> | <u>ANAFRANIL®</u> | - | +++ | ++++ | +++++ | +++++ | ++ | EDM TOC TPA douleurs | |
| | <u>Amitriptyline</u> | <u>LAROXYL®</u> | + | ++ | +++++ | +++++ | +++ | + | EDM douleurs | |
| | <u>Imipramine</u> | <u>TOFRANIL®</u> | - | ++++ | +++ | +++ | ++++ | + | EDM douleurs | |
| IMAO | <u>Moclobémide</u> | <u>MOCLAMINE®</u> | - | ++++ | ++ | + | ++ | + | EDM | INTERACTIONS |
| | <u>Iproniazide</u> | <u>MARSILID®</u> | - | +++ | ++ | +++ | +++ | ? | EDM | ALIMENTS |

Propriétés réceptologiques et polarités des antidépresseurs :

| Spécialités | DCI | Polarité | | Propriétés | | |
|---------------------|---------------|------------|----------|-----------------------------------|--------------------|-----------------|
| | | stimulante | sédative | noradrénergiques adrénergiques | anticholinergiques | sérotinergiques |
| Tricycliques | | | | | | |
| Tofranil | imipramine | ++ | ± | ++ | ++ | ± |
| Anafranil | clomipramine | ++ | + | ++ | ++ | + |
| Prothiaden | dosulépine | + | + | + | + | - |
| Ludiomil | maprotiline | ± | + | + | + | - |
| Défanyl | amoxapine | + | ++ | ± | + | - |
| Quitaxon | doxépine | + | ++ | + | + | + |
| Élavil | amitriptyline | - | +++ | ++ | ++ | + |
| Laroxyl | amitriptyline | - | +++ | ++ | ++ | + |
| Sumontil | trimipramine | - | +++ | + | + | - |
| IMAO | | | | | | |
| Marsilid* | iproniazide | +++ | - | ± | - | + |
| IMAO A | | | | | | |
| Moclamine | moclobémide | ++ | - | ± | - | + |
| Humoryl | toloxatone | + | - | ± | - | + |
| IRS | | | | | | |
| Prozac | fluoxétine | ++ | - | ± | - | + |
| Zoloft | sertraline | + | - | ± | - | + |
| Séropram, Séroplex | citalopram | + | - | ± | - | + |
| Déroxat, Divarius | paroxétine | - | ± | ± | - | + |
| Floxyfral | fluvoxamine | - | + | ± | - | + |
| IRSNA | | | | | | |
| Effexor | venlafaxine | + | ± | + | ± | + |
| xel | milnacipran | + | ± | + | ± | + |
| Cymbalta | duloxétine | + | ± | + | ± | + |
| NaSSA | | | | | | |
| Norset | mirtazapine | - | ++ | + | ± | + |
| Atypiques | | | | | | |
| Stablon | tianeptine | ± | ± | ± | ± | ± |
| Athymil | miansérine | - | ± | + | ± | - |

* Nombreuses précautions d'emploi (régime alimentaire spécifique, interactions médicamenteuses). IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NaSSA : antidépresseur sérotoninergique spécifique et noradrénergique.

Le choix du traitement antidépresseur doit tenir compte des réponses aux différentes molécules sur les épisodes thymiques antérieurs, des autres médications en cours chez le patient, des conditions somatiques contre-indiquant certaines thérapeutiques (ex:hypertrophie bénigne de la prostate et antidépresseurs tricycliques).La première ligne de traitement antidépresseur revient souvent aux ISRS car ils correspondent à la classe thérapeutique la mieux tolérée et générant le moins d'interaction. L'escitalopram, le citalopram ou la sertraline sont parmi les molécules les plus utilisées. Les IRSNA à double action sérotoninergique et noradrénergique font également partis des premières lignes de traitement. Les IMAO sont utilisés, notamment le moclobémide, fréquemment en deuxième ligne avec une efficacité bien démontrée chez la personne âgée. Les antidépresseurs tricycliques (TCA) ont une action inhibitrice sur les récepteurs adrénergique, muscariniques et histaminergiques. D'où la plus grande fréquence des effets indésirables anticholinergiques. On peut citer la clomipramine, l'imipramine ou l'amitriptyline. Les autres antidépresseurs regroupent des molécules à mécanisme d'action très divers. On peut citer l'agomélatine, la mirtazapine ou parmi les antipsychotiques atypiques la quétiapine ou l'olanzapine souvent utilisés pour des stratégies de potentialisation..

- **Particularités thérapeutiques du SA :**

Chez la personne âgée, la prudence veut que l'on débute à la **posologie antidépressive la plus faible efficace et d'augmenter progressivement** selon la tolérance observée. Les anglosaxons utilisent l'expression de « *start low, go slow but go high* ».Le traitement est instauré à faible dose puis il est augmenté sur une durée plus importante que chez l'adulte jeune et il est par ailleurs important **de savoir dépasser les posologies habituelles** afin d'obtenir une efficacité comparable. La prise en charge des comorbidités somatiques et une sélection précise de la molécule antidépressive est essentielle afin de limiter les interactions médicamenteuses chez la PA. Il n'y pas de preuve actuellement d'une diminution de l'efficacité des thérapies antidépressives chez les patients âgés présentant des pathologies physiques comorbides (**Frank, 2014**). Les modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques chez la PA influencent la biodisponibilité du métabolite actif antidépresseur.

3.4 Traitement non médicamenteux

Parmi les traitements non médicamenteux, nous pouvons distinguer des thérapies comme l'ECT, la RTMs ou la TDCs. Les psychothérapies du sujet âgé notamment les psychothérapies cognitives et comportementales ou de soutien font également partis de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de la dépression de la PA.

3.4.1 ECT et PA

L'étude de cas que nous développerons inclut des patients sous traitement par électoconvulsivothérapie en association à des antidépresseurs.

L'ECT est une des thérapies des troubles de l'humeur les plus anciennes et qui est encore fréquemment utilisée au sein des unités de soins en psychiatrie. Elle consiste à produire, sous anesthésie générale et avec le plus souvent une curarisation, une crise convulsive généralisée au moyen d'un courant électrique bref pulsé, administré par voie transcrânienne.

Cette thérapeutique permettrait selon certaines études de diminuer la durée d'hospitalisation et également d'avoir une réduction des dépenses médicales de part leur rapidité d'action sur la symptomatologie dépressive et leur efficacité prouvée depuis des décennies.

La prévalence élevée des troubles dépressifs majeurs sévères chez la personne âgée en fait une technique de choix (la dépression du sujet âgé représente pour un tiers des pratiques d'ECT). Leur utilisation est simple malgré la nécessité d'un plateau technique et sa seule contre-indication absolue est l'hypertension intra-cranienne. Les contre indications relatives notamment neurologiques ou vasculaires relèvent de l'appréciation du rapport risque bénéfices.

L'introduction d'un traitement par ECT nécessite la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique obligatoire qui comporte : un ionogramme sanguin, glycémie, une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase, un électrocardiogramme, un électroencéphalogramme, une radiographie du thorax, un fond d'œil, et une imagerie cérébrale (scanner ou IRM)

Les principales altérations cognitives par l'ECT sont :

- La désorientation temporo-spatiale immédiate
- Une amnésie antérograde
- Une fluence verbale altérée notamment par la symptomatologie dépressive

La récupération cognitive est cependant totale à 6 mois.

La rémission des dépressions de la personne âgée est évaluée à 70 % sous ECT. Fossati(2005) s'est intéressé à comprendre si les dépressions de la personne âgée n'était pas des sous-groupes dépressifs particulièrement sensibles à l'utilisation de l'ECT . Cela pourrait s'expliquer par une utilisation plus précoce dans l'arsenal thérapeutique des ECT chez la personne âgée déprimée.

Cependant, le risque de rechutes dépressives est particulièrement important à l'arrêt des séances du fait de la forte prévalence de troubles dépressifs sévères chez le sujet âgé.

Nous pouvons citer également parmi les traitements non médicamenteux la thérapie par stimulation magnétique transcrânienne pour la prise en charge des dépressions de la personne âgée mais nous ne la développerons pas ici.

3.4.2 Psychothérapies cognitivo –comportementales et positives chez la PA

La population âgée représente une part grandissante des consultations psychologiques et psychiatriques d'où l'intérêt de leur proposer une prise en charge psychothérapique efficace et adaptée aux caractéristiques de cette population. Une revue de la littérature, portant sur l'impact de la psychothérapie chez les personnes âgées présentant des troubles mentaux, réalisée par Gum et Arean (2004), montre que tous les types de psychothérapies sont efficaces et plus particulièrement les thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Par ailleurs, ces auteurs relèvent que la psychothérapie seule peut être suffisante dans le traitement de troubles dépressifs légers à modérés. Cuijpers et collaborateurs (2006) ont montré à partir d'une méta-analyse de 25 études contrôlées et randomisées que les traitements psychologiques ont un effet modéré à important sur les sujets âgés déprimés. Cependant aucune différence significative n'est établie entre les différentes approches, qu'elles soient individuelles, de groupe ou par des manuels auto-administrés. Ces effets psychothérapiques sont comparables à ceux d'une thérapie médicamenteuse et constituent une bonne alternative aux patients réfractaires aux antidépresseurs.

Les TCC sont reconnues comme particulièrement efficaces auprès de la population âgée déprimée (Beekman and al, 1999). Laidlaw et collaborateurs (2008) ont étudié les effets d'une TCC versus un traitement habituel chez 44 patients âgés de plus de 60 ans présentant un EDM. Les résultats indiquent que les deux types de prise en charge réduisent significativement les symptômes dépressifs à la fin du traitement et six mois après. Les TCC ont un intérêt supplémentaire concernant les conduites à risque notamment suicidaires car elle favorise davantage l'espoir et l'optimisme. Cependant des adaptations sont nécessaires pour répondre aux besoins spécifiques de cette population. Evans (2007) note qu'une attention particulière est à porter aux aspects cognitifs. On a pu constater un déclin significatif de la mémoire de travail chez la personne âgée qui pourrait expliquer les altérations des stratégies d'encodage et de récupération (voir III). Il convient donc d'effectuer une évaluation cognitive avant de débiter une TCC dans cette population afin d'adapter les techniques en diversifiant les supports et proposer l'utilisation d'un carnet pour noter les informations données lors des exercices. Il s'avère également important d'être attentif aux troubles sensoriels ou aux problèmes physiques qui peuvent altérer la compréhension et la capacité d'application de certains exercices. Thompson (1996) a proposé certains thèmes (le deuil, la perte du réseau social, les opportunités manquées dans sa vie) intéressants à développer au cours des séances de TCC chez la personne âgée. Selon Wilkinson (1997), la dépression de la personne âgée est notamment liée à une inadaptation à la perte.

Plusieurs études ont montré que se centrer explicitement sur les émotions notamment positives (comme l'espoir) s'avère efficace. Selon Fitzpatrick et Stalikas, les émotions positives font partie intégrantes du processus de changement et devraient être considérées comme des facteurs communs de l'efficacité des thérapies. Les interventions en psychologie positive (PPI en anglais) s'avèrent prometteuses en particulier chez le sujet âgé. Ces nouvelles approches allouent une importance primordiale aux processus émotionnels en se focalisant sur l'acceptation des difficultés afin de mettre fin aux mécanismes mentaux à l'origine de la détresse psychologique. Il s'agit donc d'axer le focus sur les ressources, les valeurs et les expériences positives de la personne âgée déprimée (par la thérapie du bien être, l'approche cognitive basée sur la pleine conscience du moment présent) en construisant des émotions positives, des forces de caractère et en donnant un sens à la vie. Selon Sin et Lyubomirsky (2009) les patients âgés bénéficient davantage de ces psychothérapies. Dans l'étude de Seligman et collaborateurs (2006) qui compare l'efficacité de la psychothérapie positive (PTT) à celle d'une prise en charge habituelle avec ou sans antidépresseurs, on constate une diminution des symptômes dépressifs, une amélioration du fonctionnement global et un sentiment de bonheur plus importants et plus durables chez les patients ayant suivi une PTT.

L'intégration de ces psychothérapies dans la prise en charge des troubles dépressifs de la personne âgée constituerait un apport prometteur. Cependant des études spécifiques à cette population semblent nécessaire afin de mieux cerner les indications thérapeutiques et les limites auprès des sujets âgés.

Synthèse de la prise en charge d'une DPA :

- Poser le diagnostic d'un EDM (contexte, dépistage, évaluation sévérité)
- Poser l'indication d'une psychothérapie, d'un traitement antidépresseur voir d'une hospitalisation (avis spécialisé)
- S'interroger sur quel traitement proposé pour quels effets secondaires
- Objectif : rémission clinique totale, rémission fonctionnelle
- Identifier des facteurs de résistance aux antidépresseurs

Nous allons maintenant détailler les caractéristiques de la dépression résistante et ses particularités chez la personne âgée.

II. La dépression résistante de la personne âgée

A-DEFINITION DE LA DEPRESSION RESISTANTE

Au cours des années 1970, sont apparues les premières définitions de la dépression résistante unipolaire par Pichot (1970) et ensuite Heimann (1974). Ils définissent ce concept comme l'absence d'évolution favorable d'un épisode dépressif sous l'influence d'un traitement antidépresseur adéquat. La définition classiquement admise de nos jours, à savoir l'échec à au moins deux antidépresseurs bien conduits nous vient de Nierenberg and Amsterdam en 1990.

Rush and al en 2003 ont ensuite repris cette définition en précisant qu'une dépression unipolaire résistante correspondait à l'échec de deux traitements consécutifs de classes différentes, à une dose et une durée suffisantes.

La notion d'une plus forte résistance à un traitement antidépresseur de classe différente par rapport à un antidépresseur de même classe fait encore débat. Elle impliquerait selon Fava and al en 2003, qu'un changement de classe antidépressive serait plus efficace qu'un changement de molécule au sein de la même classe.

Plusieurs termes sont retrouvés pour caractériser un épisode dépressif majeur ne répondant pas aux antidépresseurs. Même si le terme résistant est le plus fréquemment employé dans la littérature, on peut parfois retrouver le terme de « réfractaire ». Selon Souery and al (1999), il ferait référence à un plus haut degré de résistance.

Les notions de résistance absolue et relative proposées par Heimann ont également suscitées de nombreuses critiques. La résistance absolue car elle ne prend pas en compte l'historique des thérapeutiques antidépressives et ne se base que sur une molécule sur une durée suffisante et à une dose maximale. Pour la résistance relative, on ne peut pas parler de réelle résistance car elle fait référence à l'utilisation d'un traitement inadéquat notamment concernant la posologie et la durée du traitement antidépresseur.

Le concept de dépression résistante nécessite l'existence d'une dépression unipolaire, l'absence d'une maladie somatique décompensée, l'échec des traitements antidépresseurs de deux classes différentes à doses adéquates ainsi qu'une durée de traitement suffisante associée à une bonne observance. (Berlim and al, 2007).

La dépression résistante se définit classiquement par l'absence ou l'insuffisance de réponse à deux antidépresseurs consécutifs de mécanismes d'action différente, utilisés à dose adéquate sur une durée suffisante (Fava and al, 1996). Afin d'évoquer une possible dépression résistante, Rush and al

en 2006 ont choisi de définir un score minimal de sévérité. Un score supérieur ou égal à 16 à l'HDRS évoquerait un seuil minimal permettant de suspecter une dépression résistante. En effet, l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs est directement corrélée à la sévérité de la dépression. Les dépressions très sévères étant caractérisées par une HDRS supérieure ou égale à 23.

Quelques définitions utiles à la prise en charge des troubles dépressifs résistants de la personne âgée :

Réponse: réduction significative de la symptomatologie dépressive sous l'effet d'une thérapeutique antidépressive.

Rémission: disparition persistante et prolongée des symptômes dépressifs, peut survenir de manière spontanée ou sous l'effet d'un traitement antidépresseur.

Rechute dépressive: réapparition d'une symptomatologie dépressive après rémission symptomatique dans un délai de 6 mois

Récurrence, récurrence dépressive: réapparition d'une symptomatologie dépressive après rémission symptomatique après 6 mois.

Pharmaco-résistance: absence ou insuffisance de réponses à deux antidépresseurs de mécanisme d'action utilisés à dose adéquate et sur une durée suffisante (de 6 à 8 semaines).

Dépression chronique: pathologie qui persiste indépendamment du traitement reçu (épisode dépressif majeur qui ne se résout pas, une dysthymie qui s'étend sur plus de deux ans mais qui ne répond pas aux critères d'épisode dépressif caractérisé)

Une réponse repose sur une réduction d'au moins 50 % à la passation d'une échelle d'évaluation de la dépression.

Une rémission est classiquement définie par un score de 7 ou moins à la passation de l'échelle de dépression d'Hamilton (Trivedi and al, 2006). Il faut cependant distinguer la rémission clinique (=symptomatique) et la rémission fonctionnelle. Une rémission complète ne peut être basée uniquement sur une amélioration symptomatique dans la pratique clinique.

Phénomène de Kindling (« phénomène d'embrasement ») :

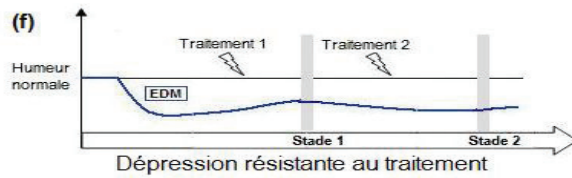
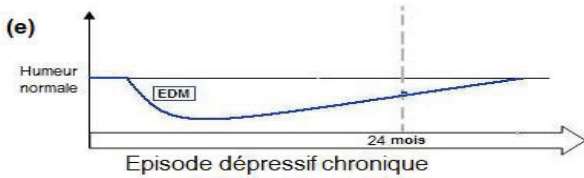
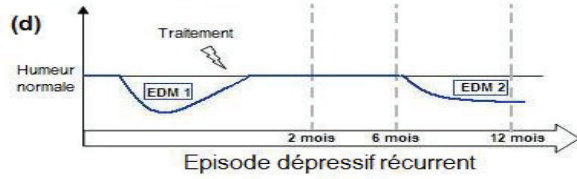
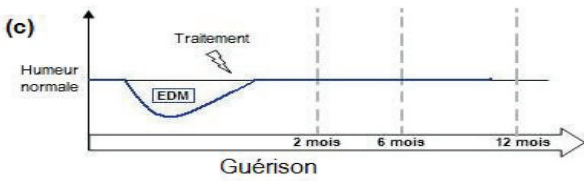
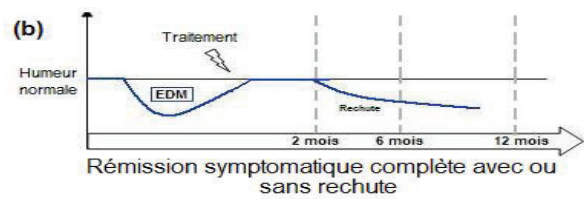
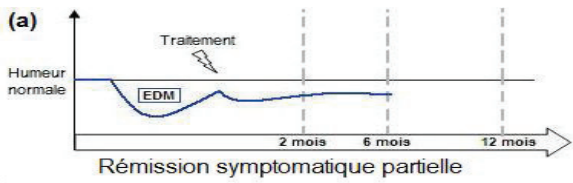
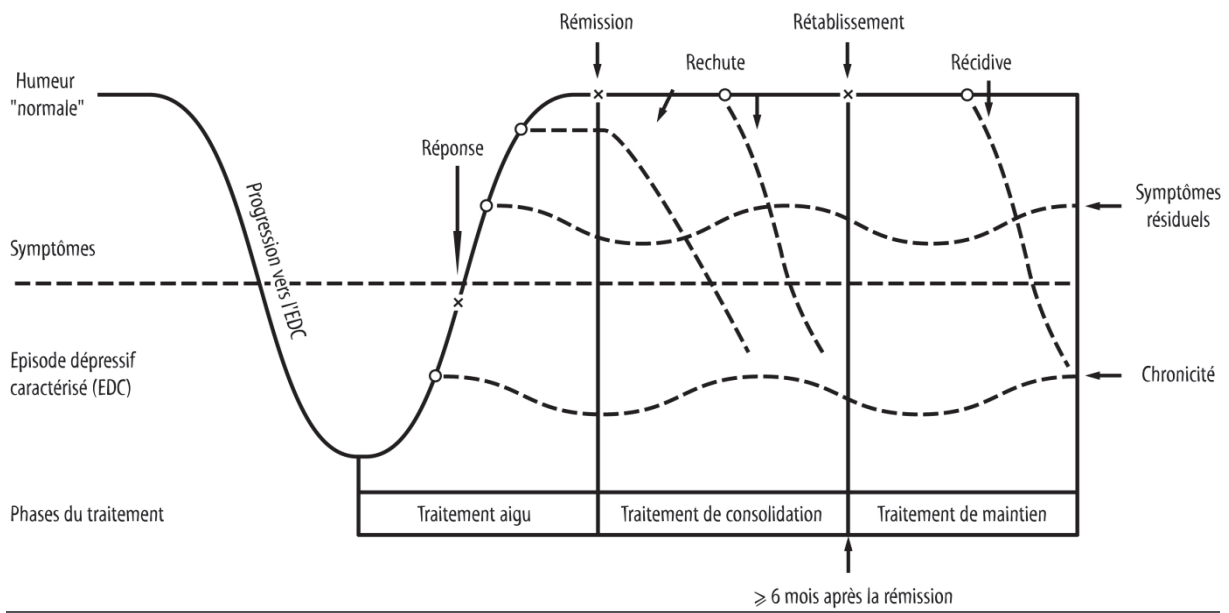
Ce phénomène s'observe lors de l'accumulation d'antécédents d'épisodes dépressifs qui vont accroître la vulnérabilité à la dépression. Les épisodes suivants vont se développer suite à des événements de plus en plus insignifiants voire presque en l'absence de tout événement extérieur.

B- LA NOTION DE RESISTANCE CHEZ LA PERSONNE AGEE

Si la définition de la résistance dépressive chez le patient d'âge jeune ou d'âge mur a fait l'objet d'une littérature abondante, la dépression résistante de la personne âgée n'a jamais bénéficiée d'une définition spécifique du fait notamment du peu d'études qui lui sont dédiées.

Les PA ont souvent moins de ressources personnelles et sociales pour lutter face à la maladie dépressive. Elles ont souvent dû affronter plus de pertes dans leur entourage que la population d'âge jeune ou d'âge moyen. Tous ces facteurs les rendent plus vulnérables (Kamholz and al, 1996). Ces études ne retrouvent pas de distinction concernant la réponse thérapeutique aux antidépresseurs du sujet âgé comparativement au sujet plus jeune. Cependant, il est classiquement établi que la DRPA est plus difficile à traiter et nécessite un délai d'action des antidépresseurs plus long. On évalue à environ 30 à 40 % la population de patients âgés déprimés résistants parmi la population de déprimés âgés (Mulsant and al, 2006) et ceux malgré le développement sur les dernières décennies de nouvelles molécules antidépressives. Ce taux peut même aller jusqu'à 77 % avec l'utilisation d'ISRS et de 55 à 81 % avec l'utilisation d'IRSNA lors d'essais contrôlés randomisés (Lenze and al, 2008). Une forte proportion de patients âgés déprimés étiquetés « dépressifs résistants » semblent l'être par une mise en place d'un traitement inadéquat ou un mauvais diagnostic (Chee Hong and Schweitzer, 2002). Selon ces derniers, les patients âgés du fait de leurs fragilités peuvent être plus réticents à recevoir de fortes doses d'antidépresseurs. Le concept de « **pseudo-résistance** » est essentiel dans la prise en charge d'un trouble de l'humeur de la personne âgée. Celle-ci peut être liée à une posologie insuffisante, un arrêt prématuré du traitement, une mauvaise observance, l'existence de facteurs pharmacocinétiques réduisant l'efficacité du traitement ou une erreur diagnostic (Souery and al 2006). La dépression tardive résistante augmente le risque de récurrence précoce, diminue l'observance au traitement de troubles médicaux coexistants, majore l'invalidité et les troubles cognitifs, impose une lourde charge à la famille proche et augmente le risque de décès précoce notamment par suicide (Lenze and al, 2008). Les troubles cognitifs majorent la résistance dépressive par une voie indirecte à travers une mauvaise compréhension de l'intérêt thérapeutique à prendre des antidépresseurs.

Evolutions des troubles dépressifs:



C-OBJECTIFS ET PRISE EN CHARGE

L'objectif de tout traitement de la dépression majeure est l'obtention d'une **rémission clinique complète**. La persistance de symptômes dits résiduels expose à un risque accru de rechute et de récurrence, facilitant alors le développement d'une résistance thérapeutique.

Selon Knöchel and al (2015), dans le groupe des dépressions de la personne âgée, les TRLLD (treatment-resistant late life depression) nécessitent des objectifs thérapeutiques et des besoins spécifiques. La morbi-mortalité et le coût économique-social de la dépression résistante impose une prise en charge spécifique avec le plus souvent la proposition d'une hospitalisation en service spécialisé.

Les sujets âgés se distinguent par leur histoire de vie et leur capacité à avoir affronter des événements de vie souvent traumatiques. Pour cela ils doivent encore plus que chez le sujet jeune être intégrés au choix thérapeutique qui va leur être proposer (Unutzer et al, 2012). Les signes d' « alerte » de rechute de la dépression doivent leur être expliqué, la nécessité de la poursuite d'un traitement malgré l'amélioration clinique est également essentielle pour une observance de qualité. Une évaluation peut leur être proposé dans les suites de la prise notamment neuropsychologique afin d'évaluer leurs capacités cognitives à distance de l'épisode.

La **prise en charge d'un trouble dépressif résistant** nécessite dans un premier temps la reprise du dossier clinique si besoin avec l'appui d'une réunion médicale ou pluridisciplinaire. Il s'agit de de confirmer le diagnostic d'épisode dépressif majeur (éliminer un trouble bipolaire méconnu, une dépression secondaire, une dépression psychotique) et reprendre l'histoire de la maladie dépressive (âge du premier épisode, analyser chaque épisode intercurrent, faire un historique des traitements instaurés :antidépresseurs ou ECT), d'identifier les comorbidités somatiques ou psychiatriques qui pourraient avoir interférer avec la rémission clinique attendue (troubles cardio-vasculaires, comorbidité bipolaire, risque suicidaire, mauvaise observance). Pour cela une évaluation semble nécessaire à travers l'observation du patient sur au moins une semaine si possible en l'absence d'un traitement antidépresseur et permettre de recueillir des informations par les proches.

La **pseudo-résistance** au traitement antidépresseur est un terme qui définit les situations cliniques où le patient n'as pas reçu un traitement adéquat soit du fait de faibles posologies, de durées insuffisantes ou d'une mauvaise observance. Il est classiquement admis qu'une dépression résistante se définit par **la non-réponse à deux traitements antidépresseurs de deux classes thérapeutiques différentes bien conduits sur une durée de 6 semaines**. Ce délai obligatoire pour

estimer l'efficacité d'un traitement antidépresseur doit être rallongé chez le sujet âgé du fait notamment de la psychopharmacologie spécifique de cette population (6 à 12 semaines). En effet, la personne âgée a un métabolisme modifié par l'âge, l'absorption est diminuée. Le diagnostic de dépression étant difficile chez la personne âgée, la fréquence d'une étiologie organique ne répondant donc pas à un traitement antidépresseur est plus importante. La mauvaise ou non-compliance des patients âgés déprimés est également un facteur de pseudo-résistance fréquent.

Il a longtemps été admis que les sujets âgés répondaient moins bien aux antidépresseurs. (Reynolds and al, 1987) .Cela serait du en partie à de plus faibles posologies d'antidépresseurs à l'instauration du traitement et d'une augmentation plus lente des posologies du fait d'une vulnérabilité plus importante aux effets indésirables. (Whyte and al, 2004).Une prescription inadéquate d'un antidépresseur représente une autre cause fréquente de pseudo-résistance (Shelton et al, 2010). Des patients déprimés majeurs continuent à être traités avec des antidépresseurs dont l'efficacité est douteuse, à des doses insuffisantes et pendant des périodes limitées. Environ 40% des sujets déprimés seulement reçoivent un traitement optimal selon Wang and al. Notamment, une relation dose-efficacité est clairement démontrée pour les tricycliques, les IMAO et la venlafaxine (Effexor, Ixel). Les caractéristiques métaboliques du patient expliquant des taux plasmatiques faibles sont rarement prises en considération. Kalayam and al (1999) ont démontré chez les patients de plus de 65 ans une moins bonne réponse aux antidépresseurs notamment par l'atteinte des capacités cognitives (voir sujet âgé déprimé et fonctions cognitives). Ils ont également confirmé dans une étude longitudinale que les scores pathologiques aux prédisaient un taux plus élevé de rechute et de récurrence dépressive.

D-L'ECHEC THERAPEUTIQUE ET LES STRATEGIES DE POTENTIALISATION

La multiplication des tentatives d'essais thérapeutiques peut contribuer à instaurer une résistance dépressive. Dans l'étude d'Amsterdam and al (1994), il est retrouvé que chaque traitement antérieur inefficace diminue la probabilité de réponse à la fluoxétine d'un facteur 0.8. Selon Berlim et al, il existe un certain nombre de patients pour lesquels la multiplication des thérapeutiques n'apportera aucun bénéfice clinique.

Critères de résistance thérapeutique aux antidépresseurs selon Thase et Rush 1997

STADE 1: échec d'au moins un traitement adéquat par un antidépresseur d'une classe principale

STADE 2: résistance de stade 1 plus échec d'un antidépresseur d'une classe différente de celle utilisée dans le stade 1

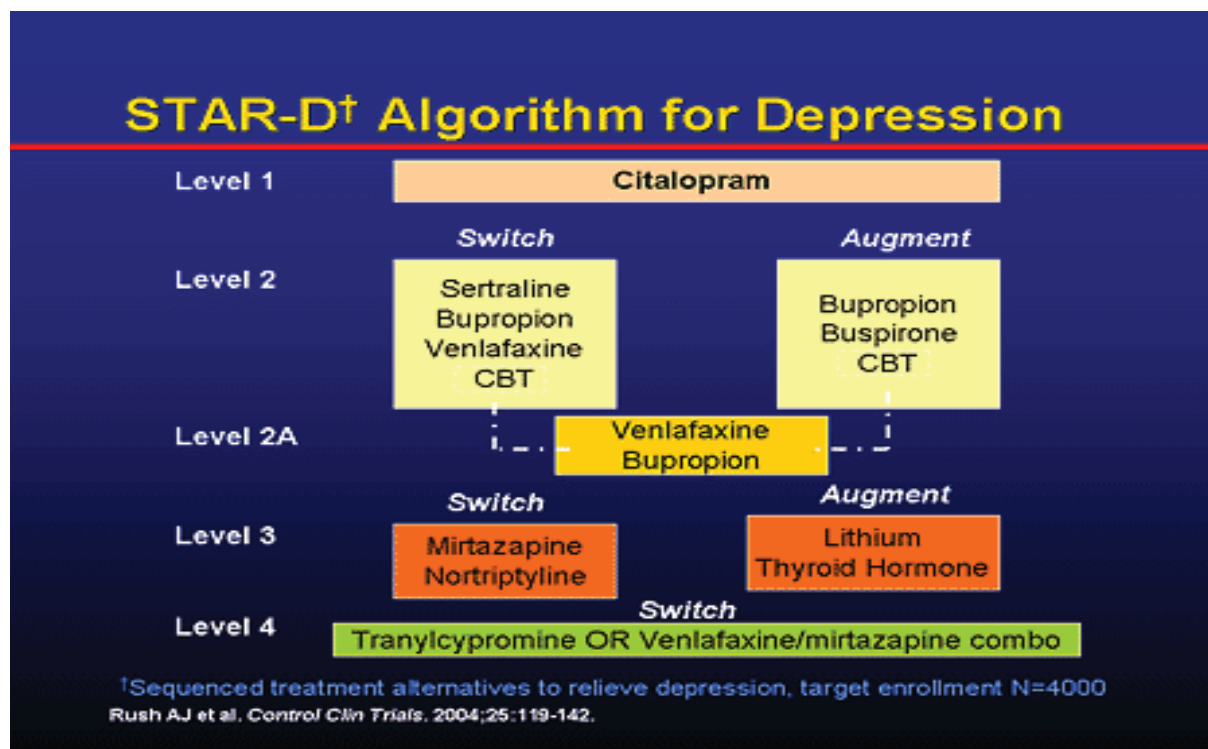
STADE 3: résistance de stade 2 plus échec d'un antidépresseur tricyclique

STADE 4: résistance de stade 3 plus échec d'un antidépresseur IMAO

STADE 5: résistance de stade 4 plus échec d'une série d'ECT bilatérale

L'étude STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) (Thase and Rush, 2004) correspond à un essai randomisé mené sur 3 ans et a permis d'établir une classification des niveaux de résistance qui permettent également de catégoriser la dépression résistante. L'antidépresseur de référence initial était le citalopram à la posologie de 20 mg/j avec augmentation progressive. Si échec après 12 semaines de cette molécule, on propose une assignation au hasard d'une nouvelle thérapeutique et ceux jusqu'à 3 lignes de traitement supplémentaires. (Voir fig). Il ressort de cet essai multicentrique que le gain en terme de rémission est nettement plus faible à partir de la 3^{ème} ligne de thérapie antidépressive.

Fig : Algorithme de l'essai STAR-D (Rush and al, 2004)



Selon Judd and al en 2000, la persistance de symptômes résiduels accroît également la morbi-mortalité car elle prédispose le patient à une rechute plus rapide de la symptomatologie dépressive que s'il avait atteint une rémission totale. La consommation de biens médicaux est fortement augmentée en cas de dépression résistante notamment par la surconsommation de médicaments et ceux de façon proportionnelle au degré de résistance.

Selon Chee Hong, les patients âgés du fait de leurs fragilités et leurs comorbidités peuvent être plus réticents à recevoir de fortes doses d'antidépresseurs. De ce fait leur observance au traitement risque de ne pas être de bonne qualité surtout si l'efficacité thérapeutique n'a pas été obtenue sur le premier mois. Cette mauvaise observance est la cause de rechutes précoces et d'une aggravation de l'état générale et des atteintes cognitives.

La mise en place d'un traitement de potentialisation consiste à l'addition d'un psychotrope n'appartenant pas aux antidépresseurs afin d'améliorer l'efficacité de celui-ci (Nierenberg et al, 2007). Leur action favoriserait l'activation des récepteurs sérotoninergiques et des récepteurs nucléaires (activation de l'activité génique).

On peut citer comme stratégies de potentialisations :

- Association d'un thymorégulateur anti-épileptique à un antidépresseur
- Association d'un antipsychotique à un antidépresseur
- Association de sels de lithium à un antidépresseur
- Association d'hormones thyroïdiennes à un antidépresseur

Le lithium est la molécule potentialisatrice la plus retrouvée à travers les études épidémiologiques chez la personne âgée (Flint et Rifat, Kok et al, Lafferman et al , Zimmer et al) mais elle reste peu utilisée en pratique. Kok et al ont étudié sur une étude randomisée l'effet du lithium en potentialisation d'un autre antidépresseur n'ayant pas été efficace seul (venlafaxine ou nortriptyline) en comparaison avec la phénelzine sur une petite population de 15 patients. Ceux ayant reçu un traitement par du lithium avaient un meilleur taux de rémission que ceux ayant été traités par phénelzine après une évaluation par une échelle d'Hamilton. La stratégie de potentialisation par des hormones thyroïdiennes est une des plus utilisées notamment par sa meilleure tolérance que les sels de lithium. Selon Berlim, le taux de réponse sous hormone thyroïdienne serait compris entre 25 et 60 %. L'étude STAR-D ne retrouvait que 14 % d'amélioration sous cette stratégie thérapeutique.

L'aripiprazole du fait de ces plus faibles complications métaboliques est un agent de choix pour la potentialisation des troubles dépressifs résistants de la personne âgée. Lenze et al (2008) ont étudié

chez 24 patients âgés (moyenne d'âge de 73 ans) une stratégie de potentialisation par aripiprazole à la posologie de 10 mg de moyenne associée à un antidépresseur déjà en cours et inefficace seul. Sur une période de 28 semaines, une rémission a été obtenue chez 50 % des patients après potentialisation antipsychotique atypique. L'amélioration clinique s'est poursuivie sur 6 mois avec une poursuite du traitement instauré. L'aripiprazole a été bien toléré avec un faible taux de sortie d'étude.

D'autres molécules peuvent être utilisées à visée potentialisatrice : l'olanzapine, la quétiapine, la buspirone, les psycho-stimulants, la réserpine, la kétamine qui représente un traitement prometteur à l'avenir.

L'ECT reste une des thérapies de référence dans le trouble dépressif résistant de la personne âgée du fait de son efficacité et sa tolérance. Son indication reste trop fréquemment une stratégie de dernière ligne même si elle intervient plus rapidement dans les troubles dépressifs résistants du sujet âgé par rapport à une population plus jeune. Le risque de rechute à court terme est élevé (Kellner and al, 2006) et la consolidation par un traitement de maintenance d'ECT ou médicamenteuse est une des recommandations essentielles (Gagné and al, 2000) (Sackeim and al, 2001). Les altérations cognitives à distance des séances d'ECT sont négligeables comparativement à la toxicité que produit la dépression non traitée efficacement sur les structures cérébrales

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer non seulement l'efficacité globale des agents potentialisateurs mais également privilégier les thérapeutiques adjuvantes les moins à risque d'effets secondaires afin d'améliorer la compliance et le bénéfice à long terme de la personne âgée.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'étude des fonctions cognitives du sujet âgé et leurs interactions avec la pathologie dépressive.

III) FONCTIONS COGNITIVES ET DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE

A-GENERALITES

Le terme de cognition sert à définir l'ensemble des processus mentaux et psychologiques qui se rapportent à la connaissance. On y inclue la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'intelligence, la résolution de problèmes, la perception, l'attention et la prise de décision. Certains y intègrent l'affectivité alors que d'autres la sépare. Les fonctions motrices correspondent à la partie terminale du traitement de l'information. Elle aboutit à la mise en place d'un mouvement. Les fonctions exécutives sont des processus cognitifs de haut niveau, utilisées dans les processus de planification, d'élaboration de stratégies, d'organisation.

La cognition sociale participe dans les interactions entre individus. On y distingue la cognition sociale individuelle et la cognition sociale collective. La théorie de l'esprit inclue la capacité d'un individu à attribuer des états mentaux à soi-même ou aux autres. Elle sous-tend des capacités d'empathie. Chez la personne âgée, le déclin cognitif est souvent mis en avant mais il ne touche pas tous les domaines neuropsychologiques comme nous le verrons plus loin.

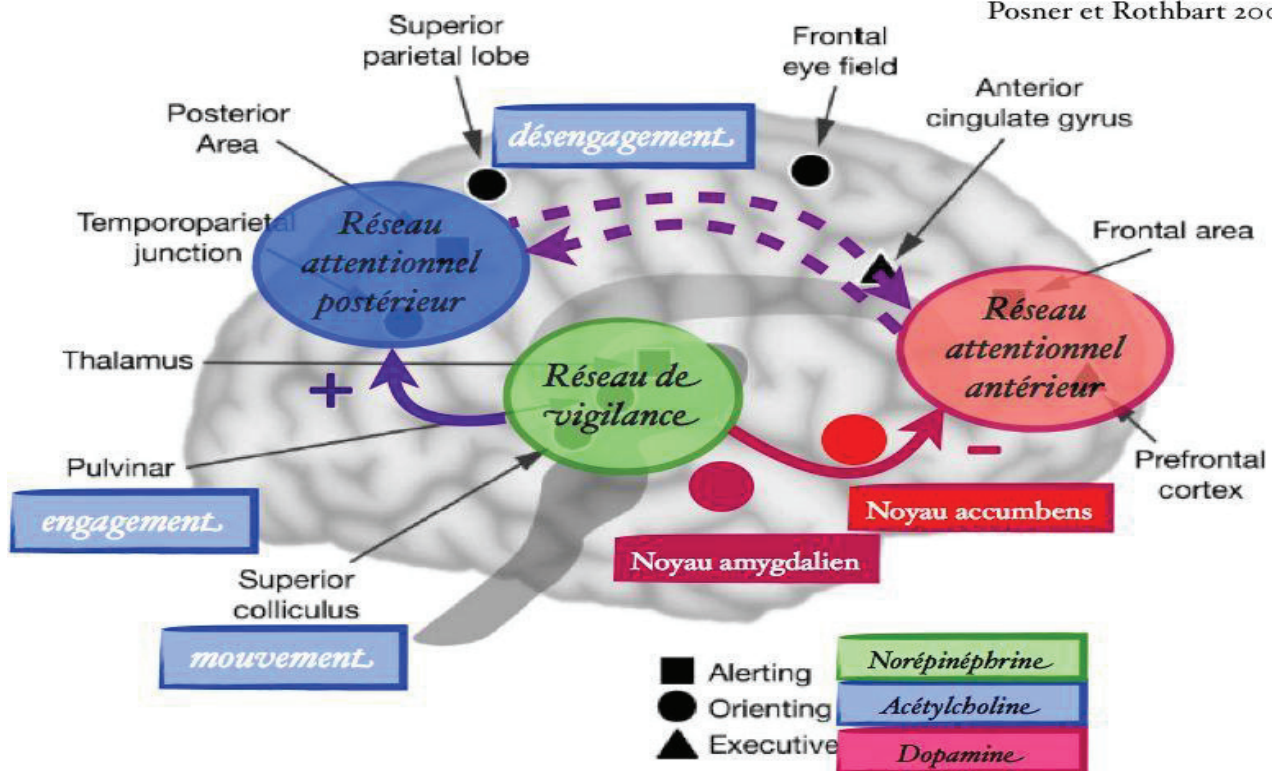
B-NEUROPSYCHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT NORMAL

Ce terme s'intègre à la notion de vieillissement réussi et s'oppose à celui de vieillissement pathologique. On y regroupe les individus ayant la capacité de limiter les pertes cognitives, de s'y adapter et de la surmonter. Les recherches étudiant la modification des capacités cognitives chez le sujet âgé sont peu nombreuses. Leur interprétation doit rester prudente, en effet les pertes cognitives dans un domaine neuropsychologique peuvent être compensées par des capacités décisionnelles ou de résolution de problèmes. **Le modèle de Carroll (1993)** : l'expérience acquise compense la baisse de l'intelligence fluide et de la diminution de la vitesse de traitement de l'information.

- 1) **Fonctions attentionnelles** : Les mécanismes attentionnels associés à la vigilance permettent le recueil de l'information, son intégration et son analyse par le système nerveux central. Ce dernier fonctionne à travers des boucles d'activation et d'inhibition

Réseau cérébral attentionnel selon Posner et Rothbart (2007)

Posner et Rothbart 2007



Les fonctions attentionnelles regroupent 3 sous types :

- *l'attention sélective* qui permet de concentrer son attention sur une information pertinente en inhibant une information non pertinente
- *l'attention soutenue* permet de focaliser son attention durant une longue période de temps
- *l'attention divisée* qui permet la capacité de répartir son attention sur différents stimuli simultanés.

Exemple de test d'évaluation :

Stroop test : performance testée à travers le temps de réaction pour nommer les couleurs des mots et les erreurs commises également.

- 2) **Fonctions mnésiques :** La mémoire est une des données les plus évaluées lors des bilans neuropsychologiques. Chez la personne âgée, la plainte mnésique est fréquente et est évaluée à travers les multiples consultations « mémoire ». La fonction mnésique se définit par l'enregistrement d'informations nouvelles permettant leur stockage et leur restitution. La mémoire est une fonction multimodale, ce qui veut qu'elle utilise plusieurs modalités et

donc plusieurs régions cérébrales. Anatomiquement, elle met en jeu le lobe frontal, le lobe temporal, l'hippocampe et l'amygdale.

La théorie de Tulving et Schacter (1972) reste la référence dans l'organisation des différents types de mémoire.

On peut distinguer selon eux 5 types de mémoire selon le système SPI (Serial Parallel Indépendant) :

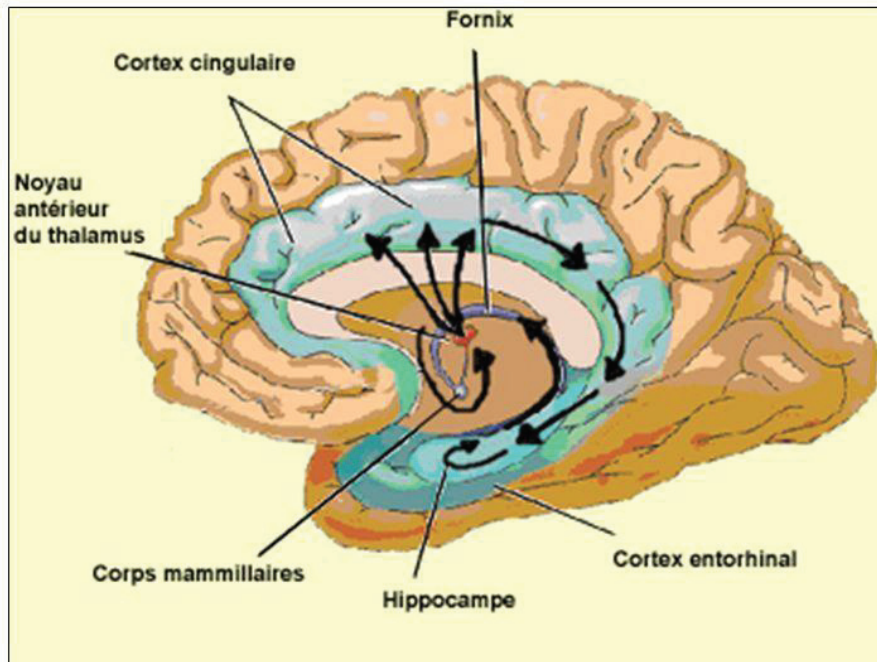
- mémoire sémantique (connaissances générales)
- mémoire épisodique (souvenirs contextualisés)
- mémoire de travail (maintien temporaire d'informations pendant la réalisation de tâches cognitives diverses)
- mémoire procédurale (maintien des habiletés perceptivo-motrices et cognitives)
- système de représentation perceptive (acquisition et maintien de la connaissance relative à la forme et à la structure des mots et objets)

Chaque système mnésique est dépendant des autres et nécessite l'intégrité des autres systèmes pour fonctionner (fonctionnement sériel).

2.1. La mémoire de travail, aussi appelée mémoire à *court terme* (Baddeley and al (1993)) permet le stockage et la manipulation d'informations verbales et visuo-spatiales. Sa capacité est limitée et sa durée de rétention de l'information est sensible à la distraction. L'évaluation se fait à travers la restitution d'empans dans les suites d'une présentation chiffrée ou verbale. Elle n'est pas un passage obligé vers la mémoire à long terme. On retrouve plutôt un fonctionnement en parallèle de ces deux types de mémoire selon le modèle de Shallice et Warrington.

2.2 La mémoire à long-terme qui permet le stockage de l'information sur une période de temps longue. La consolidation varie selon l'importance émotionnelle et leur répétition. On y sépare la mémoire déclarative (comprenant la mémoire épisodique et la mémoire sémantique) et la mémoire non déclarative (Squire and al, 2002). Elle repose anatomiquement sur le **Circuit de Papez** qui unit l'hippocampe, le fornix, les corps mamillaires à travers le faisceau mamillo-thalamique et les noyaux antérieurs du thalamus à travers pour former le gyrus cingulaire.

Circuit de Papez ou hippocampo-mamillo-thalamique



Source : Mc Gill and al

2.2.1 Mémoire déclarative (récupération consciente et verbalisable)

-La mémoire sémantique concerne les connaissances générales sur le monde. Définit le savoir, la culture de l'individu. Il s'agit d'une mémoire didactique dont l'évocation est dépourvue de toute référence à l'histoire personnelle du sujet.

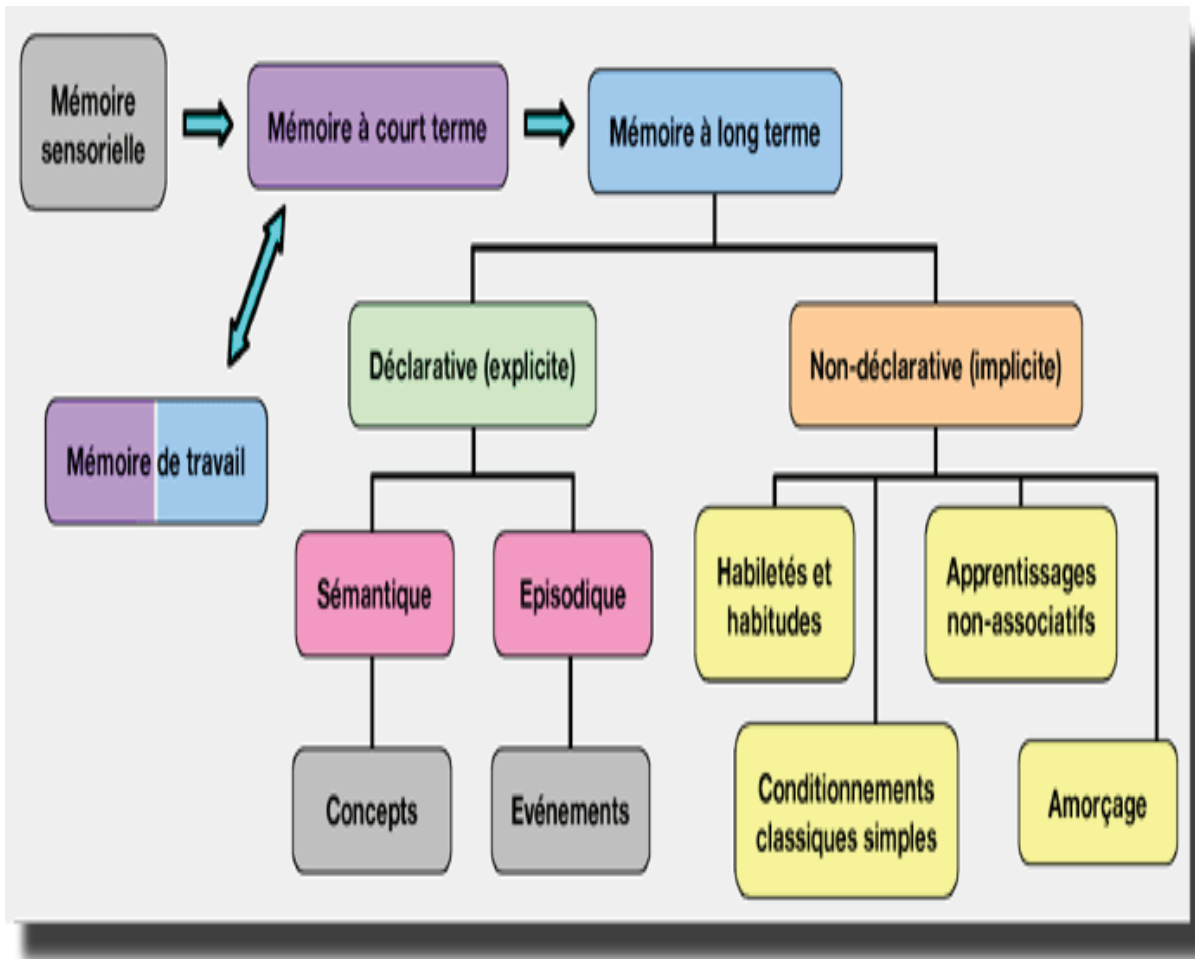
Elle appartient à la conscience noétique, est peu sensible à l'état affectif et ne nécessite pas de rappel du contexte d'apprentissage.

- La mémoire épisodique appartient-elle à la conscience auto-noétique (c'est-à-dire de soi, de son identité). Il s'agit d'une mémoire événementielle permettant au sujet d'actualiser des souvenirs. Elle fait référence aux expériences passées, aux événements vécus. Se confond parfois avec la mémoire autobiographique. L'outil neuropsychologique le plus utilisé pour son évaluation est l'épreuve de Grober et Bushke.

2.2.2 Mémoire non déclarative ou procédurale (inconsciente associant des capacités motrices sous l'effet du conditionnement notamment)

Le terme de mémoire implicite et explicite est également utilisé pour caractériser la nature consciente et inconsciente de la récupération mnésique.

Illustration des différents types de mémoire selon le modèle de Tulving (1972)



2.3 *Processus mnésiques* : on peut distinguer trois types d'opérations précises : l'encodage, le stockage (la consolidation) et la récupération (le rappel).

2.3.1. L'encodage : il définit l'ensemble des processus qui permettent d'acquérir de nouvelles informations en provenance de nos sens, qui la traitent et lui permettent de l'intégrer en mémoire. (Van Der Linden, 1989) Il peut être automatique (inconscient) ou nécessiter un effort (conscient).

2.3.2 Le stockage : il permet le maintien dans le temps des informations apprises par l'encodage. La consolidation renvoie à la période durant laquelle le cerveau va répéter automatiquement, sans que l'on s'en rende compte, une information. C'est une étape dynamique mais lente.

2.3.3 La récupération : il permet d'extraire une information de la mémoire. C'est la capacité de restituer une information préalablement apprise.

Exemples de tests évaluant les fonctions mnésiques :

→ le test de **Grober et Bushke** (1988, Van der Linden and al, 2004) (utilisé dans notre étude de cas) permet d'explorer l'encodage et la récupération. Il est composé d'une liste de seize mots appartenant à seize catégories sémantiques. Cette tâche permet d'évaluer la mémoire épisodique en modalité verbale à travers quatre phases :

- une phase de contrôle de l'encodage et un rappel indicé immédiat
- une phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés avec une tâche interférente de 20 secondes (l'indice catégoriel est fourni pour les items non évoqués en rappel libre)
- une phase de reconnaissance
- et une phase de rappel libre/indicé différé (après 20 minutes)

Il permet de différencier un vieillissement normal d'un vieillissement pathologique (atteinte organique : MCI, Maladie d'Alzheimer) par la sensibilité à l'indiçage au cours du rappel .

→ le « **California verbal learning test** » (CVLT) qui permet également d'évaluer la mémoire épisodique dans le but d'apprécier les capacités à mettre en place des stratégies efficaces d'encodage et de récupération. Il comporte également une liste de seize mots appartenant à seize catégories sémantiques. Le CVLT s'effectue en plusieurs étapes : l'apprentissage se fait initialement en 5 essais avec un rappel libre et indicé d'une première liste. L'apprentissage se poursuit avec une autre liste en 1 essai avec un rappel libre (liste interférente). Puis un rappel différé de la première liste est demandé au patient en rappel libre et indicé. Enfin, le test se termine par une épreuve de reconnaissance.

Ce test permet d'évaluer plus spécifiquement la sensibilité aux interférences.

→ Le test des cinq mots de **Dubois** est un test simple, rapide (environ 2 minutes) mais sensible pour la détection notamment de la Maladie d'Alzheimer (MA). L'épreuve consiste à faire apprendre au patient une liste de 5 mots et à étudier le rappel restitution de cette courte liste. Elle comporte deux temps : le premier par l'étude de l'apprentissage de la liste, le second par

l'étude de la mémorisation proprement dite. Un score inférieur à 10 permet de dépister 91 % des patient atteints de MA probable avec une spécificité de 87 %.

3) **Fonctions Exécutives** :

Elles correspondent aux fonctions de haut niveau de contrôle cognitif et comportemental. Leur utilisation se fait principalement dans des situations non routinières en permettant la coordination des actions, des pensées finalisées à un but lorsqu'un comportement doit être interrompu et réorienté. Luria (1966) a été le premier à proposer un modèle en quatre phases des fonctions exécutives (analyse, élaboration, exécution et confrontation). Le **modèle de Shallice (1982)** a admis l'existence d'un répertoire d'habitudes motrices et cognitives (ou schémas d'actions) déclenché de façon automatique associé à un système attentionnel superviseur requis pour les situations nouvelles. Elles jouent le rôle de « chef d'orchestre » dont l'objectif est de coordonner efficacement les autres fonctions cognitives.

Les différentes composantes des fonctions exécutives sont:

- **La stratégie:** composante permettant d'effectuer le choix auto-généré des moyens les plus appropriés pour atteindre le but attendu
- **La planification:** permet l'agencement et l'ordonnancement temporel en terme de priorité des différentes étapes nécessaires à la mise en place de la stratégie
- **Le maintien de l'attention:** permet de maintenir en activation le plan jusqu'à sa réalisation complète
- **La flexibilité mentale** : cette composante est nécessaire pour l'adaptation du plan d'action en fonction des contingences environnementales
- **L'inhibition:** capacité à résister aux interférences et à renoncer à tout comportement inadapté ou automatique

On peut y ajouter certains aspects de jugement, d'auto-critique.

Anatomiquement elles impliquent **les régions préfrontales** et sous-corticales en association à l'ensemble des aires associatives

Du fait de leur implication en réseau, les atteintes des fonctions exécutives se retrouvent dans les pathologies psychiatriques, neurologiques, vasculaires et même traumatiques.

Sur le plan psychopathologique, il faut savoir différencier :

- le syndrome dysexécutif cognitif :
 - inhibition de réponse et attention focalisée
 - déduction et génération de règles

- maintien et déplacement de règles (shifting)
- génération d'informations et de stratégies,
 - **du syndrome dysexécutif comportemental :**
- hypoactivité globale avec aboulie-apathie-asponanéité
- hyperactivité globale avec distractibilité-impulsivité désinhibition
- persévération et comportement stéréotypé, syndrome de dépendance environnementale (imitation/utilisation)

Expressions cliniques d'une atteinte des fonctions exécutives :

Troubles des fonctions exécutives :

- Défaut d'attention
- Difficultés de conceptualisation
- Défaut d'abstraction
- Diminution des capacités de jugement
- Altération de la flexibilité mentale (difficulté d'adaptation des stratégies)
- Difficultés d'élaboration de plans d'action et leur réalisation

Lenteur et pauvreté de la pensée.

Troubles des capacités visuospatiales (secondaires à des difficultés pour établir des stratégies exploratoires du regard) : difficulté dans la reproduction de la figure de Rey.

Les Tests d'exploration des fonctions exécutives :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Wisconsin Card Sorting Test (WSCT) • BREF (Batterie rapide d'évaluation Frontale) • Trail Making Test (TMT) • Stroop Test • California Sorting Test • Similitudes (WAIS) • Résolution de problèmes • Test de Brixton • Test modifié des 6 éléments • Estimations cognitives • Labyrinthe de Porteus • Reproduction de la figure de Rey |
|---|

Nous développerons ici les différents tests des fonctions exécutives utilisés dans notre étude de cas :

- Le Trail Making Test (mis au point en 1944 par l'armée américaine) est un test de flexibilité mentale simple à utiliser et rapide. Il met en jeu les capacités visuo-spatiales, la capacité de lecture de chiffres et de lettres ainsi qu'une exécution motrice rapide. Le TMT est composé de 2 parties. La partie A consiste à relier sur une feuille une série de nombres croissants allant de 1 à 25 tandis que dans la partie B, le sujet doit relier en alternance une série de nombres et de lettres en respectant l'ordre croissant et l'ordre alphabétique. La mesure du temps nécessaire pour chaque partie et le nombre d'erreurs effectuées nous renseignent sur les différents mécanismes déficitaires qui peuvent être la flexibilité mentale mais aussi la planification, l'inhibition des automatismes ou encore un ralentissement moteur.
- Le Stroop Test évalue aussi bien les fonctions attentionnelles (comme citer précédemment) mais aussi les fonctions exécutives notamment la capacité d'inhibition. Le sujet doit nommer la couleur de l'encre du mot (et non lire le mot écrit). Trois planches successives sont présentées au sujet. Comme pour le TMT, on évalue le temps mis par le sujet pour chaque planche ainsi que le nombre d'erreurs commises. L'effet Stroop (ou effet d'interférence) se manifeste par une augmentation du temps de réponse du sujet.
- Le Wisconsin Card Sorting Test est un test évaluant la flexibilité mentale et consiste à classer des cartes selon différentes caractéristiques : la couleur, la forme et le nombre. Il comprend quatre cartes stimuli et cent vingt-huit cartes réponses. Le sujet doit placer la carte réponse sous une des quatre cartes stimuli selon le principe qu'il aura choisi, car aucune indication n'est donnée sur le mode de classement. Après chaque placement, l'examineur réalise un feedback au sujet, en lui disant « correct » quand son placement est bon et incorrect quand le placement ne correspond pas au bon principe. Aucune autre consigne ou explication n'est donnée pendant l'épreuve. Dans sa version informatisée utilisée dans notre étude, le logiciel établit un compte rendu avec les notes brutes (nombre de cartes administrées, nombre de cartes bien placées, nombre et pourcentage d'erreurs, nombre et pourcentage de réponses persévératrices, d'erreurs persévératrices, d'erreurs non persévératrices, le nombre de réponses conceptuelles, le nombre de catégories complétées, le nombre d'essais pour compléter la première catégorie, l'échec au maintien du concept, l'apprentissage au long du test et étalonnées ainsi que des indices cliniques.

- Le test de Brixton évalue la capacité de déduction de règles opératoires, la réponse est indiquée par l'acquisition de règles. Il est constitué de 56 planches. Sur chacune d'elle se trouve 10 cercles disposés en deux lignes de 5 cercles et dont l'un est noirci. Sur chaque planche, la position du cercle noir varie, en obéissant à quatre règles logiques simples. Le sujet doit prédire la position du cercle noir de la fiche suivante. Les stimuli ont été conçus afin de réduire l'activation de schémas préexistants. Le nombre d'erreurs est comptabilisé reflétant un abandon prématuré de règles acquises ou une généralisation de règles irrationnelles complexes.

- Le test modifié des 6 éléments invite le sujet à effectuer trois types de tâches, une fois que les instructions précises lui ont été données. Chacune de ces tâches est divisée en deux parties A et B. Il y a ainsi deux séries d'additions, deux dictées à faire et deux séries d'images à dénommer, soit au total six sous-tâches à réaliser. Le sujet doit au moins débiter chacune des six sous-tâches au cours d'une période de dix minutes. De plus, il est averti qu'il existe une règle à ne pas transgresser : il n'est pas admis d'effectuer les deux parties d'une même tâche l'une à la suite de l'autre. Dans ce test, la performance du sujet aux différentes sous-tâches importe peu. En revanche, ce test mobilise les capacités de planification, d'organisation et de contrôle comportemental. Il fait également intervenir la mémoire prospective, c'est-à-dire la capacité à se souvenir de mettre en œuvre telle ou telle intention à un moment précis donné. L'évaluation se fait sur un score de rang (= rang percentile par rapport à sa tranche d'âge)

- Le test de Fluence Verbale évalue la capacité du sujet à accéder à leur répertoire lexical en générant le plus de mots possible en un temps donné. Les deux types de fluence les plus souvent utilisés sont la fluence verbale phonologique et la fluence verbale sémantique. Ces deux types de fluences mettent en jeu des tâches exécutives différentes avec chacune des régions cérébrales distinctes. La durée d'administration du test est habituellement de 60 secondes par lettre et par catégorie. La fluence verbale phonologique est exécutée en premier, suivie immédiatement par la fluence verbale sémantique. Il est demandé au sujet de générer le plus de mots possible qui commencent par une lettre donnée, aussi vite que possible. En ce qui a trait à la fluence verbale sémantique, il est demandé au sujet de dire le plus de noms d'animaux (ou autre catégorie), peu importe la lettre par laquelle ils commencent, aussi vite que possible. Tous les mots générés par le sujet sont notés sur une feuille de papier, de même que les répétitions et les intrusions. La performance correspond au nombre de mots générés pour chaque condition. Il existe plusieurs systèmes de cotation

pour délimiter les balises des mots acceptés et rejetés qui diffèrent selon les études normatives. En plus d'être simple, rapide à administrer et de constituer une mesure indirecte des fonctions exécutives ou de la mémoire sémantique, les résultats au test de fluence verbale fournissent plusieurs pistes diagnostiques, notamment dans l'identification d'un processus neurodégénératif et ce, d'autant plus lorsque le test de fluence est administré conjointement à un test de mémoire épisodique.

C-MODIFICATIONS CEREBRALES DU SUJET AGE

Le vieillissement cérébral débute dès l'âge jeune et est variable, selon les individus, en fonction de facteurs génétiques, environnementaux, des habitudes de vie et des maladies contractées tout au long de l'existence.

1) Modifications cérébrales génétiques liée à l'âge :

L'origine du vieillissement cérébral est multifactoriel mais la place de la génétique joue un rôle prépondérant notamment par les altérations répétées de l'ADN. L'expression des gènes et la synthèse de protéines peuvent être modifiées et perturbent ainsi le cycle cellulaire. Le stress oxydatif participe au vieillissement cérébral normal par la production de molécules toxiques pour l'ADN : les radicaux libres. L'organisme humain a les capacités de lutter contre ces attaques oxydatives mais ses défenses (vitamines anti-oxydantes A, C, E ...) diminuent avec l'avancée en âge. Les protéines de choc thermique sont également un moyen de protection de l'organisme pour lutter contre les agressions cellulaires mais leur sécrétion est également diminuée ainsi que leurs effets cellulaires. (Albarède, 2000)

2) Modifications cérébrales structurales liée à l'âge :

Le vieillissement cérébral est associé avec des changements progressifs des structures cérébrales. L'étude de ses modifications s'est faite à travers les champs de l'anatomie (pour leur observation et leur compréhension), de la neuro-imagerie (pour leur validation) mais également par l'intermédiaire de la neurobiologie (pour leur intégration dans une approche globale).

-Les études anatomiques par des mesures volumétriques ont permis de préciser que la réduction des lobes frontaux était proportionnellement supérieure à celle des lobes pariétaux, temporaux et occipitaux. Elles ont également retrouvées que la diminution en substance blanche est plus importante que celle de la substance grise. Ces modifications anatomiques sont sous la dépendance de processus tels que la perte neuronale, la diminution de l'arborisation dendritique ou encore de la démyélinisation des fibres nerveuses. (Terro and al, 2010).

Cependant, la vulnérabilité au vieillissement de certaines régions cérébrales restent mal connue. Deux hypothèses ont été décrites par Valleix en 2007 pouvant essayer d'expliquer cette vulnérabilité. En *première hypothèse*, il a postulé que cette vulnérabilité aux processus du vieillissement dépendrait principalement de leurs ordres d'apparition au cours de l'évolution et du développement du cerveau humain. Les régions cérébrales associatives s'opposeraient aux régions cérébrales primaires, les premières étant plus vulnérables à ces processus que les secondes. La *seconde hypothèse* est celle du dysfonctionnement avec l'âge de certains systèmes de neurotransmission. Elle complète la précédente et pourrait être à l'origine de la topographie régionale de l'atrophie cérébrale. Le déficit du système dopaminergique expliquerait l'atteinte préférentielle du cortex préfrontal avec l'âge. De même, le déficit du système cholinergique, projetant sur une grande partie du système limbique pourrait être à l'origine de l'atteinte avec l'âge des structures lobaires temporales médianes, en particulier par l'hippocampe. Les principales régions cérébrales affectées par les maladies liées à l'âge sont les noyaux de la base, le globus pallidum et l'amygdale, l'hippocampe, les noyaux du raphé et le locus coeruleus. La pathologie cérébro-vasculaires avec des lésions dans la substance grise (dégénérescence artérielle athéromateuse) et dans la substance blanche peut être à l'origine d'une démence vasculaire. La multiplication des infarctus favorise la pathologie démentielle (Schmidt and al, 2000).

-Les études en neuro-imagerie notamment celle de Courchesne et al en 2000 retrouvent que le volume cérébral total diminue progressivement dans le groupe 16-80 ans avec une chute de ce volume de l'ordre de 26 % pour la sous-population des 71-80 ans. Cette étude révèle une perte de 5 % de substance grise par décennie durant l'âge adulte. La substance blanche, quant à elle, voit son volume se réduire beaucoup plus tardivement, après 40 ans, et ne diminue que de l'ordre de 13 % chez les volontaires les plus âgés du groupe de 70-80 ans. L'étude de Salat et al en 2004, sur 106 patients non déments âgés de 18 à 93 ans, dont on a mesuré l'épaisseur du cortex cérébral montre que l'atrophie corticale semble prédominer en situation préfrontale avec une préservation relative du cortex temporal et parahippocampique. La bonne connaissance du vieillissement physiologique normal du cerveau est importante pour permettre un diagnostic précoce des affections neuro-dégénératives.

A travers les données neurobiologiques, les études ont permis d'évoquer que la morphologie des neurones du cortex préfrontal semble être plus sensible aux effets du vieillissement. La densité de la substance blanche est également touchée au cours du vieillissement. Selon Bartzokis et al (2003), l'atrophie est la plus marquée dans le cortex préfrontal et le corps calleux antérieur. Ainsi, la réduction de la substance blanche, telle que mesurée par IRM du tenseur de diffusion, révèle une corrélation avec les altérations des fonctions telle que l'exécution des tâches, le rappel à court terme

et la vitesse d'exécution. Gunning-Dixon et al (2000) ont eux suggéré que la réduction de la substance blanche pourrait affecter les circuits qui intègrent le cortex-préfrontal, l'hippocampe et le striatum. Quant à l'atrophie de la substance grise au cours du vieillissement, elle semble résulter non pas d'une perte neuronale mais d'une perte synaptique (Terry et al, 2000). La perte de la fonction synaptique est probablement un facteur contribuant au déclin cognitif lié au vieillissement. Les modifications du nombre de synapses varient en fonction des régions dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. La diminution de la densité des synapses est corrélée à une réduction de l'activation du cortex préfrontal au cours du traitement de tâches.

3) Modifications cognitives liées à l'âge :

L'étude de la cognition chez la personne âgée constitue depuis longtemps un objet d'intérêt en neuropsychologie. Elle est cependant soumise à des difficultés conceptuelles et méthodologiques importantes (Derouesné et al, 2004). En effet l'âge peut être pris comme une variable dimensionnelle dans une perspective développementale, qui considère le vieillissement comme une évolution adaptative. L'âge altère indirectement la cognition par son influence sur les ressources de traitements de tâches mobilisées (telle que la vitesse de traitement de l'information). On peut également s'interroger sur le concept de normalité chez le sujet âgé qui renvoie à leur problème de leur classification. L'expérience, la sagesse et l'intelligence sociale sont le plus souvent ignorées dans l'appréhension de la cognition alors qu'elle participe pleinement à la performance cognitive (Moroni et al, 2010). L'évolution des capacités cognitives est associée aux modifications anatomiques du système nerveux central (voir partie 3) a)).

Les principales modifications cérébrales ayant une répercussion sur le fonctionnement cognitif sont :

- une perte de neurones localisée essentiellement au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe, du cervelet et du noyau caudé
- une raréfaction de la substance blanche, également localisée au niveau du cortex préfrontal
- une chute quantitative de neurotransmetteurs dont la dopamine et l'acétylcholine

Toutes ces modifications sont responsables préférentiellement du dysfonctionnement attentionnel et mnésique (Reuters-Lorenz and al, 2005). La découverte d'un fonctionnement plus efficace du traitement des émotions au cours du vieillissement physiologique a permis à partir des études de Christensen (1997) et de Stern (2002) de mettre en évidence la notion de réserve cognitive ou de compensation. Le vieillissement cognitif apparaît donc comme hétérogène avec des capacités qui déclinent sous les effets de l'âge, alors que d'autres restent stables, voire s'améliorent.

3.1 Capacités qui déclinent avec l'âge

La dichotomie intelligence fluide vs intelligence cristallisée illustre en partie l'évolution distincte des capacités cognitives avec l'âge. L'intelligence fluide est la plus sensible aux effets de l'âge et repose sur les capacités de l'hémisphère droit. Elle a été décrite par Dolcos et collaborateurs qui ont développé, en 2002, par la théorie du « right hemi aging model ». Elle décrit que l'intelligence fluide qui utilise les capacités visuo-motrices et /ou spatiales est requise lors des tâches qui nécessitent l'utilisation instantanée d'informations permettant de résoudre un problème. L'intelligence cristallisée qui est associée aux capacités de l'hémisphère gauche, ne subit pas les effets de l'âge.

Par la suite, Ardila (2007) a montré en reprenant les normes présentées dans le manuel de la WAIS III que ces deux types d'intelligence déclinent mais pas selon le même décours temporel. L'intelligence fluide atteignant sa fonctionnalité maximale vers 30 ans alors que l'intelligence cristallisée atteint son fonctionnement maximal vers 40/50 ans.

Les fortes hétérogénéités à la passation de la WAIS III chez les personnes âgées pourraient s'expliquer par une baisse des capacités d'utilisation des fonctions exécutives, des capacités d'attention et des capacités non verbales qui sont toutes très sensibles aux effets du vieillissement.

Les fonctions exécutives sont sensibles aux effets de l'âge, l'hypothèse frontale du vieillissement cognitif développée par West en 1996 est actuellement la théorie dominante pour expliquer les modifications cognitives observées au cours du vieillissement physiologique.

Nous allons détailler maintenant les modifications cognitives chez la personne âgée saine à travers chaque composante.

3.1.1 Les modifications des fonctions exécutives :

Les fonctions exécutives sont donc (voir le chapitre de la neuropsychologie du vieillissement normal) des fonctions dédiées à l'organisation, la planification et la synchronisation permettant ainsi le contrôle de la mise en place d'actions.

Les processus permettant le contrôle exécutif ont été identifiés par Miyake et al (2000) au nombre de trois :

- le processus d'inhibition des réponses automatiques
- le processus de mise à jour des informations en mémoire de travail
- le processus de flexibilité mentale

Ces processus ont été décrits comme indépendants par l'étude de Rodriguez en 2006. Ils partagent des relations fonctionnelles importantes mais peuvent être altérées indépendamment. Ces altérations exécutives par le vieillissement ne sont donc pas uniformes.

Les fonctions d'inhibition et de mise à jour seraient les principales touchées par le vieillissement selon l'étude d'Etienne en 2008. La fonction de flexibilité mentale serait peu affectée. Cette étude souligne que les atteintes exécutives ne s'observent que au cours d'épreuves chronométrées et qu'un autre facteur semble influé sur les processus exécutifs. Cette constatation corrobore également celle de Crawford (2000) selon laquelle le déclin cognitif n'est expliqué que modestement par le déclin des fonctions exécutives. Le facteur explicatif dominant serait la vitesse de traitement de l'information qui s'affaiblit avec l'âge.

3.1.2 Les modifications des fonctions mnésiques :

Le modèle de Tulving présente les fonctions mnésiques comme une fonction qui n'est unitaire et nous a permis d'identifier les cinq registres mnésiques que sont le système de représentation perceptive, la mémoire procédurale, la mémoire épisodique, la mémoire de travail, la mémoire sémantique. Chacun de ces registres possède sa propre durée de stockage des informations, traite chacun des informations mnésiques spécifiques et est assuré par un substrat anatomique propre (voir le chapitre sur le vieillissement normal).

Le fonctionnement de la mémoire procédurale et du système de représentation perceptive est très peu altéré par le vieillissement.

La mémoire épisodique est la plus sensible aux effets de l'âge. Au cours du vieillissement physiologique, on observe des difficultés au cours des tâches de rappel libre du fait d'un défaut d'élaboration des stratégies qui permettent un apprentissage et une restitution efficace des informations à apprendre, des difficultés pour restituer le contexte spatio-temporel des informations apprises et une augmentation des faux souvenirs (Crawford, 2000). Les atteintes mnésiques chez les patients souffrant de lésion frontale évoquent fortement les difficultés retrouvées lors du vieillissement normal. Cela serait un argument supplémentaire à l'hypothèse frontale évoquée pour expliquer les modifications cognitives liées à l'âge.

L'effet délétère du vieillissement physiologique sur la mémoire de travail se manifeste au cours de tâches ayant une exigence élevée de maintien de l'information à restituer. Cependant ces données semblent dépendre des différents types de stimuli proposés, les stimuli émotionnels étant mieux maintenus que ceux impliquant les caractéristiques d'une image soutenue.

La mémoire sémantique est peu sensible aux effets de l'avancée en âge. Seules les capacités à rappeler des noms propres semblent légèrement modifiées mais ces données nécessitent d'autres recherches pour les confirmer.

3.1.3 Les modifications des fonctions attentionnelles

Comme nous l'avons présenté pour les fonctions mnésiques, la capacité d'attention n'est pas unitaire. Elle se divise ainsi en attention sélective et en attention soutenue.

L'attention sélective permet au sujet d'extraire une information pertinente d'un « bruit de fond » grâce notamment à un mécanisme qui réhausse l'information à traiter (**La Berge, 1995**). Cette fonction attentionnelle est moins efficace chez la personne âgée que le sujet jeune. Le sujet âgé présente une difficulté à désengager l'attention du traitement d'un premier objet lors des tâches cognitives complexes. Ce désengagement attentionnel est laborieux, c'est-à-dire qu'il demande plus de temps à la personne âgée.

L'attention soutenue est constante, elle correspond à la vigilance, c'est une fonction d'alerte et elle offre une résistance à la distraction. Elle est peu influencée par l'avancée en âge.

3.2 Capacités cognitives qui s'améliorent avec l'âge

A travers l'étude de Mikels (2005), les capacités de maintien de la mémoire de travail de la personne âgée ont pu être évoqués lorsque des stimuli émotionnels sont employés. Cela a pu être également confirmé pour les capacités attentionnelles et mnésiques. Les stimuli positifs sont donc mieux traités au niveau de l'amygdale (Mathers, 2004) et ils permettent d'avoir de meilleures performances en mémoire épisodique.

Au niveau attentionnel, l'utilisation des deux hémisphères chez la personne âgée permet une coopération des ressources des deux hémisphères notamment par l'intermédiaire de modifications anatomiques du corps calleux.

Ces préservations des fonctions cognitives chez la personne âgée décrit ainsi le concept de réserve cérébrale comme la décrit Stern en 2002 et permet de ralentir les altérations cognitives avec l'avancée en âge. Le nombre d'années d'études permet la confrontation avec des expériences complexes et stimulantes avec la constitution de réseaux neuronaux élaborés.

Le concept de « compensation » pourrait également expliquer la grande variabilité des performances cognitives des de la PA. Il suppose que les connaissances acquises au cours du cursus scolaire permettraient de mieux réussir les épreuves cognitives.

Une approche thérapeutique par des stimulations des capacités mnésiques et attentionnelles semble être une approche non médicamenteuse d'avenir pour des patients motivés.

Synthèse des modifications cérébrales et cognitives du sujet âgé :

- Le cortex préfrontal est le plus sensible au vieillissement
- On observe une perte d'asymétrie au niveau du cortex préfrontal avec la mise en place d'activités bilatérales contrairement au sujet jeune
- L'attention sélective est moins efficace avec l'avancée en âge
- La mémoire procédurale et sémantique sont peu affectées par le vieillissement
- La mémoire de travail et épisodique sont très affectées l'avancée en âge
- Les fonctions exécutives à type d'inhibition, de flexibilité mentale sont altérées au cours du vieillissement

D.SUJET AGE DEPRIME ET FONCTIONS COGNITIVES :

Depuis de nombreuses années, l'intérêt de l'étude des fonctions cognitives comme facteur associé et de résistance dans la dépression du sujet âgé est croissant.

De leur association peut en découler des diagnostics différentiels notamment vers les troubles neurocognitifs (TNC) majeurs (par exemple une MA). Les liens étroits entre la pathologie dépressive et les troubles cognitifs sont essentiels à étudier pour mieux connaître les complexités de la psychiatrie du sujet âgé.

4.1 Relation dépression-trouble neurocognitif majeur :

A travers de nombreuses études, la relation entre la maladie dépressive et les TNC majeurs ont permis de proposer quatre types de situations cliniques distinctes (Feinberg and al, 1984)

- la dépression se présente comme un trouble neurocognitif majeur (masque démentiel)
- la dépression est secondaire et survient sur un trouble neurocognitif majeur préexistant

- le trouble neurocognitif majeur se présente comme une dépression
- le trouble neurocognitif majeur est secondaire à l'évolution d'une dépression

La symptomatologie à la phase initiale d'un trouble neurocognitif majeur rend difficile le diagnostic différentiel avec une dépression de la personne âgée (DPA). En effet, la DPA est fréquemment associée à des perturbations cognitives (troubles attentionnels, de la concentration ou mnésiques) que l'on peut retrouver dans un troubles neurocognitif mineur ou une MA à un stade débutant (Hazif-Thomas, 2003).

Toute dépression tardive doit faire craindre l'évolution ou l'existence d'un trouble neurocognitif. Seul un suivi régulier notamment par des bilans neuropsychologiques et des imageries cérébrales nous permettra de poser un diagnostic à distance à travers l'évolution des atteintes cognitives. Selon Wilson en 2002, les taux d'incidence de l'apparition d'un trouble neurocognitif majeur dans l'évolution d'une dépression tardive sont de 40 % à cinq ans et de près de 90 % à quinze ans. La réversibilité des troubles cognitifs apparait la guérison d'un trouble dépressif majeur de la personne âgée ne permet pas d'exclure une évolution neuro-dégénérative à distance. Les symptômes dépressifs sont fréquents dans la symptomatologie des troubles neurocognitifs graves et s'intègrent dans l'appellation des symptômes psycho-comportementaux liés à la démence (SPCD) (Lyketsos, 2003). L'impact sur la qualité de vie des aidants et des soignants en institution est important, nécessitant un soutien et une évaluation régulière de leurs fragilités psychologiques.

4.2 La dépression dans le trouble neurocognitif majeur :

Comme nous l'avons vu précédemment, la présence de symptômes dépressifs dans l'installation et l'évolution des pathologies neuro-dégénératives est fréquente, particulièrement dans la MA. Selon Clément et al (1994), la présence de troubles cognitifs dans la dépression du sujet âgé pose le problème du diagnostic différentiel entre un trouble neuro-cognitif débutant et un état dépressif. La coexistence de ces deux pathologies est également fréquente.

La dépression est un diagnostique difficile dans un contexte évolutif d'un trouble neurocognitif majeur. Des critères diagnostiques ont été établis par l'institut national de santé mentale américain, afin de faciliter le repérage de cette symptomatologie :

-Symptômes dépressifs cliniquement significatifs :

- Trois symptômes dépressifs ou plus au cours de la même période de deux semaines, avec un changement par rapport au fonctionnement antérieur

- Au moins un des symptômes dépressifs doit être : soit une humeur triste ou de l'anhédonie

Les autres symptômes dépressifs sont : l'anhédonie, un désespoir, un découragement, des pleurs, des troubles du sommeil, un isolement social, un trouble de l'appétit, un trouble psychomoteur de type agitation ou ralentissement, une irritabilité, une asthénie, des pensées de mort, des idéations suicidaires ou tentative de suicide.

Ils ne doivent pas être la conséquence du trouble neurocognitif majeur.

Sur le plan thérapeutique, l'échec d'un traitement antidépresseur chez le patient atteint d'un trouble neurocognitif majeur ne doit pas faire éliminer le diagnostic de dépression. De même, l'amélioration clinique de la dépression sous antidépresseurs ne doit pas faire éliminer le diagnostic d'un trouble neurocognitif majeur.

Les atteintes cognitives dans la dépression aux premiers épisodes sont d'ordre attentionnel principalement mais épargnent les fonctions mnésiques. Lorsque que ces atteintes de la mémoire s'installent, le sujet déprimé s'en plaint fréquemment ce qui peut aboutir à une évaluation neuropsychologique. Le sujet souffrant d'un trouble neurocognitif majeur ne se plaint pas de sa mémoire à un stade avancé. Cela explique la difficulté du dépistage d'une dépression chez le sujet présentant un trouble neuro-cognitif majeur à un stade avancé. La symptomatologie dépressive en institution (EHPAD) est très fréquente , atteignant jusqu'à 40 % des résidents et plus particulièrement des les structures bénéficiant d'unités spécialisées Alzheimer (unités protégées).

Le tableau qui suit reprend les éléments d'orientation à l'examen neuropsychologique entre la Dépression et la Maladie d'Alzheimer :

| | Dépression | Maladie d'Alzheimer |
|-------------------------------|------------|---------------------|
| Mémoire épisodique | | |
| <i>Mesures quantitatives</i> | | |
| -rappel libre | +++ | +++ |
| -rappel indicé | - | ++ |
| -reconnaissance | - | ++ |
| -rappel différé | - | +++ |
| <i>Mesures qualitatives</i> | | |
| -intrusions | - | +++ |
| -persévérations | + | +++ |
| Fonctions exécutives | | |
| Autorégulation | + | +++ |
| Flexibilité cognitive | + | +++ |
| Mises en œuvre de stratégies | + | +++ |
| Autocontrôle | + | +++ |
| Inhibition | + | +++ |
| Sensibilité aux interférences | + | +++ |

Nb : les atteintes cognitives sont notées par (+) et l'absence par (-)
le nombre de signes indique l'intensité de l'atteinte cognitive

Tableau :Diagnostics différentiels entre la dépression et la maladie d'Alzheimer (Lleshi, 2009)

| | |
|---|---|
| Dépression | Maladie d'Alzheimer |
| Installation assez rapide | Installation progressive |
| Symptômes cognitifs transitoires et fluctuants | Symptômes cognitifs permanents |
| Progression rapide | Progression lente, insidieuse |
| Absence d'apraxie et d'agnosie | Présence d'apraxie et d'agnosie |
| Orientation intacte | Troubles de l'orientation |
| Troubles mnésiques améliorés à l'indicage | Troubles mnésiques améliorées par l'indicage |
| Fréquent sentiment de culpabilité | Absence de sentiment de culpabilité |
| Plaintes centrées sur les troubles cognitifs | Absence de plaintes cognitives |
| Faible investissement dans les taches cognitives | Application à effectuer des taches cognitives proposées |
| Humeur dépressive prédominante | Humeur labile |
| Aucune envie de répondre aux questions | Désir de répondre mais réponse pouvant n'avoir aucun sens |
| Antécédents récents et anciens de troubles mnésiques identiques | Troubles amnésiques des faits récents> faits anciens |
| Réponses de type « je ne sais pas » | Réponse de type « manqué de peu » |
| Antécédents dépressifs | Antécédents dépressifs moins fréquents inexistants |

4.3 Altérations cognitives chez le sujet âgé déprimé :

Les fonctions cognitives de la personne âgée se modifient avec l'avancée en âge comme nous avons pu le développer dans les chapitres précédents. Les modifications cognitives sont variables selon les individus, ne touchant pas les mêmes fonctions cognitives. Lezak et al (1995) ont retrouvés que les altérations cognitives augmentent plus rapidement à partir de 75 ans.

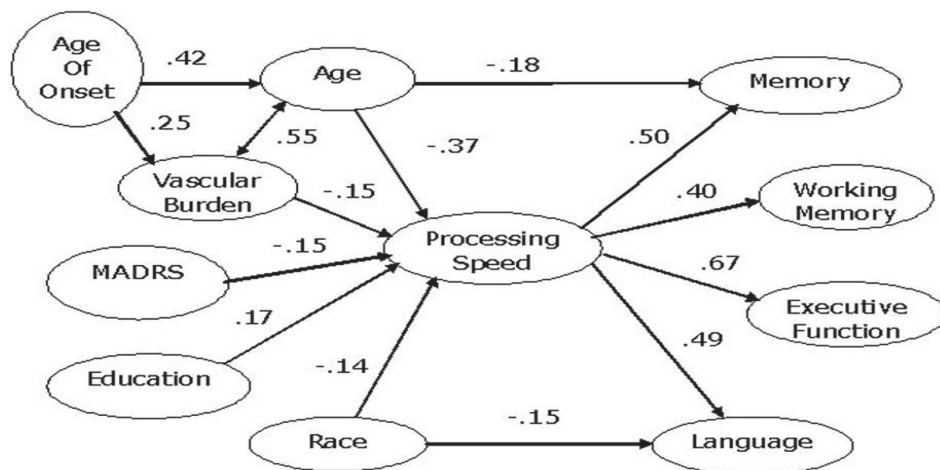
4.3.1 Implication des variables cliniques dépressives dans l'évolution vers un trouble neurocognitif :

Certains facteurs cliniques comme la sévérité de la symptomatologie dépressive, le nombre d'épisodes antérieurs, l'âge de début tardif de la maladie, une comorbidité anxieuse apparaissent comme des facteurs péjoratifs sur l'évolution des performances cognitives et sur la résistance thérapeutique (Boone and al). Ils ont ainsi démontré que plus la symptomatologie dépressive été sévère, plus l'atteinte cognitive était importante. Les altérations cognitives seraient plus importantes dans le cadre d'une dépression à début tardif (LOD), en lien avec des atteintes vasculaires ou des comorbidités médicales.

Les altérations de la vitesse de traitement de l'information semblent apparaitre comme le déficit de base des dépressions d'apparition tardive dont découlent l'ensemble des autres atteintes cognitives (Sheline et al). Les fonctions exécutives apparaissent également comme un déficit central de la dépression du sujet âgé notamment dans l'installation d'une résistance thérapeutique.

A partir de ces études, des facteurs prédictifs de mauvais pronostic cognitif de la dépression ont pu être mis en évidence (Benoit, 2010). On peut citer parmi ces facteurs péjoratifs d'évolution cognitive : un faible niveau éducatif, un bas niveau cognitif de base, des déficits cognitifs au cours des épisodes dépressifs, une maladie dépressive débutant après 50 ans, des épisodes dépressifs d'intensité sévère, une rémission partielle des épisodes (avec des états sub-syndromiques chroniques), une durée importante d'épisodes non traités des anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles avec une localisation préfrontale, une dépression vasculaire.

Relations entre les variables prédictives cliniques/cognitives et la vitesse de traitement de l'information selon Sheline (2006) :



4.3.2 Implication des épisodes dépressifs sur la structure et la physiopathologie cérébrale

La maladie dépressive à chaque décompensation thymique active une cascade toxique sur les structures cérébrales au même titre que les maladies neuro-développementales. Chaque nouvel épisode laisse des cicatrices cérébrales aboutissant à une absence de restitution « ad integrum » à la phase de rémission.

Ces atteintes morphologiques portent principalement sur trois régions. Les atteintes sont préoccupantes sur deux de ces régions : le cortex préfrontal (avec une baisse de la densité gliale, de la taille neuronale, de la densité des grands neurones, une augmentation de la densité des petits neurones, et une atrophie) et l'hippocampe (avec une augmentation de la densité gliale, une diminution de la taille du soma neuronal et une atrophie). La troisième région, l'amygdale (avec une diminution de la densité gliale, et une hypertrophie puis une atrophie), est surtout impliquée dans l'anxiété, avec, comme chez le sujet anxieux chronique, des troubles cognitifs indiscutables (Jouvent, 2007).

L'altération hippocampique est corrélée au nombre de jours de dépression non traités.

Ces atteintes neurophysiologiques de la dépression aboutissent des altérations du contrôle exécutif, des déficits attentionnels, des difficultés de raisonnement.

Les atteintes du cortex préfrontal engendrent des altérations d'expression et de modulation émotionnelle. Concernant l'amygdale, on retrouve des perturbations dans l'attribution émotionnelle et pour l'hippocampe des troubles de la mémorisation.

Lors d'un premier épisode, le déficit est modéré, touchant surtout les fonctions attentionnelles et exécutives. Mais la comparaison des sujets ayant présenté un seul épisode *versus* de multiples épisodes montre une aggravation progressive du déficit cognitif observé dans les premiers épisodes, sans réelle spécificité du déficit cognitif. Chaque épisode laisse une trace, une séquelle cognitive, de moins en moins réversible ; le suivi longitudinal des déprimés récurrents montre qu'après chaque nouvel épisode, la cognition est plus sévèrement altérée, et la récupération plus lente et moins intense (Nandrino and al, 2002). Avec la répétition des accès, il persiste en dehors des épisodes des troubles cognitifs de plus en plus nets ; il ya sans doute une continuité entre d'une part les symptômes résiduels et leurs conséquences sur le comportement dans la vie quotidienne, et d'autre part les signes cognitifs résiduels que sont la perte de flexibilité mentale, de souplesse psychique, les difficultés dans la formation de concepts, dans les stratégies de résolution de problème, dans la gestion des situations complexes. La dépression comprend donc bien des aspects neuro-biologiques et neuro-cellulaires (déficits morphologiques, structuraux et fonctionnels), mais aussi des aspects cognitifs, avec une rigidification progressive des processus cognitifs. Les uns comme les autres génèrent et maintiennent le pathos affectif. À l'avenir, il est probable que les psychiatres proposeront aux patients qui mettent en avant des troubles de mémoire ou de concentration des tests cognitifs, tests de dépistage rapide ou d'exploration plus poussée, qui pourront être répétés après le traitement de l'épisode, pour objectiver l'amélioration et surtout mettre en place des stratégies thérapeutiques de remédiation. Les plaintes cognitives des patients âgés pourraient trouver une vraie possibilité thérapeutique à travers ses techniques de remédiation. En effet sur le plan médicamenteux, aucune molécule n'a réellement prouvé une efficacité pro-cognitive malgré de nombreuses molécules ayant une indication pour la prise en charge des troubles neurocognitifs majeurs.

La prise en charge de la dépression résistante de la personne âgée nécessite, devant ses conséquences délétères sur le plan cérébral, une prise en charge précoce avec un bilan neuropsychologique de débrouillage systématique par un psychiatre ou un médecin généraliste (en première ligne des soins du sujet âgé). Les objectifs de rémission totale de la symptomatologie clinique fonctionnelle et de prévention des récives avec la poursuite d'un traitement de maintien sont nécessaires afin de préserver le plus longtemps possible les capacités cognitives du sujet âgé et sa qualité de vie (Reynolds and al, 2006).

Synthèse sujet âgé déprimé et fonctions cognitives

- Les limites diagnostiques sont souvent difficiles entre une dépression tardive et un trouble neuro-cognitif au stade précoce
- Différentes présentations cliniques peuvent se présenter :
 - la dépression se présente comme un trouble neurocognitif majeur (masque démentiel)
 - la dépression est secondaire et survient sur un trouble neurocognitif majeur préexistant
 - le trouble neurocognitif majeur se présente comme une dépression
 - le trouble neurocognitif majeur est secondaire à l'évolution d'une dépression
- La dépression altère le fonctionnement cérébral, aggrave l'atteinte neuronale lorsqu'elle n'est pas traitée et affecte l'attention, la concentration et le jugement
- Le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe sont les structures les plus touchées
- On observe une atteinte hippocampique lors d'une dépression due aux nombreux stress oxydatifs répétés (baisse de la réserve cognitive)
- La vitesse de traitement de l'information apparaît comme le déficit cognitif de base des dépressions tardives (facteur prédictif du déficit cognitif)
- Des facteurs prédictifs de mauvais pronostic cognitif de la dépression ont pu être mis en évidence (Benoit, 2010) :
 - un faible niveau éducatif,
 - un bas niveau cognitif de base,
 - des déficits cognitifs au cours des épisodes dépressifs,
 - une maladie dépressive débutant après 50 ans,
 - des épisodes dépressifs d'intensité sévère,
 - une rémission partielle des épisodes (avec des états sub-syndromiques chroniques),
 - une durée importante d'épisodes non traités
 - des anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles avec une localisation préfrontale ou une dépression vasculaire.

IV- Etude de cas et résultats préliminaires ; Les indicateurs cognitifs sont-ils un marqueur de résistance dans la dépression du sujet âgé ?

A-PROBLEMATIQUE

La dépression de la personne âgée est plus fréquemment associée à des perturbations cognitives que chez le sujet jeune ou d'âge mûr. Aux vues des littératures actuelles, nous pouvons nous demander s'il existerait des marqueurs cognitifs de la dépression résistante permettant alors de prédire l'évolution thérapeutique chez la personne âgée. Notre travail sera de développer l'idée que l'altération des fonctions exécutives est un facteur limitant la réponse thérapeutique dans la dépression résistante de la personne âgée. C'est à travers cette problématique que la visée principale de notre travail se basera sur la compréhension de la relation entre les changements du fonctionnement cognitif et la rémission des symptômes dépressifs dans la dépression résistante (classification de Thase et Rush {Thase, 1997})

B-HYPOTHESES

Nous nous intéresserons particulièrement dans notre étude de cas à l'exploration des fonctions exécutives (flexibilité mentale, contrôle inhibiteur, planification) comme un facteur limitant la réponse thérapeutique aux traitements médicamenteux et non médicamenteux dans la dépression résistante de la personne âgée. L'hypothèse principale de notre étude est d'évaluer le caractère prédictif des indicateurs cognitifs évaluant la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention et la cognition sociale sur la réponse thérapeutique de (clinique et fonctionnelle à 1 mois, 6 mois et et 12 mois).

Nos hypothèses secondaires sont de décrire les différences de performances aux tests évaluant les fonctions cognitives entre la V1 et la V3 ainsi qu'entre la V1 et la V4 d'une part chez les patients répondeurs au nouveau traitement et d'autre part chez des patients non répondeurs à la nouvelle thérapie, dans la dépression résistante de stade >2 (échelle de Thase and Rush) et de rechercher si des indicateurs cognitifs, **plus précisément les fonctions exécutives** à l'inclusion, sont prédicteurs d'une amélioration clinique et fonctionnelle à 14 jours (V2)

C-METHODE

1 Présentation du protocole d'étude

Notre étude d'un petit nombre de cas a été réalisée à partir de la cohorte de patients d'un AOI (appel d'offre interne) paramédical « DEP-ICOR » entre le Centre Hospitalier Universitaire de Nice et le Centre Hospitaliser Ste Marie de Nice.

Il s'agit d'une **étude observationnelle, prospective, multicentrique**. Les patients inclus sont des patients déprimés hospitalisés ou qui se rendent en consultation.

Cette étude est donc **observationnelle**, c'est-à-dire qu'elle ne modifie donc pas la prise en charge des patients. Les différentes visites décrites ci-dessous font parties de la prise en charge normale des patients. En effet, les patients sont vus très fréquemment par le médecin (au minimum une consultation tous les quinze jours) et un bilan neuropsychologique est programmé tous les 6 mois, que le patient soit hospitalisé ou suivi en ambulatoire.

Tous les rendez-vous pris auprès du patient (consultation avec un psychiatre ou avec le neuropsychologue) font donc partie de ses soins recommandés dans cette indication.

Un patient, reçu en consultation ou hospitalisé qui répondrait aux critères d'inclusion sera informé des objectifs de l'étude, se verra remettre une note d'information et pourra être inclus s'il ne s'y oppose pas. Un formulaire de non opposition sera signé et un double sera consigné dans le dossier médical du patient.

2 Sélection des sujets

a. Critères d'inclusion

- Patients âgés de **60 à 75 ans pour notre étude spécifique** (pour DEP-ICOR: 30 à 70 ans)
- Diagnostic d'épisode dépressif majeur (critères du D.S.M. IV), avec degré de résistance ≥ 2 (**critères de Thase et Rush {Thase, 1997 #2846}**).
- Patients hospitalisés ou ambulatoires.
- Affiliation à la sécurité sociale
- Signature du formulaire de non opposition

b. Critères de non inclusion

- Maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée probable ou avérée (CIM 10)
- Score Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17 items) < 18

- Autre pathologie psychiatrique de l'axe I documentée, hormis trouble anxieux, recueillis par une évaluation par la MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)
(ex. schizophrénie, trouble bipolaire, addiction primaire) (critères du D.S.M. IV)
- Séquelles de pathologie neurologique
- Pathologie somatique non stabilisée et/ou pouvant influencer directement les données cliniques recueillies
- Patients n'ayant pas les capacités de comprendre les objectifs de l'étude
- Patients sous tutelle, hors accord conjoint du patient et du tuteur

c. Critères d'exclusion

- Retrait de la non opposition

3 .Matériel

L'évaluation clinique se base sur les scores à deux échelles d'évaluation symptomatique qui sont la *Beck Depression Inventory* (BDI-II) (Pichot & Lemperière, 1964) et à la *Hamilton Depression Rating Scale* version 17 items (HDRS-17 items) (Hamilton, 1960). Il s'agit d'une échelle que le clinicien doit remplir en fonction des informations données par le patient. L'échelle se compose de 17 catégories évaluant plusieurs dimensions: l'humeur dépressive, la culpabilité, le suicide, l'insomnie, le travail et la perte d'intérêt, le retard, l'agitation associée à l'anxiété, les symptômes gastro-intestinaux, les symptômes somatiques, l'hypocondrie, l'insight (c'est-à-dire la conscience de la maladie) et la perte de poids. Chaque catégorie est cotée de 0 à 4, le score de 0 définissant une absence de sévérité et le score de 4 représentant le score le plus sévère.

Une attention est également portée sur le niveau d'anxiété des patients, il est donc habituel que les échelles suivantes soit également complétées : la *Spielberger Trait Anxiety Inventory* (STAI-forme A) (Spielberger, Bruchon-Schweitze, & Paulhan, 1993) et la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) (Hamilton, 1959). L'évaluation fonctionnelle se base sur les scores à la *Sheehan Disability Scale* (SDS) (Sheehan, Harnett-Sheehan, & Raj, 1996) et à l'Echelle d'autonomie sociale (EAS) (Leguay et al., 1998). L'évaluation neuropsychologique examine le fonctionnement cognitif dans plusieurs domaines : mnésique, attentionnel, exécutif et des cognitions sociales

Le bilan neuropsychologique de l'étude DEP-ICOR est le suivant:

-évaluation du **fonctionnement cognitif global** : MMSE (Folstein and al, 1975)

-évaluation de la **mémoire épisodique verbale** : RL/RI 16 items (Grober&Bushke, 1988 ;Van Der Linden, 2004)

-évaluation de la **mémoire épisodique visuo-spatiale** : Figure de Rey (Rey, 1959)

-évaluation de **l'attention sélective** : Trail Making Test A (Godefroy et GREFEX, 2008)

Stroop Test (Godefroy et GREFEX, 2008)

D2 (Godefroy et GREFEX, 2008)

-évaluation de **l'attention divisée** : Double tâche de Baddeley révisée (Godefroy et GREFEX, 2008)

-évaluation de **l'attention immédiate** : Empan de chiffre en ordre direct (Wechsler, 2011)

-évaluation de **la mémoire de travail** : Empan de chiffre en ordre indirect (Wechsler, 2011)

-évaluation de **la flexibilité mentale** : TMT B (Godefroy et GREFEX, 2008)

Fluences verbales (Godefroy et GREFEX, 2008)

Test modifié du Wisconsin (Godefroy et GREFEX, 2008)

Test de Brixton modifié (Godefroy et GREFEX, 2008)

-évaluation de **l'inhibition** : Stroop Test (Godefroy et GREFEX, 2008)

-évaluation de **la planification** : Test des 6 éléments (Godefroy et GREFEX, 2008)

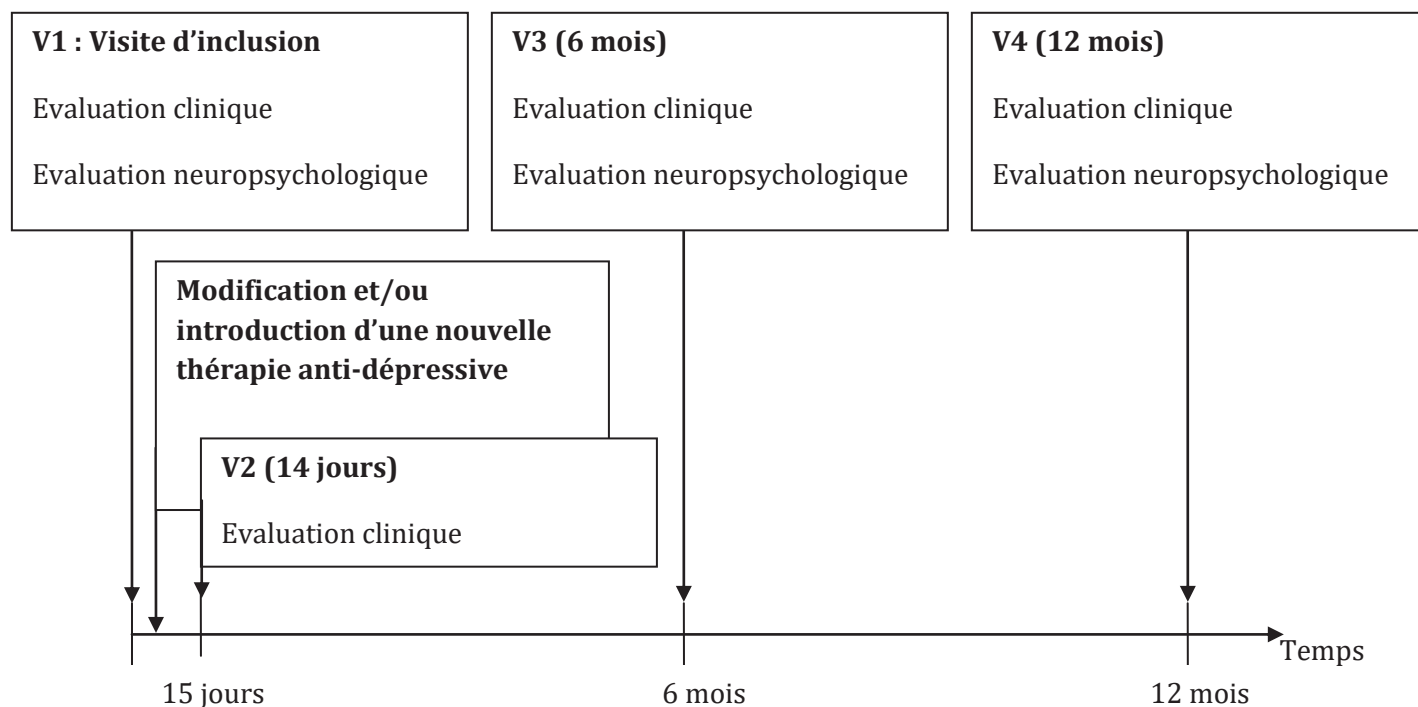
-évaluation de **la théorie de l'esprit cognitive** : Test des fausses croyances TOM 15 (Desgranges and al, 2012)

Test de reconnaissance des faux pas (Boutantin and al, 2010)

-évaluation de **la théorie de l'esprit affective** : Reading the mind in the eyes (Baron-Cohen and al, 2001)

4 Déroulement de l'étude :

Flow-chart :



- V1 : visite d'inclusion

Avant de proposer un nouveau traitement, les patients dépressifs résistants de stade 2 se voient proposer par leur psychiatre une évaluation clinique et fonctionnelle (qui sera faite par un clinicien indépendant des décisions thérapeutiques) et un bilan neuropsychologique est programmé avec le neuropsychologue (V1). Le patient rencontre donc dans un second temps le neuropsychologue qui prévoit de réaliser le bilan sur une ou plusieurs séances, en fonction des disponibilités du patient, de sa motivation et de sa fatigabilité.

Intervient donc lors de cette visite :

-le médecin référent du traitement : sélection, présentation du protocole, signature du consentement

-le médecin investigateur psychiatre (ou interne DES de psychiatrie) : collecte les données socio-démographiques, les antécédents médicaux et psychiatriques, l'historique des traitements déjà essayés puis réalise l'évaluation clinique et l'évaluation fonctionnelle

-le psychologue spécialisé en neuropsychologie : évaluation neuropsychologique

Une fois les évaluations terminées, le médecin psychiatre choisit une nouvelle thérapie pour le patient.

- **V2 : 14 jours après V1 (± 2jours)**

Dans les quinze jours qui suivent le début de la nouvelle thérapie (V2), le clinicien en charge du suivi rencontre le patient. Un autre clinicien qui n'est pas en charge du traitement réalise les évaluations cliniques et fonctionnelles.

Seul le médecin investigateur psychiatre (ou interne DES de psychiatrie) intervient lors de cette visite : évaluation clinique et fonctionnelle

- **V3 : 6 mois (± 10jours) après la V1**

Une nouvelle évaluation complète (neuropsychologique, clinique et fonctionnelle) est programmée par le médecin six mois (V3) après l'introduction de la nouvelle thérapie dans le but de contrôler les aspects clinique, fonctionnel et également le fonctionnement cognitif au travers du bilan neuropsychologique. En fonction de la situation du patient (hospitalisation ou consultation) des consultations ou des moments sont d'habitude aménagés pour effectuer ces évaluations. Le médecin investigateur duplique ses évaluations cliniques et fonctionnelles effectuées à la visite d'inclusion, et le neuropsychologue propose le même bilan neuropsychologique qu'il peut ainsi comparer au premier. Interviennent donc lors de cette visite :

-le médecin investigateur psychiatre (ou interne DES de psychiatrie) : évaluation clinique et évaluation fonctionnelle

-le psychologue spécialisé en neuropsychologie : évaluation neuropsychologique

- **V4 : 12 mois (± 14jours) après la V1**

Six mois plus tard, c'est-à-dire douze mois après l'introduction de la nouvelle thérapie (V4) une nouvelle évaluation complète (neuropsychologique, clinique et fonctionnelle) est programmée. L'organisation de cette visite est similaire à la visite V3 : si le patient est hospitalisé, les cliniciens en charge du suivi aménagent des temps de consultation au cours de l'hospitalisation. Si le patient est suivi en ambulatoire, une consultation avec le psychiatre et une consultation avec le neuropsychologue sont programmées, pour le suivi habituel du patient.

Interviennent donc lors de cette visite :

-le médecin investigateur psychiatre (ou interne DES de psychiatrie): évaluation clinique et évaluation fonctionnelle

-le psychologue spécialisé en neuropsychologie : évaluation neuropsychologique

A tout moment du déroulement de l'étude, en cas d'aggravation ou de non-amélioration du tableau dépressif nécessitant, de l'avis du clinicien en charge du patient, une modification majeure du traitement qui pourrait altérer significativement les performances cognitives, le patient arrêtera l'étude.

A la fin de l'étude ou à l'arrêt de l'étude, le suivi de chaque patient se poursuit de manière normale et habituelle.

D.ETUDE DE CAS DES PATIENTS INCLUS

Nous avons inclus 5 femmes d'une moyenne d'âge de 66.8 ans.

1-Patientes traités par antidépresseurs + agent potentialisateur

Patiente 1 : Mme RA

Dans ses éléments bibliographiques, c'est une patiente âgée de 69 ans , ancienne concierge à la retraite actuellement. Mme RA vit seule à son domicile, bénéficie d'une prise en charge par un kinésithérapeute et du passage d'une auxiliaire de vie 3x/semaine. Elle a 3 enfants dont 1 fils décédé en 2010. **Dans ses antécédents somatiques**, on retrouve des gonalgies chroniques limitant le périmètre de marche avec un retentissement fonctionnel et thymique important.

La patiente présente une maladie dépressive ancienne : on note un premier épisode à l'âge de 51 ans. La première hospitalisation remonte en 1997 sur le Centre Hospitalier Sainte Marie de Nice dans les suites d'une crise suicidaire dans un contexte d'épisode dépressif majeur. La patiente avait été traité par des antidépresseurs de type IRSNA (venlafaxine) à la posologie de 150mg avec une rémission totale. En 1998, elle est hospitalisée en clinique psychiatrique pour un nouvel EDM avec une prise en charge thérapeutique par ECT efficace (15 séances). Elle se stabilise durant 10 ans puis fait une rechute dépressive en 2010 avec une nouvelle hospitalisation en clinique psychiatrique pour un épisode mélancolique. A sa sortie son traitement associait de la duloxétine (IRSNA) à la posologie de 90 mg/jour et du clobazam 10 mg/jour à visée anxiolytique. On retrouve comme facteurs déclenchants à cette nouvelle hospitalisation : le décès de son fils dans les suites d'un accident de la voie publique représentant un traumatisme permanent pour la patiente, une retraite mal vécue par la patiente l'ayant obligé à déménager. De nouveau la patiente rechute en 2014 et est de nouveau hospitalisée en clinique pendant 2 mois. A sa sortie son traitement associe du seroplex 10 mg/jour (ISRS), du quitaxon 50 mg/jour (inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine) et du xeroquel 300 mg/jour (antipsychotique atypique) à visée potentialisatrice.

Elle est adressée en consultation sur le CHU de Nice par sa fille au mois de juillet 2014 pour un avis complémentaire car elle s'inquiète du manque de motivation au quotidien de sa mère. Mme RA se sent mal physiquement et moralement, « tout l'inquiète » (trait de personnalité ancien). Se sent molle « j'ai trop de médicaments ». Elle rumine beaucoup au quotidien, est akinétique, figée avec un visage cireux. Un bilan biologique est réalisé qui revient normal notamment le dosage de la thyroïdostimuline (TSH).Cet épisode survient dans un contexte de conflits familiaux notamment avec sa fille. « La vie est pénible, tout me pèse » La patiente verbalise toujours sa souffrance face au décès de son fils. Un sentiment d'abandon reste très présent. Elle est apragmatique, clinophile.

Mme RA est réticente à une hospitalisation ainsi qu'à une nouvelle cure d'ECT. Elle poursuit son suivi au CHU à la fréquence d'une consultation par mois durant lequel un sevrage du seroplex et du quitaxon est décidé. Un traitement par iproniazide (IMAO) est instauré avec une augmentation très progressive (50mg/75mg/100mg) pour améliorer la tolérance et favoriser l'observance par une bonne alliance thérapeutique. Le discours de la patiente est centré sur ses craintes phobiques de faire des chutes et un pessimisme permanent « je suis faible, je n'y arrive pas ». Dans les suites de la pose d'une prothèse de genou et l'apparition d'une confusion sur 72 h, le traitement par iproniazide est arrêté et un relai par un autre IMAO, la moclamine, est débuté à posologies croissantes (150mg/300mg/450mg) et une potentialisation par de la quétiapine. La patiente accepte finalement, devant l'insistance de sa fille épuisée, une hospitalisation au mois de juin 2015. La symptomatologie associe une aggravation des éléments dépressifs avec une baisse importante de sa motivation dans ses activités quotidiennes et une recrudescence anxieuse. A son arrivée dans le service du MIB, le contact est mauvais et la patiente est très interprétative «vous vous voulez que je reste, vous ne m'aimez pas, vous allez me droguer ». Le discours est cyclique, culpabilisateur, Mme RA est inaccessible au raisonnement et elle présente des ruminations anxieuses. La patiente évolue peu sur le plan thymique, les plaintes diverses restent permanentes. Les permissions avec sa fille sont difficiles car sa mère la sollicite pour sortir rapidement du service. Elle rentre à son domicile avec un renforcement des aides à domicile et avec une reprise du suivi en consultation après 3 semaines d'hospitalisation.

La patiente est incluse dans le protocole à la date du *21/07/2015*.

A l'entretien psychiatrique d'évaluation, la patiente présente un contact médiocre, un discours pauvre, plaqué, des ruminations permanentes, une tristesse de l'humeur sans pleurs avec un fort sentiment de dévalorisation, une ambivalence à l'hospitalisation, un visage figé, akinétique, une inhibition psycho-motrice majeure, des idées de culpabilité et d'incurabilité, des plaintes somatiques multiples notamment algiques. Certains bénéfices secondaires sont mis en avant par la patiente notamment à travers l'accompagnement par son entourage familial (sa fille).

A l'évaluation clinique de la première visite d'évaluation (V1): La BDI-II est cotée à 47/63 avec les items pessimisme, échecs dans le passé, sentiment d'être punie, attitude critique envers soi, indécision et dévalorisation d'intensité maximale. La STAI retrouve un score de 79/80 avec une intensité maximale à chaque item, reflétant une symptomatologie anxieuse sévère évaluée par la patiente. Le score d'HDRS à 27 confirme le diagnostic d'épisode dépressif majeur avec une cotation maximale aux items d'insomnie en début de nuit, d'anxiété psychique, de symptômes somatiques généraux et d'hypochondrie. A la passation de l'HARS, Mme RA présente une

symptomatologie anxieuse grave (>30) avec un score de 35. Les items symptômes cardio-vasculaires et symptômes génitaux-urinaires sont d'intensité maximale.

A l'**évaluation fonctionnelle**, la patiente présente un score de SDS à 21/30 reflétant une altération significative des capacités d'autonomie de la patiente notamment lors des tâches ménagères et l'impossibilité à maintenir une vie sociale en dehors des membres de sa famille. L'EAS retrouve un score à 49/102 avec une cotation maximale aux items capacité à organiser des sorties ou de voyager, relations sociales et relations intimes.

Sur le plan neuropsychologique, Mme RA est une femme au contact facile, elle participe aux épreuves dans la limite de ces possibilités, dès qu'elle se trouve en difficulté, elle abandonne. La patiente a une vue déficitaire, elle n'a pas de lunettes pour corriger sa vue bien qu'elle soit consciente d'en avoir besoin. Le **fonctionnement cognitif global** est altéré avec un score de 22/30 au MMS. La patiente est incapable de faire un calcul mental (1/5), elle ne comprend pas une consigne écrite (« fermez les yeux »), elle a une faiblesse en orientation spatiale (étage) et en mémoire (rappel 2/3) et le geste grapho-moteur est imprécis. **Sur le plan mnésique**, l'épreuve du Grober et Bushke met en évidence des performances en rappel immédiat pathologiques, les capacités d'encodage sont significativement altérées. Le rappel libre est faible, oscillant à la marge de la normalité. On observe toutefois une amélioration au fil des essais et surtout en rappel différé. L'indiçage est opérant, les performances se normalisent aux deux premiers rappels totaux, mais au troisième rappel on se trouve dans la limite inférieure de la zone moyenne. Le stockage est préservé, les informations sont consolidées avec le temps en mémoire à long terme. On ne relève pas de signes d'organicité (pas d'intrusions, faibles persévérations et pas de troubles de la reconnaissance visuelle). **Sur le plan attentionnel et exécutif**, la vitesse de traitement de l'information est significativement ralentie (TMT A, Stroop). Les capacités attentionnelles sont déficitaires: au TMT, la patiente fait une erreur en partie A et elle ne parvient pas à faire la partie B ne sachant jamais où elle en est. Au Stroop, la patiente saute de nombreuses fois les lignes et aux Fluences, elle digresse en changeant de catégories à l'évocation lexicale d'animaux. Au niveau exécutif, la flexibilité mentale est très altérée (TMT B) comme l'organisation de la planification en visuo-construction (FCR) ainsi que la capacité de déduction de règles (Brixton). La patiente montre une importante sensibilité à l'interférence (Stroop). **Sur le plan visuo-spatial**, les capacités sont significativement altérées. Les stratégies de recherche et d'explorations visuo-spatiales ne sont pas efficaces (TMT, Stroop, FCR). A l'épreuve de la FCR, en copie les éléments sont mal-positionnés et pas correctement proportionnés les uns par rapport aux autres. Le manque de précision et de structuration de la copie ne permet pas de mémoriser la figure, la restitution de mémoire est impossible. **Au niveau du langage**, les capacités sont faibles, le discours est pauvre mais fluent.

On observe également un trouble de la compréhension, les consignes doivent être répétées plusieurs fois.

Son traitement est modifié au cours de l'hospitalisation (à 15 jours de l'inclusion) avec un switch thérapeutique avec un arrêt de la Moclamine (inhibiteur de la monoamine-oxydase) à la dose de 600 mg/jour et l'introduction de la Clomipramine (antidépresseur tricyclique) 112.5 mg avec une augmentation progressive par *palliers* afin d'améliorer la tolérance. La patiente a également bénéficié d'une potentialisation par l'adjonction d'un thymorégulateur type antiépileptique la lamotrigine à la posologie de 50 mg et d'un antipsychotique la quétiapine à la dose de 100mg au coucher.

La patiente n'ayant pas été disponible à la fin du mois d'août, elle est revue le 23/09/2015 pour sa deuxième évaluation de l'étude (**V2**).

Lors de son **entretien psychiatrique**, Mme RA présente un meilleur contact, un discours moins plaintif au quotidien, une amélioration thymique avec une reprise d'élan vital, une atténuation de la douleur morale. L'anxiété s'est réduite, les plaintes somatiques se sont amendées. La patiente présente également un meilleur contrôle de soi,. On ne retrouve plus d'élément délirant mélancolique de type de délire d'incurabilité. Les conduites instinctuelles neurovégétatives (appétit/sommeil) se sont améliorées.

A la passation **des échelles cliniques**, la BDI-II retrouve un score de 18 en nette diminution par rapport à la V1. Tous les items sont améliorés hormis la perte d'intérêt pour le sexe. La passation de la STAI est cotée à 64, en légère diminution comparativement à l'évaluation de juillet. On retrouve un score de 14 à l'HDRS ce qui correspond à une amélioration d'environ 50 % de la symptomatologie dépressive évoquant une rémission en cours de son EDM résistant. L'HARS est évaluée à 14 évoquant une symptomatologie anxieuse légère de la patiente.

Sur le plan de **l'évaluation fonctionnelle**, la SDS est cotée à 12 par la patiente correspondant à une nette diminution de ses incapacités notamment dans sa vie sociale par rapport à la V1.L'EAS est évaluée à 39, les items de soins personnels sont améliorés significativement reflétant une autonomie qui se restaure. Cette restauration fonctionnelle semble linéaire à l'amélioration thymique et anxieuse de la patiente.

A la date du 15/02/2016, la patiente a été revue pour sa **3^{ème} évaluation (à 6 mois)** comprenant un bilan clinique, fonctionnel et neuropsychologique.

L'examen psychiatrique retrouve une amélioration de l'humeur avec une reprise des activités quotidiennes, la patiente prend plus de plaisir à aller faire ses courses dans ses commerces habituels. Ses sorties lui permettent de renouer des relations avec certains habitants de son village et lui permettent d'améliorer son expression verbale. L'anxiété est globalement réduite à travers ses activités quotidiennes et une reprise d'un entretien même limité de son domicile. Les plaintes et les ruminations autrefois permanentes sont également réduites. Mme RA poursuit son suivi psychiatrique au cours des mois qui suivent avec une bonne alliance et une observance médicamenteuse favorisée par le passage d'infirmiers à domicile à la fréquence de deux visites par jour.

L'évaluation clinique par l'échelle d'Hamilton confirme une rémission presque complète de des symptômes dépressifs avec un résultat de 7/52. Seuls les items sur l'anxiété psychique et les symptômes génitaux restent d'intensité modérée. L'HARS est cotée à 20 montrant la persistance d'une anxiété mais d'intensité légère. L'autoévaluation par la patiente par la BDI-II et la STAI retrouve des scores respectivement de 23 et 67.

L'évaluation fonctionnelle par la SDS retrouve un score de 18/30 avec le domaine vie de famille sévèrement perturbé. Cela peut s'expliquer par des visites moins fréquentes de sa fille (aidant principal) au domicile de la patiente dans un contexte d'épuisement psychique. L'échelle d'autonomie sociale est cotée à 47 montrant des difficultés résiduelles dans les domaines de gestion des ressources et de vie affective/relations sociales.

L'évaluation cognitive montre un fonctionnement significativement perturbé dans tous les domaines cognitifs. Sur le plan mnésique, la mémoire à court terme est fonctionnelle mais fragile, la mémoire épisodique est altérée notamment par un défaut d'encodage d'origine attentionnelle, alors que les autres domaines (récupération et stockage) sont fonctionnels mais faibles. Les capacités attentionnelles sont perturbées (ralentissement de la vitesse de traitement de l'information et mémoire de travail. Les fonctions exécutives (flexibilité mentale, planification) sont déficitaires. Les capacités visuo-constructives sont également altérées ainsi que le stock lexical avec une faiblesse dans les expressions verbales et un déficit de la compréhension.

A la date du 12/07/2016, la patiente a bénéficié de la 4^{ème} **évaluation du protocole**. A l'**entretien psychiatrique**, la rémission clinique se poursuit sans signe de décompensation dépressive, la patiente est globalement euthymique. La persistance de pensées ruminatives notamment lors des semaines qui précèdent ou suivent la date du décès de son fils (mois de juin) rendent la patiente fragile à chaque événement extérieur avec un fort risque de rechute dépressive devant les faiblesses capacités adaptatives de Mme RA.

A l'évaluation clinique, l'échelle BDI-II retrouve un score de 29/63, les items sentiment d'être punie, perte de plaisir pour le sexe sont d'intensité sévère. L'échelle STAI est cotée à 57 avec les items « je me sens contente » « je me sens à mon aise » « je sens que j'ai confiance en moi » « je me sens décontracté » qui sont d'intensité sévère. A l'échelle HDRS, la patiente présente un score de 10 seul l'item perte de libido d'intensité maximale. L'HARS est mesurée à 21 stable comparativement à la dernière évaluation.

A l'évaluation fonctionnelle, la patiente présente un score de Sheehan scale (SDS) de 18 avec l'item vie sociale et loisirs d'intensité maximale (10/10) et un score d'évaluation d'autonomie sociale (EAS) de 53 légèrement augmenté comparativement à la V3 pour les items de relation avec l'extérieur.

A l'évaluation cognitive, Mme RA est coopérante lors des épreuves proposées. Le fonctionnement cognitif global est perturbé (MMSE 22/30) par des difficultés d'ordre attentionnel au premier plan.

Sur le plan attentionnel et exécutif, on observe un trouble attentionnel majeur au niveau de l'attention sélective visuo-spatiale (TMT-A, saut de ligne au Stroop) et auditivo-verbale (empan direct). Les capacités de mémoire de travail se situent dans la norme faible (empan indirect). Mme RA présente un syndrome dysexécutif qu'il n'a pas été possible de quantifier précisément. En effet, Mme RA n'a pas été en mesure de terminer certaines épreuves (TMT B, Stroop) compte tenu de ses grandes difficultés. Néanmoins, a pu être objectivé un défaut de planification (figure de Rey) et de flexibilité mentale (fluences, Brixton, WCST), avec la présence de nombreuses persévérations. Ces troubles attentionnels et exécutifs vont entraver de manière significative le fonctionnement mnésique. **Sur le plan mnésique**, en effet, compte tenu des troubles attentionnels, Mme RA est tout d'abord en grande difficulté pour se focaliser et être attentive à l'information à mémoriser. On note donc un réel défaut au niveau de l'encodage. Par conséquent, l'information étant mal ou peu encodée, il est difficile de conclure sur l'intégrité des processus de stockage et de récupération. Cependant, malgré les différents essais d'apprentissage, il apparaît que la trace mnésique ne soit mal consolidée, présence d'intrusion. Au niveau mnésique on rapporte donc un défaut d'encodage, une faiblesse de la récupération et une atteinte du stockage de l'information. Le discours spontané est fluide et informatif. On ne rapporte pas de problème de compréhension. La dénomination est normale (BECS). En revanche, on note une difficulté d'accès au stock lexical et sémantique en lien avec les difficultés exécutives. Par ailleurs, l'appariement sémantique est échoué, indiquant une probable fragilité des mécanismes en mémoire sémantique. Les praxies visuo-constructives sont déficitaires (copie de la figure de Rey). **En cognition sociale et théorie de l'esprit**, une brève évaluation des cognitions sociales a pu être effectuée (TOM-15). Il s'avère que Mme RA présente

des difficultés en théorie de l'esprit cognitive : elle va avoir du mal à attribuer un état mental, une fausse croyance à un personnage. Cette difficulté semble majorée par les troubles attentionnels.

En résumé, le bilan neuropsychologique fait toujours état d'un fonctionnement cognitif perturbé dans tous les domaines :

- au niveau attentionnel avec au premier plan un défaut majeur d'attention sélective au niveau visuo-spatial et auditif.
- au niveau mnésique avec un défaut d'encodage massif, des difficultés de récupération et un trouble du stockage qui semble majoré comparé au précédent bilan
- présence d'un syndrome dysexécutif (planification, flexibilité mentale, persévérations)
- au niveau visuo-constructif
- au niveau de la théorie de l'esprit cognitive
- au niveau du langage avec un défaut d'accès au stock sémantique et lexical. Absence de trouble de la compréhension.

En résumé, le fonctionnement cognitif de Mme RA est toujours non amélioré et significativement perturbé par la symptomatologie dépressive. L'aggravation des difficultés mnésiques évoque une probable atteinte organique et motiverait le recours à une imagerie cérébrale.

Cette dépression de la personne âgée résistante associe une symptomatologie à type de mélancolie délirante associé à des facteurs de vulnérabilité à travers des événements de vie traumatiques et des éléments de personnalité de type dépendante

| NOM PATIENT | | MME RA | | | | |
|--|---------------|------------|-----|-------|-------|-------|
| DATES D'EVALUATION | | J0 | J30 | J180 | J365 | |
| DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES | | | | | | |
| Âge au 1er épisode | | 51 ans | | | | |
| Durée épisode actuel | | 15 mois | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATION ECHELLES CLINIQUES | | | | | | |
| Echelle de dépression | BDI | 47 | 18 | 23 | 29 | |
| | HDRS | 27 | 14 | 7 | 10 | |
| Echelle d'anxiété | STAI | 79 | 64 | 67 | 57 | |
| | HARS | 35 | 14 | 20 | 21 | |
| Echelle fonctionnelle | SDS | 21 | 12 | 18 | 18 | |
| | EAS | 49 | 39 | 47 | 53 | |
| POURCENTAGES D'AMELIORATION | | | | | | |
| Entre V1 et V2 | % HDRS | 49 | | | | |
| | %HARS | 60 | | | | |
| Entre V1 et V3 | % HDRS | 75 | | | | |
| | %HARS | 43 | | | | |
| Entre V1 et V4 | %HDRS | 63 | | | | |
| | %HARS | 40 | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES | | | | | | |
| Fonctions exécutives (Z-score) | TMTB-Atps | NR | - | NR | -3.6 | |
| | fluenceP | -1.38 | - | -0.84 | -0.84 | |
| | FluenceAN | -1.54 | - | -2.17 | -1.54 | |
| | Flexibilité | WCSTcat | NR | - | NR | -3.03 |
| | | WCSTerr | NR | - | NR | -3.27 |
| | Inhibition | WCSTerrP | NR | - | NR | -3.2 |
| | | Brixton | NR | - | -2.63 | -2.63 |
| | Planification | StroopDTps | NR | - | -0.17 | -1.37 |
| | | 6elements | NR | - | NR | NR |

Patiente 2 : Mme PA

Sur le plan **bibliographique**, Mme PA est âgée de 63 ans, mariée depuis 40 ans, elle vit avec son mari, qui est cardiologue, avec lequel elle s'est repliée progressivement et elle n'entretient quasiment plus de relations amicales. C'est une éducatrice pour enfants à la retraite actuellement, avec un niveau scolaire de type brevet des collèges. Elle a travaillé pendant 2 ans avant leur mariage mais ne travaille plus depuis. Cependant elle est restée très active avant sa maladie dépressive en faisant de la gymnastique, du jardinage, du bricolage et des mots-croisés. Mme PA a deux enfants, une fille de 36 ans et un fils de 39 ans.

Sur le plan **psychiatrique**, elle présente une maladie dépressive ancienne, avec un premier épisode dépressif majeur à l'âge de **39** ans. Dans ses antécédents psychiatriques, on retrouve 5 hospitalisations en psychiatrie et 3 tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire. L'annonce de l'homosexualité de son fils semble être le facteur déclenchant de sa première TS. Devant ces comportements d'impulsivité, une échelle d'hypomanie de Angst avait été réalisée se révélant négative. On ne retrouve pas d'antécédent familial dépressif. Une conjugopathie semble existée depuis de nombreuses années. Son trouble dépressif majeur s'est aggravé sur les deux dernières années. Elle a été hospitalisée en mai 2014, la patiente a présenté une crise suicidaire grave avec une autolyse d'alcool massive associée à la prise d'hypnotiques en quantité importante. Lors de son admission au centre d'accueil psychiatrique, Mme PA est opposante aux soins, en rupture de traitement et de suivi. Les facteurs précipitants sont les difficultés conjugales et de voisinage. Elle est hospitalisée en soins sans consentement devant la gravité de son état et du risque de récurrence suicidaire à court terme « je vais débarasser le plancher, je veux en finir, comme ça, ça sera réglé » Elle déclare une anhédonie la plupart du temps, une faible estime de soi. Selon son mari, la patiente présente des troubles du caractère anciens sans épisode maniaque dans son histoire thymique. « elle a toujours raison, il faut faire comme elle dit ». Elle évolue favorablement avec un retour à domicile et la reprise de son suivi avec son psychiatre libéral. Elle est réhospitalisée au mois de mai 2015 pour une nouvelle crise suicidaire avec le souhait de « ne plus faire souffrir tout le monde ». La symptomatologie neurovégétative est au premier plan avec une perte de poids de 8 kgs, une perte d'appétit. Elle décrit une vie sociale compliquée, ne ressent pas l'envie de sortir par phobie du jugement de son entourage. Mme PA n'accepte pas sa maladie, elle préfère parler d'un trouble somatique « c'est mieux vu par la famille ». Elle souhaite cependant s'en sortir et mettre fin à ces épisodes dépressifs de plus en plus récurrents. Son humeur se stabilise rapidement et elle retourne à nouveau à son domicile avec la reprise de son suivi psychiatrique habituel.

Dans les **antécédents somatiques**, on retrouve une opération d'un calcul de l'uretère, un tabagisme actif à 7 paquets années.

Elle est incluse dans le protocole DEP ICOR au décours une énième hospitalisation à la date du 14 septembre 2015 devant une nouvelle décompensation dépressive résistante à la venlafaxine, au citalopram et à son traitement actuel. La rechute a été précipitée par l'annonce d'un cancer du colon chez son mari.

Ses traitements pharmacologiques associent de la duloxétine à la posologie de 60mg/jour et une stratégie de potentialisation par de la lamotrigine à la posologie de 200 mg/jour.

Lors de son **entretien psychiatrique**, la présentation est hostile, elle se sent incomprise. La patiente présente un déni des troubles *« je suis hospitalisée pour un conflit conjugal »* et un théâtralisme marqué. La thymie était basse sans intentionnalité suicidaire verbalisée *« je ne sais pas pourquoi je replonge, je vois tout en noir » « pendant ces phases, je veux que prendre des cachets, dormir et qu'on me foute la paix »* mais elle reste dans la provocation *« je n'ai pas peur de la mort si cela doit arriver, ca arrivera »*. Un vécu persécutif vis-à-vis de sa famille est présent, mme PA a le sentiment d'être abandonnée par sa fille *« je me suis occupée d'elle quand elle était malade, elle dit qu'elle se protège mais moi je suis toujours là pour elle »*. Elle est très inquiète vis-à-vis de la pathologie de son mari mais a tendance à se victimiser *« je n'ai pas supporté de ne pas être sur le devant de la scène suite à la maladie de mon mari »*. Elle présente une anxiété modérée associée, à recrudescence matinale. Les conduites instinctuelles sont sévèrement perturbées avec une anorexie quasi-totale et un sommeil altéré avec des réveils nocturnes. Aucune consommation d'alcool ou d'autres toxiques récente. On retrouve également des traits de personnalité histrionique (besoin de plaire, conversion) et dépendante (besoin de réassurance et anxiété) d'intensité modérée n'excluant pas la participation au protocole d'étude.

A son **évaluation clinique**, la patiente est plus apaisée, s'est montrée coopérante à la passation des échelles *« si cela peut m'aider à mieux comprendre ce qu'il m'arrive »*. L'auto-évaluation par la BDI-II retrouve un score de 36, les items attitude critique envers soi, sentiment d'être punie, perte d'intérêt et modification dans les habitudes de sommeil (réveil une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir) sont d'intensité maximale. L'échelle de STAI est cotée à 58/80 par la patiente évoquant une symptomatologie anxieuse sévère. L'HDRS est à 28/52 confirmant le diagnostic d'épisode dépressif majeur d'intensité sévère. Les composantes d'humeur dépressive, de suicide, d'anxiété psychique et d'insomnies (quelque soit l'horaire) sont les plus significatives. On retrouve un score de 22/56 à l'HARS confirmant une symptomatologie anxieuse modérée.

A l'**évaluation fonctionnelle**, la SDS est évaluée à 22/30 par la patiente, la vie sociale/loisirs et la vie de famille/responsabilités domestiques sont les domaines les plus sévèrement perturbés. L'échelle d'autonomie sociale retrouve un score de 58/102, les items capacité à s'alimenter, capacité à organiser des sorties ou de voyager, capacité à organiser une journée et relations intimes sont d'intensité maximale (6/6).

Lors de son **évaluation neuropsychologique**, le fonctionnement cognitif global retrouve un MMSE à 26/30 montrant une perturbation notamment au niveau attentionnel. Sur le plan **mnésique** montre une perturbation des processus d'encodage. Les capacités **attentionnelles** sont globalement affaiblies, la vitesse de traitement de l'information est rapide mais elle ralentit significativement lors des tâches requérant une analyse fine de l'espace visuel. On retrouve une perturbation des aptitudes **exécutives**, plus marquée au niveau du contrôle inhibiteur (altéré). Sur le plan du **language**, le discours est fluide mais on note des difficultés dans la compréhension du langage oral et écrit ainsi que dans l'expression orale. La patiente semble également présenter une faiblesse discrète dans la compréhension des relations interpersonnelles.

A **15 jours de l'inclusion**, son traitement est modifié avec l'ajout de quétiapine en stratégie de potentialisation antidépressive à la posologie de 300 mg en une prise le soir et une augmentation de son traitement par duloxétine à la dose de 90 mg/jour. La lamotrigine est maintenue à la dose de 200 mg/jour.

Mme PA est revue pour sa deuxième évaluation à J30 de son inclusion dans le protocole d'étude.

A l'**entretien psychiatrique**, la patiente est calme, souriante, de bon contact, la présentation est soignée. Mme PA est euthymique, ne présente pas d'idée noire ou d'intentionnalité suicidaire immédiate « *ici à l'hôpital non, à la maison je ne sais pas* » Elle est accessible à la psychothérapie et arrive à se projeter vers l'avenir. « *je vais essayer de comprendre les raisons de mes rechutes* ». L'appétit est faible « *cela varie selon mon humeur* »

Lors de son **évaluation clinique**, l'autoévaluation par la BDI-II est mesurée à 9/63 et la STAI à 44/80 avec les items « l'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment », « je suis insatisfaite » et « je ne sais plus ou j'en suis, je me sens déroutée, déconcertée » d'intensité maximale. L'échelle d'Hamilton dépression confirme la rémission dépressive avec un total de 7/52. L'HARS est évaluée à 13/56 confirmant la réduction de la symptomatologie anxieuse avec seuls les items troubles de la concentration/de la mémoire et symptômes génitaux/urinaires d'intensité modérée.

L'évaluation fonctionnelle reste perturbée avec à l'échelle de Sheehan un score de 21/30 et une échelle d'autonomie sociale à 30/102 avec les items composant le domaine « gestion des ressources » d'intensité maximale.

La patiente n'a pas souhaité poursuivre le protocole de l'étude empêchant la réalisation d'une nouvelle évaluation neuropsychologique à 6 mois de l'inclusion.

Au total, Mme PA présente un trouble dépressif résistant ancien d'intensité sévère avec des facteurs de vulnérabilité de type personnalité dépendante. La patiente a bien évolué sur le plan clinique avec une euthymie retrouvée à J30 mais pas sur le plan fonctionnel avec une persistance des difficultés d'autonomie. Il aurait été intéressant d'avoir une évaluation neuropsychologique à la phase de rémission de sa dépression pour suivre l'évolution des ses capacités exécutives et attentionnelles altérées à la première visite d'évaluation.

| NOM PATIENT | | MME PA | | | | |
|--|---------------|---------------|-------|------|------|----|
| DATE D'EVALUATION | | J0 | J30 | J180 | J365 | |
| DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES | | | | | | |
| Âge au 1er épisode | | 39 ans | | | | |
| Durée épisode actuel | | 5 mois | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATION ECHELLES CLINIQUES | | | | | | |
| Echelle de dépression | BDI | 36 | 9 | NR | NR | |
| | HDRS | 28 | 9 | NR | NR | |
| Echelle d'anxiété | STAI | 58 | 44 | NR | NR | |
| | HARS | 22 | 13 | NR | NR | |
| Echelle fonctionnelle | SDS | 22 | 21 | NR | NR | |
| | EAS | 58 | 30 | NR | NR | |
| POURCENTAGES D'AMELIORATION | | | | | | |
| Entre V1 et V2 | % HDRS | 68 | | | | |
| | %HARS | 41 | | | | |
| Entre V1 et V3 | % HDRS | NR | | | | |
| | %HARS | NR | | | | |
| Entre V1 et V4 | %HDRS | NR | | | | |
| | %HARS | NR | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES | | | | | | |
| Fonctions exécutives (Z-score) | Flexibilité | TMTB-Atps | -0.97 | - | NR | NR |
| | | fluenceP | 0.64 | - | NR | NR |
| | | FluenceAN | -0.11 | - | NR | NR |
| | | WCSTcat | -6.17 | - | NR | NR |
| | | WCSTerr | -4.48 | - | NR | NR |
| | | WCSTerrP | -3.94 | - | NR | NR |
| | | Brixton | -1.57 | - | NR | NR |
| | Inhibition | StroopD-I Tps | -5.55 | - | NR | NR |
| | Planification | 6elements | -1.50 | - | NR | NR |

Patiente 3 : Mme BE

A l'anamnèse, Mme BE est une patiente de 73 ans, elle vit avec son mari, c'est une ancienne secrétaire dans l'automobile à la retraite depuis 1999, .Elle y a passé 40 ans dans la même entreprise et a pris sa retraite à l'âge de 58 ans. Elle a toujours vécu sur Paris puis à décider de venir sur la Cote d'Azur avec son mari pour profiter de leur retraite. Mme BE a deux enfants adoptifs : un fils de 41 ans qui présente une addiction à l'alcool, « *il est très fluctuant dans ses comportements, il n'est pas stable* », une fille qui vit sur Bordeaux et qui ne se manifeste pas. Ils se sont progressivement isolés sur eux-mêmes. On retrouve comme **antécédents médicaux**, un cancer du sein traité par chirurgie mammaire en rémission, un facteur vasculaire majeur avec un diabète de type 2 non insulino-dépendant traité par de la metformine à la dose de 1000 mg par jour et une hypothyroïdie traitée par du levothyrox à la dose de 112mg. La patiente a présenté un premier épisode dépressif majeur à l'âge de **64 ans** associé à un fond de tempérament anxieux « j'appréhende en permanence ». La patiente a été suivie en libéral et traitée par de la clomipramine à la posologie de 75 mg/jour, par de la duloxétine à la posologie de 30mg/jour et par du citalopram à la posologie de 40 mg/jour. Elle est adressée par son psychiatre traitant au mois de mai 2014 sur la Clinique psychiatrique de l'Hopital Pasteur au CHU de Nice devant **la chronicisation de l'épisode depuis 36 mois et une résistance thérapeutique**. Son dernier antidépresseur est de l'agomélatine à la posologie de 50 mg en une prise le soir associé à un traitement anxiolytique par du bromazépam à la posologie de 1.5 mg le matin et 3 mg au coucher. Malgré ses multiples tentatives thérapeutiques et une bonne observance, elle n'aboutit pas à une rémission même partielle. Dans le cadre de son suivi oncologique, elle consulte en complément un psychiatre au CHU de Nice qui introduit de l'escitalopram à la posologie de 30 mg/jour et de la mirtazapine 15mg au coucher. Elle n'a pas pris part au protocole DEP-ICOR (du fait de son âge > 70 ans) mais a bénéficié d'une évaluation similaire avec la signature d'un consentement libre et éclairé.

La première visite d'évaluation s'est faite le 09/02/2015, la patiente a participé volontiers à la passation des échelles.

Lors de son **entretien psychiatrique d'inclusion**, la patiente montre un manque d'intérêt patent, une anhédonie marquée, elle n'éprouve aucun plaisir dans son quotidien, elle reconnaît une appréhension généralisée et est constamment dans le doute concernant la réussite de ses actions. Elle rumine sur les problèmes relationnels avec ses enfants. Son mari et la patiente se sont isolés sur eux-mêmes et de ce fait ont peu de relations amicales. Son sommeil est agité et elle éprouve dès le matin une sensation de vide de ses journées.

A la passation de **l'évaluation clinique**, on retrouve une échelle BDI-II cotée à 23 avec les items perte de plaisir, perte d'intérêt et perte d'énergie cotés à 2/3 alors que l'item perte d'intérêt pour le sexe est d'intensité maximale à 3/3. La STAI Y-A retrouve un score de 39 avec l'item « confiance en soi » d'intensité maximale. L'HDRS confirme un épisode dépressif majeur d'intensité sévère avec un total de 20 avec l'item symptômes génitaux (perte de libido) d'intensité maximale (2/2) et l'item travail/activités coté à 3/4. L'échelle d'anxiété d'Hamilton retrouve un score de 20 reflétant une anxiété légère à modérée avec les items humeur dépressive, craintes et symptômes urinaires/génitaux d'intensité maximale.

A **l'évaluation fonctionnelle**, la SDS est cotée par la patiente à 15/30 avec des scores de 5/10 à chaque item correspondant à une gêne moyenne. L'échelle d'autonomie sociale retrouve un score de 55/102 avec les items capacité à organiser sa journée, capacité à utiliser les outils de communication/d'information et relations intimes d'intensité maximale (6/6).

Lors de son **évaluation neuropsychologique**, Mme Be est coopérante à toutes les épreuves qui lui sont proposées. Son fonctionnement cognitif global est affaibli par des difficultés attentionnelles (calcul) et mnésiques (2/3 mots) avec un MMSE à 24/30. Sur le **plan mnésique** le processus d'encodage paraît légèrement fragilisé (rappel immédiat) notamment en rappel immédiat. Le rappel d'information de façon libre traduit un déficit de mise en place de stratégie et un défaut des processus de récupération en mémoire (rappels libres). La patiente bénéficie de façon très limitée de l'indiçage, cependant avec la répétition et du temps, la consolidation peut se faire avec du temps (rappel différé supérieur et normal aux rappels immédiats) mais les performances en rappel total restent pathologiques. En revanche la reconnaissance reste normale. Sur le **plan attentionnel**, on ne retrouve pas de ralentissement attentionnel. Mme Be présente des capacités d'attention sélective tout à fait normales et possède une bonne vitesse de traitement de l'information (d2, TMT A). Ses capacités en mémoire de travail sont également normales compte tenu de son âge (empan). On note une légère faiblesse de l'administrateur central (double tâche), c'est-à-dire que ses capacités d'attention divisée sont affaiblies. Au **niveau exécutif**, on note une sensible difficulté au niveau de la flexibilité mentale (TMT B) ainsi qu'au niveau des processus de planification (figure de Rey) lorsque l'administrateur central est impliqué. Les capacités d'inhibition se situent dans la moyenne faible. En revanche les tâches exécutives plus complexes de déductions de règles (WCST, Brixton) ou qui implique la mémoire de travail (fluences verbales) sont tout à fait réussies. Concernant le **language**, le discours spontané est fluide et informatif. La compréhension est normale, l'accès au stock lexical et sémantique est normal, la mémoire sémantique apparaît intègre (fluences dirigées). En **cognition sociale et théorie de l'esprit**, les capacités sont relativement préservées. On note quelques difficultés à attribuer des fausses croyances de second ordre (lorsque la tâche surcharge la

mémoire de travail). Mme B est en mesure de comprendre les situations sociales complexes et ambiguës, d'attribuer une intention ou un sentiment d'autrui.

En résumé, le fonctionnement cognitif de Mme Be est perturbé par des difficultés mnésiques avec une atteinte des processus de stockage et de récupération. Les capacités attentionnelles et exécutives sont relativement efficaces mis à part une fragilité des processus de planification et de flexibilité mentale lorsque la tâche implique la mémoire de travail. Les compétences en cognition sociale sont normales.

En conclusion, ce profil ne peut pas s'expliquer uniquement par des difficultés cognitives en lien avec la dépression. Elles évoquent une possible **origine organique de type MCI amnésique** avec la nécessité d'un suivi par un contrôle à 6 mois.

Son traitement est modifié avec un arrêt progressif de l'escitalopram qui était à la dose de 30 mg par jour, remplacé par de la venlafaxine avec augmentation progressive jusqu'à la dose de 150 mg par jour en association à de la mirtazapine à la posologie de 30 mg au coucher.

La patiente est revue pour sa deuxième évaluation le 10/04/2015 (la patiente n'ayant pas été disponible durant les mois de février/mars).

A l'entretien psychiatrique, on note une amélioration thymique malgré des préoccupations permanentes sur l'état de santé de leur adoptif qui se marginalise. Elle redoute également l'arrivée de l'automne mettant en avant un caractère saisonnier de sa dépression chronique.

A la passation des **échelles cliniques et fonctionnelles**, Mme BE est calme, coopérante. On retrouve une BDI identique à la première évaluation, une STAI A augmentée avec un score de 50/80 dans ce contexte de préoccupations anxieuses importantes avec notamment les items « idées de malheurs éventuels me tracasse en ce moment » et « je me sens contente » d'intensité maximale. L'HDRS est diminuée de 25 % avec un score de 15 évoquant une rémission partielle avec l'item anxiété psychique d'intensité maximale. L'HARS est cotée à 11 en diminution comparativement à la première évaluation avec une amélioration sur les items symptômes gastro-intestinaux, neurovégétatifs et insomnie.

A la passation des échelles fonctionnelles, l'échelle de Sheehan est cotée à 14 stable depuis 2 mois alors que l'échelle d'évaluation d'autonomie sociale est réduite de moitié cotée à 27 avec une amélioration des items portant sur les soins personnels et les relations avec l'extérieur.

Devant l'appréhension globale et le doute permanent, Mme BE a refusé la passation des échelles neuropsychologiques lors de cette visite mettant en avant le peu de bénéfice qu'elle y trouve.

A la date du 12/10/2015, la patiente est revue pour sa troisième visite d'évaluation. Son traitement associe de la venlafaxine à la posologie de 150mg/jour en une prise le matin et de la lamotrigine à la posologie de 100 mg/jour à visée potentialisatrice.

A l'entretien psychiatrique Mme BE se plaint d'une légère sédation qu'elle met sur le compte de son traitement. « *j'en prend trop, ça m'épuise* ». Elle a repris la chorale, une des activités qu'elle pratiquait régulièrement avant cet épisode dépressif résistant. Elle est moins anxieuse malgré la persistance de soucis concernant l'état de santé de son fils qui consomme massivement de l'alcool et ne veut pas se faire suivre.

A la **passation des échelles cliniques**, on retrouve un score de BDI-II coté à 22 avec l'item difficultés à se concentrer et perte d'intérêt pour le sexe d'intensité maximale. La STAI est légèrement diminuée avec un score de 40/80, les items de bien être, confiance en soi et inquiétude les plus perturbés. L'HDRS est cotée à 9 reflétant une rémission dépressive qui se poursuit. La passation de l'HARS retrouve un score de 15/56 ce qui correspond à une anxiété légère.

D'un point de vue **fonctionnel**, la SDS est de 11/30 avec une amélioration dans ses responsabilités domestiques et les loisirs. L'EAS retrouve un score de 37/102 reflétant la poursuite de l'amélioration d'autonomie de la patiente notamment dans les soins personnels et la gestion de la vie quotidienne.

Sur le plan cognitif, la patiente a de nouveau refusé l'évaluation de ses capacités cognitives mettant en avant cette fois-ci qu'elle n'avait pas le temps pour la passation de ces tests. La crainte de l'échec semble une des causes révélatrices de ses refus après les difficultés présentées à la première évaluation neuropsychologique.

Enfin à la date du 08/03/2016, Mme BE vient en consultation pour sa dernière évaluation (V4). Son traitement est inchangé par rapport à sa précédente évaluation.

L'évaluation clinique retrouve une BDI est à 26 sans modification importante comparativement à la 3ème visite. La STAI est cotée à 43 avec les items solidité- posée-pondérée et indécision d'intensité sévère. L'échelle de dépression d'Hamilton s'est stabilisée à 9 avec les items sexualité et perte d'activités toujours mis en avant. Une stabilisation est également retrouvée dans la passation de l'HARS avec un score de 16.

La réhabilitation fonctionnelle se poursuit avec une SDS à 8 et une EAS à 36.

La patiente a de nouveau refusé toute exploration neuropsychologique de sa dépression résistante.

Au total, Mme BE présente un trouble dépressif résistant avec une composante saisonnière partiellement répondeur à l'association venlafaxine+lamotrigine. Nous pouvons nous interroger, sur le plan psycho-pathologique, de l'impact des difficultés relationnelles de la patiente, avec ses enfants, sur l'absence d'une rémission totale de sa dépression. Les altérations mnésiques en stockage et récupération retrouvées à la V1 semblent profondes (orientation vers un MCI amnésique) et elles favorisent le maintien de symptômes résiduels. Mme Be reste dans le déni de ces difficultés cognitives et peut faire craindre une évolution vers une pathologie neurocognitive majeure à long terme.

| NOM PATIENT | | MME BE | | | | |
|--|---------------|------------|-------|------|------|----|
| DATE D'EVALUATION | | J0 | J30 | J180 | J365 | |
| DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES | | | | | | |
| Âge au 1er épisode | | 63 | | | | |
| Durée épisode actuel | | 36 | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATION ECHELLES CLINIQUES | | | | | | |
| Echelle de dépression | BDI | 23 | 23 | 22 | 26 | |
| | HDRS | 20 | 15 | 9 | 9 | |
| Echelle d'anxiété | STAI forme A | 39 | 50 | 40 | 43 | |
| | HARS | 20 | 11 | 15 | 16 | |
| Echelle fonctionnelle | SDS | 15 | 14 | 11 | 8 | |
| | EAS | 55 | 27 | 37 | 36 | |
| POURCENTAGES D'AMELIORATION | | | | | | |
| Entre V1 et V2 | % HDRS | 25 | | | | |
| | %HARS | 45 | | | | |
| Entre V1 et V3 | % HDRS | 55 | | | | |
| | %HARS | 25 | | | | |
| Entre V1 et V4 | %HDRS | 55 | | | | |
| | %HARS | 20 | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES | | | | | | |
| Fonctions exécutives | TMTB-Atps | -1.61 | - | NR | NR | |
| | fluenceP | 0.34 | - | NR | NR | |
| | FluenceAN | -0.24 | - | NR | NR | |
| | Flexibilité | WCSTcat | 0.35 | - | NR | NR |
| | | WCSTerr | 1.22 | - | NR | NR |
| | | WCSTerrP | 0.72 | - | NR | NR |
| | | Brixton | 0.61 | - | NR | NR |
| | Inhibition | StroopDTps | -0.34 | - | NR | NR |
| | Planification | 6elements | -0.02 | - | NR | NR |

2-Patientes traitées par ECT +antidépresseurs

Patiente 4Mme MO

Sur le plan bibliographique, Mme MO est une patiente de 64 ans, marié depuis 40 ans, elle a une fille de 35 ans avec qui elle entretient peu de relations. Elle travaillait comme dessinatrice au cadastre et a été déclarée en invalidité à l'âge de 46 ans pour dépression. Elle a 2 frères qu'elle voit peu et ses parents sont décédés en 1997. La dynamique conjugale et familiale semble apparaître comme un facteur de maintien de la pathologie thymique de la patiente.

Dans ses **antécédents somatiques** on retrouve des hernies discales lombaires récidivantes sur discarthrose étagée et une sténose foraminale bilatérale L4/L5 prédominant à droite avec des séquelles algiques suivies par un centre anti-douleur. Actuellement sous paracétamol à la posologie de 300 mg, de poudre d'opium 10 mg et de caféine 30 mg à raison de 6 gélules par jour. La patiente a bénéficié de nombreux protocoles antalgiques dans le passé à type de xylocaïne, de sulfate de morphine et d'oxycodone ainsi qu'une laminectomie. On retient également la pose d'une prothèse totale de hanche bilatérale, d'une fracture de la cheville droite, d'une annexectomie droite et d'une endométriose. Mme MO a beaucoup de mal à se mobiliser et marche en permanence avec une canne.

Elle est adressée par son psychiatre traitant d'une clinique psychiatrique pour la prise en charge d'une dépression résistante avec un projet thérapeutique d'instauration d'une cure d'électroconvulsivothérapie. Mme MO n'a jamais reçu de cures d'ECT. **A l'anamnèse psychiatrique**, on retrouve un primo-épisode dépressif à l'âge de **22 ans** dans les suites de son mariage « je n'étais pas heureuse à ses cotés, il restait très discret, il travaillait beaucoup ». Mme MO a mal vécu l'installation en concubinage avec le fils de 5 ans de son mari issu d'un premier mariage. Son trouble dépressif récurrent s'est aggravé sur les 10 dernières années avec notamment une hospitalisation en 2010. Mme MO avait fait une tentative de suicide par noyade en mer, dans un contexte de recrudescence anxio-dépressive de son trouble dépressif majeur. Cette hospitalisation avait nécessité une surveillance de 48 h en unité d'hospitalisation de courte durée médico-chirurgicale sans complication cardio-respiratoire ou neurologique. Son traitement associe du citalopram à la posologie de 60 mg/jour, de l'alprazolam et du zopiclone. En 2011, elle est de nouveau hospitalisée en unité de court séjour d'urgence pour une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire par la prise selon la patiente de 3 boîtes de citalopram associée à une alcoolisation importante. A son arrivée, Mme MO est somnolente mais réveillable, son alcoolémie est à 1.82g/L. Elle reste hospitalisée durant 72 h avec une surveillance médicale qui

ne révèle aucune complication. Mme MO bénéficie d'une consultation psychiatrique durant l'hospitalisation et son traitement antidépresseur est modifié avec l'instauration à visée potentialisatrice d'aripiprazole à la posologie de 15 mg en une prise le matin et la mise en place de seresta 50 mg(½ le matin, ½ le midi et un comprimé le soir). Son traitement par citalopram est maintenu. Un transfert en clinique psychiatrique lui est proposé mais la patiente le réfute. Devant le risque d'une récurrence suicidaire à court terme jugé faible, l'absence d'indication pour une hospitalisation sous contrainte et un étayage familial de bonne qualité, Mme MO retourne à son domicile avec reprise de son suivi par son psychiatre libéral. En 2014, son traitement est à nouveau modifié devant le peu d'évolution favorable de son trouble dépressif récurrent. La venlafaxine est introduite à la posologie de 75 mg/jour et de la quétiapine, à visée potentialisatrice, à la posologie de 100 mg/jour en une prise au coucher. La dernière hospitalisation en clinique psychiatrique remonte à l'année 2015, à la suite d'une intoxication médicamenteuse volontaire, d'une durée de 3 mois. L'épisode dépressif actuel résistant évolue depuis **26 mois**. Son traitement antidépresseur à l'entrée dans le service du M1A de l'Hopital Pasteur associe de la paroxétine à la posologie de 80 mg par jour, de la mirtazapine à la posologie de 30 mg au coucher et une nouvelle stratégie de potentialisation par de l'olanzapine à la posologie de 20 mg en une prise le soir.

Mme MO est incluse dans le protocole DEP-ICOR à la date du 5/01/2016 avec la signature d'un consentement libre et éclairé. Lors de son **entretien psychiatrique**, Mme M présente un visage épuisé, un faciès triste, un discours pauvre, une thymie basse avec des idées suicidaires sans projet à court terme, elle s'adresse des reproches, présente des idées délirantes d'incurabilité, un pragmatisme majeur, une dévalorisation permanente « *j'ai ébranlé la confiance de mes proches* », un pessimisme, une perte d'espoir, une douleur morale et des troubles de la concentration et mnésiques fréquents. Au domicile, la patiente est apathique, elle manque d'énergie, peu d'activités de loisirs l'intéressent hormis regarder la télévision « *je ne suis plus capable de rien* ». Son sommeil est altéré avec une agitation et des réveils sans la possibilité de se rendormir. L'appétit est faible depuis plusieurs semaines. Elle s'inquiète sur les complications médicales possibles de l'instauration d'une cure d'ECT et est peu sensible à la réassurance.

A son évaluation clinique, on retrouve un score de 52/63 à la passation de la BDI-II avec les items pessimisme, sentiments de culpabilité, sentiment d'être punie, sentiments négatifs envers soi-même d'intensité maximale (3/3) confirmant un épisode dépressif sévère mélancolique. A l'autoévaluation par l'échelle d'anxiété de STAI dans sa forme Y-A, on retrouve un score de 73/80 avec des scores d'intensité maximale sur la majorité des items. L'HDRS est cotée à 27 à sa passation un EDM sévère mélancolique avec des scores importants sur les items de sentiments de culpabilité, d'idées suicidaires, d'insomnies de milieu de nuit et du matin. La passation de l' HARS score à 34/56

correspondant à une anxiété majeure avec notamment la plupart des symptômes d'anxiété somatique d'intensité maximale.

A son évaluation fonctionnelle, on retrouve un score de SDS coté à 29/30 et un score d'EAS à 67/102. Sa qualité de vie est altérée de manière importante avec l'impossibilité de réaliser ses tâches ménagères et ses courses alimentaires. Ce dernier point sera l'objet de nombreuses persévérations à travers tous nos entretiens.

Concernant l'évaluation cognitive, Mme MO est coopérante, le fonctionnement cognitif global est altéré avec un MMS à 25/30 caractérisé par des difficultés d'ordre attentionnel et mnésique mais sans désorientation spatio-temporelle. Sur **le plan mnésique**, on ne retrouve pas d'altération du fonctionnement de la mémoire épisodique à la passation du Grober et Bushke. Le processus de récupération de l'information s'avère fonctionnel, mais de manière qualitative. La patiente peut présenter des difficultés à retrouver d'elle-même une information à et à mettre en place une stratégie efficace. L'indiçage lui permet néanmoins de récupérer la totalité des informations, indiquant ainsi le bon fonctionnement du stockage en mémoire (rappel total 1/2/3 :16/16, rappel total différé :15/16, pas d'intrusion ou de persévérations). A la passation de la figure de Rey, les capacités d'apprentissage et de récupération sont satisfaisantes compte tenu de la mauvaise planification lors de l'encodage (en copie:29/36 et en production de mémoire:18/36). Sur **le plan attentionnel**, on ne note pas de ralentissement. Les capacités d'attention visuo-spatiale (TMT A) ainsi que les capacités d'attention auditive (Empan directs) sont normales. Le fonctionnement de la mémoire de travail (Empan indirect) apparaît efficient. **Au niveau exécutif**, on observe en premier un défaut de planification (Figure de Rey, 6 éléments) ainsi qu'un défaut d'inhibition (Stroop test). La flexibilité mentale est relativement préservée (TMT B, fluences et Brixton) ; en revanche lorsque la tâche est plus complexe et implique d'autres fonctions exécutives (WSCT), Mme MO n'est plus en mesure de faire preuve de flexibilité afin de déduire des règles et de mettre en place des stratégies nouvelles. A noter que ces épreuves génèrent chez elle un désinvestissement, voir un agacement. Sur **le plan du langage**, le discours spontané est fluent et informatif, sans trouble de la compréhension ou de manque du mot. L'accès au stock sémantique et au stock lexical sont efficaces. Concernant les praxies, la visuo-construction peut être entravée par le défaut de planification au niveau exécutif (Figure de Rey). En cognition sociale et théorie de l'esprit, la passation de la TOM-15 et du test des faux pas montre une légère difficulté à attribuer un état mental, une fausse croyance à un personnage.

Au total, on retrouve un fonctionnement cognitif légèrement perturbé par un syndrome dysexécutif modéré (défaut de planification et d'inhibition), une faiblesse de la récupération en mémoire épisodique et une légère difficulté en théorie de l'esprit (affective). On peut noter également une absence de ralentissement attentionnel et de troubles mnésique (stockage normal). La mémoire de travail est fonctionnelle. **Le profil cognitif de la patiente est cohérent avec une pathologie dépressive.** On ne retient aucun élément en faveur d'une organicité.

A 15 jours de l'inclusion, il est décidé d'instaurer **un traitement par électro-convulsivothérapie** (ECT) à Mme MO. Le bilan pré-thérapeutique (électroencéphalogramme, tomodensitométrie cérébrale, radiographie du thorax et consultation d'anesthésie) ne retrouve pas de contre-indication organique à l'instauration de ce nouveau traitement. Une stimulation bilatérale est instaurée dans la zone temporale. La charge initiale est de 153.6 mC (en utilisant la méthode de titration selon l'âge). Devant l'absence de crises efficaces (>20 secondes) initiales, la patiente a bénéficié d'une augmentation progressive des doses de charges (230.4 mC, 307.2 mC, 460.8 mC et 614.4 mC). Ces difficultés à obtenir un seuil épileptogène linéaire peuvent notamment s'expliquer par une mauvaise observance du traitement par benzodiazépines. La patiente ayant tendance à surconsommer ces thérapeutiques durant ces permissions de week-end.

Lors de sa deuxième visite d'évaluation (V2), 30 jours après l'inclusion dans le protocole DEP-ICOR et l'instauration de la cure de sismothérapie ainsi que la baisse de la paroxétine de 20 mg, l'entretien psychiatrique retrouve une légère amélioration thymique avec une diminution des pensées négatives et des ruminations. Il persiste un manque d'énergie et de plaisir « je me sens vide ». A la passation des **échelles cliniques et fonctionnelles**, seule l'HDRS est modifiée avec un score de 21 confirmant la faible amélioration (d'environ 20 %) de la symptomatologie dépressive. Les scores en autoévaluation par la patiente (BDI- STAI) sont d'intensité sévère pour la quasi-totalité des items. Sur le plan fonctionnel, la SDS est cotée à 26/30 en autoévaluation tandis que l'EAS est à 67/102 similaire à la V1.

La patiente est revue le 5/07/2016 pour sa troisième visite d'évaluation (V3).

Concernant l'évaluation clinique, l'amélioration de la symptomatologie dépressive reste assez faible avec un score de BDI à 43 et une HDRS cotée à 20 restant en dessous des 50 % correspondant à une rémission partielle. Les items d'activité et de ralentissement sont d'intensité sévère. Sur les échelles d'anxiété, la STAI est légèrement diminuée à 61 et l'HARS est à 33.

Concernant l'évaluation fonctionnelle, la patiente présente une amélioration de son autonomie à la SDS avec un score à 18, en revanche l'EAS est aggravée avec un score de 76.

A l'évaluation cognitive, Mme MO est anxieuse durant le bilan. Elle est par ailleurs facilement fatigable. A noter un manque de motivation de sa part lors de la réalisation des épreuves. Mme MO se plaint essentiellement de problèmes attentionnels (ruptures attentionnelles, incapacité à retenir des éléments lus récemment) et de difficultés exécutives dans les activités de la vie quotidienne (cuisine, papiers...) Le fonctionnement cognitif global de Mme MO (MMSE=23) est significativement perturbé par des difficultés attentionnelles notamment en mémoire de travail (Calcul, répétition de phrases) et des difficultés mnésiques. A noter également une désorientation temporelle. **Sur le plan attentionnel et exécutif**, elle présente un défaut d'attention sélective (Code, Stroop, TMT A) caractérisé par un ralentissement attentionnel et de nombreuses erreurs. Elle présente également des difficultés au niveau de l'attention immédiate (Empan direct) et un léger affaiblissement de la mémoire de travail (Empan indirect). Par ailleurs, l'observation clinique met en évidence de nombreuses ruptures attentionnelles. Au niveau exécutif, Mme MO présente un syndrome dysexécutif (score GREFEX). Les capacités de flexibilité mentale (TMT B, WCST, Fluences verbales) et d'inhibition (Stroop) sont significativement perturbées : erreurs et persévérations. La planification (Figure de Rey) est également laborieuse (absence de stratégies). Les difficultés exécutives et attentionnelles perturbent la réalisation de nombreuses tâches : présence d'interférence entre les consignes ou le matériel des différentes épreuves. **Sur le plan mnésique**, l'évaluation de la mémoire épisodique en modalité verbale (RL/RI 16) met en évidence des difficultés d'encodage ainsi que des perturbations significatives du processus de stockage et de récupération avec la présence de nombreuses intrusions. Ces difficultés sont majorées par les ruptures attentionnelles (oublis de la consigne, fatigabilité) et les difficultés exécutives (interférence rétroactive : effet de la consigne des fluences verbales lors du rappel différé). La reconnaissance semble en revanche normale. En modalité visuo-spatiale (Figure de Rey), l'évaluation de la mémoire épisodique via consigne implicite d'encodage confirme la faiblesse du processus de récupération. **Sur le plan du langage et de la mémoire sémantique**, le langage spontané de Mme MO est fluent et informatif. La compréhension semble préservée. La dénomination est intègre (Dénomination BECS). En revanche, l'appariement sémantique en modalité visuelle est échoué (BECS) indiquant une fragilité de la mémoire sémantique. Enfin, l'accès au stock lexical et sémantique (Fluences verbales) est significativement perturbé par les difficultés exécutives et attentionnelles (ruptures attentionnelles, oublis de la consigne). **En visuo-perception**, la visuo-construction (Figure de Rey) semble perturbée par le défaut de planification.

En résumé, Le fonctionnement cognitif global de Mme MO (MMSE=23) est significativement perturbé et apparaît dégradé comparativement au précédent bilan. Le bilan Neuropsychologique met en évidence : un syndrome dysexécutif (flexibilité mentale, planification et inhibition), un trouble de la mémoire épisodique (encodage, stockage et récupération), des perturbations attentionnelles : vitesse de traitement diminuée, ruptures attentionnelles et attention immédiate affaiblie, des difficultés d'accès au stock lexical et sémantique et une fragilité en mémoire sémantique

Mme MO présente des perturbations cognitives significatives. Ce bilan met en évidence une baisse des performances par rapport au bilan réalisé il y a 6 mois notamment concernant le fonctionnement mnésique (stockage) et exécutif. La gravité des troubles semble indépendante de la pathologie psychiatrique.

Ce profil est en faveur d'un dysfonctionnement organique potentiellement en lien avec la consommation de substances (alcool, benzodiazépine) et/ou une détérioration cognitive.

Cette constatation neuropsychologique est à relier à la faible réponse clinique aux cures de psychothérapie instaurées chez la patiente et ayant dû être arrêtées devant le peu d'efficacité sur la symptomatologie clinique et fonctionnelle. Une comorbidité addictologique de type exogène (alcool) et une surconsommation de benzodiazépines ont été révélées par la patiente au cours de l'étude. **Ces dernières pourraient être en partie responsables de l'absence de rémission sur un épisode dépressif résistant chronicisé (27 mois) et sur les perturbations cognitives que présente Mme MO.**

En conclusion, Mme MO a bénéficié de 3 séances d'évaluation ce qui ne nous permet qu'une évaluation intermédiaire des résultats présentés. Sa maladie dépressive est ancienne avec l'apparition d'un premier épisode à un âge jeune (EOD). La résistance dépressive est réfractaire aux stratégies de potentialisation à type d'antipsychotiques atypiques ou d'ECT. La présence d'un syndrome dysexécutif dans ce contexte semble représenter un facteur de résistance majoré par les comorbidités addictologiques de la patiente.

| NOM PATIENT | | MME MO | | | | |
|--|---------------|------------|------|------|--------|----|
| DATE D'EVALUATION | | J0 | J30 | J180 | J365 | |
| DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES | | | | | | |
| Âge au 1er épisode | | 23 ans | | | | |
| Durée épisode actuel | | 26 mois | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATION ECHELLES CLINIQUES | | | | | | |
| Echelle de dépression | BDI | 52 | 53 | 43 | NR | |
| | HDRS | 27 | 21 | 20 | NR | |
| Echelle d'anxiété | STAI forme A | 73 | 73 | 61 | NR | |
| | HARS | 34 | 31 | 33 | NR | |
| Echelle fonctionnelle | SDS | 29 | 26 | 18 | NR | |
| | EAS | 67 | 67 | 76 | NR | |
| POURCENTAGES D'AMELIORATION | | | | | | |
| Entre V1 et V2 | % HDRS | 22 | | | | |
| | %HARS | 9 | | | | |
| Entre V1 et V3 | % HDRS | 26 | | | | |
| | %HARS | 3 | | | | |
| Entre V1 et V4 | %HDRS | NR | | | | |
| | %HARS | NR | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES | | | | | | |
| Fonctions exécutives (Z-score) | Flexibilité | TMTB-Atps | 0.3 | - | NR | NR |
| | | FluenceP | -0.1 | - | -1.3 | NR |
| | | FluenceAN | -0.5 | - | -1.86 | NR |
| | | WCSTcat | -6,1 | - | -12.7 | NR |
| | | WCSTerr | -3,7 | - | -8.62 | NR |
| | | WCSTerrP | -2,7 | - | -10.33 | NR |
| | | Brixton | -0.5 | - | NR | NR |
| | Inhibition | StroopDTps | -1.5 | - | -3.28 | NR |
| | Planification | 6elements | -1.5 | - | NR | NR |

Tableau récapitulatif des séances d'ECT en traitement d'attaque de Mme MO

| Mme MO | Séance n°1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---------------------------------------|--|--------------------------|--------|-------------------------------------|-----------------|--------|--------|--------|--------------------------|--------------------------|--------|--------|
| Paramètres ECT | Stimulation bilatérale en bitemporale | | | | | | | | | | | |
| Titration/ stim précédente (%) | | -50 | 66 | 0 | -40, 30 | 25 | 0 | 0 | 0,50 | 0,25 | 0 | 0 |
| Charge (mC) | 153.6 | 76.8, 115.2 | 192 | 192 | 115.2, 230.4 | 307.2 | 307.2 | 307.2 | 307.2, 460.8 | 460.8, 614.4 | 614.4 | 614.4 |
| Largeur du pulse | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3,0.4 | 0,4 | 0.4 |
| Fréquence (Hz) | 40 | 20, 30 | 50 | 50 | 30, 60 | 80 | 80 | 80 | 80,120 | 120 | 120 | 120 |
| Durée de stimulation | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Courant (mA) | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 |
| Résultat | Crise tonico-clonique (CTC) prolongée | ctc | ctc | ctc prolongée | échec à 2 chocs | ctc | ctc | ctc | ctc | ctc | ctc | ctc |
| Crise Tónico Clonique | oui | au 2 ^{ème} choc | oui | oui | non | oui | oui | oui | au 2 ^{ème} choc | au 2 ^{ème} choc | oui | oui |
| Durée clinique (sec) | >120 | 20 | 35 | 33 | | 22 | 13 | 22 | 20 | 23 | 20 | 18 |
| Durée crise EEG (sec) | >180 | 52 | 61 | >90 | | 28 | 16 | 22 | 20 | 26 | 32 | 25 |
| Complications immédiates | absence d'arrêt spontané de la CTC, administration de 2mg de midazolam | aucune | aucune | absence d'arrêt spontané de la CTC, | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune |

Patient 5 : Mme RE

Mme RE est une patiente âgée de 64 ans adressée par son médecin traitant pour la prise en charge d'un trouble dépressif résistant.

Sur le **plan bibliographique**, elle vit avec sa mère de 85 ans, divorcée en 1985, a un fils de 35 ans avec qui elle entretient de bonnes relations, 1 petit fils de 7 ans et 1 petite fille de 2 mois. Mme RE a un faible niveau d'études (CAP), a travaillé comme caissière puis comme femme de chambre, elle était très active avant son premier épisode dépressif, pratiquant la marche et la randonnée régulièrement. Elle ne bénéficie pas d'aides à domicile ni de passage infirmier.

Sur le **plan somatique**, on retrouve une Maladie de Crohn stabilisée actuellement, un tassement vertébral et une hyperthyroïdie bien stabilisée sous néomercazole à la posologie de 20 mg/ jour.

A l'**anamnèse psychiatrique**, la patiente présente un trouble dépressif unipolaire récurrent. Elle a présenté à deux reprises des tentatives de suicide à l'âge de 46 ans suite au décès de son père et à l'âge de 52 ans dans un contexte d'épuisement psychique du fait de la charge que lui imposait sa mère âgée au domicile. Elle a été hospitalisée pour la première fois en 2002 suite à sa deuxième tentative de suicide. Mme RE est suivie par un psychiatre libéral ayant mis en place de nombreux antidépresseurs notamment de la duloxétine à la posologie de 30 mg/jour potentialisée à visée anti-impulsive par du lithium à la posologie de 400 mg/jour. La dernière hospitalisation remonte au mois de septembre 2015 avec comme symptômes principaux un repli sur soi et une perte de plaisir total dans toutes ses activités quotidiennes. Cet épisode dépressif était réactionnel à l'annonce de lésions métastatiques chez la mère de la patiente. Elle avait présenté une symptomatologie masquée pseudo-confusionnelle (des réponses à coté, une amnésie des faits récents, une inversion du rythme nyctéméral) et avait bénéficié au décours d'une cure de psychothérapie d'attaque au CHU Pasteur sans relai par une cure d'entretien devant le refus de la patiente. Mme RE avait rechuté dans les premières semaines qui ont suivi l'arrêt des séances. Elle est de nouveau hospitalisée en janvier 2016 pour une nouvelle rechute dépressive résistante à son traitement antidépresseur par sertraline à la posologie de 100 mg/jour associée à de la quétiapine à visée potentialisatrice évoluant 2 mois. Devant la réapparition de sa symptomatologie dépressive, Mme RE n'a pas poursuivi son traitement antidépresseur. On retrouve comme facteur déclenchant le placement en EHPAD de sa mère, la patiente s'étant retrouvée seule à son domicile sans relations amicales sur lesquelles elle pouvait se reposer. Il n'existe pas non plus d'argument en faveur d'un trouble bipolaire à polarité dominante

dépressive ou pour un trouble schizoaffectif. Malgré la présence de plaintes mnésiques, on ne retrouve aucun argument en faveur d'un trouble cognitif léger ou grave

Elle est incluse dans le protocole d'étude DEP-ICOR à la date du 29/01/2016.

Lors de **son entretien d'inclusion**, son contact est altéré, on note une perplexité anxieuse, le discours est pauvre, la patiente a beaucoup de mal à trouver ses mots, la cognition est franchement perturbé notamment dans la compréhension des questions posées d'allure attentionnelle. Elle semble agacée, plaintive, asthénique, rumine, persévère, présente un ralentissement psycho-moteur franc avec une latence des réponses.

Son humeur est triste, elle présente une anhédonie marquée « *je n'ai goût à rien* » et verbalise des idées suicidaires sans projet exprimé, sans dangerosité ou projet à court terme « *je voudrais en finir* ».

Elle présente un épisode dépressif mélancolique avec des idées d'incurabilité, de ruine (« *je ne pourrais pas payer pour les factures de l'hôpital* ») et reste ambivalente sur la nécessité d'une hospitalisation ainsi que sur la nécessité d'un traitement médicamenteux au long cours « *les médicaments ne me font rien, vous ne pouvez pas m'aider* ». Elle accepte cependant la participation à l'étude et la signature d'un consentement libre et éclairé.

Lors de **sa 1 ère évaluation clinique**, l'échelle BDI-II est cotée à 43 évoquant d'après la patiente une dépression sévère (entre 28 et 63) avec la majorité des items d'intensité sévère voir maximale, l'autoévaluation par l'échelle STAI dans sa forme Y-A est de 66 correspondant à un niveau d'anxiété très élevé avec 13 items sur 20 avec d'intensité très sévère. L'HDRS est cotée à 25 se qui confirme un épisode dépressif majeur d'intensité sévère. Les items humeur dépressive, anxiété psychique sont d'intensité sévère. L'HARS retrouve un score de 29 ce qui correspond à une symptomatologie anxieuse grave avec les items craintes, symptômes urinaires/génitaux d'intensité maximale.

Lors de son évaluation fonctionnelle, l'autoévaluation par l'échelle de Sheehan retrouve un score de 15/30 et l'échelle d'autonomie sociale est cotée à 57/102. Ces scores reflètent une autonomie partielle avec la nécessité d'un accompagnement extérieur de la patiente dans ses activités quotidiennes.

Lors de **son évaluation neuropsychologique**, Mme RE est peu coopérante, elle se plaint de difficultés cognitives (surtout mnésiques) ce qui lui ne lui permet pas de s'investir totalement dans la réalisation de ce bilan. Le **fonctionnement cognitif global** est perturbé avec un score au MMS à

24/30, l'orientation spatio-temporelle est globalement préservée (8/10), mais on note une perturbation au niveau attentionnel (calcul 3/5) et et mémoire de travail (répétition de phrase) ainsi qu'un déficit au niveau mnésique (rappel 1/3). Sur le **plan attentionnel**, on retrouve un ralentissement significatif de la vitesse de traitement de l'information avec un TMT A à 98 sec (+1 erreur). **Sur le plan exécutif**, la réalisation du TMT B a du être arrêté au bout de 240 sec car cela demandait à la patiente un effort important et qu'elle souhaitait très vite abandonner. La flexibilité mentale apparait sévèrement altérée du fait de ces résultats. On relève beaucoup de persévérations dans le discours. Sur le **plan mnésique**, le test de la Figure de Rey en copie est également sévèrement perturbé avec un score de 21.5/36 avec un temps de passation de 11 mins de même qu'en production de mémoire avec un score de 1/36 avec un temps de passation de 2 mins. Lors du test de fluence verbale, les fluences formelles sont dans la limite de la normale (pathologique <6) avec un score de 8 (lettre P) alors que les fluences catégorielles sont pathologiques avec un score de 14 (catégorie animaux, pathologique <15). Le reste des épreuves du bilan neuropsychologique n'ont pas pu être réalisées devant la fatiguabilité importante de la patiente.

On retrouve un fonctionnement cognitif significativement perturbé par la symptomatologie dépressive. Le manque de coopération de la patiente ne permet pas d'identifier ou de quantifier ce jour la nature de ses troubles cognitifs.

Un traitement par électro-convulsivothérapie est de nouveau programmé au mois de janvier 2016. Le bilan pré-thérapeutique (ECG, Scanner cérébral, Radiographie du thorax, EEG, bilan sanguin et consultation d'anesthésie) ne retrouve pas de contre-indication à son instauration.

Mme RE est revue pour sa deuxième évaluation clinique le 19/02/2016 à un mois de son visite d'inclusion après l'instauration d'une cure d'ECT en complément de son traitement antidépresseur par sertraline et quétiapine.

Au cours de l'**entretien psychiatrique**, après seulement deux séances d'ECT, l'évolution clinique de la patiente a été spectaculaire, le contact de la patiente s'est nettement amélioré, elle s'ouvre à nouveau aux autres. Le discours est spontané, sans plaintes exprimées, le ralentissement psychomoteur est nettement diminué. On retrouve une réduction totale des idées de culpabilité, d'incurabilité et de ruine. La symptomatologie anxieuse est globalement réduite aussi bien physique que psychique. Les conduites instinctuelles sont de bonne qualité, le sommeil est bon sans difficultés d'endormissement ou agitation nocturne, l'appétit est bon.

L'évaluation clinique à J30 retrouve un score de BDI et de STAI franchement diminués (respectivement 1 et 41) notamment sur les items. L'échelle de dépression d'Hamilton est mesurée

à 6 reflétant une rémission quasi complète (>50 %). L'HARS est également réduite avec un score de 14.

A l'évaluation fonctionnelle, elle présente un score de SDS à 14/30 légèrement amélioré concernant la capacité à réaliser ses responsabilités domestiques (2/10). Le score à l'EAS est à 29/102, représentant une amélioration d'environ 50 % par rapport à la V1. Les domaines de gestion de la vie quotidienne et de gestion des ressources sont les plus significatifs de ce rétablissement fonctionnel.

Mme RE est revue le 16/08/2016 pour sa troisième visite de l'étude (V3) pour une évaluation clinique, fonctionnelle et neuropsychologique.

A l'entretien psychiatrique, elle est de bon contact, la présentation est soignée, euthymique, relate par intermittence une irritabilité résiduelle et verbalise une légère anxiété matinale sans retentissement dans sa vie quotidienne. Le discours est fluide, cohérent, elle se plaint de légères difficultés attentionnelles et de concentration pour suivre un film dans son intégralité. Elle rend visite à sa mère institutionnalisée en EHPAD 4x/ semaine, s'occupe de ses petits enfants régulièrement, sort tous les jours pour reprendre la marche ce qui lui permet de reprendre confiance en soi. Mme RE ne présente aucun élément délirant de ruine ou d'incurabilité. Les conduites instinctuelles sont normalisées avec un bon appétit au quotidien et un sommeil récupérateur. Elle poursuit avec rigueur son suivi avec un praticien hospitalier qui a majoré son traitement antidépresseur par sertaline avec une posologie de 150 mg/jour et une anxiolyse légère par de l'oxazépam 50 mg ½ comprimé le matin. L'observance de son traitement est assurée seule, sans la nécessité d'un passage infirmier au domicile. Elle poursuit également son traitement d'entretien d'ECT à la fréquence d'1 séance /mois.

A l'évaluation clinique et fonctionnelle, l'HDRS score à 6/52 confirmant la rémission de son épisode dépressif résistant retrouvée à l'entretien psychiatrique. Les items travail et activités, anxiété psychique, anxiété somatique et symptômes somatiques généraux sont d'intensité faible. La BDI est à 9/63 avec les items indécision, difficultés à se concentrer d'intensité légère. L'item perte d'intérêt pour le sexe est d'intensité modérée. Sur la symptomatologie anxieuse, la STAI est cotée en auto-évaluation à 39/80 d'intensité modérée alors que l'HARS est à 14/56 en faveur d'une anxiété légère avec la persistance de l'item symptômes génitaux et urinaires d'intensité modérée. L'évaluation fonctionnelle retrouve un score de SDS à 9/30 confirmant une reprise d'autonomie de la patiente comme à l'EAS avec un total de 23/102 avec la persistance d'incapacité modérée aux items « vie affective et relations sociales ».

A l'évaluation neuropsychologique, le fonctionnement cognitif global reste perturbé avec un MMS à 24/30. Sur le **plan mnésique**, les performances au Grober et Bushke sont pathologiques. On retrouve un score de 15/16 en rappel immédiat (normal) mais des performances pathologiques en rappel libre (1/2/3) et en rappel différé. On note 3 intrusions mais sans persévérations et des reconnaissances correctes pathologiques (15/16). Le test d'empan de chiffres est dans les limites de la normale (empan direct: 4). **Sur le plan exécutif et attentionnel**, le TMT est pathologique avec une partie A à 104 sec, une partie B à 453 sec et une partie B-A à 349 sec. Le test de Stroop est dans la normale faible en dénomination, interférence et interférence dénomination mais dans la limite en lecture. Le test de Brixton Modifié est pathologique reflétant une altération de la flexibilité mentale. Alors que le D2 est pathologique dans ces composantes quantitatives et qualitatives. Le test modifié du WCST retrouve des performances également pathologiques dans toutes ces composantes avec un score de 18/48. **Sur le plan mnésique et du langage**, les fluences verbales restent dans la limite pour les fluences formelles, catégorielles et dirigées. Les empan de chiffres sont également dans la limite (ordre direct : 4). Les capacités visuo-constructives restent pathologiques à la figure de REY en copie ou en production de mémoire. En cognition sociale, le test de « Reading the Mind in the Eyes » et la TOM 15 retrouvent également des performances pathologiques.

En résumé, le profil cognitif de Mme Re se caractérise par des performances pathologiques concernant le fonctionnement exécutif et attentionnel en flexibilité mentale (Brixton), en vitesse de traitement de l'information (TMT) et sur les fonctions mnésiques (G&B). Ce profil cognitif reste congruent avec une pathologie dépressive sévère

Au total, Mme RE présente un trouble dépressif majeur mélancolique évoluant depuis plus de 2 mois résistant à son traitement par sertraline et en rupture thérapeutique. L'amélioration clinique a été significative avec un retour à l'euthymie dès les premières séances d'ECT. Les évaluations cliniques confirment la rémission de la patiente mais les capacités fonctionnelles et cognitives notamment exécutives restent altérées évoquant la possibilité d'une rechute dépressive à court terme en cas d'observance thérapeutique ou par la survenue d'un événement extérieur traumatique

| NOM PATIENT | | MME RE | | | | |
|--|---------------|------------|-----|-------|-------|----|
| DATE D'EVALUATION | | J0 | J30 | J180 | J360 | |
| DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES | | | | | | |
| Âge au 1er épisode | | 55 ans | | | | |
| Durée épisode actuel | | 3 mois | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATION ECHELLES CLINIQUES | | | | | | |
| Echelle de dépression | BDI | 43 | 1 | 9 | NR | |
| | HDRS | 25 | 7 | 6 | NR | |
| Echelle d'anxiété | STAI forme A | 66 | 41 | 39 | NR | |
| | HARS | 29 | 14 | 14 | NR | |
| Echelle fonctionnelle | SDS | 15 | 14 | 9 | NR | |
| | EAS | 57 | 29 | 23 | NR | |
| POURCENTAGES D'AMELIORATION | | | | | | |
| Entre V1 et V2 | % HDRS | 72 | | | | |
| | %HARS | 52 | | | | |
| Entre V1 et V3 | % HDRS | 76 | | | | |
| | %HARS | 52 | | | | |
| Entre V1 et V4 | %HDRS | NR | | | | |
| | %HARS | NR | | | | |
| DONNEES SCORE EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES | | | | | | |
| Fonctions exécutives | TMTB-Atps | NR | - | -2.4 | NR | |
| | fluenceP | -1.38 | - | -1.9 | NR | |
| | FluenceAN | -2.1 | - | -1.86 | NR | |
| | Flexibilité | WCSTcat | NR | - | -8.35 | NR |
| | | WCSTerr | NR | - | -6.55 | NR |
| | | WCSTerrP | NR | - | -14.4 | NR |
| | Brixton | NR | - | -3.31 | NR | |
| | Inhibition | StroopDTps | NR | - | -1.93 | NR |
| | Planification | 6elements | NR | - | -0.76 | NR |

Tableau récapitulatif des séances d'ECT de Mme RE en cure d'attaque:

| Mme RE | Séance n°1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|--------------------------------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Paramètres ECT | Stimulation bilatérale, en bitemporal | | | | | | | | | | | | | | |
| Titration/ stim précédente (+) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 0 | 25 | 0 | 33 | 25 | 0 |
| Charge (mC) | 153.6 | 153.6 | 153.6 | 153.6 | 153.6 | 153.6 | 153.6 | 153.6 | 230.4 | 230.4 | 307.2 | 307.2 | 460.8 | 614.4 | 614.4 |
| Largeur du pulse | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 |
| Fréquence (Hz) | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 60 | 60 | 80 | 80 | 120 | 120 | 120 |
| Durée de stimulation (s) | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Courant (mA) | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 |
| Résultat | crise | crise | crise | crise | crise | crise | crise | crise | crise au 2 ^{ème} choc | crise | crise au 2 ^{ème} choc | crise | crise au 2 ^{ème} choc | crise au 2 ^{ème} choc | crise au 2 ^{ème} choc |
| Crise Tónico Clonique | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui |
| Durée clinique (s) | 27 | 16 | 29 | 28 | 13 | 23 | 16 | 11 | 11 | 15 | 15 | 26 | 12 | 17 | 18 |
| Durée crise EEG (s) | 43 | 21 | 37 | 34 | 17 | 24 | 18 | 16 | 16 | 20 | 15 | 33 | 13 | 18 | 32 |
| Complications immédiates | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune | aucune |

E) Résultats et synthèse de l'étude de cas :

Devant le peu de patients inclus et les données manquantes dans cette sous-analyse, nous n'avons pas utilisé de logiciels de statistiques pour le traitement des données.

a) Analyses descriptives

Nos évaluations ont objectivé des déficits des fonctions exécutives chez tous nos patients âgés dépressifs résistants. Le groupe des patients cliniquement répondeurs (Mme RA, Mme PA et Mme RE) et le groupe des patients cliniquement non répondeurs (Mme BE et Mme MO) présentaient des déficits en **flexibilité mentale** (TMT B-A tps, Fluence p, Fluence an, WCST cat, WCST err, WCST err p et Brixton), **inhibition** (Stroop dtps) et **planification** (6 éléments). Nous considérons uniquement les moyennes des scores z de notre échantillon pour l'interprétation des résultats. Une moyenne est dans la norme lorsque le score est égal ou supérieur à 1. Entre 1 et -1 écart-type elle sera considérée comme étant dans la norme faible, entre -1 et -1.65 elle est considérée comme étant faible et enfin en dessous de -1.65 écart-type le score est pathologique

Dans le groupe des patients répondeurs :

Mme RA a répondu cliniquement à sa stratégie de potentialisation antidépressive (HDRS diminuée de 50 %) dès la V2 et cette réponse s'est consolidée à la V3 (75 %). Nous n'avons pas constaté d'amélioration fonctionnelle. Sur le plan neuropsychologique on constate une amélioration des capacités en fluence phonologique à 6 mois et 12 mois mais une aggravation en fluence sémantique à 6 mois. Les données manquantes à la visite d'inclusion sont en elles-mêmes un résultat; marqueur d'une symptomatologie dépressive sévère (ralentissement psycho-moteur++) qui signe un déficit exécutif empêchant la mise en place de stratégies de résolution de problèmes ou d'inhibition d'informations. L'amélioration clinique a permis d'augmenter progressivement le nombre d'épreuves réalisées démasquant des déficits exécutifs sévères touchant toutes les composantes de l'évaluation neuropsychologique.

Mme PA a présenté une réponse clinique à sa stratégie de potentialisation dès la deuxième évaluation (J30). Son bilan neuropsychologique complet à la visite d'inclusion a mis en évidence des déficits de flexibilité mentale sévères notamment à la passation du WCST (indice de raisonnement abstrait, formation de concepts et mise en place de stratégies de réponse à l'évolution des contingences contextuelles). Nous n'avons pas pu suivre l'évolution de la réponse clinique et des déficits exécutifs devant le refus de la patiente de poursuivre nos évaluations.

Mme RE a répondu cliniquement à la mise en place du protocole d'électro-convulsivothérapie, nous avons observé une rémission de sa symptomatologie dépressive dès la deuxième évaluation et qui s'est maintenue à 6 mois. Ses capacités fonctionnelles se sont améliorées. Ses capacités de flexibilité mentale (principalement au WCST) sont sévèrement perturbées à 6 mois sans la possibilité d'une comparaison avec la V1. Les données manquantes à l'évaluation des fonctions exécutives à la V1 sont comme pour Mme RA un résultat en soit. Elles reflètent la sévérité de la symptomatologie dépressive de la patiente à l'inclusion.

Concernant la patiente non-répondeur à 1 mois mais répondeur à 6 mois :

Mme BE n'a pas présenté une réponse thérapeutique de son épisode dépressif caractérisé lors de son changement d'antidépresseur associé à une stratégie de potentialisation par un anti-épileptique à l'évaluation à un mois. En revanche à l'évaluation des 6 mois (V3) une réponse thérapeutique a été observée et qui s'est maintenue à 12 mois mais sans rémission complète. Une amélioration fonctionnelle a également été retrouvée au cours des mois qui ont suivi. L'évaluation neuropsychologique retrouvait une moyenne faible au score TMT B-A tps et au WCST Err. La patiente n'a pas souhaité poursuivre les évaluations cognitives nous empêchant de suivre l'évolution de ses fonctions exécutives au cours de la réponse thérapeutique.

Concernant le patient non-répondeur :

Mme MO n'a pas présenté de réponse clinique de sa symptomatologie dépressive dans les suites d'une cure d'attaque par ECT. Sa perte d'autonomie fonctionnelle reste importante également. Ses fonctions exécutives à 6 mois se sont aggravées comparativement à la première évaluation en lien avec l'apparition d'une symptomatologie pseudo-démentielle dépressive. Toutes les composantes des fonctions exécutives s'aggravent en particulier en flexibilité mentale avec une majoration des scores pathologiques à la passation du WCST.

b) Effet du score HDRS sur les performances aux tâches exécutives

Pour évaluer notre hypothèse selon laquelle les scores aux tests des fonctions exécutives devraient être significativement inférieurs chez les patients présentant un score à l'HDRS élevé, nous avons réalisé une matrice de corrélation. Nous avons pu mettre en évidence 7 corrélations significatives. Tout d'abord, nous mettons en évidence une corrélation positive entre le score HDRS et le rapport TMT B –TMT A Tps ($r= 0.68$, $p<10$, $N=5$). Plus le score d'HDRS est élevé, plus le temps de

réalisation du TMT B – le temps de réalisation du TMT A sera élevé. Nous avons ensuite trouver des corrélations négatives entre le score HDRS: le rapport Stroop D-I Tps ($r = -0.75$, $p < 10$, $N = 5$), le score au test des 6 éléments ($r = -0.99$, $p < 10$, $N = 5$), le score au WCST Cat ($r = -0.99$, $p < 10$, $N = 3$), le score au WCST Err ($r = -0.99$, $p < 10$, $N = 5$), le score au WCST ErrP ($r = 0.99$, $p < 10$, $N = 5$) et le score au Brixton ($r = -0.93$, $p < 10$, $N = 5$). Ainsi plus le score d'HDRS sera élevé, plus le rapport D-I Tps au Stroop Test, les scores au test des 6 éléments, au WCST Cat, au WCST Err, au WCST Err P et au Brixton seront diminués.

c) Lien entre le pourcentage d'amélioration à l'HDRS et les performances aux tâches exécutives

A travers la matrice de corrélation, nous avons pu mettre en évidence 3 corrélations significatives. Tout d'abord, nous mettons en évidence une corrélation négative entre le pourcentage d'amélioration à l'HDRS et le rapport TMT B-A Tps ($r = -0.96$, $p < 10$, $N = 5$). Plus le pourcentage d'amélioration de la symptomatologie dépressive à l'HDRS est élevé, plus le rapport TMT B-A Tps sera diminué. De plus, nous mettons en évidence une corrélation négative entre le pourcentage d'amélioration à l'HDRS et le score au WCST Err P ($r = -0.65$, $p < 10$, $N = 5$). Plus le pourcentage d'amélioration de la symptomatologie dépressive sera élevé, plus le score au WCST Err P sera diminué. Enfin, nous avons mis en évidence une corrélation négative entre le pourcentage d'amélioration de l'HDRS et le score au Test du Brixton ($r = -0.93$, $p < 10$, $N = 5$). Ainsi plus le score d'amélioration de la symptomatologie dépressive à l'HDRS sera élevé, plus le score au test de Brixton sera diminué.

L'échantillonnage restreint ne permet pas de valider scientifiquement nos résultats en population âgée. Cependant notre étude préliminaire pose les bases d'un travail à approfondir afin de mieux comprendre les mécanismes de résistance dépressive au cours des dépressions tardives.

DISCUSSION

A travers ce travail bibliographique et de recherche clinique, nous avons voulu étudier l'évolution de la dépression résistante de la personne âgée à travers ses aspects cliniques, fonctionnels et cognitifs sur un suivi de six mois voir de douze mois pour deux des patients incluses.

Cette étude nous a permis de prendre la mesure des difficultés que représente la mise en place d'un suivi prospectif dans la population âgée dépressive.

Nous avons rencontré des difficultés notamment par:

-la faible puissance d'une étude prospective comparativement à un essai contrôlé randomisé

-un faible échantillon de patients du fait :

- de la présence fréquente de critères de non inclusion chez des patients potentiellement incluables: décompensation d'une maladie somatique, troubles cognitifs sévères déjà installés...
- du peu de motivation à la participation d'un protocole de recherche majoré par l'absence de rétribution financière participative
- d'un retrait de l'étude par Mme PA et le refus de la passation des échelles neuropsychologiques à la V3/V4 par Mme BE

-une inclusion exclusivement constituée de patients de sexe féminin qui peut s'expliquer par leur présence majoritaire dans la population âgée

-une symptomatologie associant des facteurs de mauvais pronostic cognitif (Benoit, 2010) parmi lesquels :

- un trouble dépressif résistant *sévère* (HDRS>25) avec la présence de caractéristiques mélancolique délirantes chez toutes nos patientes
- un état dépressif *chronique* chez quatre patientes avec un épisode dépressif évoluant depuis plus de 12 mois
- une rémission *partielle* entre les épisodes chez trois patientes avec la persistance de symptômes résiduels entre les épisodes dépressifs

- une maladie dépressive débutant *après 50 ans* chez 3 patientes
- une comorbidité *anxieuse* modérée à sévère dans tout notre échantillon susceptible de majorer la résistance dépressive
- un *faible niveau scolaire* chez 4 patientes avec la faible probabilité de l'existence d'une réserve cognitive

-des échelles cliniques, fonctionnelles et neuropsychologiques peu adaptées aux patients âgés dépressifs car elles ont un coût cognitif important. Cette population est plus facilement fatiguable lors de la passation des bilans de dépression résistante pouvant s'étaler sur deux à trois demi-journées.

-l'emploi de stimulations bilatérales en ECT qui sont plus à risque d'une altération cognitive que les stimulations unilatérales.

-la fréquence de crises convulsives courtes (<20 sec) pour les patientes traitées par ECT et n'ayant pas bénéficié d'une deuxième stimulation lors de la même séance.

-la nécessité de réaliser les évaluations en milieu hospitalier ce qui chez certaines patientes peut représenter un désagrément dans les suites d'une hospitalisation longue et douloureuse sur le plan psychique.

La présence d'une atrophie cortico-sous-corticale modérée a été retrouvée chez Mme RA, Mme MO et Mme BE. Ces anomalies cérébrales pourraient expliquer l'absence de rémission complète de la symptomatologie dépressive chez Mme RA et Mme BE et également l'absence d'un début de réponse clinique chez Mme MO en association à des comorbidités de caractère et addictologiques. L'association d'un syndrome dysexécutif (Alexopoulos et al, 2002) associé à la symptomatologie dépressive chez ses patientes pourrait expliquer la persistance de symptômes résiduels entre les épisodes et favorisait la résistance aux antidépresseurs. Chez Mme BE, l'épisode dépressif majeur résistant actuel (associé à un insight faible) avec des caractéristiques neuropsychologiques atypiques pourrait être un prodrome vers une pathologie neurocognitive majeure.

L'intérêt d'étudier l'efficiences frontale est réel chez l'âgé, d'une part parce qu'il a été rapporté une diminution de la perfusion cérébrale frontale avec le vieillissement, et d'autre part parce que la dysfonction frontale liée à l'âge a été rapportée comme pouvant expliquer non seulement les désordres cognitifs (troubles attentionnels, réduction de la flexibilité mentale, diminution de

l'intelligence fluide), mais aussi les changements de comportement (notamment l'apathie et l'indifférence) associés à l'avancée en âge

La question soulevée d'un continuum entre dépression et démence a fait l'objet d'interrogations appuyées en psychogériatrie. On sait aussi que la distinction « début précoce/début tardif » pour la dépression, si elle repose sur des facteurs plutôt fonctionnels pour le premier et plutôt structurels pour le second, n'en est pas moins traversée par des différences neuropsychologiques inconstantes. Dans ce contexte de relations complexes, mais aussi de liaisons dangereuses entre troubles affectifs et cognitifs, les états dépressifs de survenue tardive (après 60 ans) s'accompagnent plus souvent que chez le sujet jeune de déficits cognitifs marqués tant sur un plan mnésique que sur un plan attentionnel.

Caractéristiques de la dépression à début tardif

- Âge > 65 ans (55 -60 ans dans certaines séries américaines)
- Moins d'histoire familiale de troubles de l'humeur
- Plus forte prévalence de troubles démentiels
- Déficiences plus importantes aux tests neuropsychologiques
- Risques élevés d'évolution démentielle
- Possibilité d'élargissement ventriculaire ou de développement de leucoaraïose sous corticale en imagerie

Les fonctions exécutives sont elles aussi touchées, et accompagnent le classique ralentissement psychomoteur. Il est important de prendre en compte l'atteinte exécutive car elle est également mise en cause par d'autres auteurs comme un élément favorisant le suicide, notamment lorsque la dépression accompagne la maladie d'Alzheimer [23]. Chez le sujet déprimé, on voit clairement qu'il existe une diminution des ressources cognitives. On peut ainsi supposer que le sujet nécessite de plus de temps pour appliquer les processus d'inhibition. Il aurait ainsi plus de difficultés à allouer les ressources attentionnelles à des opérations d'inhibition comme dans le test du Stroop.

Les problèmes de la gestion exécutive de l'inhibition seraient associés aux anomalies du fonctionnement préfrontal, et pourraient se traduire par une incapacité à inhiber l'augmentation d'idées noires intrusives et la production d'affects négatifs. Une intervention précoce sur les troubles cognitifs de la dépression de la personne âgée permettrait une prévention du risque suicidaire avec notamment la prise en charge du déficit d'inhibition frontal.

Un syndrome dysexécutif est peut-être plus important qu'on ne l'a supposé jusque-là, dans la mesure où le dysfonctionnement exécutif lèste à l'évidence la maladie d'Alzheimer d'un poids d'hypofrontalité, d'autant plus marqué que la pathologie démentielle s'accompagne d'une souffrance dépressive. En ce sens, rien n'interdit de penser la dépression tardive avec troubles exécutifs comme relevant du syndrome dépression-démence, en tant que stade précoce, prodrome de la pathologie démentielle. Ces réflexions sont également confortées par l'existence de travaux neuropsychologiques, montrant que la survenue des troubles des fonctions exécutives au stade précoce de la maladie d'Alzheimer survient sans que des déficits mnésiques soient particulièrement impliqués

Prolongeant ces observations, les travaux d'Alexopoulos (1997) permettent d'avancer que le syndrome dépressif-dysexécutif de la personne âgée (SDD) se rencontre dans le grand âge. Cette affirmation est fondée sur des considérations cliniques, neuropathologiques et de neuro-imagerie, suggérant que les dysfonctions striatofrontales participent toutes à la fois à la dépression et au syndrome dysexécutif et influencent le cours de la dépression. Elle doit être évoquée quand les patients présentent des épisodes dépressifs majeurs, des troubles cognitifs fins, de la dépendance, et certaines caractéristiques de personnalité pathologique.

Le SDD est souvent résistant aux traitements antidépresseurs habituels et récidive fréquemment. Il n'est pas ou peu sensible aux antidépresseurs sérotoninergiques. En plus de la mauvaise réponse aux antidépresseurs, les dysfonctions exécutives ont été associées à un taux plus précoce de rechutes et de récurrences de la dépression tardive chez les patients âgés traités par nortriptyline. À la différence du trouble dysexécutif, ni les déficits mnésiques, ni le niveau de handicap, ni le fardeau médical, ni la qualité du support social, ni le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs n'influencent la course de la dépression gériatrique. Dans ce contexte, Alexopoulos accorde une place particulière dans la thérapeutique de cette dépression avec déficits exécutifs aux anticholinestérasiques, aux agents dopaminergiques, notamment actifs sur le récepteur D3 et enfin au Modafinil.

Les patients âgés ont une tendance à la sédentarisation, qui se majore avec l'installation d'un trouble de l'humeur. Les corrélations entre les évaluations cliniques montrant une symptomatologie dépressive, les évaluations fonctionnelles montrant une altération de la qualité de vie/autonomie et les évaluations neuropsychologiques sont bien démontrées. Kiosses et al (2001) ont établi le lien entre déficits exécutifs et handicaps dans la vie quotidienne. Une prise en charge associant un accompagnement au quotidien par des aides à domicile, des soins de kinésithérapie personnalisés et la reprise d'une activité adaptée aux capacités de chaque sujet âgé doit pouvoir être proposé. Celle-ci favoriserait une meilleure confiance en soi dans ses activités de la vie quotidienne et aurait un rôle préventif dans l'installation des troubles cognitifs.

Afin d'avoir pu répondre de manière plus scientifique à notre hypothèse qui consistait à observer l'influence des fonctions exécutives sur la réponse thérapeutique de la dépression résistante de la personne âgée, il aurait fallu augmenter la puissance de notre étude :

- par un échantillon de patients âgés déprimés résistants plus important
- par un meilleur équilibre des sexes
- par une répartition des patients en groupe de même nombre
- par la réalisation de séances d'ECT unilatérales
- par l'utilisation d'échelles cliniques, neuropsychologiques adaptées à la PA
- et par la réalisation systématique d'une IRM cérébrale à l'inclusion

CONCLUSION

La dépression de la personne âgée est la pathologie psychiatrique la plus fréquemment rencontrée dans cette tranche d'âge. Son impact négatif sur la qualité de vie, sur l'état général et l'autonomie représente un coût en dépenses de santé publique considérable.

A travers une symptomatologie souvent atypique et la crainte d'effets secondaires médicamenteux, elle reste sous diagnostiquée en médecine générale et même sous traitée une fois le diagnostic établi. L'altération de la qualité de vie engendre une perte de plaisir dans les activités habituelles du sujet, une tendance à un repli sur soi voire à un isolement social et aboutit à des conséquences d'auto-entretien de la symptomatologie dépressive du sujet âgé (cycle de la dépression). Devant les difficultés à poser un diagnostic, une évaluation psychiatrique et somatique rigoureuse doit être menée pour proposer la meilleure prise en charge à cette population

De plus la définition de la résistance dans la dépression de la personne âgée et sa prise en charge restent peu développées dans la littérature. La notion de pseudo-résistance dépressive est essentielle à prendre en compte chez le sujet âgé de part la fréquence de la mauvaise observance médicamenteuse.

Les capacités cognitives sont souvent altérées dans la dépression de la personne âgée et elles contribuent à l'installation d'une résistance thérapeutique. Leurs intrications avec une pathologie neurocognitive majeure doivent faire proposer une évaluation neuropsychologique systématique chez le sujet âgé déprimé ainsi qu'une imagerie cérébrale afin d'éliminer une origine organique.

Les stratégies de potentialisation d'antidépresseurs chez le sujet âgé sont souvent bien tolérées et efficaces si elles sont instaurées dans une relation d'alliance entre le psychiatre et son patient.

L'ECT reste le traitement de référence des troubles dépressifs résistants du sujet âgé.

L'établissement de recommandations de consensus à travers des essais thérapeutiques contrôlés et randomisés permettrait de faciliter leur prise en charge thérapeutique.

A travers notre étude prospective, notre travail consistait sur un petit nombre de cas inclus à évaluer si les fonctions cognitives et plus particulièrement les fonctions exécutives sont des facteurs favorisant une résistance dans le traitement pharmacologique et non pharmacologique de la dépression du sujet âgé.

L'efficacité des stratégies de potentialisation d'antidépresseurs a bien été démontrée sur l'amélioration de la symptomatologie dépressive mais nous n'avons pas retrouvé d'efficacité sur la symptomatologie cognitive et fonctionnelle. La mise en place d'une thérapie par ECT a montré des résultats peu significatifs sur l'amélioration des fonctions exécutives probablement du fait de patients souffrant en pré-traitement de symptômes dysexécutifs sévères. Une sélection plus stricte de nos patients âgés dépressifs résistants aurait sûrement permis des résultats plus significatifs sur le plan clinique et cognitif.

A travers les limites de notre étude de cas, nous avons pu constater les difficultés de la recherche clinique dans la population âgée dépressive résistante avec des difficultés de recrutement, de méthodologie et d'ordre technique.

L'utilisation d'échelles cliniques et neuropsychologiques adaptées à cette population dans chaque service de psycho-gériatrie et de psychiatrie générale permettrait de mettre en évidence les processus cognitifs les plus pertinents dans les troubles de l'humeur du sujet âgé et de développer des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient.

Il semblerait intéressant de poursuivre ce travail de recherche afin de proposer des actions de prévention et d'améliorer la prise en charge pluridisciplinaire de la population âgée dépressive dans le but de réduire la durée de leur maladie dépressive, de limiter les récurrences et d'améliorer leur observance au quotidien.

Bibliographie

Agbokou C, Fossati P. Traitement médicamenteux de la dépression. *La Presse Médicale* (2008), 37(5), 867-875

Albarède , J.LCorpus de Gériatrie, tome 1.Montmorency,(2000). 2M2, 185 pages

Amara and al, Intérêt des anticholinestérasiques dans les dépressions du sujet âgé ., *L'Encéphale* (2009).

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux(2000). *Paris: Masson.*

Alexopoulos, G. S., Manning, K., Kanellopoulos D., McGovern, A., Seirup, J. K., Banerjee, S., & Gunning, F.. Cognitive control, reward-related decision making and outcomes of late-life depression treated with an antidepressant. *Psychol Med*, 45(14), (2015) 3111-3120. doi:10.1017/s0033291715001075

Alexopoulos, G.S., Kiosses DN, Klimstra S, Kalayam B,Bruce ML.Clinical presentation of the depression-executive dysfunction syndrome of late life. *Am J Geriatr Psychiatry*(2002),10 :98-102. doi:10.1002/gps.1988

Ardila A ; Normal aging inscreases cognitives heterogeneity : analysis of dispersion in AIS-III scores across age ; *Arch Clin Neuropsychol* ; (2007) ; 22 : 1003-1011

Avari, J. N., & Alexopoulos, G. S. Models of care for late-life depression of the medically ill: examples from chronic obstructive pulmonary disease and stroke. *Am J Geriatr Psychiatry*, (2015). 23(5), 477-487. doi:10.1016/j.jagp.2014.06.004

Baddeley, A. La mémoire humaine : théorie et pratique. *Presses universitaires de Grenoble*(1993)

Baldwin and al.. Guideline for the management of late life depression in primary care, *Int J Geriatric Psychiatry*, (2003)

Bartels and al. Mental health service use by elderly patients with bipolar disorder and unipolar major depression.,*Am J Geriatric Psychiatry*, (2000) 8 : 160-166

Baron-cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. The ““Reading the Mind in the Eyes”” Test Revised Version(2001)

Basso-Bornstein. Relative Memory Deficits in Recurrent Versus First-Episode Major Depression on a World-List Learning Task. *Neuropsychology* ;(1999)13 (4) : 557-63

Bartzokis G et al. White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study; *Arch Neurol*(2003); 60: 393-398

Baudic. Place et intérêt de l'examen neuropsychologique dans la dépression du sujet âgé(2005). *Elsevier SAS*

Bazin, N. Les troubles de l'humeur tardifs, *L'Encéphale*, (2011) 37,23-25

Benoit M., Robert P., Aspects cliniques et neurophysiologiques de la dépression et de l'apathie. *L'Encephale*,(2008).

Benoit M. Récurrence dépressive chez la personne âgée : quel pronostic cognitif? *L'Encéphale*, (2010)

Berlim MT, Turecki G, « What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD) ? » A systematic review of current randomized trials, *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 17 (2007), 696-707.

Bjaila and al., Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late life depression, *Am J Geriatric Psychiatry*, (2006).

Bonin-Guillaume S.. Traitement pharmacologique de la dépression. Quoi de neuf. *Repère en gériatrie* (2008). P 14-16.

Boone KB, Lesser IM, Miller BL , Wohl M, Berman N, Lee A, et al; Cognitive functioning in older depressed outpatient : relationship of presence and severity of depression to neuropsychological test scores. *Neuropsychology*(1995) ; 9 : 390-398

Bowley *et al.* Low Glial Numbers in the Amygdala in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*,(2002)52 : 404-12.

Brickenkamp, R.. *D2: test d'attention concentrée*. Paris: ECPA.(1998)

Brown, H. M., Meiser-Stedman, R., Woods, H., & Lester, K. J..Cognitive Vulnerabilities for Depression and Anxiety in Childhood: Specificity of Anxiety Sensitivity and Rumination. *Behav Cogn Psychother*, (2016) 44(1), 30-42. doi:10.1017/S1352465814000472

Caine ED; Pseudo-dementia criteria ;*Arch Gen Psychiatry* ; (1981) 38 (12) : 1359-64

Chan, S. W. Y., Harmer, C. J., Norbury, R., O'Sullivan, U., Goodwin, G. M., & Portella, M. J.. Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *Journal of Affective Disorders*, (2016)189, 199–202.

Chee Hong, Ng., Schweitzer, I. An overview of the Management of Treatment Resistant Depression in Late Life. *Psychogeriatrics*; (2002) 2:156-164

- Christensen H et al; Education and decline in cognitive performance: compensatory but not protective; *Int J Geriatric Psychiatry*; (1997)12 : 323-330
- Clément, JP and al.. Troubles de l'humeur , *Psychiatrie de la personne âgée* , *Flammarion Médecine science*(1999) ;112-32
- Cooper, C., Katona, C., Lyketsos, K., Blazer, D., Brodaty, H., Rabins, P., Augusto de Mendonca, C., Livingston, G.. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry*(2011)168 :7
- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P.. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *J Affect Disord*, (2016) 190, 744-753. doi:10.1016/j.jad.2015.11.007
- Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J et al. Normal brain development and aging : quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, (2000) , 216 : 672-682
- Crawford JR and al ; The executive decline hypothesis of cognitive aging : do executive deficits qualify as differential deficits and do they mediate age-related memory decline ? ; *Aging Neuropsychol Cogn* ;(2000)7 :9-31
- Curran and al.. Antidepressants and human memory ; an investigation of four drugs with different sedative and anticholinergic profiles. *Psychopharmacology*, (1988)
- Desgranges, B., Laisney, M., Bon, L., Duval, C., Mondou, A., Bejanin, A., ... Eustache, F.. TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. *Revue de Neuropsychologie*, (2012) 4(3), 216–220.
- Dolcos F and al; Hemispheric asymmetry and aging : right hemisphere decline or asymmetry reduction ; *Neurosci Biobehav Rev* ; (2002) ; 26 :819-825
- Etienne V and al ; Evolution du contrôle exécutif au cours du vieillissement normal ; *Rev Neurol* ; (2008) ; 164 : 1010-1017
- Fava, M.. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Society of Biological Psychiatry*, (2003)53, 649–659. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2)
- Feinberg T, Goodman B: Affective illness, dementia and pseudodementia; *J Clin Psychiatry*;(1984) 45: 99-103
- Fossati .P and al. Neuropsychologie des troubles des fonctions exécutives, dans la dépression : une revue de la littérature, *L'Encéphale*,(2002)
- Frerichs.R. Quand faut-il adresser une personne âgée à un neuropsychologue ? *La Revue Canadienne de la Maladie d'Alzheimer*, (2004)
- Frémont P. *Psychol NeuroPsychiatr Vieill*(2004); vol. 2 (Suppl. 1) : S19-S27

- Gagné GG, Furman MJ, Carpenter, Price LH. Efficacy of Continuation ECT and Antidepressant Drugs Compared to Long term Antidepressants Alone in Depressed Patients. *Am J Psychiatry*; (2000) 157 :1960-1965
- Gallarda et Loo. Dépression et personnes âgées, *L'Encéphale*, (2009) 35, 269-280
- Gansler, D. A., Suvak, M., Arean, P., & Alexopoulos, G. S. Role of Executive Dysfunction and Dysexecutive Behavior in Late-Life Depression and Disability. *Am J Geriatr Psychiatry*, (2015)23(10), 1038-1045. doi:10.1016/j.jagp.2015.05.003
- Gu, C.-Z., He, H.-L., Duan, H.-F., Su, Z.-H., Chen, H., & Gan, J.-L. Predictors of neurocognitive impairment at 2 years after a first-episode major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, (2016)68, 24–33.
- Gunning-Dixon FM , Raz N ; The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review; *Neuropsychology*; (2000); 14: 224-232
- Hamilton, M. The assessment of anxiety status by rating. *British Journal of Medical Psychology*, . (1959)32, 50–55.
- Hamilton, M.. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, (1960)23, 56–62.
- Hazif-Thomas C, Bouché, Thomas P;Spécificités de la dépression du sujet âgé; *La Revue de Gériatrie*; (2004); 29: 751-756
- Heimann H, Therapy-resistant depression:symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes, *Pharmakopsychiatr; Neuropsychopharmacol*, 7 (1974), 139-144
- Janssen *et al*;Hippocampal Changes and White Matter Lesions in Early-Onset Depression. *Biol Psychiatry* (2004) 56 : 825-31.
- JouventR.. Enjeu neurocognitif de la dépression, *L'Encéphale*(2007) ;33 : 713-5, cahier 4.
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J.. Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State” (MMS) version GRÉCO. *Revue de Neuropsychologie*, (2003)13(2), 209–236.
- Kamholz, C., Mellow, A.. Management of treatment resistance in the depressed geriatric patient. *The Psychiatry Clinics of North America*, (1996)19 (2)
- Kellner CH, Knapp RG, PetridesG and al. Continuation Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy for Relapse Prevention in Major Depression : A Multisite Study From the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). (2006) 63 (12) : 1337-1344.
- Kiosses, D. N., Klimstra, S., Murphy, C., Alexopoulos, G. S..Executive dysfunction and disability in elderly patients with major depression.*American Journal of Psychiatry*(2001), 9, 269-274.
- Knochel, C., Alves, G., Friedrichs, B., Schneider, B., Schmidt-Rechau, A., Wenzler, S.,Oertel-Knochel, V.. Treatment-resistant Late-life Depression: Challenges and Perspectives. *Curr Neuropsychopharmacol*, (2015) 13(5), 577-591.

Koenigs, M., & Grafman, J.. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, (2009)201(2), 239–243

Kok RM , Vink D, Heeren TJ, Nolen WA; Lithium augmentation compared with phenelzine in treatment resistant depression in the elderly: an open, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* ,(2007);68: 1177-1885

Kranaster, L., Kammerer-Ciernioch, J., Hoyer, C., & Sartorius, A.. Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*,(2011), 261(8), 575-582. doi:10.1007/s00406-011-0205-7

Kuhnel and al.. Prévalence de la dépression en EHPAD : nécessité d'une approche gérontopsychiatrique, *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*,(2010)10-111-115

LaBerge, D.; Attention Processing ;*Cambridge, Harvard University Press* ; (1995) ; 262 pages

Lampe *et al.* Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Research*, (2004)125 : 73-9.

Leguay, D., Cochet, A., Matignon, G., Hairy, A., Fortassin, O., & Marion, J . L'échelle d'autonomie sociale. Premiers éléments de validation. *Encéphale*, (1998). 24(2), 108–119.

Lenze, E. J., Mulsant, B. H., Blumberger, D. M., Karp, J. F., Newcomer, J. W., Anderson, S. J., . . . Reynolds, C. F., 3rd.. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, (2015) 386(10011), 2404-2412. doi:10.1016/s0140-6736(15)00308-6

Lenze, E.J., Sheffrin, M ., Driscoll, H.C ., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Dew, M.A, Lotrich, F., Devlin, Bies, R.,Reynolds, C.F. .Incomplete response in late-life depression :getting to remission.*Dialogues in Clinical Neuroscience*, (2008)10 (4)

Lezak M ; Neuropsychological Assessment.(1995) Oxford : HDI Publishers

Lleshi V, Bizzozzero T; La dépression du sujet âgé ; *Rev Med Suisse* ;(2009) 5 :1785-9

Lloyd, A. J., Grace, J. B., Jaros, E., Perry, R. H., Fairbairn, A. F., Swann, A. G., . . . McKeith, I. G.. Depression in late life, cognitive decline and white matter pathology in two clinico-pathologically investigated cases. *Int J Geriatr Psychiatry*, (2001)16(3), 281-287.

Lyketsos CG; Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychologicaln symptoms of dementia) and the development of dementia treatments ; *Int Psychogeriatr* ; (2007) ,19-409-420

Mackin, R. S., Nelson, J. C., Delucchi, K. L., Raue, P. J., Satre, D. D., Kiosses, D. N., . . . Arean, P. A.. Association of age at depression onset with cognitive

functioning in individuals with late-life depression and executive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry*, (2014) 22(12), 1633-1641. doi:10.1016/j.jagp.2014.02.006

Manning, K. J., Alexopoulos, G. S., Banerjee, S., Morimoto, S. S., Seirup, J. K., Klimstra, S. A., . . . Gunning-Dixon, F.. Executive functioning complaints and escitalopram treatment response in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, (2015) 23(5), 440-445. doi:10.1016/j.jagp.2013.11.005

Mather M and al; Aging and attentionnal biases for emotionnal faces ;*Psychol Sci* ; (2003) 14 :409-415

Mather M and al ; Amygdala responses to emotionnally valenced stimuli in older and younger adults ; *Psychol Sci* , (2004) ;15 : 259-263

McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P.. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, (2009)119, 1–8.

McIntyre, R. S., Cha, D. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., Baskaran, A.. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety*,(2013)30, 515–527

Mikels JA and al . Divergent trajectories in the aging mind : changes in working memory for affective versus visual information ; *Psychol Aging* ; (2005) ; 20 : 542-553

Miyake and al ; The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « frontal lobe » tasks : a latent variable analysis ; *Cognit Psychol* ; (2000) ; 41 : 49-100

Morichi, V., Dell'Aquila, G., Trotta, F., Belluigi, A., Lattanzio, F., & Cherubini, A..Diagnosing and treating depression in older and oldest old. *Curr Pharm Des*, (2015) 21(13), 1690-1698

Morimoto, S. S., & Alexopoulos, G. S.. Cognitive deficits in geriatric depression: clinical correlates and implications for current and future treatment. *Psychiatr Clin North Am*, (2013)36(4), 517-531. doi:10.1016/j.psc.2013.08.002

Morimoto, S. S., Kanellopoulos, D., Manning, K. J., & Alexopoulos, G. S..Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life.*Ann N Y Acad Sci*, 1345, (2015)36-46. doi:10.1111/nyas.12669

Moroni C, Gély-Nargeot MC; Modifications cognitives liées à l'âge; Psychiatrie de la personne âgée; *Médecine sciences*, (2010) Flammarion; p 67-74

Nagy Z, Hubbard P. Neuropathology. In : R Jacoby, C Oppenheimer, T Dening, A Thomas. Oxford textbook of old age psychiatry. Oxford, Oxford University Press, (2008) : 67-83

Naismith and al. The neurobiology of depression in later-life : clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features, *Progress in Neurobiology*98 (2012) 99-143

Nandrino et al. Autobiography memory in major depression : a comparison between firs-episode and recurrent patients. *Psychopathology* ,(2002) ;35 :335-40

Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda M, Houck PR, Reynolds CF; Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *PsycholMed*(2000) ; 30 :679-691

Nebes and al. Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment : a randomized, double blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine,. *J Psychiatry Res*(2003).

Nierenberg AA and White K, « What next ? » A review of pharmacologic strategies for treatment resistant depression, *Psychopharmacology Bulletin*, 26 (1990), 429-460

Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*(2002) ; 10 :125-8

Pancrazi MP ; La dépression dans la maladie d'Alzheimer ; *Rev Geriatr*(2002) ; 27 :202-206

Papazacharias and al. The relationship between depression and cognitive deficits, *Psychiatria Danubina*(2012).

Paterniti SS, Verdier-Taillefer MH et al ; Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people ; *Br J Psychiatry* (2002) ; 181 :406-410.

Pichot P, Therapy resistant depressions. Methodological problems. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, (1974) ; 7(3) : 80-84.

Pichot P, & Lemperière, T. Analyse factorielle d'un questionnaire d'auto évaluation des symptômes dépressifs, *Revue de Psychologie Appliquée*(1964), 14, 15-29.

Pisljar, M, Repovs, G, Pirtosek, Z. Cognition in late onset depression, *Psychiatry research*(2013) ;210 :89-94.

Rapp and al. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression, *Am J Psychiatry*(2005).

Rey, A. *Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes*. Paris : ECPA(1959).

Robert P et al ; Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders ; *Eur Psychiatry* (2009) ; 24 : 98-104.

Rodriguez-Aranda C and al; The frontal hypothesis of cognitive aging : factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals ; *J Genet Psychol*(2006) ; 167 : 269-287

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. a, Stewart, J., Warden, D., ... Fava, M.. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*(2006), 163, 1905–1917.

Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH et al. Continuation Pharmacotherapy in the Prevention of Relapse Following Electroconvulsive Therapy, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*(2001); 285 (10):1299-1307

- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*(2004), 14: 721-730.
- Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol*(2000) , 247:81-87.
- Sheehan, D, Harnett-Sheehan, K., & Raj, B. A.. The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology*(1996), 11, 89–95.
- Sheline and al.. Treatment Course With Antidepressant Therapy in Late Life Depression, *Am J Psychiatry*(2012)169 :11.
- Sheline and al.. Cognitive functions in late life depression : relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed, *Biol Psychiatry*(2006).
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Mendlewicz, J.. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *The Journal of Clinical Psychiatry*(2007), 68, 1062–1070.
- Spielberger, C., Bruchon-Schweitzer, M., & Paulhan, I.. *Inventaire d 'anxiété Etat-Trait Forme Y (STAI-Y)* (1993).
- Squire, L.R, Kandel, E.R.). La mémoire : de l'esprit aux molécules. *De Boeck université*(2002).
- Steffens DC, Skoog I, Norton MC. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population : the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry*(2000) ; 57 : 601-7.
- Stern Y. What is cognitive reserve ? Theory and research application of the reserve concept ; *J Int Neuropsychol Soc* (2002) ; 8 :448-460
- Tallon, D., Wiles, N., Campbell, J., Chew-Graham, C., Dickens, C., Macleod, U., . . . Kessler, D.. Mirtazapine added to selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant depression in primary care (MIR trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* ,(2016).
- Taylor, W. D., Aizenstein, H. J., & Alexopoulos, G. S.. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*, (2013)
- Tendolkar, I., van Beek, M., van Oostrom, I., Mulder, M., Janzing, J., Voshaar, R. O., & van Eijndhoven, P.. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: A longitudinal pilot study. *Psychiatry Research : Neuroimaging*(2013), 214, 197–203.
- Terro, F., Yardin, C et al. Changements structuraux dans le cerveau vieillissant; *Psychiatrie de la personne âgée*; Médecine sciences, Flammarion;(2010); p41-57
- Thase, M., & Rush, A. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *The Journal of Clinical Psychiatry*(1997), 58, Suppl 13:23–9.
- Thomas P, A.O'Brien, J.. Management of late life depression: a major leap forward. *The Lancet.com*(2015), 386.

- Thomas P, Hazif-thomas C. « Les nouvelles approches de la dépression de la personne âgée », *Gérontologie et société* 3/(2008) (n° 126) , p. 141-155.
- Tulving, E ; Concept of memory ; In E Tulving, FIM Craik ; The Oxford handbook of memory ; New York ; Oxford University Press (2000) : 33-43.
- Tulving,E., Shacter, DL. Les différents systèmes de mémoire chez l'animal et chez l'homme. Solal, (1996).Marseille.
- Unützer, J. Park, M..Older Adults with Severe, Treatment-Resistant Depression : « I got my mother back ». *JAMA*, (2012)308(9) :909-918
- Valleix, D. La maladie d'Alzheimer ou la chute de l'empire néocortical à l'âge de raison ; *Morphologie* ; (2007) ; 91 :189-198
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., ... GREMEM. (2004). L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16).
- Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med*(2011);43
- Wells C; Pseudodementia ; *Am J Psychiatry* (1979) ;136 (7) : 895-900
- West RL ; An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging ; *Psychol Bull* (1996) ; 120 : 272-292
- Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF et al ; Depressive symptoms, cognitive decline and risk of AD in older persons ; *Neurology*(2002) ; 59 :364-370
- Yuen, G. S., Bhutani, S., Lucas, B. J., Gunning, F. M., AbdelMalak, B., Seirup, J. K., . . . Alexopoulos, G. S.. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. *Am J Geriatr Psychiatry*(2015), 23(5), 488-494. doi:10.1016/j.jagp.2014.06.005
- Yuen, G. S., Gunning, F. M., Woods, E., Klimstra, S. A., Hoptman, M. J., & Alexopoulos, G. S.. Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *J Affect Disord*(2014), 166, 179-186. doi:10.1016/j.jad.2014.05.008
- Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K..Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *Journal of Affective Disorders*(2013), 150, 384–388. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.028>

ANNEXES

Annexe 1

INDICATEURS COGNITIFS DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE DANS LA DEPRESSION RESISTANTE (DEP-ICOR)

Promoteur de l'étude : CHU de Nice – 4 avenue Reine Victoria – 06003 Nice cedex 01

Tel : 04.92.03.40.11 – Fax : 04.92.03.40.75

Investigateurs coordonnateurs : *Mme DARMON Nelly et Dr BENOIT Michel*

Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale

Pole des Neurosciences Cliniques

CHU Pasteur – 30 Voie Romaine – 06002 NICE cedex 1

Tel : 04 92 03 81 06 Fax : 04 92 03 80 11

e-mail: darmon.n@chu-nice.fr

Notice d'information destinée au patient

Madame, Monsieur,

Je vous remercie de bien vouloir lire attentivement ces informations avant de prendre votre décision de participation à cette étude. Le médecin responsable (Dr) discutera, lors de votre prochaine consultation, de l'ensemble des aspects de cette étude et il est important que vous lui demandiez des explications si quelque chose ne vous paraît pas clair. Si vous le souhaitez, vous pouvez vous faire aider d'une personne de confiance.

Le promoteur de cette étude est le CHU de Nice. Il est prévu d'inclure 40 patients atteints de dépression résistante de stade 2.

Pourquoi faisons-nous cette recherche ?

La dépression est une maladie psychiatrique très fréquemment résistante aux thérapeutiques. Les tableaux cliniques en sont variés, mais comportent le plus souvent des dysfonctionnements cognitifs. De nombreux facteurs interviennent dans la résistance

aux traitements. En l'absence de marqueurs biologiques fiables, il est utile de rechercher des marqueurs cliniques prédictifs de l'évolution sous traitement.

Cette recherche vise à étudier la relation entre les changements du fonctionnement cognitif et la rémission des symptômes dépressifs dans la dépression résistante de stade 2 unipolaire chez l'adulte. Nous souhaitons étudier les changements neurocognitifs chez des patients dépressifs résistants avant et après la mise en place d'une nouvelle thérapie antidépressive, afin de déterminer la dynamique d'évolution des dimensions cognitives et son association à la rémission symptomatique et fonctionnelle.

Qu'arrivera-t-il pendant la recherche ?

Déroulement de l'étude pour le patient :

Cette étude est observationnelle, elle ne modifie donc pas la prise en charge des patients.

Quatre visites au cours de la prise en charge intéressent particulièrement cette étude : une première visite au cours de laquelle sont effectuées une évaluation clinique et fonctionnelle avec le médecin, et une évaluation neuropsychologique avec le neuropsychologue. Quatorze jours après la mise en place de la nouvelle thérapie, une nouvelle consultation est organisée avec le médecin pour réaliser une évaluation clinique et fonctionnelle. Six mois et douze mois après la mise en place du nouveau traitement, une évaluation clinique et fonctionnelle avec le médecin, et une évaluation neuropsychologique avec le neuropsychologue sont reprogrammées.

Puis-je décider de participer ou non à la recherche ?

La participation à la recherche doit être volontaire. Que vous décidiez ou refusiez d'y prendre part, vous continuerez à avoir accès aux mêmes soins. En cas d'acceptation, nous vous demanderons de signer le formulaire de consentement éclairé précisant que vous participez à cette étude de votre propre volonté, mais que vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment. Une copie de la feuille d'information et du formulaire de consentement vous sera remise.

Vous pouvez poser autant de questions que vous le souhaitez à votre médecin. Votre médecin s'engage à vous informer des découvertes faites durant l'étude qui pourraient changer votre volonté de participation.

Pendant le temps de la recherche, vous avez le droit de participer à une autre étude. Il n'y a pas de période d'exclusion.

Modalités administratives

Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) / Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

Cette recherche est soumise à la loi N° 78-17 du 06/01/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi N° 2004- 801 du 6 août 2004. Avant son début effectif, le traitement des données collectées dans la recherche est subordonné à la saisie du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), puis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). La recherche fera l'objet d'une déclaration unitaire.

Confidentialité des données :

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le Drvous propose de participer, un traitement de vos données et de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales vous concernant, seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales ou la première lettre de votre nom ainsi que la première lettre de votre prénom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît votre identité. Toute information nouvelle survenant en cours d'essai vous sera transmise. A l'issue de la recherche, conformément à l'article L.1112-1 al.9 du code de la santé publique, relatif aux personnes accueillies dans les établissements de santé, vous serez informé(e) par courrier des résultats globaux de cette étude si vous le souhaitez.

Coordonnées du (ou des) médecins responsables

Pour toute question concernant l'étude, ainsi que vos droits, vous pourrez contacter :

Dr

Annexe 2 :

INDICATEURS COGNITIFS DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE DANS LA DEPRESSION RESISTANTE (DEP-ICOR)

Promoteur de l'étude : CHU de Nice – 4 avenue Reine Victoria – 06003 Nice cedex 01

Tel : 04.92.03.40.11 – Fax : 04.92.03.40.75

Investigateurs coordonnateurs : *Mme DARMON Nelly et Dr BENOIT Michel*

Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale

Pole des Neurosciences Cliniques

CHU Pasteur – 30 Voie Romaine – 06002 NICE cedex 1

Tel : 04 92 03 81 06 Fax : 04 92 03 80 11

e-mail: darmon.n@chu-nice.fr

Formulaire de Consentement du patient

Je soussigné(e)..... né(e) le ____ / ____ / ____

demeurant à (adresse complète).....

.....

déclare avoir compris le but et les modalités de l'étude intitulée « INDICATEURS COGNITIFS DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE DANS LA DEPRESSION RESISTANTE (DEP-ICOR)» qui m'ont été pleinement expliqués par le Docteur

Les informations relatives au principe de l'étude, et son intérêt m'ont bien été communiquées dans la Note d'information. J'ai eu la possibilité de l'étudier attentivement. Des réponses ont été apportées à toutes mes questions. J'ai disposé d'un délai de réflexion avant de prendre ma décision.

J'accepte de participer volontairement à cette étude. Il m'a bien été précisé que je pouvais refuser d'y participer et que dans le cas d'une participation à celle-ci, je pouvais revenir sur ma décision à tout

moment. On m'a expliqué également que j'ai la possibilité de contacter l'un des investigateurs de l'étude (Dr Benoit - tél. : 04 92 03 81 06) pour poser des questions à tout moment avant et en cours d'étude.

J'ai bien noté que le Dr Benoit, investigateur coordonnateur, ou le CHU de Nice, promoteur de l'étude, peuvent arrêter à tout moment ma participation à l'étude s'ils le jugent nécessaire.

J'ai été informé(e) de la nature du projet de recherche et de ses buts conformément à la Déclaration d'Helsinki (1964), modifiée à Tokyo (1975), Venise (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996) et Edimbourg (2000).

J'ai bien compris les bénéfices et les risques éventuels liés à cette étude. J'ai reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.

J'ai bien noté que les données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par le Dr Benoit et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.

J'ai été informé(e) conformément à la Loi Informatique et Liberté n°2004-801 du 6/08/2004 que certaines données à caractère personnel me concernant feront, pour cette étude, l'objet d'un traitement informatisé et que cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté.

J'ai été informé(e) :

- de la nature des informations transmises (âge, sexe, traitements médicaux...),
- de la finalité du traitement des données.
- que certaines données nominatives me concernant feront l'objet d'un traitement informatisé dans le respect du secret médical.
- de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.
- que toutes les données resteront confidentielles.
- de mon droit d'accès et de rectification à ces données directement ou indirectement par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

| | |
|---|---|
| Le..... | Le..... |
| Nom du patient : | Nom du médecin : |
| Signature du patient précédée de la mention « lu et approuvé » | Signature du médecin précédée de la mention « lu et approuvé » |

NB : fait en deux exemplaires dont un remis au patient

Annexe 3

Critères diagnostiques EDM DSM V

- Au moins 5 / 9 symptômes dont les 2 premiers présents /Durée au moins 2 semaines / Rupture avec le fonctionnement antérieur
- Symptômes
 1. Humeur dépressive pratiquement toute le journée, presque tous les jours / irritabilité
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir
 3. Perte ou gain de poids significatif (sans régime)
 4. Insomnie ou hypersomnie
 5. Ralentissement psychomoteur ou agitation
 6. Fatigue ou perte d'énergie
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision
 9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider

Annexe 4 :

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

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

0 Absent

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

2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

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

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

2) Sentiments de culpabilité

0 Absent.

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

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

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

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

3) Suicide

0 Absent

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

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

3 Idées ou gestes de suicide.

4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

0 Absent.

1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.

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

5) Insomnie du milieu de nuit

0 Pas de difficulté.

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

2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

0 Pas de difficulté.

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

2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

0 Pas de difficulté.

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

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

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

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

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9) Agitation

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

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

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

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

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

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

13) Symptômes somatiques généraux

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

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) Hypochondrie

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

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

0 Pas de perte de poids.

1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.

2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.

1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.

2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.

2 Nie qu'il est malade.

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

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs, J.D.Guelfi, S.Criquillion-Doublet, Laboratoires Ardix, 1993

Annexe 5

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderais tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite.
26. Phez-la en deux.
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet : 28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : 29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

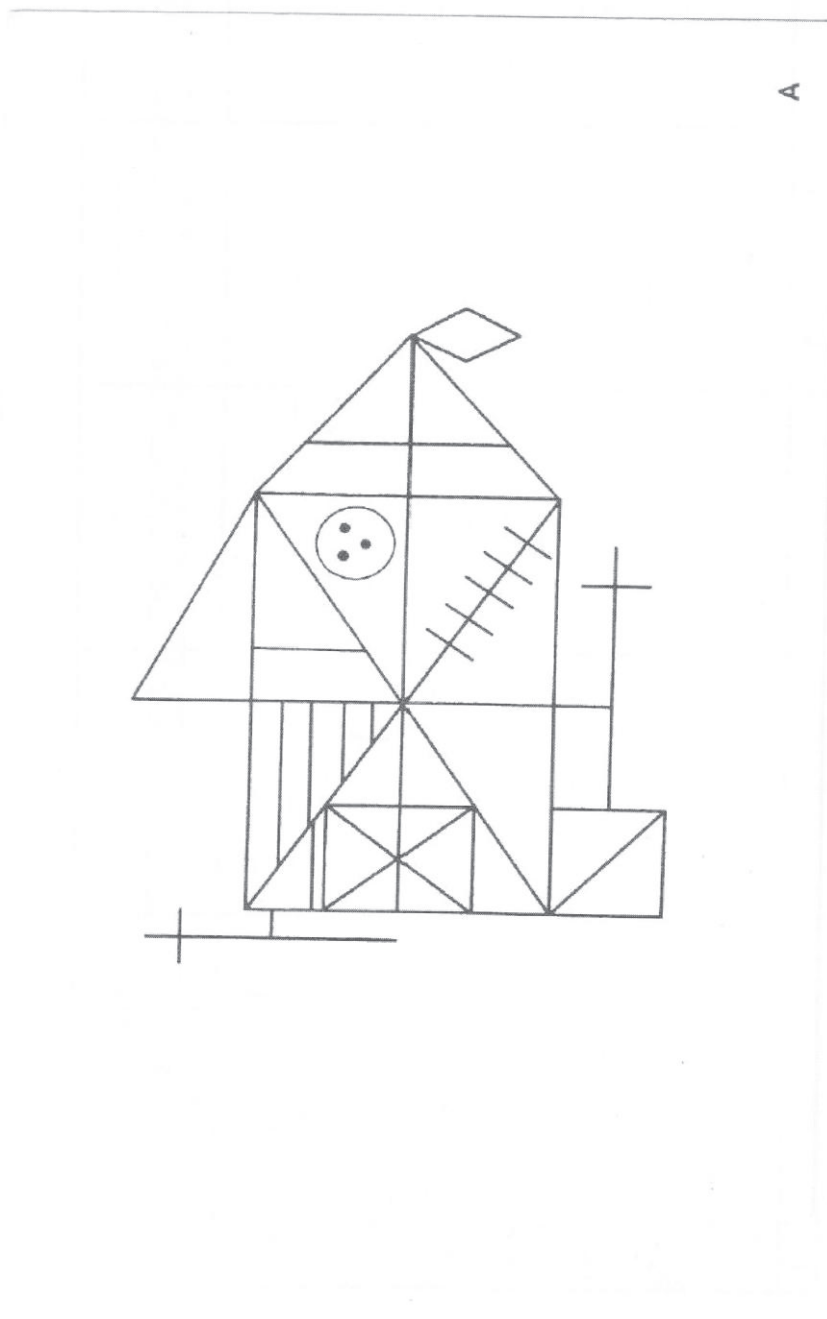
Mini-mental examination state

Annexe 6 :

| Catégorie | Item | Rappel 1 | | Rappel 2 | | Rappel 3 | | Rappel différé | |
|------------------------------|---------------|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------------|-----|
| | | RL1 | RI1 | RL2 | RI2 | RL3 | RI3 | RLD | RID |
| Poisson | Sardine | | | | | | | | |
| Vêtement | Bonnet | | | | | | | | |
| Jeu | Puzzle | | | | | | | | |
| Fleur | Muguet | | | | | | | | |
| Profession | Plombier | | | | | | | | |
| Fruit | Abricot | | | | | | | | |
| Métal | Aluminium | | | | | | | | |
| Inst. Mus. | Clarinette | | | | | | | | |
| Oiseau | Corbeau | | | | | | | | |
| Arbre | Platane | | | | | | | | |
| Sport | Equitation | | | | | | | | |
| Légume | Epinard | | | | | | | | |
| Danse | Tango | | | | | | | | |
| Maladie | Angine | | | | | | | | |
| Meuble | Divan | | | | | | | | |
| Science | Mathématiques | | | | | | | | |
| Rép. correctes | | | | | | | | | |
| Score total (RL + RI) | | | | | | | | | |
| Faux | | | | | | | | | |
| Doublets | | | | | | | | | |

Test de Grober et Bushke

Annexe 7:



Test de la figure de Rey

Annexe 8 :

Test de Stroop

Planche 1: Dénomination de couleurs

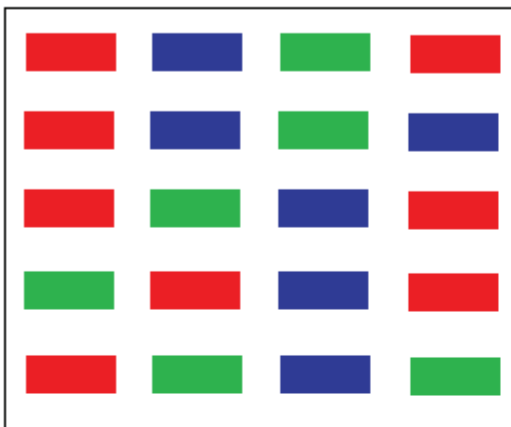
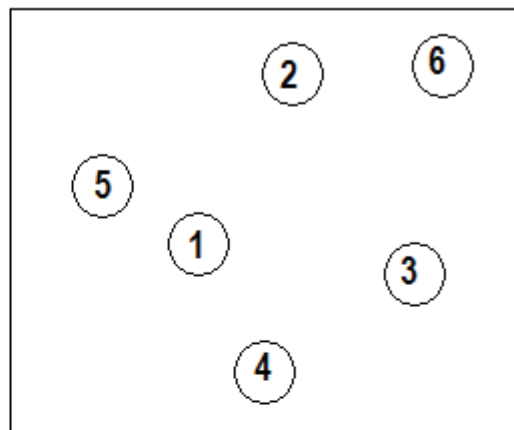


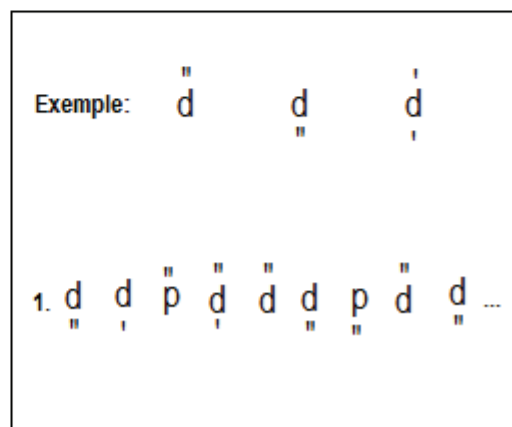
Planche 2: Lecture de mots

| | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| ROUGE | BLEU | ROUGE | VERT |
| ROUGE | VERT | BLEU | ROUGE |
| ROUGE | BLEU | ROUGE | VERT |
| BLEU | VERT | ROUGE | ROUGE |
| VERT | ROUGE | BLEU | VERT |

TMT - A



Test de d2

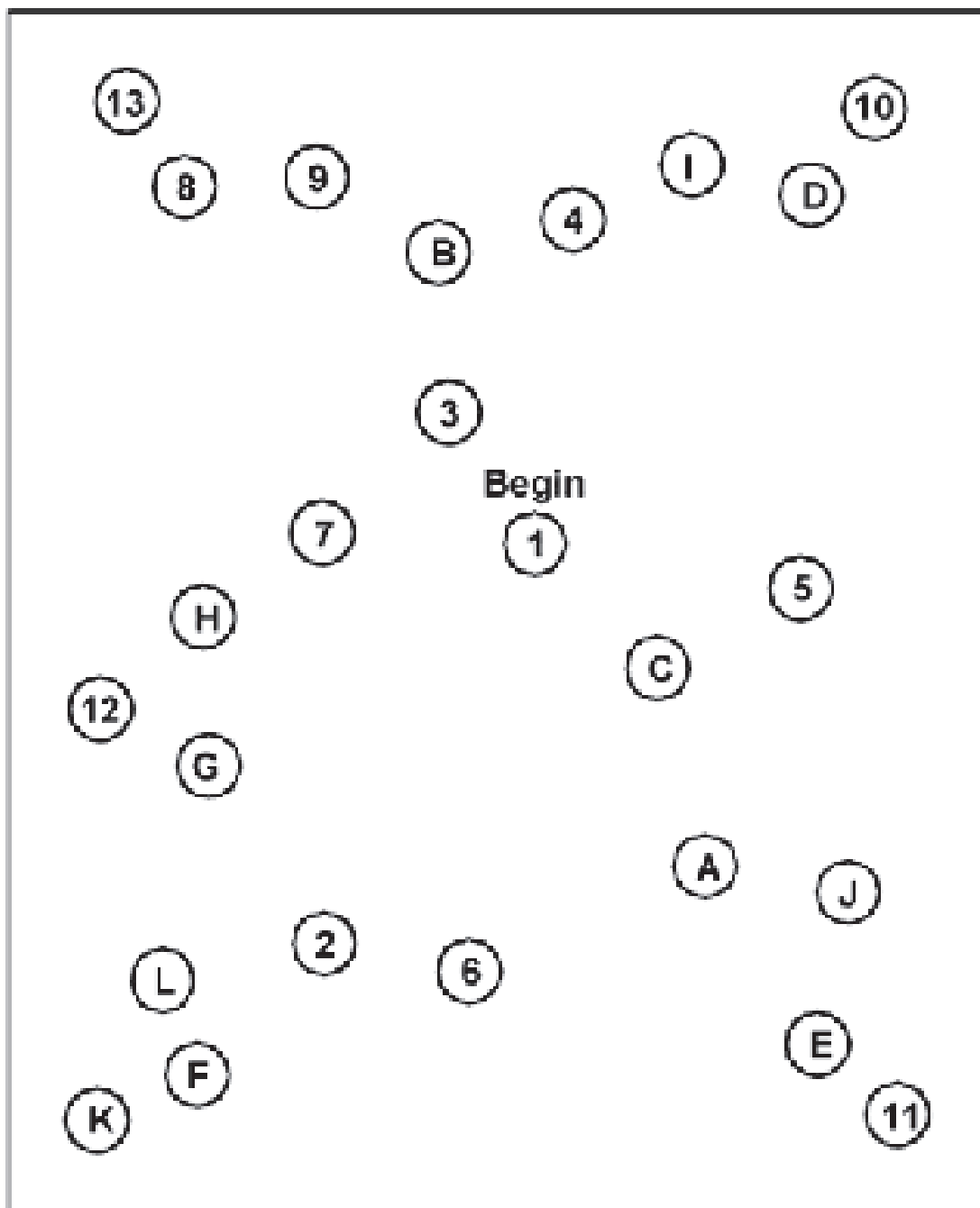


Test de STROOP

TMT A

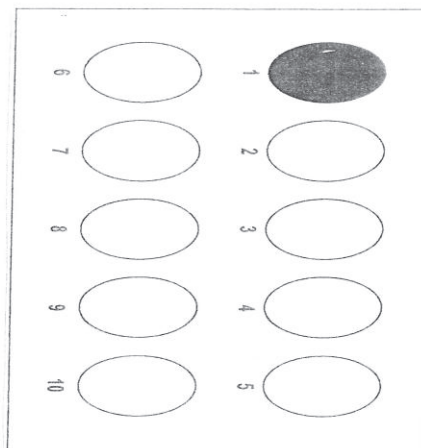
Test du D2

Annexe 9 :



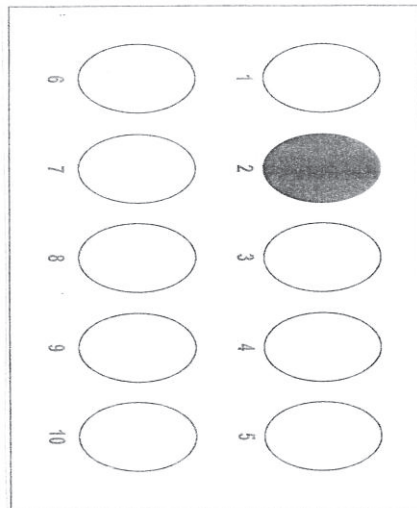
Test du TMTB

Annexe 10 :



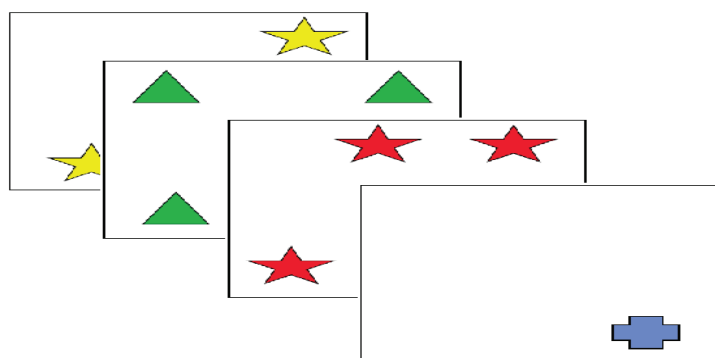
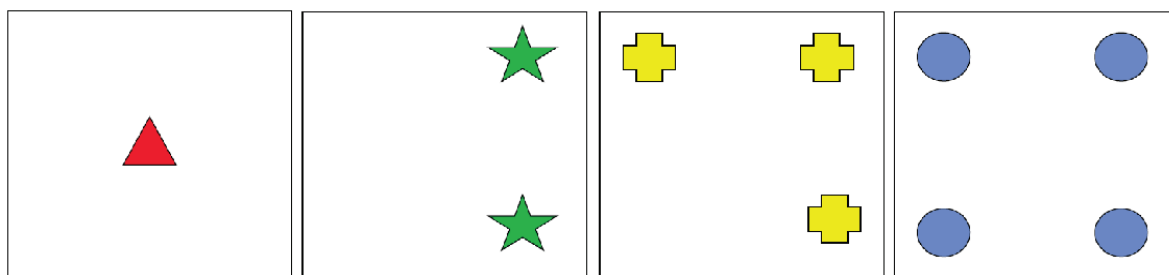
Test de Brixton modifié (1)

Annexe 11 :



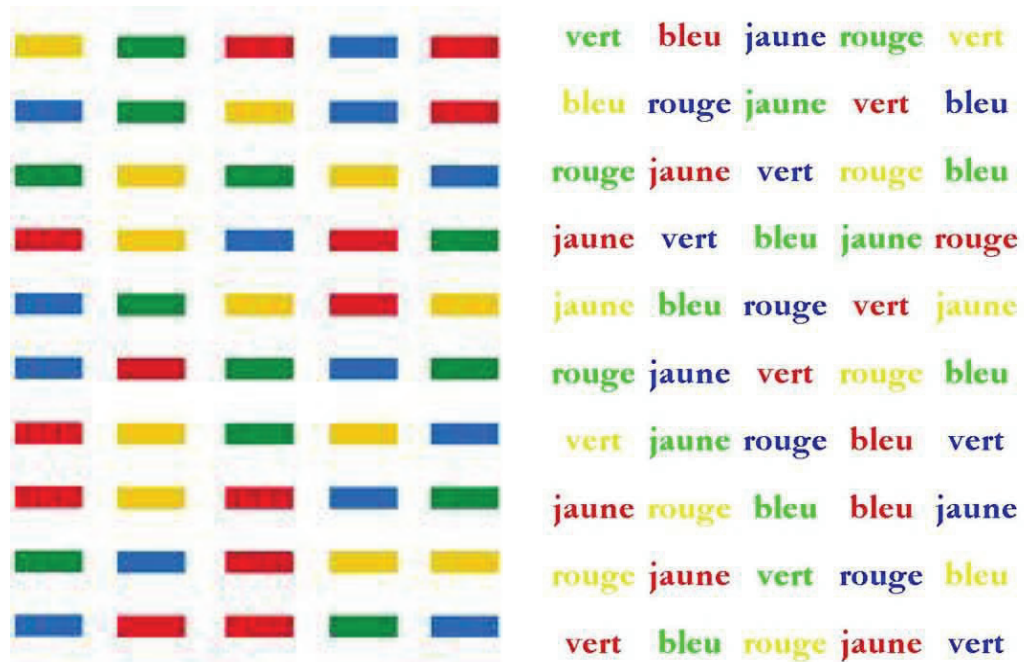
Test de Brixton modifié (2)

Annexe 12 :



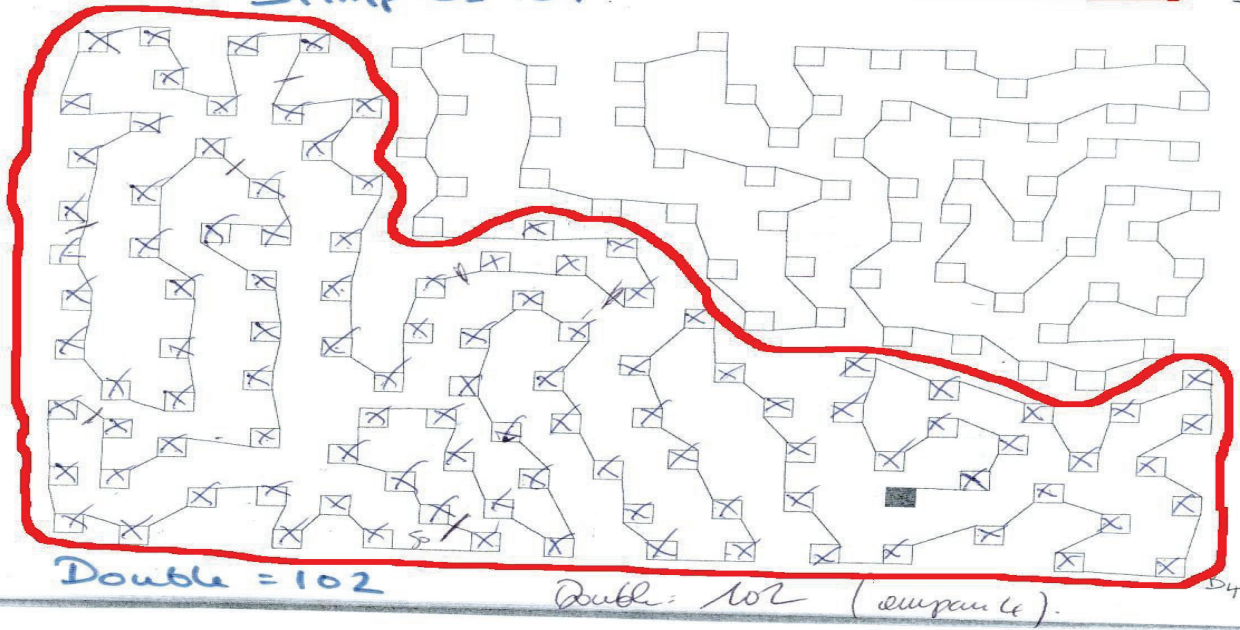
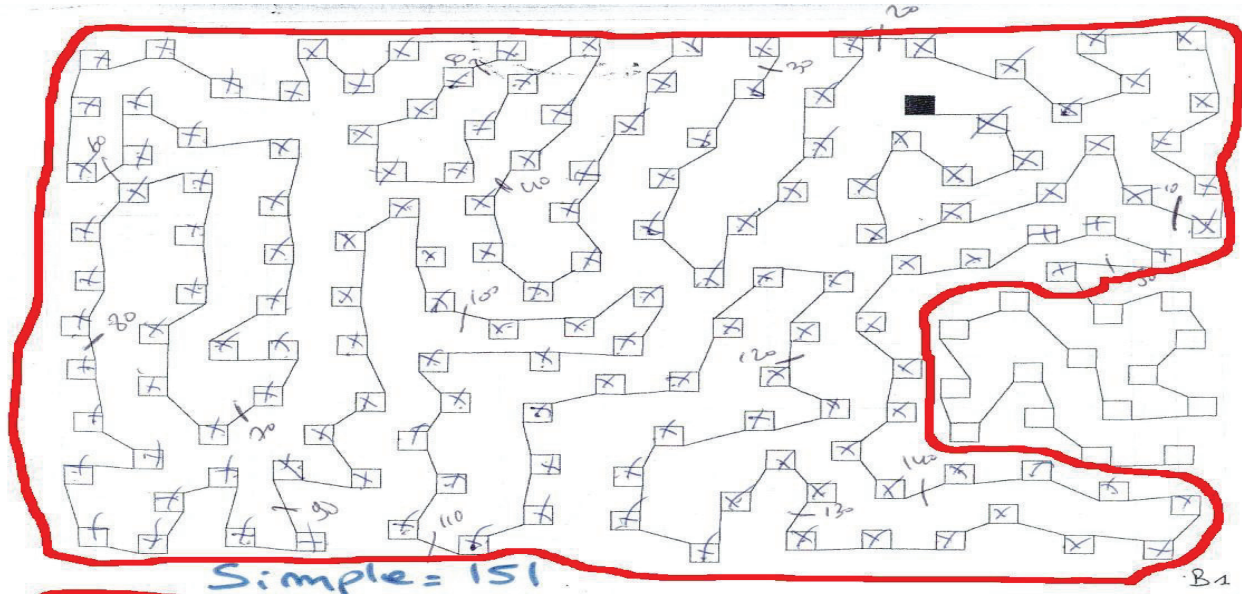
Test du WISCONSIN (WSCT) modifié

Annexe 13 :



Stroop test

Annexes 14 :



Double = 102 (empiric).

Test de la Double Tache de Baddeley

Annexe 15 :

| | GZ | F ₁ | F ₂ |
|---|----|----------------|----------------|
| 1. d d p d d p p d p d d d d p p d d p d d p p d d d p p d d p | | | |
| 2. p d p p d d d p p d d p d d p d p d p d d p d p d p d d p d d | | | |
| 3. d d d p p d p p p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d | | | |
| 4. d d p d d p p d p d d d d p d d p d d d d p d p d d p p d d d p | | | |
| 5. p d p p d d d p p d d p d d p d d p d p d p d d p d p d p d d p | | | |
| 6. d d d p p d p p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d | | | |
| 7. d d p d d p p d p d d d d p d d p d d d d p d p d d p d d p d d p | | | |
| 8. p d p p d d d p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p | | | |
| 9. d d d p p d p p p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p | | | |
| 10. d d p d d p p d p d d d d p d d p d d d d p d p d d d p d p d d p | | | |
| 11. p d p p d d d p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p | | | |
| 12. d d d p p d p d p p p d d p d p d d p d d p d d p d d p d d p d d | | | |
| 13. d d p d d p p d p d d d d p d d p d d d d p d p d d d p p d d d p | | | |
| 14. p d p p d d d p p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d | | | |

Test du D2

Annexe 16 :

Résumé des caractéristiques cliniques des patientes incluses à la V1:

| patient | Caractéristiques démographiques | | | Caractéristiques cliniques | | | | |
|---------|---------------------------------|--------|-----------------------------|----------------------------|-------------|---------------------------------|-----------------------|-----------|
| | Genre | Age v1 | Nb d'années d'étude post CP | Age début maladie | Nombre d'ED | Durée des EDM antérieurs (mois) | Durée de l'EDM actuel | HDRS |
| Mme RA | F | 69 | 4 | 51 | 7 | 35 | 15 | 27 |
| Mme PA | F | 63 | 9 | 39 | 5 | 40 | 5 | 28 |
| Mme BE | F | 72 | 6 | 63 | 4 | 45 | 36 | 27 |
| Mme MO | F | 64 | 10 | 23 | 4 | 45 | 26 | 27 |
| Mme RE | F | 64 | 5 | 55 | 2 | 26 | 23 | 25 |

Annexe 17 :

Matrice de corrélations : facteurs cliniques X évaluation des fonctions exécutives

N=5, les corrélations significatives sont indiquées en rouge

| Variable | HDRS | %HDRS | TMT B- Atps | Stroop I-D Tps | 6 elements | Fluence P | Fluenc An | WCSTCat | WCSTErr | WCSTErrP | Brixton |
|--------------------|-------|-------|-------------------|-------------------|---------------|--------------|--------------|---------|---------|----------|---------|
| HDRS | 1 | 0,39 | 0,68 | -0,75 | -0,99 | -0,16 | -0,17 | -0,99 | -0,99 | -0,99 | -0,93 |
| % HDRS | 0,39 | 1 | -0,24 | -0,96 | -0,45 | -0,34 | -0,44 | -0,45 | -0,56 | -0,65 | -0,81 |
| TMT B-Atps | 0,68 | -0,24 | 1 | -0,02 | -0,76 | -0,73 | -0,79 | -0,76 | -0,67 | -0,58 | -0,37 |
| Stroop I- D Tps | -0,75 | -0,96 | -0,02 | 1 | 0,66 | -0,67 | -0,60 | 0,67 | 0,83 | 0,83 | 0,94 |
| 6 elements | -0,99 | -0,44 | -0,75 | 0,67 | 1 | 0,11 | 0,20 | 1 | 0,99 | 0,97 | 0,88 |
| Fluence P | -0,16 | -0,33 | -0,73 | -0,67 | 0,11 | 1 | 0,99 | 0,11 | 0,11 | -0,13 | -0,37 |
| Fluence An | -0,16 | -0,43 | -0,79 | -0,59 | 0,20 | 0,99 | 1 | 0,20 | 0,07 | -0,04 | -0,28 |
| WCST Cat | -0,99 | -0,44 | -0,76 | 0,67 | 0,67 | 0,11 | 0,20 | 1 | 0,99 | 0,97 | 0,88 |
| WCST Err | -0,99 | -0,55 | -0,67 | 0,76 | 0,99 | -0,02 | 0,07 | 0,99 | 1 | 0,99 | 0,93 |
| WCST ErrP | -0,99 | -0,65 | -0,58 | 0,83 | 0,97 | -0,13 | -0,04 | 0,97 | 0,99 | 1 | 0,97 |
| Brixton | -0,93 | -0,81 | -0,37 | 0,94 | 0,88 | -0,37 | -0,28 | 0,88 | 0,93 | 0,97 | 1 |

Résumé

Introduction : La dépression est la première pathologie psychiatrique de la personne âgée. Elle altère la qualité de vie et représente un enjeu de santé public majeur. Les dépressions tardives ont une symptomatologie atypique avec la présence de masques symptomatiques. La dépression résistante est fréquente dans cette population. Au sein des dimensions de la symptomatologie dépressive, la cognition a un impact important sur la capacité d'insight des patients âgés et leur réponse au traitement antidépresseur.

Objectif : Peu d'études se sont intéressées à l'influence des fonctions cognitives sur la réponse thérapeutique de la dépression résistante de la personne âgée. L'intérêt d'étudier l'efficacité frontale est réel chez l'âgé car la question soulevée d'un continuum entre dépression et démence a fait l'objet d'interrogations appuyées en psychogériatrie. Notre objectif principal a été d'étudier la présence de marqueurs cognitifs exécutifs responsables d'une mauvaise réponse aux agents potentialisateurs et à l'électro-convulsivothérapie.

Méthodologie : A travers un échantillon de patients issus d'une étude observationnelle, nous avons inclus cinq patientes âgées dépressives résistantes au cours d'un suivi de douze mois comportant quatre visites avec chacune une évaluation clinique, fonctionnelle et neuropsychologique au décours d'une modification de la thérapie antidépressive.

Résultats : Nos résultats ne nous permettent pas de mettre en évidence une tâche exécutive marqueur d'une résistance aux traitements de potentialisation devant le faible échantillonnage de notre étude. Les patients inclus ont pour la plupart répondu cliniquement à une stratégie de potentialisation. Cependant, des améliorations fonctionnelles ou cognitives n'ont pas pu être mises en évidence au sein de notre cohorte.

Discussion : Notre étude s'est confrontée aux difficultés de la recherche clinique au sein d'une population âgée. De nombreux biais de recrutement sont apparus comme la faible puissance d'une étude prospective comparativement à un essai contrôlé randomisé, une population uniquement de sexe féminin et une symptomatologie associant des facteurs cliniques de mauvais pronostic cognitif. L'utilisation d'échelles cliniques et neuropsychologiques adaptées à cette population dans chaque service de psycho-gériatrie permettrait de mettre en évidence les processus cognitifs les plus pertinents dans les troubles de l'humeur du sujet âgé.

Conclusion : Il semblerait intéressant de poursuivre ce travail de recherche afin de proposer des actions de prévention et d'améliorer la prise en charge pluridisciplinaire de la population âgée dépressive dans le but de réduire la durée de leur maladie dépressive, de limiter les récurrences et d'améliorer leur observance au quotidien. Pour cela, nous pourrions à l'avenir développer des stratégies thérapeutiques et de remédiation cognitive adaptées à chaque patient.

Mots clés : personne âgée, dépression tardive, résistance thérapeutique, cognition, fonction exécutive.