

Mémoire de Maîtrise en médecine No 178

Vers une conception intégrative de la dépression du sujet âgé : structure cérébrale, cognition et personnalité

Etudiant

Michaël Mettraux

Tuteur

Prof. Panteleimon Giannakopoulos
Dpt de psychiatrie, HUG

Expert

Prof. Gabriel Gold
Dpt de réhabilitation et gériatrie, HUG

Lausanne, décembre 2011

Abstract : vers une conception intégrative de la dépression du sujet âgé: structure cérébrale, cognition et personnalité.

Contexte : la prévalence des épisodes dépressifs majeurs parmi la population âgée générale est de 1-4%. Plusieurs études proposent la dissociation entre la dépression à début tardive (*late onset depression*, LOD), plus souvent associée à des déficits neuropsychologiques, des lésions cérébrales et des facteurs de risque cardio-vasculaire, et la dépression à début précoce (*early onset depression*, EOD) associée, elle, aux facteurs génétiques et à certains profils de personnalité. Toutefois, aucune étude transversale ou longitudinale n'a jusqu'à maintenant mesuré et comparé de façon concomitante les profils cognitifs, la neuro-imagerie (IRM) et les profils de personnalité des patients âgés LOD et EOD euthymiques. **Méthodes :** ce travail se base sur une étude menée par différents services des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) qui ont collaboré afin de recruter le collectif de patients dépressifs nécessaire. La partie expérimentale est divisée en deux parties. La première, transversale, compare 30 EOD, 11 LOD et 30 sujets contrôles, puis 38 EOD à 62 sujets contrôles. Une évaluation neuropsychologique, des évaluations des lésions et volumes cérébraux à l'IRM, ainsi que des traits de personnalité ont été effectuées. La deuxième partie, longitudinale, évalue sur 2 ans 28 patients EOD à 48 sujets contrôles avec les mêmes outils. **Résultats :** lors de la première partie, transversale, les performances cognitives et les volumes cérébraux sont préservés chez les patients EOD, alors que les patients LOD présentent une réduction significative de la mémoire épisodique et un taux plus élevé de lésions cérébrales périventriculaires (hyperintensités de la matière blanche) en comparaison avec les patients EOD et les sujets contrôles. Au niveau des traits de personnalité, les patients EOD sont associés à un niveau élevé de Névrosisme, en particulier les facettes Anxiété (N1) et Dépression (N3) mais diminué d'Extraversion, en particulier les facettes Chaleur (E1) et Emotions positives (E6). Dans la seconde partie, longitudinale, les performances cognitives et les volumes cérébraux des patients EOD sont restés, après les 2 ans de suivi (follow-up) comparables aux sujets contrôles. Les niveaux élevés du Névrosisme et sa facette Anxiété (N1) constatés au baseline diminuèrent pour atteindre un niveau normal. Les niveaux diminués des facettes Chaleur (E1) et Emotions positives (E6) au baseline ne persistent pas non plus. Seule la facette Dépression (N3) est restée chez les patients EOD significativement plus élevée que chez les sujets contrôles après les 2 ans de suivi. **Conclusion :** nos résultats supportent la dissociation entre EOD, associée à des facteurs génétiques et psychosociaux, et LOD associée aux facteurs de risque et comorbidités cardio-vasculaires. Après rémission d'un épisode dépressif aigu, les performances cognitives ainsi que les volumes cérébraux des patients EOD restent intacts au long terme, alors que le patient LOD garde des lésions cérébrales ainsi que des atteintes au niveau de la mémoire épisodique. Au niveau de la personnalité, la facette Dépression (N3) du domaine Névrosisme, connu pour être un facteur de risque de dépression, reste une caractéristique bien présente chez le patient EOD.

Mots clés : âgé, dépression, cognition, neuroimagerie, personnalité

TABLE DES MATIERES

1 Introduction

- 1.1 Aspects épidémiologiques et facteurs de risque**
- 1.2 Sous-types cliniques de la dépression à l'âge avancé**
- 1.3 Early Onset Depression et Late Onset Depression**

2 Anomalies structurelles dans la dépression du sujet âgé : l'apport de la neuroimagerie

- 2.1 Anomalies de la substance blanche**
- 2.2 La perte de la substance grise**

3 Dépression et cognition à l'âge avancé

- 3.1 Différences entre EOD et LOD**
- 3.2 Bases structurelles des troubles cognitifs**
- 3.3 Troubles cognitifs et démence chez le patient dépressif**

4 Profils de personnalité et dépression

- 4.1 Névrosisme et dépression**
- 4.2 Styles de personnalité**
- 4.3 Personnalité et troubles cognitifs**
- 4.4 Personnalité et pronostic**
- 4.5 EOD, LOD et personnalité**

5 Partie expérimentale

- 5.1 Résumé/Survol**
- 5.2 Population**
 - 5.2.1 Recrutement des patients**
 - 5.2.2 Recrutement des sujets contrôles**
 - 5.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion**
 - 5.2.4 Screening et procédure diagnostique à l'inclusion**
- 5.3 Méthodes**

- 5.3.1 *Evaluation cognitive*
- 5.3.2 *Tests cognitifs effectués*
- 5.3.3 *Procédure IRM*
- 5.3.4 *Evaluation de la personnalité*
- 5.3.5 *Analyses statistiques*
- 5.3.6 *Programme des évaluations*

5.4 *Données transversales : première partie*

- 5.4.1 *Méthode/Rappel*
- 5.4.2 *Résultats*
- 5.4.3 *Conclusion*

5.5 *Données transversales : deuxième partie*

- 5.5.1 *Méthode/Rappel*
- 5.5.2 *Résultats*
- 5.5.3 *Conclusion*

5.6 *Données longitudinales*

- 5.6.1 *Méthode/Rappel*
- 5.6.2 *Résultats*
- 5.6.3 *Conclusion*

6 *Références*

7 *Annexes*

1 Introduction

1.1 Aspects épidémiologiques et facteurs de risque

La dépression est une pathologie psychiatrique très fréquente chez la personne âgée et ses conséquences peuvent être dévastatrices pour le patient : réduction de l'espérance et qualité de vie, atteinte dans la vie sociale et au niveau des activités de la vie de tous les jours, augmentation de l'utilisation du système de santé, déclin cognitif, augmentation du taux de morbidité et mortalité (1) (2). Les signes cliniques sont moins typiques que chez le sujet jeune et peuvent être masqués par des problèmes somatiques. Ce qui est alarmant, c'est que l'on estime que 40 % des dépressions chez les personnes âgées sont méconnues ou négligées (3).

Dans la population générale âgée (65 ans ou plus), la prévalence de l'épisode dépressif majeur serait de 1 à 3% à laquelle il faudrait ajouter 15% d'états « dysphoriques¹» (4). 8 à 16 % des 60 ans ou plus et 12 à 15 % des plus de 85 ans dans la communauté présentent des symptômes dépressifs (5)(6). En médecine générale, 5 à 30 % (4) des patients âgés présentent des symptômes dépressifs significatifs. Dans la population âgée institutionnalisée, la prévalence de la dépression varie de 10 à 45% (6) ou de 6% à 32% (7) selon les sources. Chez les sujets âgés hospitalisés en milieu psychiatrique, la prévalence de la dépression est de 35% (6). Le taux de rechute varie chez la personne âgée entre 20 et 60 % (8).

1.2 Sous-types cliniques de la dépression à l'âge avancé

Ne bénéficiant d'aucune adaptation particulière, les critères de définition de la dépression du sujet âgé ne diffèrent pas de ceux du DSM IV (**Tab-I**) utilisés pour l'adulte plus jeune. Mais chez la personne âgée, l'épisode dépressif majeur (EDM) peut souvent être remplacé par une présentation dite «masquée». La forme «masquée» est une forme de dépression où des symptômes non caractéristiques prennent le devant du tableau, atténuant l'importance des symptômes dépressifs classiques (tristesse, anhédonie), avec une plus grande fréquence d'agitation anxieuse, de délire, d'hostilité, de confusion, de somatisations et de troubles cognitifs (3). Cette symptomatologie de la dépression de la personne âgée peut être non-reconnue car trop vite mise sur le compte du vieillissement « normal ». Le tableau II (**Tab-II**) peut aider à différencier la clinique de la dépression de la personne âgée de celle de l'adulte jeune.

La grande catégorie des troubles de l'humeur du sujet âgé ne comprend pas uniquement la dépression majeure. En effet, d'autres troubles de l'humeur plus légers, sous-syndromiques et ne remplissant pas les critères DSM-VI ont aussi de sérieuses conséquences sur la vie du

¹ La dysphorie désigne une perturbation de l'humeur caractérisée par un sentiment déplaisant et dérangent de tristesse, d'anxiété, de tension, d'irritabilité. L'état dysphorique correspond en fait à un sous-syndrome dépressif ou « dépression mineure » qui ne remplit pas les critères diagnostiques d'une dépression caractérisée.

patient. Ce phénomène a plusieurs fois été commenté et de nombreux termes qualifient cette condition sous-syndromique : on parle de « dysthymie » pour l'American Psychiatric Association et son DSM-IV (9), de « dépression mineur chronique » pour Spitzer, Endicott, & Robins (10) ou encore de « personnalité dépressive » selon Chodoff (11). Chez la personne âgée, cette « dépression mineure » pourrait être plus fréquente et commune que la dépression majeure (1)(12). Les individus accumulant les deux troubles semblent avoir un bien moins bon pronostic que les individus qui n'ont qu'un épisode dépressif isolé en termes de guérison et ils sont à plus haut risque de rechute et de récurrence (12). Les symptômes de cette dépression mineure sous-jacente sont tellement entremêlés avec les traits de personnalité de ces individus qu'il est difficile parfois de les distinguer (12).

Plusieurs échelles cliniques pour le dépistage, le diagnostic, le suivi évolutif et l'évaluation pronostique de la dépression du sujet âgé ont été proposées. Avant d'évaluer une personne âgée, il est important de considérer son niveau cognitif et ses atteintes éventuelles. En effet la validité de certains tests de screening de la dépression s'effondre chez les patients dont les résultats au Mini Mental State Examination (MMSE) est de 15 ou moins. C'est le cas de la *Hamilton Depression Rating Scale (17-29 items) (HDRS)* et de la *Geriatric Depression Scale-15 items (GDS-15)* qui est, elle, adaptée au troisième âge. Elle a l'avantage de contenir des items somatiques et son mode de réponse binaire (oui ou non) facilite la tâche de la personne âgée qui doit la passer. Son défaut est qu'elle n'est adaptée qu'au patient cognitivement intact ou modérément atteint. La *Cornell Scale for Depression in Dementia* est justement utilisée pour les personnes présentant des déficits cognitifs importants. Pour terminer, le *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (mCES-D)* et la *Zung Self-Rating Depression Scale* ont la particularité d'être autoadministrées sans l'aide d'un professionnel (13) (14).

1.3 Early Onset Depression et Late Onset Depression

Les patients dépressifs à un âge avancé peuvent appartenir à un des deux groupes suivant: le groupe EOD ou *Early Onset Depression* où la survenue du premier épisode dépressif se produit avant 60 ans, ou le groupe LOD ou *Late Onset Depression*, où le premier épisode se produit après 60 ans. Cette distinction a gagné en intérêt tant la clinique, les atteintes cognitives, la neuroimagerie, la réponse au traitement et même l'étiologie et les facteurs de risque sont, entre ces deux types de dépression, clairement différents (15).

Les patients EOD présentent plus rarement des antécédents familiaux de dépression et de comorbidités psychiatriques par rapport aux patients du groupe LOD, suggérant une plus grande influence étiologique de la génétique chez les EOD (16) ; le risque qu'un parent du premier degré d'une personne dépressive EOD soit un jour aussi atteint de dépression est de

20 %, alors que le risque diminue à 8.3 % si l'on est un proche parent d'un patient LOD (>50 ans dans l'étude). La dépression de type EOD semble également dépendre de facteurs psychosociaux et de certains traits de personnalité.

La recherche concernant la dépression à début tardif (LOD) a plutôt mis jusqu'ici l'accent sur le possible rôle pathogénique des lésions cérébrovasculaires sous-corticales. Alexopoulos (17) et Krishnan (18) ont simultanément décrit ce phénomène et introduit le concept de « dépression vasculaire » en 1997 (5). Alexopoulos et coll. ont construit cette hypothèse à partir de l'observation clinique et rapportèrent que ces patients présentaient fréquemment des facteurs de risque cardio-vasculaire comme des antécédents de pathologie cérébrovasculaire (infarctus cérébraux asymptomatiques ou *silent infarcts* par exemple), de fibrillation auriculaire, d'hypertension artérielle ou de dyslipidémie ainsi que plus de comorbidités somatiques (maladie coronarienne, arthrite, asthme et diabète) que les patients EOD (5) (19). Dans le même registre Tiemeier (20), qui examina l'activité vaso-motrice de l'artère cérébrale moyenne, rapporta que les artères des patients dépressifs étaient moins réactives que celles des patients contrôles et que cette rigidité artérielle corrélait significativement avec la sévérité de la dépression. Thomas et al. (21) déterminèrent à l'autopsie une gravité plus élevée de plaques d'athéromes dans les vaisseaux majeurs (coronaires, carotides, aorte) de ces patients. Quant à Fujikawa et al. (22), ils rapportèrent la découverte d'infarctus silencieux ou « *silent stroke* » chez 94 % des patients dépressifs à début tardif (LOD). Finalement il ne faut pas omettre l'importance de la dimension psychologique de la dépression à début tardif, notamment le rôle du « fardeau » des comorbidités médicales. Il reste beaucoup d'interrogations quant à la « primauté » attribuée aux facteurs cardio-vasculaires dans l'hypothèse de la dépression vasculaire, les interactions entre dépression et maladie cardiovasculaire étant sans doute « bidirectionnelles ».

2 Anomalies structurelles dans la dépression du sujet âgé : l'apport de la neuroimagerie

2.1 Anomalies de la substance blanche

Les hyperintensités de la matière blanche ou White-Matter Hyperintensities (WMH) sont des zones d' hypersignal visibles à l'IRM en T2, et qui traduisent des lésions de la matière blanche cérébrale. Les techniques IRM ont grandement contribué à approfondir l'origine et le rôle étiologique de ces lésions et même à construire de nouvelles « entités nosologiques ». Krishnan et coll. (5) ont justement confirmé leur conceptualisation de la « dépression vasculaire » en démontrant la présence de ces hypersignaux de la substance blanche profonde ou de la substance grise sous-corticale à l'IRM chez les patients avec une dépression tardive. Krishnan proposa donc la définition de dépression ischémique sous corticale ou SID

(*Subcortical Ischemic Depression*) en se basant principalement sur des hypersignaux constatés à l'IRM et qui traduisent selon lui une pathologie cérébro-vasculaire ischémique (23), qui seraient la cause même de la dépression et des troubles cognitifs qui l'accompagnent. Ce type de lésion était associé à une plus grande probabilité d'avoir plus de 60 ans, de ne pas présenter de symptomatologie de la lignée psychotique, d'avoir développé le premier épisode dépressif tardivement (après 40 ans), d'avoir de l'hypertension et de présenter des symptômes d'inhibition frontale. La théorie cérébro-vasculaire de la dépression avance que les lésions de la matière blanche décrites ci-dessus seraient causées par des atteintes des vaisseaux cérébraux qui endommageraient et interrompraient des voies axonales ou « faisceaux de fibres blanches » qui connectent certaines structures corticales et sous corticales entre elles, par exemple les circuits fronto-striés. En effet, grâce à eux, le lobe frontal communique avec des structures sous-corticales essentielles à divers processus émotionnels et de maintenance ou stabilisation de l'état émotionnel, tels les ganglions de la base, le thalamus, et l'amygdale et forment ensemble un des « réseaux de l'émotion ». De par le rôle que joueraient ces circuits fronto-striés dans la régulation de l'humeur, leur interruption causée par des lésions de types WMH expliquerait le tableau neuropsychologique ainsi que la survenue de troubles de l'humeur constatés chez certains patients âgés (24).

L'étude de Potter et al. (23) a confirmé que les lésions constatées à l'IRM de type SID sont associées à un profil de patient présentant de plus mauvaises performances neuropsychologiques (panel classique de capacité cognitive, mémoire, vitesse de traitement de l'information), un âge plus avancé, une plus grande fréquence d'antécédents de maladies cardiaques (comorbidités) et des symptômes de dépression plus marqués au niveau de la concentration. Thomas et al. (25) supporte également le concept de « dépression vasculaire » et la pathologie vasculaire comme cause d'un certain type de dépression. Ces premiers résultats ont soulevé de nombreuses questions et ont amené les premiers éléments objectifs d'une possible différence étiologique et physiopathologique entre les patients âgés dépressifs. De nombreuses études affirment que tant chez les dépressifs que chez les personnes saines, les WMH sont fortement liées à certains facteurs cardio-vasculaires comme l'hypertension, le diabète, des antécédents d'infarctus du myocarde ou encore la maladie coronarienne et le tabac (24), ce qui confirme la probable origine cardio-vasculaire de ces WMH. Finalement une atteinte plus sévère par ces lésions hyperintenses serait liée à une plus grande chronicisation de la dépression, une réponse moindre aux traitements antidépresseurs et un risque plus élevé d'évolution chronique (24). Une revue systématique (24) confirme que les sujets âgés dépressifs, et plus précisément à début tardif (LOD), étaient caractérisés par une plus grande fréquence et une plus grande intensité de ces anomalies de la matière blanche comparativement aux sujets EOD. La différence entre LOD et EOD est la plus flagrante avec

des odds ratio dépassant 4. L'étude de Takahashi (15) a elle aussi retrouvé à l'IRM plus de lésions cérébro-vasculaires de type WMH chez les patients de type LOD que dans un groupe de patients EOD du même âge, en particulier au niveau des lobes frontaux ainsi que la région pariéto-occipitale gauche. Par contre, aucune différence n'a été relevée entre les EOD et le groupe contrôle. L'atteinte de la région frontale du cerveau des patients LOD va dans le sens de la théorie de la dépression vasculaire abordée précédemment.

2.2 La perte de la substance grise

Les atteintes hippocampiques jouent peut-être également un rôle important dans la physiopathologie de la dépression de la personne âgée. De nombreuses études, comme celle de Krishnan et al. (26) qui utilise des techniques d'imagerie IRM, ont rapporté une diminution du volume hippocampique chez les patients âgés souffrant de dépression majeure, en comparaison aux sujets sains (19). Comme certifié par les études de Shah et al. (27) et Lampe et al. (28), la durée et la récurrence de la maladie dépressive auraient une influence sur la réduction de volume de l'hippocampe. Cette hypothétique relation inverse « volume - durée de la maladie » correspond au model qui postule que la récurrence des épisodes dépressifs et le stress qui en résulte pousseraient à l'hypersécrétion de glucocorticoïdes (cortisol), ce qui conduirait à une altération persistante des neurones, une diminution de la neurogenèse et donc à une diminution du volume de certaines parties du cerveau. Une étude de Sheline et al. (29) décrit une réduction du volume de l'hippocampe dans un groupe de femmes atteintes de dépression et que cette atrophie est proportionnelle à la durée de la dépression, ce qui est compatible avec l'hypothèse neurotoxique du cortisol et de ses effets à long terme. Cependant le niveau de glucocorticoïdes n'a pas été mesuré dans cette étude. Par définition c'est le patient dépressif à début précoce (EOD) qui subit sa maladie plus longtemps et en plusieurs épisodes récurrents, ce qui suggère que le stress répété chez eux durant ces multiples épisodes dépressifs pourrait aboutir à des lésions de l'hippocampe, reflétées finalement par une perte de volume de ce dernier. D'ailleurs Bell-Mc Ginty et al. (30) ont confirmé que les volumes de l'hippocampe et du cortex entorhinal sont effectivement inversement proportionnels au nombre d'années écoulées depuis le premier épisode de dépression. A noter toutefois que les études de Steffens et al. (31), Hickie et al. (32) et Ballmaier et al. (19) ont avancé que le volume de l'hippocampe apparaissait réduit à l'IRM chez les patients de type LOD cette fois et non chez les EOD.

3 Dépression et cognition à l'âge avancé

Les détériorations des performances cognitives sont fréquentes chez le patient déprimé. En effet, selon les études, 17 à 36 % (3) des adultes âgés déprimés de plus de 65 ans présentent un déficit cognitif. Butters et al. (33), Alexopoulos et al. (34), Boone et al. (35), Lockwood et al. (36), Rapp

et al. (37) et Elderkin-Thompson et al. (38) s'accordent pour dire que les grandes catégories cognitives régulièrement atteintes par la dépression sont la mémoire, la fluence verbale, les fonctions exécutives et la vitesse du traitement de l'information, ainsi que l'attention et les capacités visuo-spatiales (39). Auparavant de tels déficits étaient considérés comme transitoires mais nous savons de plus en plus que la plupart de ces troubles persistent malgré un traitement bien conduit et la disparition des symptômes thymiques (40).

3.1 Différences entre EOD et LOD

Peu d'études ont examiné les déficits cognitifs en faisant attention à l'âge où la dépression a débuté et donc en distinguant les débuts précoces (EOD) des débuts tardifs (LOD) et il ne serait pas étonnant de constater deux patterns ou profils cognitifs également distincts et uniques pour chacun des deux sous-groupes. Dans l'étude de Lockwood (41) qui détaille le fonctionnement cognitif de personnes âgées atteintes de dépression majeure, trois sous-groupes de patients ont pu être identifiés : **(1)** le plus grand groupe, caractérisé par des atteintes de la mémoire épisodique, **(2)** un plus petit groupe par des atteintes de la mémoire et des fonctions exécutives, et un troisième groupe **(3)** présentant plutôt des atteintes de l'attention. En y regardant de plus près, les trois sous-groupes différaient dans l'âge auquel la dépression a débuté et dans l'étendue de l'atteinte fonctionnelle. Le plus grand groupe **(1)**, celui où seule la mémoire épisodique semblait atteinte, était composé des patients dont le début de dépression était le plus précoce (EOD). Salloway et al. (42), Rapp et al. (37) et Rainer et al. (43) confirment cette prédominance des troubles de la mémoire épisodique chez les patients EOD. Par contre, les personnes atteintes de troubles des fonctions exécutives **(2)** étaient plus âgées, récupérant plus difficilement et donc présentant plus de déficits cognitifs résiduels malgré l'amélioration des symptômes thymiques (39). Ce groupe comprenait les patients à début de dépression plus tardif (LOD). Les analyses ont aussi indiqué que les patients du sous-groupe avec troubles des fonctions exécutives et de la mémoire **(2)** étaient beaucoup plus atteints fonctionnellement que les personnes avec la mémoire épisodique comme seul domaine cognitif atteint **(1)**. Rapp et al. (37) rapporta également la présence plus marquée de troubles de l'attention et des fonctions exécutives chez les dépressifs tardifs que chez les précoces. Murphy et Alexopoulos (44) affirment également que les troubles des fonctions exécutives sont caractéristiques des patients dépressifs tardifs et insistent sur la persistance de ces troubles malgré le traitement des symptômes dépressifs. La méta-analyse d'Herrmann et al. (45) résume bien la situation et les différences entre les patients à début précoce et à début tardif au niveau cognitif ; dans cette méta-analyse (45), les déficits de la mémoire épisodique, bien que présents dans les deux types de dépression (LOD et EOD), n'ont pas pu être associés en particulier aux patients dépressifs précocement (EOD). Et l'étude de Köhler (40) avance qu'au fil d'un suivi (follow-up) de 6 puis 18 mois, les patients à début

précoce (EOD) ont été capables d'améliorer leur score dans tous les domaines cognitifs, en particulier la mémoire alors que le patient dépressif à début tardif (LOD) montre une détérioration de ses capacités, en particulier les fonctions exécutives.

3.2 Bases structurelles des troubles cognitifs

Murphy et Alexopoulos (44), et Sheline et al. (46) également, ont conclu que les atteintes cérébro-vasculaires pouvant affecter le système fronto-striatale sont à l'origine de ces troubles chez les sujets LOD. Elderkin-Thompson et al. (38) ont prouvé que des déficits de l'apprentissage et de la mémoire au test de *California Verbal Learning Test* étaient clairement le résultat de déficits des fonctions exécutives et donc probablement dus à des atteintes des circuits fronto-striés, ce qui va aussi dans ce sens. Ces lésions impliquent aussi une faible réponse aux traitements classiques, des symptômes persistants ainsi qu'un risque de rechute selon Alexopoulos et al. (34) et Potter et al. (47).

Pour les patients dépressifs à début précoce (EOD), le mécanisme le plus souvent proposé et qui peut expliquer les déficits cognitifs est la régression du volume hippocampique causée par une dépression précoce et des épisodes récurrents, et dont les hauts niveaux chroniques de cortisol qui en résultent seraient toxiques pour les neurones et leur survie. Des études menées sur des humains et des animaux qui s'étaient vus administrer des doses exogènes de stéroïdes et donc plongés dans un état d'hyper-stress et comparable à un syndrome de Cushing ont indiqué une relation positive entre un niveau anormalement élevé de cortisol et des dysfonctions neuropsychologiques majeures, en particulier des atteintes de la mémoire (48). En fait les récepteurs à glucocorticoïdes sont présents à de hautes concentrations dans l'hippocampe et le cortex frontal et l'on peut imaginer qu'à force d'être sur-stimuler par les hauts niveaux de cortisol, des dysfonctions neuronales telles une diminution de la recapture du glucose, une réduction de l'arborisation dendritique et finalement la mort du neurone, puissent se produire (48).

3.3 Troubles cognitifs et démence chez le patient dépressif

Même si les troubles cognitifs secondaires à une dépression ont longtemps été considérés comme réversibles, certaines études ont parfois trouvé des résultats étonnants, affirmant que l'épisode dépressif à répétition pouvait devenir un facteur de risque pour une future démence. Mais ce point de vue n'est pas généralement admis. En effet, alors que de nombreuses études rapportent les troubles dépressifs comme fortement prédictifs de MCI (Mild Cognitive Impairment) ou de la maladie d'Alzheimer (49)(50)(51)(52)(53)(54), d'autres ne vont pas dans ce sens (55)(56)(57)(58).

Selon Steffens et al. (53) les patients dépressifs qui présentent des atteintes des fonctions exécutives résultant de lésions cérébrales sont à risque de développer sur le long terme une démence vasculaire. Pour Hickie et al. (59) et Fuhrer et al. (60) la survenue de la démence corrèle avec le degré d'hyperintensité de la matière blanche (WMH), un âge supérieur ou égal à 65 ans, un état dépressif et des facteurs de risque cardio-vasculaire. Mais le chemin qui part des lésions vasculaires, qui passe par la dépression et qui finit par la démence n'est peut-être pas si simple et direct et il ne faut pas oublier que la dépression peut elle-même mener le patient à augmenter les risques cardio-vasculaires en changeant son mode de vie (61). La dépression semble également être un facteur de risque mineur pour la maladie d'Alzheimer selon Andersen et al. (62). Dans une autre étude d'Alexopoulos (63), c'est 43 % d'un groupe de 27 patients âgés, dépressifs et atteints de troubles cognitifs qui développèrent cette démence. L'étude de Gualtieri (64) a révélée que les performances cognitives des patients dépressifs sont déjà à la base plus faibles que celles des sujets sains mais évoluaient en fait de façon parallèle entre l'âge de 18 ans jusqu'à 45 ans. C'est seulement après l'âge de 65 ans que les patients dépressifs amorcent une chute plus sévère que les sujets sains.

4 Profils de personnalité et dépression

En 1983, Levy (65) a défini le « trait de personnalité » comme la disposition stable, durable, chronique d'une personne à se comporter d'une manière caractéristique, constante et régulière à travers le temps et les situations (12). Costa et McCrea (66) ont défini dans les années 90 la personnalité en 5 facteurs principaux, chacun décliné en 6 facettes. Ce système est appelé le Five Factor Model (*Tab-III*). L'objectif du Five Factor Model n'est à l'origine pas de déceler des éléments pathologiques de la personnalité mais ne fait que décrire les variabilités interindividuelles des profils de personnalité et peut aider le clinicien à mieux cerner les envies, besoins, difficultés de son patient et le patient lui-même à mieux se connaître.

4.1 Névrosisme et dépression

Le Névrosisme, un des facteurs décrits par Costa et McCrea, est souvent présenté comme un trait de la personnalité hérité et stable qui s'exprimera dans de nombreux aspects de l'humeur et de la personnalité (67). Ce trait représente une sensibilité particulière aux stimuli négatifs. Les personnes qui présentent une telle sensibilité auront tendance à facilement ressentir des émotions désagréables comme la peur, l'anxiété, la tristesse, mais aussi de la culpabilité, de l'hostilité et une insatisfaction perpétuelle de soi-même. Le Névrosisme s'exprimera également au travers de certains comportements comme des plaintes somatiques fréquentes, un jugement négatif de soi-même et des autres, une certaine dureté, un pessimisme, une faible estime de soi, et une insatisfaction au niveau de la vie affective, maritale, et professionnelle. Par conséquent, le Névrosisme est soupçonné d'être un trait de personnalité

« dépressiogène » (67). Certains assurent aussi que les patients à haut niveau de Névrosisme ont un grand risque de chroniciser leur dépression et de moins bien répondre aux traitements. Un patient qui présente un niveau élevé de Névrosisme présentera une certaine tension dans ses relations amicales et sentimentales, ce qui l'isolera et le mènera à un nouvel épisode de dépression majeur et finalement à cette récurrence et cette chronicisation des troubles. L'étude de Steunenbergh (68), dont les traits de personnalité investigués étaient le Névrosisme, le Mastery¹, la Self-efficacy² et la Self-esteem³, avance que le Névrosisme élevé (RR=2.6) et le Mastery diminué (RR=1.5) sont les caractéristiques les plus significativement associées à un risque accru de devenir dépressif. Dans cette étude, le Névrosisme était le plus important des facteurs prédictifs de la survenue de troubles dépressifs chez la personne âgée, plus important encore que des facteurs liés à la santé physique ou à la situation sociale.

4.2 Styles de personnalité

Historiquement, la littérature abordant la dépression et la personnalité s'est toujours focalisée sur l'influence individuelle de chaque trait de personnalité. D'autres comme Costa et al. (69) et Weiss et al. (70) préfèrent penser que la dépression peut être la résultante de combinaisons spécifiques de traits de personnalité, appelées « *styles de personnalité* ». Les premiers résultats amenés par Gershuny et al. (71) ont montré que l'association d'un haut niveau de Névrosisme et un bas niveau d'Extraversion pourrait, par un effet de synergie, conduire à la dépression. L'Extraversion caractérise les personnes positives émotionnellement et énergiques, qui se sentent joyeuses, enthousiastes, amicales, plutôt courageuses et audacieuses, assurées, fières, et confiantes. A contrario, une personne à bas niveau d'Extraversion tendra à être morne, émoussée émotionnellement ou « plate », peu enthousiaste et désintéressée (67) et se rapprocherait presque de quelqu'un à haut niveau de Névrosisme. Clark et al. (67) affirme d'ailleurs que les individus qui réussissent à se sortir de la dépression présentent un niveau d'Extraversion supérieur aux individus qui restent en dépression. En ce sens, l'Extraversion, contrairement au Névrosisme, semble être un trait qui protège de la dépression. Son bas niveau associé à un haut niveau de Névrosisme est donc un « style » à risque de dépression. L'étude de Chien et al. (72) confirme qu'un haut niveau de Névrosisme combiné à une Agréabilité, une Extraversion et une Conscience diminuée est un style de personnalité

¹ La Pearlman Mastery Scale (PMS) est une autre manière de caractériser les traits de personnalité que l'échelle NEO-PI. « Mastery » est la tendance de l'individu à se sentir en contrôle sur sa propre vie et qui ne laisse pas de place au destin/sort. Cette caractéristique aurait un excellent impact sur le stress quotidien et renforcerait le bien-être émotionnel.

² General self-efficacy : mesuré par la Perceived Self-Efficacy Scale (PSES), se réfère au comportement d'une personne face à une situation nouvelle et stressante.

³ Self-esteem est basée sur la réponse à la déclaration : « Dans l'ensemble je suis satisfait de moi-même », notée de 1 (pas du tout d'accord) à 5 (totalement d'accord).

prédictif de troubles dépressifs chez les jeunes adultes.

4.3 *Personnalité et troubles cognitifs*

Le Névrosisme est aussi reconnu comme un facteur de risque de déclin cognitif global chez la personne âgée (73). Dans un des modèles proposé par la littérature, le Névrosisme est associé à une activité chroniquement augmentée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (74) et donc des glucocorticoïdes, ce qui provoquerait des changements ou des altérations de l'hippocampe ainsi qu'à d'autres régions du cerveau s'occupant de la mémoire (73). Cela rejoint la théorie neurotoxique du cortisol expliquée précédemment. Il semblerait alors que les patients à haut niveau de Névrosisme et les patients à début précoce partagent en fait le même mécanisme physiopathologique. De plus, certaines publications (73) affirment également qu'un haut niveau de Névrosisme est souvent retrouvé chez de vieilles personnes dont le score au MMSE¹ est bas et dont la mémoire épisodique est la capacité la plus touchée, tout comme chez le patient EOD. A contrario, un Névrosisme bas est associé à une meilleure mémoire épisodique. Mais le Névrosisme étant associé à la dépression qui est elle-même un facteur de risque pour d'éventuels troubles cognitifs (73), il est difficile d'être sûr que le Névrosisme influence lui-même directement la cognition de la personne dépressive. Van den Heuvel et al. (75) affirment qu'un faible niveau de Névrosisme dans la personnalité affaiblit l'association entre atteintes cognitives et dépression.

4.4 *Personnalité et pronostic*

Nous savons que la récurrence est un problème majeur dans les troubles dépressifs. Il est déjà connu que chez le jeune adulte, un score élevé dans le Névrosisme est associé à un plus fort taux de rechute (8). Steunenbergh et al. (8) annoncent que 45 % des participants² considérés comme guéris de leur dépression initiale ont à nouveau présenté des symptômes de dépression après six ans de suivi. Cette récurrence était, comme chez les plus jeunes, associée de façon significative à un haut niveau de Névrosisme (OR 2.8) et un bas niveau de Mastery (OR 3.0).

4.5 *EOD, LOD et personnalité*

Brown et al. (76) et Conwell et al. (77) certifiaient déjà que les patients EOD ressentent un sentiment de « culpabilité » plus prononcé que les patients LOD, ce qui rappelle un Névrosisme plus prononcé. Et déjà dans les jeunes cohortes de Chien et al. (72), d'Anderson et McLean (78), de Bagby et al. (79) et de Barnett et Gotlib (80), les patients EOD en rémission présentent déjà des traits de personnalité particuliers comme des niveaux d'Extraversion, d'Agréabilité et de Conscience diminués mais de Névrosisme augmenté. Fava

¹ Mini Mental State Examination

² Echantillon de sujets de 55 ans jusqu'à 85 ans.

et al. (81), Sato et al. (82), Brodaty et al. (16) ainsi que Ramklint et al. (83) ont tous affirmé que certains troubles de la personnalité des clusters B et C (*évitante, borderline, histrionique, narcissique*) et traits déviants étaient significativement plus présents chez les patients de type EOD que LOD, confirmant l'importance de la personnalité dans la dépression de type EOD. Mais à l'inverse, une dépression à début précoce pourrait affecter le développement de la personnalité à l'adolescence et expliquer les profils de personnalité particuliers retrouvés chez ce type de patient, selon Lewinsohn et al. (84) et Kasen et al. (85).

5 *Partie expérimentale*

5.1 *Résumé/Survol*

L'étude s'est basée sur un partenariat Genève-Lausanne, réunissant leurs deux services de psychogériatrie respectifs ainsi que le Département de Réhabilitation et Gériatrie à Genève.

Ce travail avait pour but d'examiner:

- ✚ l'état des performances cognitives
 - ✚ les atteintes volumétriques et vasculaires par IRM
 - ✚ le profil de personnalité
- des patients dépressifs en période euthymique.

La partie expérimentale a été divisée en deux parties :

- ✚ la partie transversale (baseline) : une comparaison entre LOD, EOD et contrôles a été effectuée.
- ✚ La partie longitudinale (follow-up) : incluant une réévaluation cognitive, par IRM et de la personnalité des trois groupes.

Les évaluations ont comporté des tests neuropsychologiques ainsi que des analyses IRM (volumétrique, évaluation semi-quantitative des changements de la matière blanche, lacunes) et la passation du NEO-PI.

5.2 *Population*

5.2.1 *Recrutement des patients*

Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ont collaboré afin de recruter le collectif de patients dépressifs nécessaire:

- ✚ *Genève*
 - Unité de psychiatrie gériatrique (Prof. P. Giannakopoulos) incluant des patients hospitalisés (Dr U. Giardini) et ambulatoires (Dr A. Canuto, Dr

C. Liberek): 850 patients sont admis chaque année dans ce département de 150 lits alors que le service ambulatoire suit approximativement 360 patients. Parmi eux, 40 % ont la dépression unipolaire ou bipolaire comme diagnostic principale.

- Hôpital Trois-Chênes (Prof. G. Gold): 3300 patients sont admis chaque année. Le Département de Réhabilitation et Gériatrie comporte 398 lits. 18 % des patients ont comme diagnostic principal la dépression unipolaire ou bipolaire.

✚ *Lausanne*

- Division de Psychiatrie de l'âge avancé (Dr A. von Gunten, Dr I. Stancu): comporte 90 lits et 340 admissions par année, dont 150 cas de dépressions unipolaires ou bipolaires; le service ambulatoire s'occupe de 200 patients dont 150 cas de dépressions unipolaires ou bipolaires.

5.2.2 *Recrutement des sujets contrôles*

Le recrutement des participants du groupe contrôle a été effectué dans des clubs du troisième âge (clubs de gym, d'activités sociales et loisirs), à l'université du troisième âge et finalement par annonces publiées dans des magazines destinés à la personne âgée.

5.2.3 *Critères d'inclusion et d'exclusion*

✚ Critères d'inclusion

- Personne âgée de plus de 60 ans
- Parlant français
- Absence d'atteintes sensori-motrices
- Bonne collaboration tant au niveau des tests cliniques et des passages en neuroimagerie

✚ Critères d'exclusion

- Présence d'un diagnostic passé ou actuel d'une maladie psychiatrique au sens du DSM IV, autre que la dépression.
- Troubles neurologiques majeurs. Ces atteintes pouvant en effet influencer les évaluations neuropsychologiques et en neuroimagerie.
- Abus d'alcool ou autres drogues
- Présence de démence, au sens du DSM IV, associé au *Mattis Dementia Rating Scale*¹(*DRS*) en deuxième partie.

¹ Il s'agit d'une échelle globale dont l'objectif est la quantification de la dégradation des fonctions cognitives.

- Présence d'une sévère maladie physique, nécessitant une ou des hospitalisations, et qui pourrait entraver la participation du sujet dans l'une ou l'autre phase de l'étude. La santé physique est évaluée au moyen de la *Charlson Comorbidity Index (CCI)*¹
- Moins de 4 années d'éducation scolaire

5.2.4 *Screening et procédure diagnostique à l'inclusion*

Avant l'inclusion des sujets dans l'étude, une série de tests neuropsychologiques ont dû être effectués. Cela a permis à la fois de produire l'évaluation cognitive de la partie transversale (baseline) ainsi que d'exclure les sujets avec démence avérée. Les patients classés dans la catégorie des « Mild Cognitive Impairment » (MCI) n'ont quant à eux pas été exclus de l'étude. Finalement, chaque sujet a subi un entretien semi-structuré avec un psychiatre qui a utilisé, afin de classer les patients, le MINI, autrement dit le Mini International Neuropsychiatric Interview. Ce MINI permet de mener un entretien et de poser le diagnostic des troubles psychiatriques les plus communs de façon brève et valide et en accord avec les critères du DSM-IV. Dans cette étude, deux groupes étaient à distinguer :

- ✚ Les personnes âgées en bonne santé : groupe composé de personnes caractérisées par l'absence de diagnostics psychiatriques passés ou actuels. Il constituait le groupe « contrôle ».
- ✚ Les personnes âgées atteintes de dépression unipolaire : groupe composé de personnes ayant reçu un jour un diagnostic d'épisode dépressif majeur, en remplissant les critères du DSM IV, mais qui au moment de l'inclusion de cette présente recherche étaient euthymiques. L'euthymie est ici définie selon les critères DSM IV, c'est-à-dire l'absence de symptômes dépressifs depuis au moins 2 mois. De plus tous les participants ont dû obtenir un score à la *Geriatric Depression Scale (GDS)* inférieur à 5². Ce groupe a finalement été subdivisé en EOD et LOD.

Son score total est sur 144 points, en dessous de 135 points le patient est suspect de présenter un déclin cognitif. Cette échelle évalue l'attention, l'initiation, les capacités visuo-constructives, la conceptualisation, l'orientation temporo-spatiale, les capacités mnésiques de rappel libre et de reconnaissance.

¹ Le *Charlson Comorbidity Index (CCI)* est un score de comorbidité et prédictif de survie, qui évalue l'état physique, afin d'exclure la présence d'une maladie physique sévère, ce qui serait un critère d'exclusion. Cette échelle aborde 19 points médicaux, échelonné de 0-6.

² Le seuil de dépression commence à un score de 10 (0-9 = "normale", 10-19 = "dépression modérée" et 20-30 = "dépression sévère")

5.3 Méthodes

5.3.1 Evaluation cognitive

Les capacités cognitives ont été évaluées grâce à une batterie de tests psychométriques (*Tab-IV*) qui examinent 4 domaines cognitifs : mémoire de travail, mémoire épisodique, fonctions exécutives et vitesse de traitement de l'information. L'évaluation neuropsychologique a été réalisée par trois neuropsychologues. Si un profil de performance cognitive pouvait laisser suspecter un processus démentiel, alors ce profil était discuté au sein d'un groupe d'experts, composé de psychiatres et de neuropsychologues en lien avec les éléments recueillis au cours de l'évaluation psychiatrique. Si ce groupe concluait à la présence d'une démence, alors le sujet était exclu de la présente étude.

5.3.2 Tests cognitifs effectués

Mémoire épisodique

(I) *Rappel indicé 48 items (RI 48)* (Adam et al., 2004) (86): ce test est constitué de 48 mots appartenant à 12 catégories sémantiques différentes. Les 48 mots sont présentés au sujet sous forme écrite sur 12 cartes, chacune d'elle contenant 4 mots de 4 catégories différentes. Le sujet doit réussir à encoder chaque mot grâce à l'indice sémantique (p.ex pomme-fruit). En complément de chaque carte un rappel est à chaque fois effectué (p.ex fruit). Une fois que la dernière carte a été effectuée, il est demandé au sujet de compter à rebours en partant de 374. Puis seulement la tâche de rappel commence, en utilisant les catégories comme question (p.ex quels étaient les fruits ?). Pour chaque catégorie, le sujet dispose de 30 secondes au maximum. Le score retenu est le nombre de mots correctement rappelés sur indice sémantique.

(II) *Les 10 mots du CERAD* (Welsh et al., 1994)(87): une liste de 10 mots est présentée au sujet à trois reprises (présentation séquentielle des mots à un rythme d'un mot chaque 2 secondes). L'ordre des 10 mots diffère entre chaque essai. Le sujet doit lire à haute voix chaque mot et il doit tenter de mémoriser le plus possible de mots. Le score est le nombre de mots correctement rapportés au travers des trois essais.

Fonctions exécutives

(I) *Test du Stroop Couleur (version informatisée)* (Stroop, 1935) (88): le sujet doit

dénommer la couleur de l'encre d'un mot le plus rapidement possible. Le test se compose de trois conditions. Dans la condition congruente, la couleur de l'encre et le mot de couleur sont congruents (le mot VERT écrit en vert). Dans la condition incongruente, la couleur de l'encre diffère du mot de couleur (le mot VERT écrit en bleu). Enfin dans la condition neutre, le sujet doit dénommer la couleur de l'encre d'un mot neutre (le mot FORT écrit en bleu). Les trois mots de couleur utilisés sont *bleu*, *vert* et *rouge* et peuvent être écrits soit en bleu, vert ou rouge. Le mot reste à l'écran le temps que le sujet donne une réponse. Le temps que le sujet prend pour donner ses réponses ainsi que l'exactitude de celles-ci sont enregistrées. Le score d'interférence est calculé par un score de différence relative : $(\text{temps condition incongruente} - \text{temps condition neutre}) / (\text{temps condition neutre})$.

(II) *Color-Trail Making Test-Partie B* (Tombaugh et al., 1996, cité dans Spreen & Strauss, 1998)(89): des chiffres (1 à 25) de deux couleurs différentes (jaune et rose) sont présentés au sujet sur une feuille. Celui-ci doit les relier le plus rapidement possible dans un ordre croissant (du plus petit au plus grand) tout en alternant les couleurs (1 jaune – 1 rose – 2 jaune – 2 rose - ...). Le score de flexibilité mentale est calculé par un score de différence relative : $(\text{temps complétion partie B} - \text{temps complétion partie A}) / (\text{temps complétion partie A})$.

(III) *Mise à jour de consonnes* (De Ribaupierre et al., 1999)(88): on présente au sujet séquentiellement une série de 4, 6 ou 8 consonnes. Le sujet ne sait pas à l'avance le nombre de consonnes qu'il va voir mais il doit toujours rapporter les 4 dernières consonnes qu'il a vues dans leur ordre de présentation. Il doit donc effectuer 0, 2 ou 4 mises à jour. Les coûts de mise à jour sont calculés à partir de différence relative. Par exemple, le calcul suivant est réalisé par le coût de mise à jour 4: $(\text{score mise à jour 4} - \text{score mise à jour 0}) / (\text{score mise à jour 0})$.

(IV) *Flexibilité lettre-chiffre* (Roger and Monsell, 1995)(88): dans ce test une paire composée d'un chiffre et d'une lettre (p.ex 7G) est présentée au sujet dans un des quatre cadrans qui divisent l'écran de l'ordinateur. Le sujet doit déterminer si le chiffre est pair ou impair quand la paire chiffre-lettre apparaît dans les cadrans supérieurs et si la lettre est une voyelle ou une consonne quand la paire chiffre-lettre apparaît dans les cadrans inférieurs. A chaque essai, le temps de décision est enregistré à l'aide d'une clé vocale. Le test se divise en deux parties. Dans une première partie, le sujet ne doit appliquer une seule règle à la fois puisque les paires de chiffre-lettre apparaissent toujours dans les cadrans supérieurs (n = 32) ou inférieurs (n = 32). Dans une seconde partie, les paires

chiffre-lettre (n = 128) apparaissent de manière aléatoire dans les cadrans supérieurs et inférieurs. Le sujet doit alors alterner entre les deux règles. Le coût de flexibilité global est calculé à l'aide d'une différence relative : (temps moyen partie 2 – temps moyen partie 1)/(temps moyen partie 1).

(V) *Fluence verbale catégorielle et phonémique (Cardebat et al., 1990)*(88): l'épreuve de fluence verbale catégorielle consiste à générer le plus de mots possibles appartenant à une catégorie sémantique précise (p.ex animaux). Pour le test de fluence phonémique, le sujet doit en deux minutes produire le plus de mots possibles commençant par une certaine lettre (p.ex P).

Mémoire de travail

(I) *Test du Reading Span (De Ribaupierre and Ludwig, 2003)* (88): le Reading Span est une épreuve informatisée qui comporte deux phases distinctes qui sont toujours passées dans le même ordre. La première partie consiste en un test de jugement sémantique. La tâche du sujet est de juger le plus rapidement possible de la plausibilité d'une phrase. Les phrases (n = 16) restent affichées à l'écran jusqu'à la réponse du sujet, qui est réalisée manuellement grâce à deux touches du clavier. Le test de mémoire de travail forme la deuxième partie de l'épreuve. Le sujet doit réaliser une tâche duelle qui consiste à juger la véracité d'une phrase tout en mémorisant son dernier mot. Un item est constitué de plusieurs phrases dont le nombre détermine la classe de difficulté. Le nombre de mots à mémoriser varie de 2 à 5. A la fin de chaque item, un triangle blanc apparaît à l'écran et indique au sujet qu'il doit restituer oralement les derniers mots des phrases qui viennent de lui être présentées, et ceci en suivant leur ordre de présentation. Cette seconde partie est constituée de 16 items (4 items par classe de difficulté, soit 16 items pour un total de 56 phrases). Le score de mémoire de travail est le nombre moyen de mots correctement rapportés indépendamment de l'ordre.

(II) *Séquence lettre-chiffre (Wechsler, 2000)* (90): dans la séquence lettres-chiffres, une série (de 2 à 8) de lettres et chiffres sont lues au sujet dans un ordre aléatoire. Celui-ci doit ensuite rapporter les chiffres et les lettres dans un certain ordre, d'abord les chiffres dans un ordre croissant puis les lettres dans l'ordre alphabétique. Le test suit un ordre de difficulté croissant (trois essais à 2 lettres ou chiffres, puis trois essais à 3 lettres ou chiffres,...) pour un total de 21 items (3 items par niveau de difficulté). La passation s'arrête si le sujet échoue trois items consécutifs de même niveau de difficulté. Le score est le nombre d'items correctement complétés.

(III) *Empan visuo-spatial endroit – envers* (Wechsler, 1997, 2000)(90)(91): le test d'empan visuo-spatial est réalisé à partir d'une planche sur laquelle sont situés 10 cubes. L'expérimentateur touche une série de cubes (de 2 à 8). Le sujet doit toucher les mêmes cubes dans le même ordre (empan visuo-spatial à l'endroit) ou dans l'ordre inverse (empan visuo-spatial à l'envers). Le test suit un ordre de difficulté croissant (deux essais à 2 cubes, puis deux essais à 3 cubes,...) pour un total de 14 items (2 items par niveau de difficulté). La passation s'arrête si le sujet échoue deux items consécutifs de même niveau de difficulté. Le score est le nombre d'items correctement complétés.

Vitesse de traitement de l'information

(I) *Temps de réaction simple* (Hultsch et al., 2000)(88)(91) : les participants doivent presser le plus rapidement possible sur un bouton (index de la main dominante) au moment où un stimulus (une croix) apparaît sur l'écran de l'ordinateur (5 positions possibles réparties de manière semi-aléatoire). Le stimulus est précédé par une brève alerte sonore de 0.5 secondes. La croix reste sur l'écran tant que le sujet n'a pas pressé sur le bouton. Cinq intervalles de temps, répartis de manière semi-aléatoire, séparent l'alerte sonore de l'apparition du stimulus (500, 800, 1100, 1400 et 1700 ms). L'épreuve est constituée de 5 blocs de 24 essais. La variable dépendante est le temps moyen de réponse.

(II) *Color Trail Making- Partie A* (Tombaugh et al., 1996, cité dans Spreen & Strauss, 1998)(89): des chiffres (1 à 25) sont présentés au sujet sur une feuille. Celui-ci doit les relier le plus rapidement possible dans un ordre croissant. Le score correspond au temps de complétion de la tâche.

5.3.3 Procédure IRM

Une IRM cérébrale, une en contraste T1 et une en T2, a été effectuée sur chaque sujet, une fois au début de l'étude (baseline) et une fois 24 mois plus tard (follow-up). 3 variables nous ont intéressés à l'IRM ; le volume, les hyper intensités et les lacunes.

Généralité : l'IRM utilisée est d'une puissance de 3 Tesla. Des coupes coronales ont été obtenues par séquence MPRAGE 3D avec les paramètres suivant : TR 2500 ms, TE 2.94 ms, TI 1100 ms, angle 9°, résolution isotropique de 0.9 mm³, temps d'acquisition 520 s. De plus, des images en contraste T2 en 3 dimensions ont été obtenues avec les paramètres suivant : TE=383 ms, TR=3200 ms, FOV=230 mm, facteur d'accélération 2, taille matrice 256x256x240.

Evaluation des hyperintensités de la matière blanche : le but a été d'évaluer les lésions tant dans la matière blanche que dans la matière grise sous-corticale, en récoltant un maximum d'information sur la distribution anatomique, le nombre et la taille des lésions. L'évaluation des hyperintensités de la matière blanche a été effectuée par séquençage en contraste T2 et l'évaluation des lésions selon l'échelle semi-quantitative Scheltens, décrite ci-dessous. Ce score s'applique aux lésions de la matière blanche et grise sous-corticale, selon la distribution anatomique, le nombre et la taille des lésions :

- ✚ Hyperintensités périventriculaires : 0 = absence d'hyperintensités ; 1 = ≤ 5 mm ; 2 = > 5 mm et < 10 mm. Ceci dans trois régions possibles : les cornes frontales des ventricules cérébraux ; les cornes occipitales des ventricules cérébraux ; les parties latérales des ventricules cérébraux.

- ✚ Hyperintensités de la matière blanche profonde : 0 = aucune anomalie ; 1 = < 3 mm et $n \leq 5$; 2 = < 3 mm et $n > 6$; 3 = 4 - 10 mm et $n \leq 5$; 4 = 4 - 10 mm et $n > 6$; 5 = ≥ 11 mm et $n > 1$; 6 = confluence des lésions dans la matière blanche frontale, pariétale, occipitale et/ou temporale.

- ✚ L'échelle (1 à 6) utilisée pour classer les lésions de la matière grise sous-corticale (ganglions de la base, fosse infra-tentorielle) est la même que pour la matière blanche ci-dessus.

Analyse des régions d'intérêts (Region of Interests, ROI) : les contours des cortex cingulaire antérieur et entorhinal, de l'hippocampe et de l'amygdale ont été tracés manuellement sur chaque coupe coronale à l'aide de la procédure ROI (Region of Interest) du logiciel ANALYZE (Version 8, Mayo Foundation). Le volume total de chaque région a été ensuite calculé en additionnant les valeurs obtenues sur chaque coupe. Les limites neuroanatomiques de l'hippocampe et de l'amygdale sont basées sur celles de Watson et al. (92). Les guidelines anatomiques utilisées pour les délimitations des cortex entorhinal et cingulaire antérieur sont celles décrites par Bernasconi et al.(93) et Sassi et al. (94). Les volumes normalisés des régions d'intérêts sont déterminés par la formule : (volume absolu en mm³ / volume intracranial (ICV) en mm³) x 1.000. Les volumes intracrâniens (ICV) sont composés de l'ensemble de la matière blanche, grise, ainsi que du fluide cérébro-spinal.

Morphométrie basée sur le voxel (Voxel-Based Morphometry, VBM) : la procédure standard, qui utilise le software SPM5, a été appliquée pour cette procédure. Les images sont segmentées en utilisant le gabarit standard T1, les valeurs de la matière grise, blanche et le fluide cérébro-spinal a priori fournies par le software SPM. Les datas normalisées spatialement (1x1x1 mm³) ont été modulées pour rapporter les changements de volumes locaux grâce à des co-enregistrements non-linéaires. La matière grise a été lissée par noyau Gaussien avec sigma de 8 mm.

5.3.4 Evaluation de la personnalité

La personnalité des participants a été auto-évaluée à l'aide du French NEO-Personality Inventory Revised (NEO PI-R). Le NEO-PI-R est composé de 240 énoncés pour lesquels le sujet exprime son degré d'accord sur une échelle à cinq points. Ce questionnaire se base sur le model *Five-Factor Model* introduit plus haut et explore les 5 domaines (*factors*) de personnalité que sont le Névrosisme (*Neuroticism*), l'Extraversion (*Extraversion*), l'Ouverture à l'expérience (*Openness to experience*), l'Agréabilité (*Agreeableness*), et la Conscience (*Conscientiousness*). Chacun des domaines de personnalité est subdivisé en 6 facettes. Très utilisé dans la population générale, l'utilité et la fiabilité de ce questionnaire ont largement été démontrées dans d'autres études (95). Chaque sujet a reçu le questionnaire, l'a rempli seul puis l'a retourné.

5.3.5 Analyses statistiques

Partie transversale : la comparaison entre les groupes (patients et contrôles) au niveau des variables continues a été effectuée à l'aide d'une analyse indépendante de variance ou du *two-sample t-test*. Afin d'assurer la distribution normale et homogène des variables, une transformation logarithmique a été appliquée. En l'absence d'une distribution normale, c'est un test non-paramétrique, ici le *Wilcoxon rank-sum test*, qui a été utilisé. La comparaison des variables s'est faite à l'aide du *Paerson's Chi-Square* et/ou du *Fisher's exact test*. Les modèles de régression linéaire multiple pour l'analyse multivariée considèrent les paramètres cognitifs, les lésions vasculaires, les estimations volumétriques et les facteurs/facettes NEO-PI comme les variables dépendantes et les groupes diagnostiques, les données démographiques (âge, genre, éducation), l'histoire de la dépression (longueur, âge de début), ainsi que le nombre d'épisodes de dépression (simple/récurrent) comme variables indépendantes. Le *Coefficient rhô de Spearman* a été utilisé pour examiner la relation entre les données ROI (*Region of Interest*) et celles du NEO-PI. Finalement, afin de limiter les multiples biais de comparaison, seules les p-valeurs plus petites ou égales à 0.01 ont été considérées comme statistiquement significatives. Les données ont été analysées avec le software informatique *Stata*

Statistical Software : Release 10.1 (College Station, Texas, USA ; Stata Corporation ; 2007).

Partie longitudinale : la comparaison entre les groupes de sujets pour les variables continues a été effectuée à l'aide d'une analyse de variance qui amène les mêmes résultats qu'un t-test non-pairé. La normalité de la distribution des données a été vérifiée à l'aide du *Shapiro-Francia test*. En cas de distribution non normale, c'est le *Kruskal Wallis test* qui a été utilisé et qui donne des résultats équivalents au *Mann-Whitney test*, autre test non-paramétrique. Comme dans la partie transversale, le *Fisher's exact test* a permis la comparaison des variables catégorielles. Afin de déterminer s'il y a une différence de groupe dans l'évolution longitudinale (est-ce que patients et contrôles évoluent différemment), une première analyse de variance (ANOVA) a été réalisée avec comme variable dépendante la différence entre scores obtenus au début de l'étude avec ceux obtenus 2 ans plus tard. Une deuxième analyse de variance (ANCOVA) a inclus le score à l'entrée comme unique covariable, puis dans une troisième analyse les scores de base, l'âge du participant et son niveau d'éducation ont été utilisés comme 3 covariables. Afin d'éviter les biais liés à ces multiples comparaisons, seules des valeurs p inférieures ou égales à 0.01 ont été considérées comme significatives.

5.3.6 Programme des évaluations

La première entrevue entre le clinicien et le patient a eu pour but de déterminer si ce dernier remplit tous les critères d'inclusion et s'il ne présente pas de critères d'exclusion. A défaut de quoi il était exclu de l'étude. Il est important de rappeler que tous les tests neuropsychologiques ont été répétés de la même manière deux ans plus tard (follow-up). Le design expérimental de cette étude (**Tab-V**) a été soumis au comité local d'éthique et approuvé par ce dernier. Chaque participant a accepté d'être contacté pour la partie longitudinale de l'étude (follow-up) et le consentement de chacun a été obtenu par écrit. La participation à l'étude était volontaire et non-rémunérée. La durée totale prévue du projet était de 36 mois. Les étapes importantes sont résumées dans le tableau VI (**Tab-VI**).

5.4 Données transversales : première partie (96)

5.4.1 Méthode/Rappel

Ce sont 41 patients ambulatoires dans une phase euthymique qui ont été comparés à 30 sujets composant le groupe contrôle. Parmi les 41 patients « dépressifs », 30 sont des dépressifs à début précoce (EOD) et 11 sont des dépressifs à début tardif (LOD). Tous ont

obtenu un score inférieur à 5 sur 15 sur l'échelle GDS (Geriatric Depression Scale), ce qui a garanti leur état euthymique.

5.4.2 Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques : voici un tableau résumant les caractéristiques démographiques et cliniques des trois groupes à comparer (**Tab-VII**). Parmi les trois groupes, il n'y avait pas de différences significatives entre le sexe, l'éducation et l'état somatique évalué par la CCI. Les patients EOD étaient significativement plus jeunes que le groupe contrôle ($p < 0.001$) et le groupe LOD ($p < 0.001$). Tous les patients ont continué de prendre leur traitement habituel.

Données IRM : le tableau VIII (**Tab-VIII**) résume le score moyen d'hyperintensités de la matière blanche (WMH) selon l'échelle semi-quantitative de Scheltens. Au niveau des hyperintensités de la matière blanche, seule leur présence au niveau périventriculaire différait significativement ($p=0.002/<0.01$) parmi les trois groupes. Le groupe LOD présentait plus de lésions que le groupe contrôle ($U=58.50$, $p<0.001$, $r = 0.51$) et que le groupe EOD ($U=57.00$, $p<0.001$, $r = 0.52$).

Au niveau des volumes, aucune région ne différait significativement d'un groupe à l'autre. Seule une « tendance » à la diminution au niveau de l'hippocampe ($p = 0.06$) et du cortex cingulaire antérieur ($p = 0.06$) chez les EOD et LOD a semblé se dessiner. Mais cette tendance ne s'est pas confirmée après ajustement de l'âge (basée sur le modèle de régression linéaire ANCOVA, analyse multivariée). Aucune différence de volume n'a été constatée entre les groupes au niveau de la matière grise non plus.

Performance cognitive : les différents résultats des tests cognitifs sont résumés dans le tableau IX (**Tab-IX**). Seuls les résultats relatifs à la mémoire épisodique ont différencié les trois groupes. En effet, les LOD ($M= 17.73$, 95% CI (14.72-20.73)) ont obtenu un score significativement plus bas au test du Cerad 10 en comparaison d'abord avec le groupe contrôle ($M=22.17$, 95% CI (20.77-23.56), $p < 0.01$, $r=0.46$) et avec le groupe EOD ($M=22.70$, 95% CI (21.59-23.81), $p<0.01$, $r=0.55$). Et de la même manière, les LOD ($M=23.55$, 95% CI (18.44-28.65)) ont eu des scores plus bas au test RI 48 que le groupe contrôle ($M=29.07$, 95% CI (26.96-31.18), $p<0.05$, $r=0.37$) et le groupe EOD ($M=29.10$, 95% CI (26.78-29.67), $p<0.05$, $r=0.39$). De plus après l'analyse de régression linéaire (analyse multivariée), cette différence est restée de mise après ajustement pour l'âge. Aucun autre domaine cognitif n'a présenté de différences significatives et la durée de la maladie dans le groupe EOD n'a influencé, après ajustement pour l'âge, ni les

performances cognitives, ni les volumes cérébraux, ni le nombre d'hyperintensités dans la matière blanche.

5.4.3 Conclusion

Tant au niveau des performances cognitives qu'au niveau des mesures du volume des différentes aires cérébrales, les mesures des patients EOD ont semblé tout à fait comparables à celles des patients sains du groupe contrôle. Ces résultats vont à l'encontre de ce qui était attendu concernant le groupe EOD, qui ne semble en rien affecté par des épisodes récurrents de dépression. Aucune atteinte cognitive et encore moins de modifications cérébrales anatomiques n'ont été à déplorer chez ces patients. Ces résultats contredisent l'hypothèse : **stress** → **glucocorticoïdes** → **destruction neuronale (hippocampique)** proposée précédemment.

Alors que du côté du groupe LOD, ces patients ont montré :

- ✚ Une réduction significative des capacités cognitives qui se limitent au seul domaine de la mémoire épisodique. Ce déclin ne peut être attribué à la coexistence d'une démence puisque les éventuels cas de démences ont été exclus de l'étude lors des tests à l'inclusion. Si la démence est débutante et pas encore détectable, seule la partie longitudinale pourra révéler les démences qui se seront finalement développées. Une étude de 2009 (97) a toutefois observé qu'aucun patient LOD n'a développé de démence durant les 4 années qui ont suivi les tests cognitifs suggérant qu'une démence de type Alzheimer naissante n'expliquait pas les larges atteintes de la mémoire qu'ils avaient également relevé lors de l'inclusion des sujets avec LOD.
- ✚ Il est extrêmement tentant de mettre ces déficits cognitifs en relation avec l'augmentation significative d'hyperintensités périventriculaires justement constatée uniquement chez ce type de patient (LOD).
- ✚ L'étude de Kenny et al. (98) basée sur l'*IRM fonctionnelle* confirme que les patterns de connectivité des régions frontale, temporale, pariétale, et limbique de patients dépressifs de 65 ans et plus, sont anormalement diffus et moins bien délimités que chez les sujets contrôles, et traduisent selon les auteurs, des altérations fonctionnelles de ces régions. Les causes potentielles de ces altérations pourraient justement être les lésions vasculaires cérébrales et de la matière blanche si typiques des patients LOD.

Les forces de cette comparaison transversale résident dans le fait que rares sont les études qui ont examiné de façon concomitante les profils cognitifs et la structure

cérébrale chez les patients EOD et LOD en les comparant avec un groupe contrôle. De plus, il faut signaler que les critères d'exclusion sévères permettent de diminuer le risque de voir les résultats faussés par d'autres comorbidités physiques et psychiatriques. Par contre la petitesse des échantillonnages, en particulier du groupe LOD, a pu jouer un rôle dans le manque de signification statistique de certaines différences constatées entre les groupes.

Nos résultats soutiennent la distinction entre les mécanismes étiologiques dans la pathogenèse de l'EOD et LOD. En effet, les facteurs psychosociaux et personnels semblent jouer un rôle important chez les patients atteints de dépression de façon précoce (EOD), en vue de l'absence totale d'atteintes constatée au niveau cérébral à l'IRM. Quant au groupe LOD, l'étiologie semble être à chercher plutôt du côté des pathologies acquises comme des atteintes de la substance blanche périventriculaire visibles à l'IRM.

5.5 Données transversales : deuxième partie (88)

5.5.1 Méthode/Rappel

Afin d'examiner la contribution de la personnalité dans le développement de l'EOD, nous avons par la suite comparé les profils de NEO-PI d'un collectif de 38 EOD et de 62 contrôles.

5.5.2 Résultats

Profils de personnalités : les différents profils de personnalités sont résumés dans le tableau X (**Tab-X**). Les résultats dans ce domaine ont contrasté avec les résultats neurocognitifs et de neuroimagerie, car des différences significatives ont été soulignées. D'abord, les patients EOD ont atteint dans le domaine du Névrosisme un score moyen significativement plus élevé que les sujets contrôles ($t(69) = -2.62, p=0.010$) en particulier dans deux des facettes du Névrosisme, à savoir Anxiété (N1) ($t(68) = -2.61, p = 0.011$) et Dépression (N3) ($t(66) = -3.10, p = 0.002$). Dans le domaine de l'Extraversion, les EOD se sont distingués du groupe contrôle uniquement dans deux facettes, mais cette fois par un score abaissé dans Chaleur (E1) ($t(89) = 2.96, p = 0.003$) et Emotions positives (E6) ($t(64) = 2.93, p = 0.004$).

Pour l'ensemble des résultats, l'analyse par régression linéaire a montré que les différences jugées significatives gardaient leur valeur après ajustement de l'âge, du genre et du niveau d'éducation. De plus, l'âge de survenue de la dépression, la durée de la

maladie, la médication et le nombre d'épisodes de dépression se sont avérés également sans influence sur le score des domaines et facettes de personnalité NEO-PI-R.

5.5.3 Conclusion

Ces résultats ont apporté de nouvelles informations sur le lien personnalité-trouble de l'humeur. Nous pouvons confirmer que les patients EOD euthymiques :

- ✚ se montrent en général plus timides et embarrassés. Souvent habités par un sentiment de culpabilité, ils peuvent être craintifs et anxieux devenant extrêmement vulnérables au stress environnemental. Ils se démarquent du groupe contrôle par leur peu d'Extraversion, de Chaleur (E1) et d'Emotions Positives (E6). Il n'est donc pas difficile d'imaginer une personnalité introvertie, peu sociable et peu active, avec un manque de confiance et d'optimisme.
- ✚ Il est cependant impossible de savoir à quel point l'expérience de la dépression chez les sujets avec EOD a modifié/influencé leur personnalité. C'est donc l'ordre et la séquence des événements qui n'est pas encore claire. Il faudra donc de plus gros échantillonnages de population et un suivi longitudinal afin de clarifier ce point.

5.6 Données longitudinales (91)

5.6.1 Méthode/Rappel

La partie longitudinale et le suivi à deux ans (follow-up) a eu lieu 23.7 mois après la partie transversale de l'étude. Elle a inclus 76 % des participants initiaux. Cette partie reprend un collectif de 28 patients EOD qui sont comparés à 48 personnes d'un groupe contrôle, dans le domaine des compétences neurocognitives (vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail, mémoire épisodique, fonctions exécutives, capacité d'inhibition, flexibilité mentale, fluence verbale,...) des volumes cérébraux (IRM volumétrique, morphométrique) et des traits de personnalité (French NEO-Personality Inventory-Revised).

5.6.2 Résultats

Durant la période de suivi (follow-up) (23.7 mois), 7 patients EOD sur les 28 (25 %) ont fait une rechute de leur dépression. 52 % (N=14) des patients ont poursuivi la même médication (72 % (N=10) SSRI, 14 % (N=2) des hypnotiques, 7% (N=1) des neuroleptiques et 7% (N=1) des benzodiazépines) pendant que deux patients ont reçu un nouveau traitement de SSRI.

Caractéristiques démographiques et cliniques : elles sont résumées dans le tableau XI (**Tab-XI**). Les participants du groupe contrôle étaient significativement plus vieux que les patients EOD ($p < 0.001$). Comme indiqué par le *Charlson Comorbidity Index*, les deux groupes ne différaient pas non plus sur leur forme physique ($p = 0.172$). Parmi les patients EOD, 21 (75%) ont eu ≥ 2 épisodes dépressifs, alors que les 7 autres (25%) seulement un dans leur vie.

Performances neurocognitives : elles sont résumées dans le tableau XII (**Tab-XII**). Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes, que ce soit au niveau de la performance générale, évaluée par la *Mattis Dementia Rating Scale* (DRS) ou au niveau des domaines cognitifs spécifiques.

Caractéristiques cérébrales / IRM : elles sont résumées dans le tableau XIII (**Tab-XIII**). De la même manière que pour les performances cognitives, aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes tant au niveau du volume cérébral total qu'au niveau de certaines structures cérébrales particulières.

Traits de personnalité : les résultats sont résumés dans le tableau XIV (**Tab-XIV**). C'est ici que des différences ont été notées. En effet les patients EOD ont montré au suivi, tout comme lors des observations transversales, un score qui est resté significativement plus élevé que celui du groupe contrôle dans la facette Dépression (N3) ($p = 0.006$). Ce qui est intéressant c'est l'évolution sur ces deux ans au sein des groupes eux-mêmes. Le niveau général de Névrosisme ($F(1.74) = 11.72$, $p = 0.001$) et sa facette Anxiété (N1) ($F(1.74) = 13.57$, $p = 0.0004$) ont diminué chez les patients EOD pour revenir à un niveau comparable à celui du groupe contrôle. Quant à l'Extraversion, la facette Chaleur (E1) était significativement plus basse chez les EOD au départ (baseline) mais a atteint en 2 ans de suivi (follow-up) le même niveau que le groupe contrôle ($F(1.74) = 8.57$, $p = 0.004$). Le même phénomène a été observé pour la facette Emotions Positives E6 qui différait au départ et qui a finalement rejoint le niveau du groupe contrôle ($F(1.74) = 9.66$, $p = 0.002$).

5.6.3 Conclusion

Nos résultats démontrent que la dépression chez la personne âgée est une maladie multifacettes qui peut induire des altérations dans ces trois domaines : cognition, structure cérébrale et personnalité. Tant au niveau des comparaisons transversales que du suivi longitudinal, les patients EOD euthymiques ont finalement montré une parfaite préservation de leurs capacités cognitives. Ils ne semblent pas avoir « régressé » dans

quelque domaine spécifique que ce soit en deux ans par rapport aux personnes du groupe contrôle. Cela est valable pour tous les patients EOD, y compris ceux qui ont fait une rechute entre les deux évaluations. Cette première constatation va dans le sens d'autres études publiées récemment et semble confirmer que la dépression à début précoce n'est pas un facteur de risque de déclin neuropsychologique irréversible et conforte l'idée que des atteintes neuropsychologiques et cognitives peuvent effectivement se produire pendant les phases aiguës seulement mais sont tout à fait réversibles. Les résultats d'IRM vont dans le même sens de préservation des capacités et des structures en deux ans, les sujets EOD et contrôles ne différant en rien. Ces résultats vont à l'opposé des études de Campbell et al. (99), McKinnon et al. (100), Neumeister et al. (101) ou encore Videbech et Ravnkilde (102), qui ont été effectuées chez des sujets plus jeunes, et contredisent clairement la théorie de la neurotoxicité de la dépression chronique responsable selon certains de pertes neuronales proportionnelles à la durée de la maladie (91). Selon McKinnon et al. (100), l'évolution de la dépression majeure à travers le temps peut représenter un processus équivalent à un vieillissement accéléré, où les différences de volume constatées à l'IRM sont plus évidentes au milieu de l'âge adulte mais diminuent jusqu'à un plateau que la personne âgée peut atteindre indépendamment de la présence d'une histoire de dépression. Au niveau fonctionnel, l'étude de Werner et al. (103) basée sur l'*IRM fonctionnel* n'a pas révélé chez de jeunes sujets dépressifs une activité de l'hippocampe supérieure aux sujets contrôles lors d'exercices d'encodage ou de récupération, sachant qu'une activité supérieure de cette structure signifiait une compensation d'éventuelles lésions de l'hippocampe dues aux glucocorticoïdes chez les dépressifs. Toutefois un fonctionnement différent a été relevé au niveau du gyrus parahippocampique gauche qui est suractivé et des cortex frontal et pariétal qui présentent une activité diminuée chez ces dépressifs. Cette étude montre que d'autres structures que l'hippocampe, aussi relatives à la mémoire, peuvent peut-être se réorganiser fonctionnellement afin de compenser certaines lésions et finalement maintenir un niveau de performances cognitives dans la norme. Cela pourrait expliquer l'absence de différence à ce niveau entre EOD et sujets contrôles également constatée dans l'étude de Werner.

Il en va autrement pour le domaine de la personnalité. Le Névrosisme et une des ses facettes, l'Anxiété (N1), diffèrent significativement entre patients EOD et sujets contrôles à la base (baseline). Le patient dépressif, comme attendu et constaté à plusieurs reprises, présente en effet des scores bien plus élevés que le participant sain. Mais ce qui est surprenant c'est qu'en deux ans, les scores du groupe EOD chutent et atteignent rapidement des scores équivalents à ceux des personnes saines. D'autres études ont démontré chez des sujets plus jeunes que les scores de Névrosisme de patients EOD après

rémission se situent effectivement au même niveau que ceux des sujets sains. Nos résultats vont globalement dans le même sens. La facette qui différencie cependant le groupe EOD des sujets sains, même après deux ans de rémission complète de la dépression, est la facette Dépression (N3). En effet, celle-ci ne bouge pratiquement pas et reste, après les 2 années de suivi (follow-up), toujours plus élevée chez le patient EOD. C'est sans doute cette facette N3 qui fait dire certaines études que le Névrosisme est plus élevé et le reste même après rémission dans leurs différentes cohortes de patients EOD. Quant à l'Extraversion, ce trait est réputé dans la littérature pour être significativement plus bas chez le dépressif en phase aiguë que chez le sujet sain. Mais plusieurs études ont montré que les patients dépressifs pouvaient remonter ce score d'Extraversion en 3 à 18 mois (91). Dans notre étude et avec des sujets plus âgés, deux facettes de l'Extraversion, Chaleur (E1) et Emotions Positives (E6) démarrent significativement plus bas chez les patients EOD en rémission (baseline), pour effectivement rejoindre en deux ans (follow-up) le niveau des sujets sains.

Cette étude est certainement une des seules à avoir suivi sur deux ans des personnes âgées et remises de leur dépression et évaluées sur les trois plans, à savoir neuropsychologique (cognitif), neuroanatomique et structurelle (analyse IRM des changements volumétriques de régions cérébrales clés) et sur le plan des traits de personnalité. Les forces de cette étude sont la stricte définition de l'état euthymique, le contrôle des comorbidités tant physiques que psychiatriques, l'utilisation d'un très large panel de tests neuropsychologiques afin d'évaluer au mieux les compétences et fonctions cognitives des participants ainsi que des techniques d'IRM de pointe (ROI et VBM). Toutefois quelques limitations sont à noter. Certaines différences entre les groupes au niveau cognitif ou à l'IRM sont peut-être apparues comme non significatives à cause de la petite taille des échantillons. En effet c'est près de 24 % de l'échantillon qui a été perdu pendant le suivi de 2 ans.

Finalement le lien entre la maladie dépressive et la personnalité a souvent été pensé comme unidirectionnelle. Certains sont persuadés que c'est « l'histoire naturelle de la maladie et les traitements » qui provoquent ces changements dans certains domaines ou facettes de la personnalité alors que d'autres ont démontré que les traits de personnalités sont des éléments relativement stables et ce malgré l'état dépressif et les interventions psychopharmacologiques. Mulder (104) assure « qu'il est nécessaire de séparer la variabilité de l'état de la variabilité des traits lors de l'évaluation de la personnalité, la variance du premier (l'état) pouvant masquer la variance du second (les traits) lors d'un épisode aigu de dépression ».

6 Références

1. David C. Steffens, MD; Ingmar Skoog, MD, PhD; Maria C. Norton, MS; Andrea D. Hart, MS; Joann T. Tschanz, PhD; Brenda L. Plassman, PhD; Bonitza W. Wyse, PhD; Kathleen A. Welsh-Bohmer, PhD; John C.S Breitner, MD, MPH. Prevalence of Depression and Its Treatment in an Elderly Population. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 juin;57:601–7.
2. Meryl A. Butters, PhD; Ellen M. Whyte, MD; Robert D. Nebes et al. The Nature and Determinants of Neuropsychological Functioning in Late-Life Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 juin;61.
3. Panteleimon Giannakopoulos, Michel Gaillard. *Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé. Médecine & Hygiène*. 2010. 339 p.
4. S. Kammoun; Z. Ketata. Les particularités de la dépression de la personne âgée. *Revue Médicale Suisse*. 1999;(723).
5. C. M. Santos Brosch. Lésions vasculaires et dépression à début tardif: mythe ou réalité ? 2010 avr 14;(244).
6. Valter Lleshi, Tosca Bizzozzero. La dépression du sujet âgé. *Revue Médicale Suisse*. 2009 sept;(216).
7. Michael A. Rapp, M.D, Ph.D.; Karen Dahlman, Ph. D.; Mary Sano, Ph.D.; Hillel T. Grossman, M.D.; Vahram Haroutunian, PH.D.; Jack M. Gorman, M.D. Neuropsychological Differences Between Late-Onset and Recurrent Geriatric Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2005 avr;(162:4):691–8.
8. Steunenberg B, Beekman ATF, Deeg DJH, Kerkhof AJFM. Personality predicts recurrence of late-life depression. *Journal of Affective Disorders*. 2010 juin;123(1-3):164–72.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4^e éd. Washington, DC: 1994.
10. Spitzer, R., Endicott, J., & Robins, E.. Research diagnostic criteria: Rationale and reliability. *Archives of General Psychiatry*. 1978;35:773–82.
11. Chodoff, P. The depressive personality. A critical review. *Archives of General Psychiatry*. 1972;27:666–73.
12. Kate L. Harkness, R. Michael Bagby, Russel T. Joffe, Anthony Levitt. Major Depression, Chronic Minor Dpression, and the Five-Factor Model of Personality. *Eur. J. Pers*. 2002;(16):271–81.
13. Lisa K. Sharp, Ph.D., and Martin S. Lipsky, M.D. Screening for Depression Across the Lifespan: A review of Measures for Use in Primary Care Settings. *Am Fam Physician*. 2002 sept;(66):1001–9.
14. David C. Steffens. A multiplicity of approaches to chacterize geriatric depression and its

- outcomes. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 nov;(22):522–6.
15. Takahashi K, Oshima A, Ida I, Kumano H, Yuuki N, Fukuda M, et al. Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2008 mai;42(6):443–50.
 16. Henry Brodaty, Georgina Luscombe, Gordon Parker, Kay Wilhelm, Ian Hickie, Marie-Paule Austin, Philip Mitchell. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *Journal of Affective Disorders*. 2001;(66):225–36.
 17. Alexopoulos GS, Meyer BS, Young RC, et al. Vascular depression hypothesis. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54:915–22.
 18. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154:497–501.
 19. Martina Ballmaier, M.D, Ph.D.; Katherine L. Narr, Ph. D.; Arthur W. Toga, Ph.D.; Virginia Elderkin-Thompson, Ph.D.; Liberty Hamilton, B.S.; Ebrahim Haroon, M.D.; Daniel Pham, B.S.; Andreas Heinz, M.D.; Anand Kumar, M.D. Hippocampal Morphology and Distinguishing Late-Onset From Early-Onset Elderly Depression. *Am J Psychiatry*. 2008;(165):229–37.
 20. Tiemeier et al. Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *Journal of American Geriatrics Society*. 2003;51:1105–10.
 21. Thomas et al. A neuropathological study of vascular factors in late-life depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;70:83–7.
 22. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*. 24:1631–4.
 23. Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Welsh-Bohmer KA, Krishnan KRR. Neuropsychological correlates of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009 mars;24(3):219–25.
 24. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007 oct;79(6):619–24.
 25. Thomas AJ, Perry R, Kalaria RN, et al. Neuropathological evidence for ischemia in the white matter of the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 18:7–13.
 26. Krishnan et al. Hippocampal abnormalities in depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1991;3:387–91.
 27. Shah, P. J., Glabus, M. F., Goodwin, G. M. and Ebmeier, K. P. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *British Journal of Psychiatry*. 2002;180:434–40.
 28. Lampe, I.K., Hulshoff Pol, H.E., Janssen, J., Schnack, H. G., Kahn, R. S. and Heeren, T. J.. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter

- volume in female patients with recurrent major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160:2052–4.
29. Sheline et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neuro Sci*. 1999;(19):115–7.
 30. Bell-McGinty et al. Brain Morphometric Abnormalities in Geriatric Depression: Long-Term Neurobiological Effects of Illness Duration. *Am J Psychiatry*. 2002 Janv 8;(159):1424–7.
 31. Steffens et al. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry*. 2000;48:301–9.
 32. Hickie, I., Naismith, S., Ward, P. B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K. and Parker, G. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *British Journal of Psychiatry*. 2005;186:197–202.
 33. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*. 61:587–95.
 34. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57:285–90.
 35. Boone et KB, Lesser I, Miller B, et al. Cognitive function in a mildly to moderately depressed geriatric sample: relationship to chronological age. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1994;6:267–72.
 36. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Kakuma T, et al. Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *J Geriatr Psychiatry*. 2000;8:201–8.
 37. Rapp MA, Dahlman K, Sano M, et al. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162:691–8.
 38. Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, et al. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22:261–70.
 39. Crocco et al. How late-life depression affects cognition: neural mechanisms. *Cur Psychiatry Rep*. 2010;(12):34–8.
 40. S. Köhler, A. J. Thomas, N. A. Barnett, J. T. O'Brien. The Pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*. 2010;(40):591–602.
 41. Lockwood et al. Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;(8):201–8.
 42. Salloway et al. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology*. 1995;46:1567–74.

43. Rainer et al. Data from the VITA Study do not support the concept of vascular depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14:531–7.
44. Murphy, C. F. and Alexopoulos, G. S. Attention network dysfunction and treatment response of geriatric depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2006;28:96–100.
45. Herrmann et al. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*. 2007;(37):1693–702.
46. Sheline et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*. 2006;60:58–65.
47. Potter et al. Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2006;29:2266–71.
48. John T. O'Brien, D.M., Adrian Lloyd, M.D., Ian McKeith, M.D., Anil Gholkar, M.D., and Nicol Ferrier, Ph.D. A Longitudinal Study of Hippocampal Volume, Cortisol Levels, and Cognition in Older Depressed Subjects. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:2081–90.
49. Devenand et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53:175–82.
50. Meryl A. Butters, PhD; Jeffrey B. Young, BA; Oscar Lopez, MD; Howard J. Aizenstein, MD, PhD; Benoit H. Mulsant, MD; Charles F. Reynolds III, MD; Steven T. DeKosky, MD; James T. Becker, PhD. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;(10):345–57.
51. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2001;35:776–81.
52. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systemic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63:530–8.
53. Steffens et al. DC. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2003;(160):1751–6.
54. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of the Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*. 2004;61:1290–3.
55. Dufouil et al. Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *American Journal of Epidemiology*. 1996;144:634–41.
56. Mary Ganguli, MD, MPH; Yangchun Du, MS; Hiroko H. Dodge, PhD; Graham G. Ratcliff, DPhil; Chung-Chou H. Chang, PhD. Depressive Symptoms and Cognitive Decline in Late Life. A Prospective Epidemiological Study. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63:153–60.

57. Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. The temporal relationship between depressive symptoms and Alzheimer's disease: a community-based prospective study. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56:261–6.
58. Shari S. Bassuk, ScD; Lisa F. Berkman, PhD; David Wypij, PhD. Depressive Symptomatology and Incident Cognitive Decline in an Elderly Community Sample. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 déc;55:1073–81.
59. Hickie I, Scott E, Wilhelm K, Brodaty H. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression: a longitudinal evaluation. *Biological Psychiatry*. 1997;42:367–74.
60. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51:1055–63.
61. Philip D. Harvey, Abraham Reichenberg, and Christopher R. Bowie. Cognition and aging in psychopathology: Focus on Schizophrenia and Depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2006;:389–409.
62. Andersen K, Lolk A, Kragh-Sorensen P, Petersen NE, Green A. Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiology*. 2005;16:233–8.
63. Alexopoulos et al. Geriatric Depression: age of onset and dementia. *Biol Psychiatry*. 1993;(34):141–5.
64. C. Thomas Gualtieri, Lynda G. Johnson. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008;(32):962–7.
65. Levy, L. Trait approaches. Dans: *The Clinical Psychology Handbook*. New York: Plenum: M. Hersen, A. Kazdin, & A. Bellack (Eds.); 1983. p. 123–42.
66. Costa, P.T., & McCrae, R. R. Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1992;4:5–13.
67. Lee Anna Clark, David Watson, Susan Mineka. Temperament, Personality, and the Mood and Anxiety Disorders. *Journal of Abnormal Psychology*. 1994;103(1):103–16.
68. Steunenbergh B, Beekman A, Deeg D, Kerkhof A. Personality and the onset of depression in late life. *Journal of Affective Disorders*. 2006 juin;92(2-3):243–51.
69. Costa PT Jr, Piedmont RL. Interpretation of the NEO personality inventory profiles of Madeline G. Self, partner and an integrated perspective. Dans: *Paradigms of Personality Assessment*. New York: Winggins JS; 2003.
70. Weiss et al. The Personality Domains and Styles of the Five-Factor Model are Related to Incident Depression in Medicare Recipients Aged 65 to 100. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009 juill;17(7):591–601.
71. Gershuny BS, Sher KJ. The relation between personality and anxiety: findings from a 3-

- years prospective study. *Journal of Abnormal Psychology*. 1998;107:252–62.
72. Chien L, Ko H, Wu J. The five-factor model of personality and depressive symptoms: One-year follow-up. *Personality and Individual Differences*. 2007 oct;43(5):1013–23.
 73. Lisa I.Boyle, M.D., Jeffrey M. Lyness, M.D., Paul R. Duberstein, Ph.D, Jurgis Karuza, Ph.D., Deborah A. King, Ph.D., Susan Messing, M.S., Xin Tu, Ph.D. Trait Neuroticism, Depression, and Cognitive Function in Older Primary Care Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 avr;(18:4):305–12.
 74. Zobel et al. High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;(109):392–9.
 75. Van den Heuvel N, Smith CH, Deeg DJ, et al. Personality: a moderator of the relation between cognitive functioning and depression in adults aged 55-85 ? *Journal of Affective Disorders*. 1996;41:229–40.
 76. Brown et al. Involutional melancholia revisited. *American Journal of Psychiatry*. 1984;141:24–8.
 77. Conwell et al. Depression in late life: age of onset as a marker of a subtypes. *Journal of Affective Disorders*. 1989;17:189–95.
 78. Anderson, K.W., McLean, P.D. Conscientiousness in depression: tendencies, predictive utility, and longitudinal stability. *Cognit. Ther. Res*. 1997;21:223–38.
 79. Bagby et al. Relationship between the five-factor model of personality and unipolar, bipolar and schizophrenic patients. *Psychiatry Research*. 1997;70:83–94.
 80. Barnett, P.A., Gotlib, I.H. Psychosocial functioning and depression: distinguishing among antecedents, concomitants, and consequences. *Psychological Bulletin*. 1988;104:97–126.
 81. Fava et al. Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression. *The American Journal of Psychiatry*. 1996 janv 10;153:1308–12.
 82. Sato et al. Personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression in Japan. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1999;187:237–42.
 83. Ramklint M, Ekselius L. Personality traits and personality disorders in early onset versus late onset major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2003 juin;75(1):35–42.
 84. Lewinsohn et al. Axis II psychopathology as a function of Axis I disorders in childhood and adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997;36:1752–9.
 85. Kasen et al. Childhood depression and adult personality disorder: alternative pathways of continuity. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58:231–6.
 86. Adam et al. L'épreuve de rappel indicé à 48 items. Solal. Marseille: 2004. 49-67 p.

87. Welsh et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*. 1994;44(4):609–14.
88. Kerstin Weber, Panteleimon Giannakopoulos, Christophe Delaloye, Fabienne de Bilbao, Guenaël Moy, Abba Moussa, Montserrat Mendez Rubio, Karsten Ebbing, Reto Meuli, François Lazeyra, Corina Meili-Mititelu, François R. Hermann, Gabriel Gold, Alessandra Canuto. Volumetric MRI changes, cognition and personality traits in old age depression. 2010;(124):275–82.
89. Spreen & Strauss. A compendium of neuropsychological tests (2nd edition). Oxford: Oxford University Press. 1998.
90. Wechsler. WAIS-III Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd Edition). Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée. Paris: 2000.
91. Mrs Kerstin Weber, Panteleimon Giannakopoulos, Christophe Delaloye, Fabienne de Bilbao, Guenaël Moy, Karsten Ebbing, Abba Moussa, François R Hermann, Gabriel Gold, Alessandra Canuto. Personality traits, cognition and volumetric MRI changes in old age depression: two-year follow-up. submitted;
92. Watson et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1992;49(9):1743–50.
93. Bernasconi et al. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Neurology*. 1999;52(9):1870–6.
94. Sassi et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry*. 2004;56(7):467–75.
95. Bagby et al. Replicating the five factor model of personality in psychiatric sample. *Personality and Individual Differences*. 1999;27:1135–9.
96. Christophe Delaloye, Guenaël Moy, Fabienne de Bilbao, Sandra Baudois, Kerstin Weber, Hofer F., Ragno Paquier C., Donati A., Alessandra Canuto, Umberto Giardini, Armin von Gunten, Raluca Ioana Stancu, François Lazeyras, Philippe Millet, Panteleimon Giannakopoulos, Gabriel Gold. Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early- and late-onset. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;(299):19–23.
97. A.J.Thomas, P. Gallagher, L. J. Robinson, R.J. Porter, A. H. Young, I. N. Ferrier and J. T. O'Brien. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological Medicine*. 2009;:725–33.
98. Kenny et al. Functional Connectivity in Late-Life Depression Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010;18(7):643–51.
99. Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*. 2004;90:207–17.

100. McKinnon, M.C., Yucel, K., Nazarov, A., MacQueen, G.M. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2009;34:41–54.
101. Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A, Young, T., Bain, E.E., Charney, D.S, Drevets, W.C. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry*. 2005;57:935–7.
102. Videbech, P., Ravnkilde, B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:1957–66.
103. Werner et al. Functional MRI study of memory-related brain regions in patients with depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2009;119:124–31.
104. Mulder, R.T. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159:359–71.
105. Allen Frances, Ruth Ross. *DSM-IV: Cas Cliniques*. Masson. Paris: 2000.

7 Annexes

Tab-I Critères diagnostiques de l'état dépressif majeur selon DSM-IV TR (3) (105) :

<p>Symptômes de Premier Rang:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humeur dépressive • Perte d'intérêt ou de plaisir <p>Symptômes de Deuxième Rang:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids significative en l'absence de régime • Insomnie ou hypersomnie • Agitation ou ralentissement psychomoteur • Fatigue ou perte d'énergie • Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive • Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision • Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes <p><i>Etat dépressif majeur: au moins 5 symptômes, présents pendant une même période de deux semaines et représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes de premier rang</i></p>

Tab-II Spécificités de la dépression chez le sujet âgé (6) :

Symptômes	Sujet âgé	Adulte
Humeur dépressive	+/- ¹	+++
Troubles cognitifs	+++	+
Plaintes somatiques	+++	+ / +++
Pensées dépressives	+++	+++
Insomnies	+++	++
Agitation, anxiété	+++	+ / +++
Idées suicidaires	+/-	+++
Suicide réussi	+++	+/-

¹ Cela a été mis en relation avec une plus grande alexithymie, un concept psychologique qui décrit la difficulté à exprimer ses émotions. De plus, l'humeur dépressive est parfois inapparente du fait de l'émoussement affectif apparaissant chez certains sujets vieillissants.

Tab-III The Five Factor Model selon Costa et McCrea (66):

Domaines	Description	Facettes
Le Névrosisme (N)	Tendance générale à éprouver des affects négatifs tels que la peur, la tristesse, la colère, la gêne, la culpabilité, le dégoût	Anxiété (N1) Colère-hostilité (N2) Dépression (N3) Timidité sociale (N4) Impulsivité (N5) Vulnérabilité (N6)
L'Extraversion (E)	Fait référence à la sociabilité, l'activité, la loquacité et l'assurance de la personne	Chaleur (E1) Grégarité (E2) Assertivité (E3) Activité (E4) Recherche de sensations (E5) Emotions positives (E6)
L'Ouverture (O)	Donne des informations sur l'imagination active, la sensibilité esthétique, l'attention à ses propres sentiments, la curiosité intellectuelle et l'indépendance de jugement	Rêveries (O1) Esthétique (O2) Sentiments (O3) Actions (O4) Idées (O5) Valeurs (O6)
L'Agréabilité (A)	Est la tendance à l'altruisme et à la sympathie	Confiance (A1) Droiture (A2) Altruisme (A3) Compliance (A4) Modestie (A5) Sensibilité (A6)
La Conscience (C)	Facteur qui décrit la maîtrise de pulsions, la ponctualité, la fiabilité et la détermination	Compétence (C1) Ordre (C2) Sens du devoir (C3) Recherche de réussite (C4) Autodiscipline (C5) Délibération (C6)

Tab-IV Batterie de tests neuropsychologiques :

Domaines cognitifs	Sous domaines	Tests utilisés
Evaluation cognitive globale		Mattis Dementia Rating Scale
Mémoire	Mémoire épisodique	(I) Rappel indicé 48 items (RI48) (II) Les 10 mots du Cerad
	Mémoire de travail	(I) Test du Reading Span (II) Séquence lettre-chiffre (III) Empan visuo-spatial
Fonctions exécutives	Inhibition Flexibilité mentale	(I) Test du Stroop Couleur (II) Color-Trail Making Test – partie B (IV) Flexibilité lettre-chiffre
	Mise à jour Initiation	(III) Mise à jour de consonnes (V)Fluence verbale catégorielle et phonémique
Vitesse de traitement de l'information		(I) Temps de réaction simple (II) Color-Trail Making Test – partie A

Tab-V Design expérimental¹ :

	Administration	Durée
Interview 1 Conduit par un psychiatre gériatre expérimenté ou un chef de clinique supervisé par un psychiatre gériatre expérimenté	-Introduction et information au participant à propos de l'étude, consentement écrit	10min
	- Recueil de données démographiques	5min
	- Evaluation MINI	25min
	-Questionnaires trouble de l'humeur (GDS,...)	10min
Interview 2 Conduit par un neuropsychologue expérimenté	- Evaluation de l'acuité visuelle	5min
	- Evaluation d'éventuelles plaintes concernant la mémoire	5min
	-Passage de la batterie de tests neuropsychologiques	90min
Interview 3 Conduit par un neuropsychologue expérimenté	- Evaluation de la capacité de nommer	20min
	- Evaluation de la mémoire	20min
	- Evaluation des fonctions exécutives	40min
	- Evaluation de la vitesse de traitement de l'information	10min
Interview 4 Conduit par un assistant en recherche et supervisé par un spécialiste en neuroimagerie	- Evaluation par IRM	60min

Tab-VI Etapes du travail expérimental sur 36 mois :

Mois	1	2	6	10	14	18	22	26	30	34	36
Prise de contact et coordination des centres de recrutements, et des comités d'éthiques	X										
Tests et standardisation des outils d'évaluation (tests neuropsychologiques, de personnalité et IRM), entraînement des équipes de recherches	X										
Evaluation (baseline) : récolte des données		X	X	X	X						
Evaluation (baseline) : analyse des données					X	X					
Publication des résultats transversaux							X	X			
Planning et coordination de la partie longitudinale (follow-up), recontacter les participants						X	X				
Partie longitudinale (follow-up) : récolte des données							X	X	X	X	
Partie longitudinale (follow-up): analyse des données et publications										X	X

¹ Avertissement : Certaines étapes du design expérimental n'ont pas été incluses au final dans les analyses.

Tab-VII Caractéristiques démographiques et cliniques (96) :

Caractéristiques	Groupes					
	Contrôle (N=30)		EOD (N=30)		LOD (N=11)	
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)
Age (en années)	70.83	(6.78)	65.00	(4.24)	75.82	(6.48)
Education ¹	13.50	(3.68)	14.43	(3.31)	12.64	(4.20)
Score GDS ² (max 15)	1.97	(1.52)	2.47	(1.63)	2.36	(1.63)
Index de Comorbidité Charlson ³ (CCI) (max 19)	0.63	(0.85)	0.63	(0.85)	0.55	(0.82)
Age de survenue du premier épisode dépressif	-	-	35.67	(14.51)	74.09	(7.19)
Durée de la maladie (années)	-	-	29.33	(14.72)	1.73	(1.42)
Sexe (% de femmes)	73.33		80.00		63.64	

Tab-VIII Scores des hyperintensités de la matière blanche des groupes EOD, LOD et contrôle (96) :

	Groupes						H/F ⁴	p
	Contrôle (N=30)		EOD (N=30)		LOD (N=11)			
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)		
Score échelle Scheltens (hyperintensités de la matière blanche)								
Hyperintensités Periventriculaires	0.83	(1.05)	0.80	(0.96)	2.45	(1.44)	13.00	0.002
Hyperintensités matière blanche profonde	2.87	(4.99)	3.23	(4.13)	6.45	(6.30)	5.39	0.068
Ganglions de la base	0.40	(1.10)	0.13	(0.43)	0.73	(1.85)	0.94	0.625
Infratentorial	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)	0.73	(1.68)	-	-
Volume moyen des régions d'intérêts (ROI) du cerveau ⁵								
Hippocampe (total)	3.65	(0.53)	3.61	(0.43)	3.26	(0.37)	2.97	0.058
Cortex entorhinal (total)	1.17	(0.20)	1.09	(0.23)	1.04	(0.15)	1.97	0.148
Cortex cingulaire antérieur (total)	2.64	(0.49)	2.73	(0.64)	2.26	(0.33)	3.03	0.055
Amygdale (total)	1.70	(0.26)	1.69	(0.25)	1.63	(0.18)	0.34	0.519

¹ Nombre d'années d'éducation terminée.

² GDS : Geriatric Depression Scale

³ Index de Comorbidité Charlson (CCI) : échelle qui évalue l'état physique, afin d'exclure la présence d'une maladie physique sévère, ce qui serait un critère d'exclusion. Cette échelle aborde 19 points médicaux, échelonné de 0-6.

⁴ Comparaisons statistiques sur la base du test Kruskal-Wallis et l'analyse de variance ANOVA

⁵ Volume absolu en mm³ / volume intracranial (ICV) en mm³ x 1.000

Tab-IX Performances neuropsychologiques des patients EOD, LOD et des sujets contrôles (96):

Fonctions cognitives	Tâches	Groups							
		Contrôles (N=30)		EOD (N=30)		LOD (N=11)		H/F ¹	p
		M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)		
Vitesse de traitement de l'information	Temps de réaction simple (latences en ms)	336.92	(74.77)	299.72	(48.48)	312.00	(54.22)	2.26	0.112
	CTM ² test partie 1 (latences en sec)	59.03	(19.45)	52.80	(16.45)	60.55	(19.95)	1.03	0.361
Mémoire de travail	Test du Reading Span (score)	2.27	(0.54)	2.40	(0.59)	2.04	(0.38)	1.77	0.178
	Séquence lettre-chiffre (score)	10.40	(2.72)	9.90	(1.83)	8.55	(2.16)	4.92	0.085
Fonctions exécutives	Test du Stroop Couleur (ratio)	2.00	(0.55)	2.45	(0.59)	2.10	(0.55)	2.48	0.091
	CTM test (ratio)	1.04	(0.59)	0.91	(0.55)	1.33	(0.66)	3.66	0.161
Mémoire épisodique	Rappel indicé 48 items (RI 48) (score)	29.07	(5.65)	29.10	(5.34)	23.55	(7.59)	4.16	0.020
	Les 10 mots du Cerad (score)	22.17	(3.74)	22.70	(2.98)	17.73	(4.47)	8.26	0.001

Tab-X Scores dans les domaines et facettes de personnalité (88):

Domaines	Facettes	EOD (N=38)	Contrôles (N=62)	t ³	p
		Moyenne (SD)	Moyenne (SD)		
Névrosisme		88.50 (27.62)	74.16 (22.21)	-2.62	0.010
	Anxiété (N1)	17.32 (7.31)	13.60 (6.20)	-2.61	0.011
	Colère-Hostilité (N2)	12.76 (5.29)	11.45 (4.98)	-1.25	0.214
	Dépression (N3)	16.97 (6.50)	12.97 (4.79)	-3.10	0.002
	Timidité sociale (N4)	16.13 (6.01)	13.73 (3.88)	-1.92	0.059
	Impulsivité (N5)	14.76 (5.30)	13.79 (4.29)	-0.95	0.342
	Vulnérabilité (N6)	12.39 (5.84)	9.87 (4.69)	-2.09	0.039
Extraversion		92.34 (24.09)	101.19 (21.66)	1.85	0.068
	Chaleur (E1)	21.37 (4.35)	23.74 (4.09)	2.96	0.003
	Grégarité (E2)	14.26 (5.83)	14.94 (5.26)	0.58	0.563
	Assertivité (E3)	13.24 (6.25)	14.66 (5.07)	1.18	0.240
	Activité (E4)	16.45 (5.54)	17.76 (5.33)	1.16	0.247
	Recherche de sensations (E5)	11.74 (4.94)	11.74 (4.93)	0.04	0.960
	Emotions positives (E6)	16.42 (6.32)	19.95 (4.93)	2.93	0.004

¹ Comparaisons statistiques sur la base du test Kruskal-Wallis et l'analyse de variance ANOVA

² CTM = Color Trail Making Test

³ Comparaison par T-test effectuée entre patients EOD et sujets contrôles. Différences statistiquement significatives ($p \leq 0.01$) soulignées en gras.

Tab-XI Caractéristiques démographiques et cliniques (91) :

	EOD (N=28)		Contrôles (N=48)	
	Moyenne	(DS)	Moyenne	(DS)
Age (années)	66.93	4.62	73.10	7.45
Education (années)	14.82	2.97	12.94	3.51
Santé physique (Index de Comorbidité Charlson, CCI)	0.86	0.93	0.54	0.68
Genre (% de femmes)	82 %	(N=23)	75 %	(N=36)

Tab-XII Performances cognitives du suivi longitudinal (follow-up) des patients EOD et sujets contrôles (91) :

Fonctions cognitives	Tâches	EOD (N=28)		Contrôles (N=48)	
		Moyenne (DS)	Moyenne (DS)	F/H ¹	p
Cognition générale	DRS ² (score total)	139.82 (5.48)	139.50 (3.60)	H=1.84	0.174
Vitesse de traitement de l'information	Temps de réaction simple (msec)	295.52 (57.31)	313.44 (67.14)	H=1.75	0.185
Mémoire de travail	Test du Reading Span (mots)	2.47 (0.65)	2.49 (0.51)	F (1.74)=0.02	0.883
	Test du Reading Span (erreurs)	0.68 (1.25)	0.65 (0.89)	F (1.74)=0.02	0.894
	Empan visuo-spatial (endroit)	7.36 (1.47)	8.02 (1.71)	F (1.74)=2.95	0.090
	Empan visuo-spatial (envers)	6.75 (1.58)	6.98 (1.67)	F (1.74)=0.35	0.557
Mémoire épisodique	Rappel indicé 48 items (RI 48)	29.75 (5.75)	28.08 (4.99)	F (1.74)=1.76	0.188
Fonctions exécutives	Test du Stroop Couleur	0.23 (0.10)	0.23 (0.10)	H=1.22	0.269
	Flexibilité lettre-chiffre	0.47 (0.20)	0.43 (0.16)	H=0.14	0.701
	Mise à jour de consonnes (6 consonnes)	0.15 (0.34)	0.17 (0.27)	H=1.82	0.177
	Mise à jour de consonnes (8 consonnes)	0.15 (0.23)	0.18 (0.21)	H=0.25	0.616
	Fluence verbale phonémique	24.93 (7.41)	22.00 (6.45)	F (1.74)=3.27	0.074
	Fluence verbale catégorielle	31.75 (8.28)	30.08 (9.12)	F (1.74)=0.63	0.429

¹ Comparaisons statistiques sur la base du test Kruskal-Wallis et l'analyse de variance ANOVA

² Dementia Rating Scale

Tab-XIII Données IRM du suivi longitudinal (follow-up) des patients EOD et sujets contrôles par région d'intérêt (91) :

Régions d'intérêt		EOD (N=28)	Contrôles (N=48)	F/H ¹	p
		Moyenne (DS)	Moyenne (DS)		
Volume cérébral total		1502.60 (152.16)	1577.96 (146.82)	F (1.62)=3.90	0.052
Hippocampe	Total	3.55 (0.40)	3.42 (0.51)	F (1.60)=1.16	0.285
	Gauche	1.74 (0.19)	1.66 (0.27)	F (1.60)=1.58	0.213
	Droit	1.81 (0.23)	1.76 (0.25)	F (1.60)=0.65	0.422
Amygdale	Total	1.69 (0.26)	1.63 (0.27)	F (1.60)=0.87	0.355
	Gauche	0.84 (0.16)	0.81 (0.13)	F (1.60)=0.52	0.472
	Droit	0.86 (0.13)	0.82 (0.15)	F (1.60)=0.98	0.326
Cortex entorhinal	Total	1.16 (0.21)	1.07 (0.17)	F (1.60)=3.33	0.073
	Gauche	0.58 (0.11)	0.53 (0.09)	F (1.60)=3.82	0.055
	Droit	0.57 (0.11)	0.54 (0.10)	F (1.60)=2.00	0.162
Cortex cingulaire antérieur	Total	2.76 (0.59)	2.57 (0.55)	F (1.57)=1.46	0.232
	Gauche	1.31 (0.32)	1.24 (0.37)	F (1.58)=0.56	0.456
	Droit	1.43 (0.42)	1.33 (0.35)	F (1.58)=1.00	0.321

¹ Comparaisons statistiques sur la base du test Kruskal-Wallis et l'analyse de variance ANOVA

Tab-XIV Changements de traits de personnalité en 2 ans (91) :

Domaines/Facettes	EOD (N=28)		Contrôles (N=48)		F (1,74)	p
	Baseline	Suivi (follow-up)	Baseline	Suivi (follow-up)		
	Moyenne (DS)	Moyenne (DS)	Moyenne (DS)	Moyenne (DS)		
Névrosisme¹	88.68 (29.62)	80.18 (24.49)	71.17 (21.60)	73.04 (18.33)	11.72	0.001
Anxiété (N1)	18.07 (7.23)	14.89 (6.49)	12.65 (6.22)	12.79 (5.70)	13.57	0.0004
Colère-hostilité (N2)	12.18 (4.85)	11.11 (4.68)	10.88 (4.78)	11.83 (4.15)	8.17	0.005
Dépression (N3)	17.71 (6.75)	15.36 (5.95)	12.60 (4.83)	11.67 (4.11)	2.36	0.129
Timidité sociale (N4)	16.93 (5.86)	15.00 (6.13)	13.79 (3.85)	13.42 (3.51)	3.78	0.055
Impulsivité (N5)	13.82 (5.50)	13.25 (4.01)	13.52 (4.06)	13.85 (3.79)	1.02	0.314
Vulnérabilité (N6)	12.46 (6.13)	10.57 (5.10)	9.33 (4.60)	9.48 (3.99)	8.33	0.005
Extraversion	88.75 (22.64)	97.32 (18.07)	101.02 (20.92)	102.02 (16.15)	5.57	0.021
Chaleur (E1)	21.50 (3.99)	23.00 (4.53)	23.79 (3.85)	23.38 (3.61)	8.57	0.004
Grégarité (E2)	13.96 (5.37)	14.61 (5.70)	15.25 (5.05)	15.10 (4.58)	1.42	0.237
Assertivité (E3)	12.57 (6.44)	14.43 (4.72)	14.56 (4.85)	14.40 (4.74)	8.81	0.004
Activité (E4)	16.29 (5.52)	16.79 (4.25)	17.65 (5.31)	17.38 (5.56)	1.02	0.316
Recherche de sensations (E5)	10.57 (4.53)	10.96 (4.10)	11.67 (5.07)	12.08 (4.32)	0.00	0.974
Emotions positives (E6)	15.39 (6.24)	17.54 (5.37)	20.17 (4.42)	19.69 (3.81)	9.66	0.002

¹ Différences statistiquement significatives ($p \leq 0.01$) soulignées en gras.