

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1581

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Sarah HUGOT**

le 05 octobre 2015

**DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEÉE :**  
**COMPARAISON DES TROUBLES A DEBUT PRECOCE ET DES**  
**TROUBLES A DEBUT TARDIF – ETUDE RETROSPECTIVE**

Directeur de thèse : Pr Christophe ARBUS

**JURY**

Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT

Président

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS

Assesseur

Madame le Professeur Fatémeh NOURHASHEMI

Assesseur

Monsieur le Docteur Antoine YRONDI

Assesseur

Monsieur le Docteur Julien DELRIEU

Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2014**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FORTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

**Professeurs Émérites**

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1ère classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		<b>P.U.</b>	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologique	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologique	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		



# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Laurent Schmitt,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie. J'ai eu le plaisir de travailler dans plusieurs de vos services au cours de mon internat, et j'ai apprécié votre présence, votre bienveillance et vos qualités enseignements, ainsi que votre humanité et votre empathie auprès des patients. Par ces quelques mots, je vous témoigne de ma gratitude pour cet accompagnement dans mes premiers pas de future psychiatre.

## **A Monsieur le Professeur Christophe Arbus,**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail de thèse et je vous remercie de votre encadrement, de votre disponibilité, de vos conseils et de vos encouragements tout au long de ces quelques mois. J'ai découvert la psychiatrie du sujet âgé à vos côtés lors du semestre à l'UF4, grâce à l'aide et au soutien que vous nous aviez apporté. Cela m'a incité à poursuivre et à me perfectionner dans ce domaine passionnant avec le diplôme universitaire de psychiatrie du sujet âgé, et le semestre à l'UMPSA, où vous avez su me transmettre vos connaissances et m'accompagner dans l'autonomisation.

## **A Madame le Professeur Fatémeh Nourhashemi,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail, qui je l'espère pourra retenir votre attention. Je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec vous durant mon internat, mais je suis marquée d'un profond intérêt pour votre discipline, et c'est pourquoi je tenais à vous témoigner ma reconnaissance de faire partie de ce jury.

**A Monsieur le Docteur Antoine Yroni,**

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. J'espère que ce travail et cette étude, dont les patients ont été recrutés en partie sur l'unité où tu travailles, t'intéresseront. Je tenais également à te remercier ici de ton accessibilité et de ta disponibilité tout au long de mon internat.

**A Monsieur le Docteur Julien Delrieu,**

Je suis touchée par l'intérêt que vous portez à mon travail et je vous remercie de me faire l'honneur de le juger. Nos spécialités peuvent parfois se rejoindre, et c'est pourquoi je suis heureuse que vous puissiez poser votre regard de neurologue sur cette thèse.

### **A ma famille,**

Merci à mes parents, et particulièrement à ma mère pour son soutien et sa présence tout au long de mes études, et sa relecture attentive de cette thèse !

Merci à mes frères et sœurs Guillaume, Astrid, Caroline et Timothée qui ne sont jamais bien loin.

Merci à mes oncles, tantes, cousins et cousines, et surtout à Guilen et Alain pour les nombreux dimanches que j'ai passée chez eux depuis mon arrivée à Toulouse.

Merci à mes grands-mères.

Et une pensée émue à mes grands-pères et à Fabrice...

### **A mes amis,**

Merci à mes amis de Grenoble ou Voiron, surtout Mathilde, Juliette, Michael, Jennifer, Laurie et Marion que j'ai toujours plaisir à revoir même si les occasions sont maintenant plus rares, et aux autres que je n'oublie pas. Et merci à ceux que j'ai retrouvé à Toulouse : Audrey et Alexandre.

Merci à Gwendoline et Stéphanie, mes premières rencontres à Toulouse, et grâce à qui je n'ai rapidement pas regretté d'être venue. A Laureline aussi. Et aux internes inter-CHU du premier semestre à Rangueil : Sonia, Samira, Jonathan et Nadim.

Merci à mes cointernes successifs : Laetitia et Elisa aux urgences, puis Emilie et Pierre-Antoine à l'UF4, Laureen à Albi, Amandine D (deux petits mois... :) à l'UMPSA, et enfin Pauline, Alice et Emilie (fois 2 ;-)) à l'UF1. Ca a été un vrai plaisir de travailler à vos côtés, et vous êtes tous devenus de vrais amis. Merci à JD qui était presque un cointerne aussi.

Merci à mes colocs de periph : à Auch (Juliette, Elsa, Leïla, Nicolas et Robin) et à Albi (Sara, Laureen, Laetitia, Vincent et je n'oublie pas Machmoum bien sûr ...), pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble !

Merci à tous les internes de psychiatrie toulousains, avec qui j'ai passé un super internat, de ma promo (Audrey, Amandine(s) B et D, Perrine, Laurence, Sylvain, tous ceux déjà cités et tous les autres) et des promos d'à côté (Diane, Pauline(s) P, R et L, Emilie T, Julie, Zoé, Lucie, Dorian, et les autres).

**A ceux qui m'ont donné un vrai coup de main pour ma thèse,**

Amandine B, qui passe sa thèse le même jour que moi, pour l'amitié, le soutien et les échanges de tout instant !

Les secrétaires Sylvie et Martine pour tous les dossiers commandés... et Emmanuelle !

Et Jeremy B !

**Aux équipes de soins qui m'ont accueillie et encadrée pendant ces 4 ans,**

Merci à l'équipe de l'hôpital de jour « des petits » à la Grave, où j'ai débuté mon internat en douceur, et au Dr Geneviève Marchand-Herissou,

Merci à l'équipe du secteur 4 de Marchant pour mes premiers pas en psychiatrie adulte, et particulièrement au Dr Varet-Legros pour sa disponibilité et sa gentillesse,

Merci à l'équipe des urgences de Purpan pour ces 6 mois intenses qui m'ont beaucoup apporté, et aux Docteurs Anne Garnier, Caroline Maurs, Etienne Very, Anka Landmann, Catherine Bret-Spinoza et Christophe Delmas,

Merci à l'équipe de l'UF4, et au Dr Julie Rieu dont l'enseignement et l'accompagnement furent très riches,

Merci à l'équipe de pédopsychiatrie du CH d'Auch, et au Dr Alexandrina Groparu, pour cette immersion dans la psychiatrie de l'adolescent,

Merci à l'équipe de la clinique d'addictologie du Bon Sauveur d'Albi,

Merci à l'équipe de l'UMPSA : Atika, Angèle, Marion, Audrey P, Christine, Mr Acquier et Audrey D, avec qui j'ai eu grand plaisir à travailler et à échanger,

Merci enfin à toute l'équipe de l'UF1 pour leur soutien durant ce dernier semestre, aux Docteurs Axel Bourcier et Julien Billard pour l'enseignement, l'attention et la disponibilité qu'ils m'ont apporté, et au Docteur Karine Faure.

*« Au jour venu, et déjà quand on s'en rapproche, on préfère d'ordinaire la vieillesse à la mort. Cependant, à distance, c'est celle-ci que nous considérons le plus lucidement. Elle fait partie de nos possibilités immédiates, à tout âge elle nous menace ; il nous arrive de la frôler ; souvent nous en avons peur. Tandis qu'on ne devient pas vieux en un instant : jeunes, ou dans la force de l'âge, nous ne pensons pas, comme Bouddha, être déjà habités par notre future vieillesse : elle est séparée de nous par un temps si long qu'il se confond à nos yeux avec l'éternité ; ce lointain avenir nous paraît irréel. Et puis les morts ne sont rien ; on peut éprouver un vertige métaphysique devant ce néant, mais d'une certaine manière il rassure, il ne pose pas de problème. « Je ne serai plus » : je garde mon identité dans cette disparition. A 20 ans, à 40 ans, me penser vieille, c'est me penser autre. Il y a quelque chose d'effrayant dans toute métamorphose. J'étais stupéfaite, enfant, et même angoissée quand je réalisais qu'un jour je me changerais en grande personne. Mais le désir de demeurer soi-même est généralement compensé dans le jeune âge par les considérables avantages du statut d'adulte. Tandis que la vieillesse apparaît comme une disgrâce : même chez les gens qu'on estime bien conservés, la déchéance physique qu'elle entraîne saute aux yeux. Car l'espèce humaine est celle où les changements dus aux années sont les plus spectaculaires. Les animaux s'efflanquent, s'affaiblissent, ils ne se métamorphosent pas. Nous, si. On a le cœur serré quand à côté d'une belle jeune femme on aperçoit son reflet dans le miroir des années futures : sa mère. Les indiens Nambikwara, rapporte Lévi-Strauss, n'ont qu'un mot pour dire « jeune et beau » et un pour dire « vieux et laid ». Devant l'image que les vieilles gens nous proposent de notre avenir, nous demeurons incrédules ; une voix en nous murmure absurdement que ça ne nous arrivera pas : ce ne sera plus nous quand ça arrivera. Avant qu'elle ne fonde sur nous, la vieillesse est une chose qui ne concerne que les autres. Ainsi peut-on comprendre que la société réussisse à nous détourner de voir dans les vieilles gens nos semblables. »*

**Simone de Beauvoir, « La Vieillesse », éditions Gallimard, 1970**

# DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE : COMPARAISON DES TROUBLES A DEBUT PRECOCE ET DES TROUBLES A DEBUT TARDIF – ETUDE RETROSPECTIVE

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>14</b>
<b>Liste des tableaux et figures .....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>18</b>
<b>Première partie : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>20</b>
1- Données générales et épidémiologiques sur la dépression du sujet âgé .....	21
1.1- Définition .....	21
1.1.1- Critères cliniques de la dépression .....	21
1.1.2- Définition Early-Onset Depression (EOD) et Late-Onset Depression (LOD) .....	23
1.1.3- Concept de dépression vasculaire .....	23
1.2- Données épidémiologiques .....	25
1.2.1- Epidémiologie de la dépression chez la personne âgée: .....	25
1.2.1.1- En population générale âgée:.....	25
1.2.1.2- Chez les sujets âgés hospitalisés en Unités de soins de longue durée (USLD) ou institutionnalisés en Etablissements d’hébergement pour personnes âgées (EHPA) :.....	26
1.2.2- Répartition EOD/LOD parmi les épisodes dépressifs du sujet âgé:.....	26
1.3- Conséquences de la dépression sur le sujet âgé.....	27
1.3.1- Morbidité .....	27
1.3.2- Mortalité .....	28
1.3.2.1- La mortalité par suicide.....	28
1.3.2.2- La mortalité autre dans la dépression .....	29
2- Différences EOD/LOD (maladies distinctes ?).....	31
2.1- Facteurs de risque .....	31
2.1.1- Facteurs psycho-sociaux .....	31
2.1.2- Comorbidités somatiques.....	33
2.1.3- Antécédents psychopathologiques familiaux .....	35
2.2- Caractéristiques cliniques et cognitives .....	37
2.2.1- Présentation clinique de l’EDM selon l’âge et l’âge de début .....	37
2.2.2- Profils cognitifs.....	41
2.2.3- Cas de la mélancolie .....	44
2.3- Caractéristiques paracliniques.....	47
2.3.1- Imagerie cérébrale .....	47
2.3.1.1- Données structurelles.....	47
2.3.1.2- Données fonctionnelles .....	55
2.3.2- Les dépôts amyloïdes .....	58

2.3.3- Données génétiques .....	61
2.4- Caractéristiques thérapeutiques.....	63
2.4.1- Réponse aux traitements médicamenteux.....	63
2.4.2- Réponse aux électroconvulsivothérapies (ECT) .....	67
2.4.3- Réponse aux rTMS (Répétitive Transcranial Magnetic Stimulation) .....	68
3- Liens entre dépression du sujet âgé et pathologies neurodégénératives.....	69
3.1- Vieillesse de la population et données épidémiologiques sur la démence de type Alzheimer.....	69
3.2- Mode de relations entre ces 2 pathologies et selon le type de dépression.....	70
3.2.1- Modes de relation entre dépression et syndrome démentiel .....	71
3.2.1.1- Considérons tout d'abord l'hypothèse de la dépression comme une cause/un facteur de risque de syndrome démentiel.....	71
3.2.1.2- Considérons maintenant l'hypothèse de la pathologie neurodégénérative comme facteur de risque de dépression ou de symptômes dépressifs.....	73
3.2.1.3- Et enfin, étudions l'hypothèse pour laquelle la survenue conjointe d'une dépression et d'un syndrome démentiel ne serait que coïncidence. ....	74
3.2.2- Risque de syndrome démentiel et relation syndrome démentiel/dépression selon l'âge de début de la dépression .....	75
3.2.2.1- Dépression à début précoce (EOD) et risque de syndrome démentiel .....	75
3.2.2.2- Dépression à début tardif (LOD) et risque de syndrome démentiel.....	76
3.3- Hypothèses sur les mécanismes physiopathologiques unissant dépression et syndrome démentiel .....	78
3.3.1- L'hypothèse vasculaire .....	79
3.3.2- L'hypothèse glucocorticoïde .....	80
3.3.3- La formation de plaques amyloïdes .....	80
3.3.4- Les modifications inflammatoires .....	81
3.3.5- Les facteurs de croissance neuronaux.....	81
<b>Deuxième partie : ETUDE RETROSPECTIVE .....</b>	<b>83</b>
1- Introduction.....	84
2- Méthodologie .....	84
2.1- Critères d'inclusion et de non-inclusion .....	84
2.2- Méthode de recueil des données .....	85
2.3- Données recueillies .....	85
2.4- Analyse statistique .....	87
3- Résultats.....	87

3.1- Description de la population d'étude.....	87
3.2- Données épidémiologiques .....	88
3.3- Résultats sociodémographiques .....	91
3.4- Résultats thérapeutiques.....	92
4- Discussion.....	97
4.1- Esquisse d'interprétation des principaux résultats.....	97
4.2- Les limitations de l'étude.....	98
4.3- Retour sur l'objectif de l'étude .....	100
4.4- Confrontation aux résultats d'autres auteurs.....	101
4.5- Quelques pistes d'études futures.....	102
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>106</b>

# Liste des abréviations

Ab	Amyloïde Beta
ALFF	Amplitude of Low Frequency Fluctuation
Apo E	Apolipoprotéine E
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CI	Intervalle de Confiance
CIM	Classification statistique international des maladies
DAcc	Cortex Cingulaire Dorsal Antérieur
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
ECT	Electro-Convulsivo-Thérapie
EDM	Episode Dépressif Majeur
EOD	Early Onset Depression
GDS	Geriatric Depression Scale
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
IRS	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
LOD	Late Onset Depression
MMS(E)	Mini Mental Status (Examination)
NAcc	Nucléus Accumbens
OR	Odd Ratio
p	p-value
rTMS	Répétitive Transcranial Magnétic Stimulation
WMH	White Matter Hyperintensities

# Liste des tableaux et figures

## Partie 1 :

### Tableaux :

Fréquence des symptômes dépressifs par groupe d'âge (d'après un article de 2013 de Joanna Wilkowska-Chmielewska (39)).....	38
Distribution de symptômes dépressifs spécifiques selon l'âge de début de la dépression (d'après un article de 2006 de Janssen (33)).....	39
Evaluation neuropsychologique de trois groupes de patients (d'après un article de 2009 de Carol Dillon (14)).....	42
Caractéristiques cliniques de patients mélancoliques (d'après un article de 2011 de Pilar Alvarez (34)).....	45
Caractéristiques démographiques, neuropsychosociales et radiologiques de trois groupes de patients (d'après un article de 2014 de Feng C et Fang M (62)).....	50
Caractéristiques démographiques, neuropsychologiques et radiologiques de patients LOD et contrôles (d'après un article de 2014 de Wu R-H et Feng C (63)).....	53
Différences régionales en imagerie fonctionnelle d'approche « ALFF » entre EOD, LOD et sujets sains (d'après un article de 2013 de Gio et Liu (68)).....	56
Différences régionales en imagerie fonctionnelle d'approche « homogénéités régionales » entre EOD, LOD et sujets sains (d'après un article de 2012 de Chen (69)).....	57
Concentration sérologique en amyloïde Beta de patients souffrants d'un épisode dépressif majeur et de sujets contrôles (d'après un article de 2013 de Namekawa et Baba (79)).....	59
Corrélation entre le ratio Ab40/Ab42 ou la sévérité de lésions cérébrovasculaires et l'âge de début de l'épisode dépressif majeur (d'après un article de 2013 de Namekawa et Baba (79)).....	60
Caractéristiques démographiques et fréquence des allèles de l'apolipoprotéine E chez des patients EOD et LOD (d'après un article de 1996 de Krishnan (86)).....	61

## **Illustrations et figures :**

Exemple IRM d'infarctus cérébraux silencieux et de microsaignements (d'après un article de 2014 de Wu R-H et Feng C (63)).....	52
Temps de réponse au traitement antidépresseur de trois groupes de patients (d'après un article de 2005 de Driscoll (50)).....	64
Figure représentant les liens possibles entre dépressions et syndrome démentiel (d'après un article de 2011 d'Amy L. Byers et Kristine Yaffe (148)).....	79

## **Partie 2 :**

### **Tableaux :**

<b>Tableau 1 :</b> Données sociodémographiques des 2 populations EOD et LOD.....	91
<b>Tableau 2a:</b> Classe et nombre des traitements psychotropes prescrits lors de l'entrée en hospitalisation, dans chaque groupe EOD et LOD.....	93
<b>Tableau 2b :</b> Classe et nombre des traitements psychotropes prescrits lors de la sortie d'hospitalisation, dans chaque groupe EOD et LOD .....	94
<b>Tableau 3 :</b> Mode de fin d'hospitalisation des patients EOD et LOD de la population d'étude.....	96

### **Figures :**

<b>Figure I :</b> Diagramme en boîte à moustaches représentant les médianes, intervalles interquartiles et extrêmes des âges des 1ers épisodes dépressifs en fonction du groupe EOD ou LOD.....	88
<b>Figure II :</b> Diagramme en boîte à moustaches représentant les médianes, intervalles interquartiles et extrêmes des âges des patients pendant l'hospitalisation étudiée, en fonction du groupe EOD ou LOD.....	89
<b>Figure III :</b> Graphique à secteurs représentant les pourcentages d'antécédents cardiovasculaires dans chaque groupe.....	89
<b>Figure IV :</b> Histogramme représentant la part d'antécédents familiaux de chaque type dans chaque groupe EOD et LOD.....	90
<b>Figure V :</b> Histogramme représentant les pourcentages de bipolarité et de non-bipolarité dans chaque groupe EOD et LOD.....	90

<b>Figure VI</b> : Diagramme en boîte à moustaches représentant, en jours, les médianes, intervalles interquartiles et extrêmes des durées d’hospitalisations pour chaque groupe de patient EOD et LOD.....	92
<b>Figure VIIa</b> : Pourcentage de patients ayant bénéficié ou non d’ECT pendant l’hospitalisation, dans chaque groupe EOD et LOD, et pourcentage d’arrêt prématuré des ECT dans chaque groupe.....	95
<b>Figure VIIb</b> : Nombre d’ECT effectué dans chaque groupe, séparé en strates (0; 1 à 5; 5 à 20 et 21 et plus).....	95
<b>Figure VIII</b> : Nombre d’hospitalisation dans les UF3 et 4 (y-compris l’hospitalisation actuelle) sur les 5 années précédant l’hospitalisation prise en compte pour l’étude, selon le groupe EOD ou LOD.....	96

# INTRODUCTION GENERALE

La dépression est une maladie fréquente au cours de la vie. En effet, selon Ronald Kessler (1), un individu sur cinq serait touché par cette pathologie au cours de son existence. Cette maladie, qui peut survenir à tout âge, est également fréquente chez les personnes âgées, avec des prévalences pouvant aller de 3 à 11 voire 16% après 65 ans chez les sujets non institutionnalisés, et jusqu'à 44% chez les sujets institutionnalisés (2). Il s'agit donc d'une problématique de santé publique, avec des implications et conséquences pouvant être lourdes à plusieurs niveaux (morbi-mortalité chez la personne atteinte, souffrance des proches, coûts des soins pour la société...), et nécessitant donc une connaissance approfondie du sujet. Cela est d'autant plus vrai que des traitements existent pour cette pathologie, qui y répond en général de façon plutôt favorable.

Concernant ces patients atteints d'épisodes dépressifs, nous pouvons remarquer que l'évolution au cours de la vie peut suivre des chemins différents. Certains patients vont souffrir précocement de ce trouble, en étant jeunes adultes ou d'âges moyens, avec parfois des récurrences ou une maladie s'inscrivant dans la chronicité. Cela peut profondément marquer leur existence par l'impact de cette pathologie au niveau psychologique, social, professionnel, mais aussi par les conséquences neurologiques ou biologiques qui peuvent résulter de l'imprégnation qu'exercent ces stress répétés sur leurs systèmes nerveux ou endocrinien. Certains autres patients, qui n'avaient jamais connu cette maladie auparavant, vont en être atteints exclusivement à un âge avancé, avec une évolution pouvant être potentiellement marquée par des périodes de rémissions et de récurrences.

Malgré ces deux cinétiques distinctes de la maladie (soit touchant le sujet durant une grande partie de son existence, soit d'arrivée seulement tardive), le même diagnostic d'épisode dépressif majeur est posé dans la nosographie lorsque cela survient chez la personne âgée. Au-delà de ce diagnostic commun, la recherche de différences ou similarités entre ces dépressions a donc donné lieu à des recherches scientifiques.

Nous allons ainsi aborder dans un premier temps, par une analyse de la bibliographie, la comparaison de ces deux dépressions, de diagnostics identiques mais d'anamnèses et peut-être de physiopathologies distinctes, au niveau de leurs facteurs de risque respectifs, de leurs caractéristiques cliniques ou paracliniques, de leurs réponses au traitement, ou de leurs liens avec les syndromes démentiels. Cela permettra de savoir de façon plus claire si de réelles différences ont été décelées entre ces populations, et si les évolutions antérieures distinctes de ces dépressions impliquent ou non des différences à d'autres niveaux.

Dans un second temps, nous analyserons par une étude rétrospective descriptive les données de patients de plus de 65 ans souffrant de dépressions à début précoce ou tardif

ayant été hospitalisés dans les services de psychiatrie du CHU de Toulouse pour un épisode dépressif majeur, afin de dresser un tableau comparatif de ces deux populations de patients. Retrouve-t-on des différences sur les critères épidémiologiques ou socio-démographiques entre ces deux populations ? Mettons-nous en œuvre les mêmes pratiques de traitements, et en quelle proportion, dans les deux groupes ? Un des deux groupes est-il plus rapide à traiter ? Et donc, de façon plus large, lorsque nous les transposons aux patients dont nous nous occupons, les différences repérées en bibliographie s'accompagnent-elles concrètement de pratiques de prises en charge distinctes pour ces deux groupes?

# **Première partie : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE**

## 1- Données générales et épidémiologiques sur la dépression du sujet âgé

### 1.1- Définition

La dépression est une pathologie assez fréquente chez le sujet âgé, et est surtout à l'origine d'une morbi-mortalité importante (risque de passage à l'acte suicidaire, altération de la qualité de vie, perte d'autonomie ou encore impact délétère en terme de morbi-mortalité somatique).

#### 1.1.1- Critères cliniques de la dépression

L'épisode dépressif majeur peut se définir d'après le DSM-V proposé par l'American Psychiatric Association par les critères suivants :

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

- Dont au moins un des symptômes est :
  - Soit une humeur dépressive : Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs)
  - Soit une perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie) : Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours

(NB. Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.)

- Accompagnés par au moins 4 autres symptômes parmi :
  - Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
  - Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
  - Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  - Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
  - Fatigue ou perte d'énergie tous les jours.
  - Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
  - Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

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

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

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

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

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

La dépression est donc un syndrome clinique, résultant d'une association de symptômes d'intensité suffisamment significative, comprenant en général une humeur triste, une anhedonie, un ralentissement psychomoteur, des symptômes généraux instinctuels (perte d'appétit, insomnie, baisse de la libido) et de l'anxiété.

Ces symptômes cliniques, définissant l'épisode dépressif majeur typique des sujets adultes jeunes, sont toutefois à moduler chez les personnes âgées, qui présentent des symptomatologies dépressives souvent plus atypiques et parfois plus difficilement identifiables. La difficulté est donc de reconnaître ce syndrome chez ces sujets, afin de les traiter au plus tôt en proposant une prise en charge adaptée.

Les tableaux cliniques de la dépression chez le sujet âgé peuvent donc être trompeurs, avec notamment des « dépressions masquées », où la tristesse de l'humeur et l'anhédonie sont cachées par d'autres symptomatologies plus visibles, telles que des plaintes somatiques au premier plan, des troubles caractériels (« dépression hostile ») ou encore des troubles de la motivation (« dépression apathique »). La présentation peut également être celle d'une « pseudo-démence » avec des troubles cognitifs de survenue récente faisant errer le diagnostic. Et nous repérons également de nombreuses dépressions de type mélancolie ou mélancolie délirante, avec agitation ou ralentissement psychomoteur marqué, insomnie, idées de culpabilité et cetera, ou encore des états dépressifs avec anxiété majeure, pouvant aller jusqu'à la perplexité anxieuse.

Nous reviendrons plus loin et plus en détail sur ces symptomatologies du sujet âgé.

### 1.1.2- Définition Early-Onset Depression (EOD) et Late-Onset Depression (LOD)

La dépression du sujet âgé peut se diviser en deux catégories selon l'âge de début du premier épisode dépressif. Ce type de classification est parfois utilisé dans les études sur la dépression du sujet âgé, car ces deux populations semblent se distinguer par de nombreuses caractéristiques, qu'elles soient cliniques, sociales, thérapeutiques, pronostiques etc... L'hypothèse est que ces populations souffrent toutes deux de symptômes dépressifs, pouvant s'intégrer dans le cadre d'un épisode dépressif majeur, mais que l'origine de ce syndrome en soit différente en terme de physiopathologie, avec donc des implications dans la présentation clinique du patient, la thérapeutique, ou encore dans le pronostic à court, moyen et long terme de cette dépression.

On peut donc distinguer, parmi les dépressions de la personne âgée :

- Les « **Early Onset Depression** » (**EOD**) (Dépression à début précoce en français), caractérisées par un premier épisode dépressif survenu alors que le patient était encore jeune.
- Les « **Late Onset Depression** » (**LOD**) (Dépression à début tardif) caractérisées par un premier épisode dépressif survenu alors que le patient était déjà âgé. Les patients souffrant de ce type de dépression n'avaient donc jamais présenté de syndrome dépressif avant d'atteindre un âge avancé.

La limite d'âge entre ces deux catégories varie suivant les études, et peut aller de 40 à 65 ans. La limite d'âge la plus fréquemment retenue et semblant la plus pertinente cliniquement est de 60 ans.

### 1.1.3- Concept de dépression vasculaire

Sur la même lignée, il faut présenter ici le concept de « dépression vasculaire », proposé par Alexopoulos en 1997 (3). Ce concept part de l'hypothèse que certaines déficiences vasculaires cérébrales pourraient prédisposer, précipiter ou perpétuer plusieurs syndromes dépressifs gériatriques (souvent de type LOD). Pour simplifier, cette hypothèse est supportée par :

- le fait que la dépression du sujet âgé soit fréquemment associée à des pathologies vasculaires (maladies vasculaires ou facteurs de risque vasculaire),
- et que des lésions ischémiques cérébrales puissent être associées à des symptômes comportementaux distincts.

Les maladies vasculaires pourraient donc mener à la dépression à travers des dommages dans des circuits cérébraux spécifiques, ou même moins directement par l'inflammation (4).

Empiriquement (5), il paraît évident que les maladies cérébro-vasculaires confèrent une vulnérabilité à toute une variété de syndromes, incluant la dépression ou d'autres troubles de l'humeur, certains troubles psychotiques, mais aussi le déclin cognitif ou d'autres signes neurologiques périphériques.

La présentation clinique de la dépression vasculaire a été caractérisée et ressemble à un syndrome frontal médian avec un ralentissement psychomoteur important, une apathie et une invalidité prononcée (6). S'agissant de l'avenir de ces patients, les dépressions accompagnées de stigmates vasculaires identifiées à la neuro-imagerie sont de mauvais pronostic, avec souvent la persistance de symptômes dépressifs, une rémission instable et une augmentation du risque de démence (7).

Cette hypothèse de « dépression vasculaire » a servi à conceptualiser en davantage de sous-classifications le concept de dépression gériatrique. Un groupe d'investigateurs, Taylor et al., a par exemple décrit la « dépression ischémique sous-corticale » (SID – « subcortical ischémique depression») et l'a définie comme une dépression majeure accompagnée de lésions sous-corticales évidentes à l'imagerie par résonance magnétique, accompagnée d'une présentation clinique et pronostique particulière.

De même, l'association de certaines dépressions tardives avec des dysfonctions exécutives a mené Alexopoulos (8), en 2003, à décrire le « syndrome dépression-dysfonction exécutive » (DED – « depression-executive dysfunction syndrome »). Ce syndrome a son origine dans le fait que les lésions des voies fronto-limbiques ou fronto-striales confèrent une vulnérabilité à la dépression et aboutissent souvent à un déclin des fonctions exécutives. Il serait secondaire à une atteinte vasculaire cérébrale, ou à un autre changement relatif à l'âge, ou à une maladie neurodégénérative, ou dans la plupart des cas à l'accumulation d'un ou plusieurs de ces facteurs. Ce syndrome aurait une présentation clinique particulière, associant un ralentissement psychomoteur, une perte d'intérêt et une invalidité évidente, accompagnés d'un insight et d'une tristesse de l'humeur limités. Il serait de mauvais pronostic à court et long-terme, avec une réponse limitée aux antidépresseurs. Ce syndrome, qui se concentre plus sur les anomalies fonctionnelles qu'anatomiques, s'étend encore au-delà du concept de dépression vasculaire (9).

Ce concept de dépression vasculaire permet donc peut-être sur le plan clinique d'expliquer la résistance thérapeutique de certaines dépressions tardives, et les difficultés auxquelles nous pouvons être confrontés en pratique pour obtenir une rémission de la maladie. En effet l'origine particulière de ces symptômes fait sans doute qu'ils ne répondent

pas de la même manière aux thérapeutiques habituelles. Nous verrons cela de façon plus précise par la suite.

## **1.2- Données épidémiologiques**

### **1.2.1- Epidémiologie de la dépression chez la personne âgée:**

La dépression est fréquente à travers la vie : d'après Kessler RC et al. (1), un individu sur cinq expérimenterait un épisode dépressif au cours de sa vie.

#### **1.2.1.1- En population générale âgée:**

Les études épidémiologiques montrent que la dépression majeure est présente chez 1% de la population générale âgée, alors que 3% souffriraient de dysthymie et 8 à 15% auraient des symptômes dépressifs cliniquement significatifs (conférence de consensus NIH 1992).

En France, l'étude Ritchie et al. (10) montre des prévalences ponctuelles de trouble anxieux de 14.2 % et d'EDM de 3% au sein d'une population de plus de 65 ans non institutionnalisés.

Toutefois, les données épidémiologiques regroupées dans l'article du français Jean-Pierre Schuster (2) montrent que ces prévalences semblent sous-estimer la souffrance psychique des sujets âgés. En effet, le recours à des instruments d'évaluation plus spécifiques au sujet âgé permet d'augmenter la sensibilité diagnostique et de mettre en évidence des prévalences ponctuelles plus élevées, allant de 11 à 16%. Ceci est dû aux spécificités cliniques de la dépression du sujet âgé, qui ne sont pas suffisamment prises en compte par les instruments habituels.

On sait également que la prévalence de la dépression majeure est majorée chez la personne âgée en cas de pathologie somatique chronique, et peut alors atteindre 25%. De même, la dépression est fréquente après un accident vasculaire cérébral et peut affecter plus de 30% des survivants (11).

### **1.2.1.2- Chez les sujets âgés hospitalisés en Unités de soins de longue durée (USLD) ou institutionnalisés en Etablissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA) :**

Les chiffres montrent que ces personnes âgées institutionnalisées souffrent plus fréquemment d'épisode dépressif majeur que le reste de la population du même âge. Nous pouvons rattacher cela à plusieurs facteurs, qu'ils soient organiques et liés à la plus grande fragilité de cette population, qui souffre plus souvent de comorbidités somatiques lourdes ou de pathologies neurodégénératives avancées, ou psychologiques, avec des personnes ayant une plus faible autonomie, coupées de leur environnement habituel, avec le vécu de perte et de souffrance qui peut en découler.

Achterberg et al. (12) ont ainsi montré que lors de leur admission, 27% des sujets institutionnalisés présentaient un trouble dépressif caractérisé. La prévalence ponctuelle des troubles dépressifs chez les sujets hospitalisés au long cours varie dans la littérature internationale entre 10 et 44%. Et selon une étude australienne (13), 24.6% des sujets atteints de troubles cognitifs souffriraient de troubles dépressifs majeurs.

### **1.2.2- Répartition EOD/LOD parmi les épisodes dépressifs du sujet âgé:**

Les études s'étant intéressées à ce sujet sont peu nombreuses, et toujours difficiles à mettre en œuvre à cause des nombreux biais possibles (par exemple celui de la surmortalité des malades dépressifs par rapport à la population générale qui biaise le rapport EOD/LOD en population gériatrique, ou encore des biais de mémorisation).

Selon l'équipe espagnole de Carol Dillon (14) environ 40% des cas d'épisodes dépressifs majeurs chez le sujet âgé concerneraient des épisodes dépressifs récurrents, alors que 30% seraient de réelles dépressions à débuts tardifs (LOD), sans antécédents personnels. Dans de nombreux cas, il est difficile de faire cliniquement la différence entre dépression à début tardive et dépressions récurrentes. En effet, la dépression à début tardif est un syndrome hétérogène, qui inclut souvent des patients avec une forte charge médicale et des désordres neurologiques, ce qui peut rendre le début difficilement évident.

Les données retrouvées par Carol Dillon sont assez éloignées de celles publiées par Rob Von Ojen et al, en 1995 (15).

Son étude, effectuée sur la population AMSTEL (étude en population générale, sur des individus non institutionnalisés, âgés de 65 à 84 ans, vivant à Amsterdam), avait pour but d'étudier la relation entre les antécédents psychiatriques anciens et les maladies

psychiatriques actuelles. Cette étude retrouvait une prévalence de la dépression de 11.7% dans la population d'étude (censée être représentative de la population générale du même âge), et une prévalence d'antécédent de maladie psychiatrique de 15.8%.

Parmi les sujets rapportant des antécédents psychiatriques, 54.3% rapportait le début avant l'âge de 50 ans, 31.1% rapportait le début entre l'âge de 50 et 65 ans et 14.6% rapportaient le début après l'âge de 65 ans.

Sur tous les patients déprimés ayant répondu, cette étude retrouvait un taux de EOD de 22% et un taux de LOD de près de 80 % (avec un cut-off à 65 ans).

Le taux de dépression chez les sujets qui rapportaient un premier épisode avant l'âge de 65 ans était deux fois plus élevé que chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents (20.8 vs 10.7%).

On pouvait noter également dans cette étude que le taux de patients ayant des antécédents précoces de maladie dépressive était plus faible chez les « old-old » (personnes de 75 à 84 ans), qu'ils soient déprimés ou non au moment de l'étude, que chez les patients plus jeunes.

Chez les sujets « young-old » (65-74 ans) déprimés, le taux d'antécédents de dépression à début précoce était de 27.1%, alors qu'il était de 15.9% chez les « old-old », avec une corrélation linéaire.

Au total, cette étude montre que plus l'âge avance, plus les LOD prennent le pas sur les EOD (en effet le taux d'antécédents psychiatriques avant l'âge de 65 ans chez les patients déprimés passe de 20% vers 65 ans à 5% vers 84 ans). Ceci pourrait également résulter d'un excès de mortalité des individus ayant une histoire psychiatrique ancienne.

### **1.3- Conséquences de la dépression sur le sujet âgé**

#### **1.3.1- Morbidité**

La dépression est non seulement une pathologie touchant la santé mentale du malade, mais elle retentit également sur son état de santé global, et cela se majore d'autant plus avec l'avancée en âge. La dépression est ainsi associée à une augmentation des soins médicaux en général et des coûts en soins primaires, et à une augmentation des durées d'hospitalisation dans les services somatiques (16).

Les patients déprimés, de par les symptômes de leur maladie (asthénie, anhédonie, perte de l'élan vital...), restent souvent plus longtemps au lit que les patients souffrant de maladies chroniques (comme des maladies respiratoires, cardiaques,...), et peuvent donc souffrir en conséquence de complications somatiques importantes. Et de plus, à côté de la morbidité médicale, la dépression augmente également la sensation subjective de mauvaise santé. Les patients déprimés consultent donc environ deux fois plus souvent pour des problèmes de santé, et font deux fois plus de journées d'hospitalisation pour des problèmes médicaux divers, par an, que les patients ne souffrant pas de dépression.

Le fait de souffrir d'une dépression s'associe également à un plus grand nombre de prescriptions médicamenteuses (de tout ordre, pas seulement psychotrope), et augmente donc le risque de iatrogenicité. Les chiffres montrent que 65% des patients déprimés reçoivent plus de 5 médicaments par jour, comparé à 35.6% des personnes âgées non déprimées (16).

De plus, des études ont montré que la dépression complique la prise en charge d'autres problèmes de santé, et est souvent associée à une issue défavorable chez les patients hospitalisés. Par exemple, d'après Mossey et al en 1989 (17), chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale, la dépression interfère avec la récupération des fonctions physiques et psychosociales après chirurgie. Par exemple, un an après fracture du fémur, les patients souffrants de symptômes dépressifs et cognitifs ont une plus faible récupération fonctionnelle que les patients n'ayant pas ces symptômes.

Il en découle donc que le traitement adapté de la dépression chez ces patients améliore non seulement les symptômes psychiatriques, mais aide également à l'amélioration des symptômes fonctionnels de la maladie somatique en cours (exemple des patients emphysémateux dans l'article de Borson et al de 1992 (18)).

### **1.3.2- Mortalité**

Les effets de la dépression sur la mortalité des personnes âgées sont de deux ordres : effet direct, par le suicide, et effet indirect par l'action de la maladie dépressive sur l'état de santé général de la personne âgée.

#### **1.3.2.1- La mortalité par suicide**

Le suicide de la personne âgée est une problématique de santé publique. D'après l'INSEE, en France, sur les 10 400 suicides survenus en 2010, 28% concernaient des personnes de 65 ans et plus.

L'incidence du suicide augmente avec l'âge, comme le montrent les chiffres suivants de l'INSEE: pour 100 000 habitants, en France, en 2011, l'incidence du suicide était de :

- 6,4 chez les 15-24 ans,
- 12,2 chez les 25-34 ans,
- 20.9 chez les 35-44 ans,
- 26.4 chez les 45-54 ans,
- 22.3 chez les 55-64 ans,
- 20.6 chez les 65-74 ans,
- 29,6 pour les 75-84 ans,

- 40,3 pour les 85-94 ans.

On peut noter que l'intentionnalité forte de la personne âgée se conjugue souvent avec une plus grande fragilité organique sous jacente, ce qui conduit à un ratio - tentative de suicide sur suicide- beaucoup plus bas chez la personne âgée que chez la personne jeune : ce ratio est de l'ordre de 4 tentatives de suicide pour 1 suicide chez la personne de plus de 65 ans, alors qu'il est à 200 tentatives de suicide pour 1 suicide chez le jeune de moins de 25 ans (d'après le comité national pour la bientraitance et les droits des personnes âgées et des personnes handicapées).

On remarque également une différence entre les sexes, avec un plus fort taux de suicide chez l'homme que chez la femme. Cela perdure à tous les âges, et s'accroît même avec l'avancée en âge (ratio hommes/femmes à 3.4 chez les 15-24 ans et à 7.1 chez les 85 ans et plus, d'après l'INSERM en 2007).

Il apparaît dans les études, comme dans celle de Conwell en 2002 (19) que de 71 à 95% des victimes de suicides âgés de 65 ans et plus souffriraient d'un trouble psychiatrique au moment du décès. Cela reste à moduler, cette proportion est peut-être plus importante devant les difficultés à identifier la dépression chez la personne âgée. Les troubles psychotiques, troubles de la personnalité et troubles anxieux semblent jouer un rôle plus faible dans les suicides des personnes âgées que chez les jeunes. A l'inverse, ces suicidés âgés souffrent plus fréquemment de trouble dépressifs que les sujets jeunes. Plusieurs études, synthétisées par Brian M Draper en 2014 (20), ont montré que parmi ces épisodes dépressifs conduisant au suicide, les premiers épisodes dépressifs sont majoritaires par rapport aux épisodes récurrents. L'âge de décès élevé est associé (21) à un diagnostic de premier épisode de dépression majeure unipolaire.

On note également que relativement à la prévalence de la démence dans la population âgée, elle se retrouve peu diagnostiquée parmi les cas de suicides survenant chez les personnes âgées (22). Mais si le risque de suicide apparaît être le même voire plus faible dans cette population que dans la population générale, il existe toutefois une augmentation du risque dans les quelques mois suivant le diagnostic de démence ou chez les patients diagnostiqués au cours d'une hospitalisation...

### **1.3.2.2- La mortalité autre dans la dépression**

Si la dépression peut être à l'origine d'une surmortalité par suicide, elle peut également entraîner le décès par d'autres moyens: en effet, des études chez des patients hospitalisés ont incriminé la dépression comme une cause indépendante de mortalité.

D'après l'étude de Rovner et al en 1993 (23), dans les populations institutionnalisées en Unité de Soins de Longue Durée, la dépression augmenterait la probabilité de décéder

par 59% dans une période d'un an après l'admission. Cette augmentation de la mortalité était indépendante des autres paramètres médicaux.

Cet effet de la dépression sur la mortalité se retrouve également en population générale non institutionnalisée. Dans cette population, les études retrouvent un risque relatif de mortalité attribué à la dépression entre 1.34 et 1.76 pour une durée de suivi de 3 à 15 ans (2).

Une étude espagnole, en 2011 (24), s'est intéressée aux sous-types de dépression et au risque de mortalité qui en découlait, dans une population de personnes âgées de plus de 70 ans. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence de la dépression sur la survie à 5 ans, en cherchant à déterminer si le risque de mortalité était lié au trouble dépressif en général, ou s'il était spécifiquement associé à un sous-type de dépression, à l'âge d'entrée dans la maladie (EOD ou LOD), ou encore à la présence ou à l'absence de dysfonctions exécutives. Les patients potentiellement déments étaient exclus de la population d'étude.

La cohorte initiale était de 451 sujets. La prévalence de l'épisode dépressif majeur dans cette cohorte était de 10.9%, et de l'épisode dépressif mineur de 14.8%. Parmi eux, 77.1% étaient des dépressions à début tardif (LOD, début après 65 ans).

Durant les 5 années de suivi, 18.9% des participants sont décédés.

Les résultats ont montré que ces sujets décédés étaient de façon statistiquement significative plus vieux, plus souvent célibataires ou veufs, avaient un plus faible score au MMS et au CAM-COG (Cambridge Cognitive Examination), avait un nombre plus important de maladies chroniques et avaient des scores de dépression plus élevés au CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly).

Une plus grande fréquence de dépression majeure ou mineure a été observée chez les patients décédés.

En étudiant de façon indépendante l'intensité de la dépression et l'âge du premier épisode, les résultats ont montré que parmi les sous-types de dépression, seule la dépression à début tardif (LOD) influençait l'augmentation du risque de mortalité.

La dysfonction exécutive augmentait également le risque de mortalité de façon indépendante.

En étudiant toutes les combinaisons possibles de sous-types de dépression et dysfonction exécutive, le sous-type de dépression qui augmentait le risque de mortalité était la LOD, majeure, avec dysfonction exécutive.

Au total, ces résultats corroborent donc la thèse selon laquelle la dépression est un facteur de risque de mortalité, mais seulement en cas de dépression à début tardif (après 65 ans), majeure, avec dysfonction exécutive (c'est la combinaison de ces trois facteurs qui augmente la mortalité).

## 2- Différences EOD/LOD (maladies distinctes ?)

### 2.1- Facteurs de risque

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque et de vulnérabilité que l'on retrouve fréquemment associés à la dépression, et à leur lien avec l'âge de début de celle-ci. Par exemple, les événements de vie douloureux sont-ils plus associés aux EOD qu'aux LOD ? Ou dans un autre registre, les antécédents psychopathologiques familiaux prédisposent-ils plus aux dépressions de début précoce que tardif ?

Ces études ont pu retrouver des différences, que ce soit au niveau des facteurs psycho-sociaux, des comorbidités somatiques ou des antécédents familiaux. Je vais essayer d'énumérer ces facteurs ci-dessous, en décrivant leur relation avec les deux types de dépression que nous étudions.

#### 2.1.1- Facteurs psycho-sociaux

Ces facteurs ne sont pas évidents à étudier car ils nécessitent des études prospectives sur de nombreuses années, afin d'analyser l'impact d'événements ou de conditions de vie sur la survenue d'un épisode dépressif, précoce ou tardif.

Les facteurs ayant été étudiés concernent les **événements de vie** (événements de vie stressants, difficultés de vie en cours, veuvage ou décès d'une personne proche), les **conditions de vie** (l'isolement et le manque de contacts sociaux, le statut marital), et la **notion psychologique de « névrosisme »** (tendance persistante à l'expérience des émotions négatives, qui s'oppose à la stabilité émotionnelle).

Les résultats des études sur l'association aux deux types de dépression (EOD ou LOD) peuvent être concordants ou contradictoires selon le facteur étudié. Je vais donner ci-dessous les principaux résultats.

Tout d'abord, il faut noter que l'âge avancé est une période de vie où peuvent survenir de nombreux facteurs de stress, que ce soit une invalidité physique, des inquiétudes sur son état de santé, la perte successive de personnes chères, ...

Ormel et al, en 2001 (25) ont montré, dans une population de personnes âgées de plus de 57 ans, que ces facteurs de vulnérabilité et de stress n'augmentent pas indépendamment le risque de dépression tardive, mais interagissent avec d'autres facteurs. Par exemple, l'effet dépressogène d'un événement de vie stressant était plus grand en présence de difficultés à long terme et de niveau de névrosisme élevé, qu'en l'absence de difficultés à long terme et avec un score de névrosisme moyen. Le haut niveau de

névrosisme et les difficultés à long terme semblent donc amplifier l'effet thymique de l'événement de vie stressant.

Dans cette étude, il est montré que l'effet thymique du névrosisme élevé avait été significativement plus fort sur la survenue de la dépression chez les patients souffrant d'épisodes dépressifs récurrents qu'en cas de premier épisode, mais qu'en revanche l'effet d'un événement de vie stressant sévère était plus important pour un premier épisode dépressif que pour une récurrence. Les événements de vie stressants sévères avaient quatre fois moins d'impact sur la survenue d'un épisode dépressif chez les patients souffrants d'épisodes récurrents que d'un premier épisode. Par contre, ces patients aux épisodes récurrents étaient plus sensibles aux événements de vie légers que les patients souffrant d'un premier épisode.

L'étude de Joel R.Sneed et al (26), en 2007, s'est intéressée aux facteurs de risque précoces de dépression tardive, en interviewant un échantillon de femmes et en les suivant pendant 20 ans. Ces facteurs étaient évalués 10 ans avant le diagnostic de dépression, afin de voir s'ils pouvaient différencier les EOD, les LOD et les non malades. Le cut-off EOD/LOD était situé à 50 ans. Les résultats étaient concluants quant au fait que les EOD avaient un score de névrosisme plus élevé que les LOD. Il n'existait en revanche pas de différence dans ce score entre les LOD et les personnes n'ayant jamais souffert de dépression.

Ces résultats sur le degré de névrosisme corroborent les résultats de plusieurs autres études, mais sont en contradiction avec d'autres recherches, par exemple celle de Janet Grace (27) en 2003, qui ne retrouve pas de différence dans le score de névrosisme entre EOD et LOD, mais en revanche un score plus élevé de ces deux groupes par rapport au groupe contrôle.

Concernant le statut marital, il est montré dans l'étude de Joel R.Sneed, comme dans beaucoup d'autres, que les patients souffrant de dépression à début précoce sont significativement plus souvent célibataires que les patients souffrant de dépression à début tardive.

Concernant la différence dans la présence d'un confident ou d'une personne très proche, les résultats montrent en général que les patients EOD ont significativement moins souvent de confidentes que les patients LOD ou exempt de dépression (27).

Certaines études ont montré également que les patients souffrant d'EOD avaient connu plus de deuils au cours de leur vie, alors que le profil des LOD se rapprochait de celui des contrôles.

La revue de littérature de Martha L Bruce (28) en 2002 retrouvait une forte corrélation des deuils de conjoint ou des êtres aimés avec le début ou l'aggravation des symptômes dépressifs. Il est précisé également que les « caregivers » (les aidants, qui ont expérimenté

l'effort avant le décès de leur époux) ne subissent en général pas d'aggravation des symptômes dépressifs lors du décès de la personne qu'ils aidaient, au contraire des non-caregivers ou des caregivers qui ne rapportaient pas faire d'effort pour accomplir cette tâche.

**En résumé :** Concernant les facteurs de risque psycho-sociaux, nous pouvons retenir que les patients EOD sont souvent plus isolés socialement que les patients LOD (mais ceci, plus qu'un facteur de risque, peut également trouver une explication dans le fait que la vie sociale de ces patients soit perturbée au long cours par de nombreuses décompensations psychiatriques, alors que cela survient plus tardivement chez les LOD...). Plusieurs études confirment également que les patients EOD ont souvent un score de névrosisme plus élevé que les patients LOD, et que les réponses de ces deux catégories de patients aux facteurs de stress ne sont pas semblables, les patients EOD étant sans doute plus sensibles aux facteurs de stress minimes qui les déstabilisent, alors que les patients LOD sombreront plus facilement dans la dépression après des facteurs de stress sévères.

### 2.1.2- Comorbidités somatiques

Les comorbidités somatiques ayant le plus de liens avec la dépression, et de ce fait les plus étudiées, sont les **facteurs de risques vasculaires** et les **maladies cardiovasculaires**. Il s'agit de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie, de la consommation de tabac, des maladies cérébro-vasculaires (accident vasculaire cérébral) et des maladies cardiaques.

Dans l'article de Martha L Bruce (28), datant de 2002, résumant de nombreuses recherches sur le sujet, il est indiqué que la maladie somatique, et spécialement la maladie cardio-vasculaire, est un facteur de risque majeur de dépression chez le sujet âgé. Si la contribution biologique de ces maladies à la dépression a reçu beaucoup d'attention (nous y reviendrons plus loin), le rôle de ces maladies comme facteur de risque psycho-social est également important. De la même manière que d'autres événements de vie, le début ou l'exacerbation d'une maladie grave, pouvant potentiellement mettre la vie en jeu, peut engendrer de profondes perturbations à une vie normale. Pour nombre de personnes âgées, les événements relatifs à la santé, tels qu'un cancer nouvellement diagnostiqué, un infarctus myocardique, ou une fracture du fémur, sont les symboles de l'avancée en âge et du rapprochement de la mort. Les maladies ou autres événements de santé peuvent précipiter une hospitalisation, réduire les activités, perturber le lien social, augmenter l'invalidité et être à l'origine ou précipiter un déménagement.

Les données épidémiologiques d'analyses longitudinales suggèrent que la maladie augmenterait le risque d'épisode dépressif par 3 sur 1 an, et cet effet se poursuivrait sur plusieurs années (29).

Les données impliquant les problèmes de santé ou maladies comme des facteurs de risque pour la dépression posent clairement des défis à la recherche, car il serait difficile mais important de développer des stratégies pour différencier les contributions biologiques des contributions psychosociales de ces maladies sur la dépression (chapitre de Mary Amanda Dew dans *Adversity, Stress, and Psychopathology* (30)).

Concernant les facteurs de risque vasculaire, l'étude d'Albertine J. Oldehinkel, en 2001, (31) s'est attachée à étudier la relation mutuelle entre les facteurs de risque psychosociaux et vasculaires, dans le but de savoir si ces facteurs de risque vasculaires pouvaient s'interpréter au sein d'un modèle de stress et de vulnérabilité psychosociale de dépression. Les facteurs de risque cardio-vasculaires pourraient en effet s'inscrire dans ce modèle de trois manières : comme « stresser » (comparable à un événement de vie stressant), comme facteur de vulnérabilité, ou encore comme facteur indépendant. Les résultats de cette étude sont en faveur d'un mécanisme indépendant, mais cela va à l'encontre de l'étude d'Alexopoulos (3), qui retrouvait que des facteurs non biologiques étaient requis pour déclencher un épisode dépressif chez les patients prédisposés par une maladie cerebro-vasculaire.

La fréquence de ces comorbidités somatiques et facteurs de risques vasculaires suivant l'âge de début de la dépression a fait l'objet de plusieurs recherches, et se montre plutôt en faveur d'une similarité EOD/LOD. Voici ci-dessous les résultats de quatre études sur le sujet :

- D.P. Devanand et al. (32) ont étudié en 2004 les différences entre plusieurs facteurs pour les troubles dysthymiques et les épisodes dépressifs majeurs de début précoce et tardif, sur 370 patients âgés de plus de 60 ans en ambulatoire. Les résultats globaux sont en faveur d'un taux de maladies cardiovasculaires plus élevé concernant les débuts tardifs que précoces ( $\chi^2=4.12$ ,  $df=1$ ,  $p<0.05$ ). Dans les analyses en sous-groupe, les troubles dysthymiques de début tardif avaient plus fréquemment des maladies cardiovasculaires que les débuts précoces ( $\chi^2=5.63$ ,  $df=1$ ,  $p<0.02$ ), mais en revanche le taux de maladies cardiovasculaires ne différait pas entre les épisodes dépressifs majeurs de début précoce et tardif ( $\chi^2=0.35$ ,  $df=1$ ,  $p<0.6$ ), ni entre les troubles dysthymiques de début tardif et les épisodes dépressifs majeurs de début tardif.
- Une autre étude, celle de Carol Dillon et al (14), en 2009, s'est penché sur le sujet. Cette recherche s'intéressait aux différences en terme de cognition, comorbidités vasculaires et facteurs de risques sociologiques entre EOD et LOD, en ambulatoire. Il n'était pas retrouvé de différence entre patients contrôles et patients déprimés parmi les facteurs de risque vasculaires et comorbidités, mais une différence significative était retrouvée entre EOD et LOD sur les niveaux de cholestérol ( $p=0.028$ ), avec des niveaux plus élevés chez les EOD. Les autres

facteurs (HTA, Diabète, maladie cardiaque et cerebro-vasculaire et consommation de tabac) étaient non significatifs.

- Dans l'étude de Joost Janssen (33) datant de 2006, aucune différence n'était mise en évidence sur la fréquence des maladies chroniques (OR (95%CI) = 0.56 (0.24-1.32)) ou des facteurs de risque ou maladies cardiovasculaires (OR (95%CI) =1.11 (0.51-2.41)) entre les groupes de patients EOD et LOD.
- Pilar Alvarez en 2010 (34) a étudié un groupe plus homogène de patients, tous atteints de dépressions mélancoliques, et les résultats n'étaient pas non plus significatifs sur les facteurs de risque cardiovasculaires entre les 60 patients adultes jeunes (<60 ans) souffrant de dépression (à début précoce), les 60 personnes âgées souffrant de dépression à début précoce et les 60 personnes âgées souffrant de dépression à début tardif.

**En résumé :** Les comorbidités somatiques peuvent influencer la survenue d'une dépression de plusieurs manières : par la souffrance psychologique qu'elles exercent sur le sujet (« dépression réactionnelle » par exemple), mais aussi, selon les pathologies en cause (notamment facteurs de risque et maladies cardiovasculaires), par la souffrance cérébrale directe entraînée par les lésions cérébrovasculaires. Plusieurs études ne retrouvent pas de différences sur les proportions de maladies chroniques, cardio-vasculaires ou facteurs de risque vasculaires entre EOD et LOD. Une étude a cependant retrouvé une différence sur la proportion de maladies cardiovasculaires dans les dysthymies, avec des maladies cardiovasculaires plus fréquentes dans les dysthymies à début tardif que précoce (et cette différence ne se retrouvaient pas parmi les épisodes dépressifs majeurs).

### **2.1.3- Antécédents psychopathologiques familiaux**

Les études concernant les différences au niveau des antécédents psychopathologiques familiaux entre EOD et LOD sont plus unanimes. Les personnes souffrant d'EOD auraient en effet plus d'antécédents familiaux de ce type que les patients souffrant de LOD. Cela est congruent avec les connaissances actuelles sur les incidences de pathologies psychiatriques (trouble bipolaire, schizophrénie,...) au sein d'une même famille, qui corroborent la prévalence plus élevée d'antécédents familiaux chez les EOD que les LOD.

D'après l'étude de Devanand et al (32), déjà citée plus haut, qui compare différents facteurs entre les troubles dysthymiques et les épisodes dépressifs majeurs de début précoce et tardif, sur 370 patients âgés de plus de 60 ans en ambulatoire, nous retrouvons moins d'antécédents familiaux de trouble de l'humeur sur l'échantillon total (épisode dépressif et trouble dysthymique) des débuts tardifs que précoces ( $\chi^2=9.37$ ,  $df=1$ ,  $p<0.002$ ). En considérant seulement les épisodes dépressifs majeurs, les LOD avaient moins

d'antécédents familiaux que les EOD ( $\chi^2=10.71$ ,  $df=1$ ,  $p<0.001$ ). Et il n'y avait pas de différence sur la proportion d'antécédents familiaux entre trouble dysthymique de début tardif et épisode dépressif majeur de début tardif.

D'autres études ont retrouvé des résultats semblables, avec une histoire familiale de dépression moins commune chez les patients atteints de LOD que chez les patients âgés atteints de dépressions récurrentes à début précoce (35,36). De même, ces antécédents familiaux étaient moins communs chez les dépressions qualifiées de « vasculaires » que chez les non-vasculaires (6,37).

Une étude Suédoise de 2009, de Kendler KS et al (38), a étudié 4785 paires de jumeaux, à la recherche de facteurs de risque familiaux et génétique de dépression. Les résultats montraient qu'une histoire d'EOD chez un des jumeaux était associée à un plus grand risque de dépression au cours de la vie de l'autre jumeau. Au contraire, la LOD chez un des jumeaux était associée à un plus grand risque pour l'autre jumeau de souffrir de maladie vasculaire. L'EOD ou la LOD d'un jumeau était donc indexée, respectivement, à l'augmentation du risque pour l'autre jumeau d'être atteint de maladie dépressive ou de maladie vasculaire.

Les résultats de certaines autres recherches ne confirment toutefois pas ces résultats et ne montrent, elles, pas de différences dans les antécédents familiaux entre les patients EOD ou LOD :

Il s'agit par exemple de l'étude de Janet Grace et al (27), datant de 2003, qui a comparé ce facteur entre des patients âgés de plus de 60 ans EOD, LOD et des patients contrôles ne souffrant pas de dépression. Il existait plus d'antécédents familiaux parmi les cas que les contrôles, mais aucune différence significative n'était mise en évidence entre EOD et LOD (Controls<EOD=LOD ;  $\chi^2=11.855$ ,  $p=0.008$ ).

Le même résultat non-significatif apparaît dans l'étude de Joost Janssen en 2006 (33), entre EOD et LOD (OR (95%CI)= 0.44 (0.16-1.23)).

Dans l'étude de Pilar Alvarez(34), déjà citée plus haut, qui se concentre sur les dépressions mélancoliques, les pourcentages d'histoire familiale de trouble affectif ou de suicide dans chaque groupe étaient de 38% chez les patients jeunes, de 37% chez les plus de 60 ans EOD et de 48% chez les plus de 60 ans LOD, sans différences significatives entre les trois groupes ( $\chi^2=0.89$ ,  $df=2$ ,  $p=0.64$ ).

On peut noter que ces trois études aux résultats non significatifs avaient un nombre de patients plus restreints que les études précédentes. S'agit-il d'un manque de puissance ou d'une réelle absence de différence ?

**En résumé :** Plusieurs études retrouvent une proportion d'antécédents psychopathologiques familiaux plus importante chez les patients EOD que LOD. Une étude génétique effectuée chez des fratries de jumeaux a même retrouvé une augmentation du risque de dépression chez les jumeaux des patients EOD, alors que les jumeaux des patients LOD avaient eux plus de risque de souffrir de maladies vasculaires. Ces études sont concordantes avec les représentations que l'on peut se faire des mécanismes étiologiques EOD ou LOD. Toutefois, d'autres études ne retrouvent pas de différences dans les proportions d'antécédents familiaux des deux groupes.

## **2.2- Caractéristiques cliniques et cognitives**

### **2.2.1- Présentation clinique de l'EDM selon l'âge et l'âge de début**

Selon l'âge auquel il survient, l'épisode dépressif majeur peut revêtir différentes présentations cliniques, qui distinguent par certains critères les épisodes survenant chez la personne adulte jeune, d'âge moyen ou la personne âgée.

Un article de Joanna Wilkowska-Chmielewska et son équipe paru dans le « Journal of Affective Disorder »(39) s'est ainsi intéressé aux effets de l'âge et de l'âge de début sur la symptomatologie de la dépression. Les sujets étudiés, tous atteints d'un épisode dépressif majeur, ont été divisés en 3 groupes : les adultes jeunes (moins de 45 ans), les adultes d'âge moyen (de 45 à 64 ans) et les personnes âgées (65 ans et plus). La prévalence de nombreux symptômes a été évaluée, parmi les données des 520 épisodes dépressifs étudiés (voir le tableau ci-dessous).

Il a ainsi été retrouvé que les adultes jeunes souffraient plus souvent d'humeur irritable, d'idées suicidaires passives ou actives, de tentatives de suicide. Avant 65 ans, il existe plus souvent une faible confiance et estime de soi, une culpabilité pathologique ou des obsessions. L'anhédonie, les attaques de panique, les cauchemars, le sentiment d'incapacité, les hallucinations sont plus fréquents chez les adultes jeunes qu'âgés.

Les patients d'âge moyen vont présenter plus souvent un retrait social, des difficultés à prendre une décision, un comportement agressif, une apparence négligée, de l'anxiété et des symptômes d'angoisses.

L'insomnie, les difficultés d'endormissement vont être plus fréquents chez les personnes âgées, ainsi que les plaintes somatiques, l'hypochondrie, qui augmentent avec l'âge. La diminution de l'appétit, la perte de poids et le déclin de la mémoire sont également des symptômes typiques des groupes « adultes d'âge moyen » et « personnes âgées ».

The depressive symptoms frequencies by age group.

Symptoms	A/A <sup>1</sup> < 44 years N= 130/33	B/B <sup>1</sup> 45–64 years N=241/52	C/C <sup>1</sup> > 65 years N=149/28	p/p <sup>1</sup>
Depressed mood	98.5/94.0	99.2/100.0	98.7/96.4	0.7/0.15
Matinal worsening of mood	45.4/60.0	55.1/50.0	55.9/50.0	0.6/0.9
Irritable mood	57.9/55.0	37.5/44.2	25.4/31.8	0.0008/0.48
Passive suicidal thoughts	92.2/31.0	80.8/78.8	75.0/75.0	0.004/0.11
Active suicidal thoughts	76.1/78.8	57.7/51.9	50.0/64.3	0.004/0.1
Suicidal attempt	33.8/36.4	15.8/9.6	9.4/25.0	0.0001/0.03
Low self-esteem	43.9/45.8	47.7/42.1	25.0/27.3	0.001/0.001
Pathological guilt	42.1/43.5	43.2/51.2	18.1/21.7	0.0003/0.15
Anhedonia	53.2/53.3	46.8/53.0	41.0/57.7	0.09/0.96
Lack of reactivity to stimuli	36.4/21.9	37.6/25.0	46.5/32.0	0.32/0.72
Interpersonal rejection sensitivity	48.4/35.0	46.8/37.5	54.6/68.7	0.28/0.03
Social withdrawal	68.1/73.0	71.8/82.6	60.7/84.0	0.08/0.74
Loss of energy	75.4/79.3	79.0/84.8	78.3/88.4	0.6/0.5
Unkept appearance	38.8/31.6	58.2/64.3	43.7/56.2	0.02/0.13
Diminished activity	24.1/16.7	31.7/35.4	38.4/56.0	0.2/0.07
Psychomotor retardation	75.6/67.7	78.1/35.4	81.6/56.0	0.9/0.43
Stupor	0.8/0	2.3/3.8	2.0/0	0.45/0.5
Inquietude	64.8/57.6	72.4/76.0	76.9/78.6	0.2/0.2
Aggressive behavior	10.3/12.1	8.4/11.5	2.0/3.6	0.1/0.5
Difficulty in decision making	38.5/30.4	54.5/61.5	35.3/38.7	0.01/0.1
Diminished concentration	71.9/73.0	73.8/73.5	62.9/69.2	0.29/0.96
Difficulty in social functioning	41.1/40.6	51.5/57.7	51.7/35.7	0.17/0.13
Anxiety	59.8/65.4	82.8/80.0	71.6/74.0	0.0003/0.45
Psychic component of anxiety	55.6/65.2	80.6/76.3	68.2/66.7	0.0003/0.61
Somatic component of anxiety	18.3/26.3	31.6/41.4	20.0/7.7	0.04/0.15
Obsessions	35.0/22.6	28.9/21.6	17.9/28.0	0.02/0.91
Fobias	4.3/3.4	6.1/4.0	2.8/3.8	0.3/0.99
Panic attacks	8.6/3.45	7.1/4.1	2.8/0.0	0.1/0.99
Insomnia	93.7/79.3	87.1/90.4	91.9/96.4	0.1/0.42
Sleep-onset insomnia	56.2/61.9	62.6/67.6	73.0/84.2	0.06/0.48
Sleep-maintenance insomnia	37.8/61.9	37.8/58.3	44.0/56.2	0.14/0.96
Early morning awakening	36.2/55.0	42.3/64.7	36.3/47.4	0.51/0.15
Nightmares	12.3/15.8	9.5/14.3	2.7/7.1	0.11/0.72
Hypersomnia	15.0/10.7	9.1/5.9	9.9/12.0	0.28/0.63
Somatic complaints	31.5/31.0	50.4/58.5	67.9/65.2	0.0001/0.07
Memory impairment	32.8/36.8	53.4/50.0	54.5/57.1	0.03/0.7
Decreased appetite	46.2/62.5	64.2/70.8	63.1/81.5	0.02/0.58
Weight loss	17.1/17.6	39.5/53.7	35.9/57.9	0.006/0.07
Weight gain	0.0/0.0	2.7/0.0	0.8/3.7	0.3/0.42
Loss of libido	7.2/7.1	2.7/4.0	0.8/6.2	0.04/1.0
Hypochondriasis	18.8/30.4	32.7/34.3	48.5/59.0	0.0001/0.12
Delusions	17.8/12.5	19.1/17.3	15.4/28.6	0.64/0.27
Hallucinations	9.2/3.0	6.3/7.7	2.0/7.1	0.12/0.65

A, B, C—age groups at index hospitalization, A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, C<sup>1</sup>—age of onset groups.  
p/p<sup>1</sup>—p-values refer to the age of index hospitalization/age of onset (derived from Fisher's Exact Test).

Fréquence des symptômes dépressifs par groupe d'âge (d'après un article de Joanna Wilkowska-Chmielewska et son équipe en 2013 (39))

Les différences symptomatiques selon l'âge de début ont également pu être analysées dans cette étude. 113 des patients sélectionnés étaient des « premiers épisodes » (33 dans le groupe « âge jeunes », 52 dans le groupe « âge moyen » et 28 dans le groupe « âge élevé »).

Il est ainsi montré que les idées suicidaires passives, actives et les tentatives de suicides semblent plus fréquentes en cas de début de maladie précoce. A l'inverse, les somatisations et difficultés dans les activités sont plus fréquentes dans les débuts tardifs. La perte de poids est typique des patients ayant un début de maladie après 45 ans. Les difficultés à prendre une décision, l'apparence négligée est plus fréquente dans les débuts de maladie situés entre 45 et 64 ans. La sensibilité interpersonnelle au rejet est quant à elle un symptôme typique des dépressions à début tardive. Les autres symptômes ne sont pas influencés par l'âge dans cette étude.

Certains auteurs (40) retrouvent que l'agitation psychomotrice est plus fréquente chez les sujets âgés, et que le sentiment pathologique de culpabilité est également un symptôme typique de la dépression des sujets jeunes et âgés, où il est plus représenté.

Une autre étude, de 2006 (33) (voir tableau ci-dessous), ayant comparé des patients souffrant de LOD et de EOD montre que le seul symptôme significativement rattaché aux LOD est la perte de poids (OR=2.76 ; 95% CI=1.26-6.00), alors que les symptômes dépressifs suivants sont significativement rattachés aux EOD : sentiment d'inutilité (OR=0.14 ; 95%CI=0.20-0.93), pensées suicidaires (OR=0.31 ; 95%CI= 0.12-0.83).

Table 2. Distribution of specific depressive symptoms and age of onset: comparing subjects with early-onset ( $n = 90$ ) depression and late-onset depression ( $n = 39$ )

Symptoms	Early-onset	Late-onset	$\chi^2$	$p$
Lack of appetite	42%	54%	1.6	0.25
Weight loss	37%	62%	6.83	0.01
Appetite increased	26%	10%	3.85	0.06
Lack of sleep	89%	92%	0.35	0.75
Sleep too much	9%	8%	0.05	0.99
Lack of energy	60%	59%	0.01	0.99
Psychomotor inhibition	19%	26%	0.75	0.48
Agitation	32%	41%	0.93	0.42
Lack of libido	20%	18%	0.07	0.99
Worthlessness	64%	44%	4.86	0.03
Lack of concentration	72%	56%	3.10	0.10
Slowing of thought	39%	46%	0.59	0.44
Thinking of death	66%	72%	0.48	0.54
Death wishes	38%	33%	0.23	0.69
Thinking of suicide	37%	15%	5.84	0.02
Suicide attempt	11%	5%	1.15	0.35
Age at onset, years, mean (sd)	33 (15)	70 (7)	$F = 117.2$	$< 0.000$

Note: The specific depressive symptoms of EOD and LOD were compared using Fischer exact statistics.

Distribution de symptômes dépressifs spécifiques selon l'âge de début (d'après un article de Janssen J et ses collaborateurs en 2006 (33))

Concernant les symptômes psychotiques, incluant les hallucinations, ils semblent arriver plus souvent chez les personnes âgées (40), mais cela est en contradiction avec d'autres études (39). L'hypochondrie semble également être un symptôme typique du sujet âgé (41).

Il semble important de souligner ici le **syndrome apathique**, fréquent chez la personne âgée. Ce syndrome est souvent abordé dans la littérature gerontopsychiatrique,

avec des termes tels que « dépression masquée » ou « dépression sans tristesse », utilisés pour décrire des syndromes dépressifs accompagnés par de l'apathie. Il est souvent fait référence à leur grande fréquence chez la personne âgée.

L'apathie comme symptôme de la dépression a été définie comme « un manque de motivation non attribuable à une baisse du niveau de conscience, à un déclin cognitif ou à un stress émotionnel »(42). Le manque de motivation de l'apathie va influencer les fonctions émotionnelles, cognitives et comportementales. Au niveau émotionnel, l'apathie va diminuer les réponses émotionnelles aux événements ayant une valence positive ou négative, et entraîner un manque d'intérêt sur leurs conséquences. Au niveau cognitif, l'apathie mène à un manque d'intérêt pour les nouvelles activités et leur planification. Au niveau comportemental, l'apathie abouti à un manque d'engagement et d'effort pour les activités productives.

L'apathie affecte 19 à 88 % des individus non déments souffrants de dépression majeurs, et est plus présente avec l'avancée en âge (43,44). Une étude épidémiologique, de Forsell et al (45), a montré que la perturbation de la motivation est plus fréquente chez les sujets âgés que la perturbation de l'humeur.

Krishnan et al, en 1995 (46), ont étudié le rapport entre le manque d'intérêt et le nombre d'épisodes dépressifs sur 246 patients âgés déprimés, et ont montré que l'apathie était un syndrome plus fréquent dans les dépressions de début tardif que précoce chez le sujet âgé, même si cela reste controversé (43).

Dans une étude de Marin et al (47) comparant une échelle d'apathie («Apathie Evaluation Scale ») et l'échelle de dépression de Hamilton chez 107 sujets âgés de 53 à 85 ans, les résultats ont montré que l'intensité de l'apathie ne semblait pas corrélée aux symptômes dépressifs et pouvait survenir dans le cas de sujet normaux, déprimés, victimes d'accident vasculaire hémisphérique ou encore de maladie d'Alzheimer.

Le même auteur(48) a étudié les relations entre apathie et dépression entre des patients avec différents diagnostics. Par exemple, les patients ayant eu un AVC de l'hémisphère droit avaient des niveaux d'apathie et de dépression similaires, mais les scores d'apathie et de dépression n'étaient pas corrélés. Dans les AVC de l'hémisphère gauche, il était au contraire reporté une faible apathie mais de grands scores de dépression.

**En résumé :** La symptomatologie de l'épisode dépressif majeur varie selon l'âge auquel il survient. Ainsi, la personne âgée souffrira plus souvent que l'adulte jeune de symptômes généraux, comme une perte de poids ou une insomnie, ainsi que de plaintes somatiques et d'hypochondrie, ou encore d'apathie. La symptomatologie peut également différer selon l'âge de début de la maladie dépressive, avec des pertes de poids, des somatisations ou des agitations psychomotrices plus fréquentes chez les LOD, alors que les idées suicidaires et les tentatives de suicide semblent plutôt rattachées aux EOD.

### 2.2.2- Profils cognitifs

Les troubles cognitifs chez le sujet âgé déprimé ont été étudiés dans de nombreuses études, et font partie des particularités cliniques de la dépression du sujet âgé.

Lesser et son équipe, en 1996, (49), ont par exemple comparé les profils neuropsychologiques de patients âgés souffrant de dépression à début tardif ou précoce avec des sujets sains du même âge. Ils ont montré que comparativement aux sujets sains, les patients déprimés avaient significativement de plus faibles scores aux tests cognitifs, dans les domaines de l'intelligence non-verbale, la mémoire non-verbale, les habiletés constructives, les habiletés exécutives et la vitesse de traitement de l'information. Ces anomalies étaient la plupart du temps liées aux dépressions à début tardif (LOD).

L'étude américaine de Driscoll et al, en 2005, (50), a cherché également à explorer les différences cliniques des patients EOD et LOD. Les patients ont été divisés en 3 groupes : la dépression récurrente EOD (avec début avant 59 ans), la dépression récurrente LOD (avec début après 60 ans), et le premier épisode dépressif (LOD) survenant après 60 ans. Les résultats ont montré que les patients ayant une dépression récurrente LOD avaient plus de déclin cognitif aux tests de Folstein, Mattis Total et Mattis Memory, et plus de déclin fonctionnel dans les activités instrumentales et physiques de la vie quotidienne basés sur les scores ADL, comparativement aux autres groupes.

En 2006, Joost Janssen et son équipe (33) retrouvent également que le déclin cognitif est significativement associé aux LOD par rapport aux EOD (OR=4.70 ; 95%CI=1.29-17.15), mais en se basant sur un test cognitif moins spécifique, « de débrouillage », le MMSE, avec un cut-off à 24/30.

Un autre article, de Carol Dillon et al, (14), a étudié les différences cognitives de trois groupes de patients : non déprimés (sujets contrôles), EOD et LOD, par une batteries de tests neuropsychologiques. Le tableau ci-dessous reprend les domaines cognitifs étudiés et les résultats statistiques.

Comparativement aux sujets contrôles, les sujets déprimés présentaient une altération significative de plusieurs domaines cognitifs : mémoire, attention, langage et fonctions exécutives ( $p < 0.005$ ). La différence la plus significative était au niveau de la mémoire ( $p < 0.0001$ ).

Concernant les différences EOD/LOD, les tests ont révélé une atteinte plus importante de la mémoire différée ( $p < 0.05$ ) chez les LOD, qui restent également moins performants dans tous les domaines mnésiques, alors que les EOD étaient moins performants au niveau des fonctions exécutives et attentionnelles.

Cette étude supporte donc le fait que des profils neuropsychologiques différents distinguent les EOD des LOD.

**Table 6** Neuropsychological assessment

Tests	Early-onset depression N = 32	Late-onset depression N = 30	Normal controls N = 17	P value
<b>Memory</b>				
Immediate logic memory	5.5 ± 2.3	4.9 ± 2.2	7.9 ± 1.8	0.0001*
Delayed logic memory	5.1 ± 2.6	4.3 ± 2.5	7.5 ± 2.0	0.0001*
Verbal serial learning	7.5 ± 2.3	7.0 ± 2.2	9.7 ± 1.6	0.0001*
Delayed serial memory	6.0 ± 2.5	4.6 ± 3.0	8.4 ± 1.9	0.0001*
Cued recall	8.8 ± 3.2	7.7 ± 3.3	11.2 ± 0.9	0.0001*
Recognition	10.3 ± 2.4	10.6 ± 1.8	11.7 ± 0.4	0.03*
Buschke Memory battery (Immediate memory)	6.8 ± 1.8	5.9 ± 2.4	7.4 ± 1.1	0.036 <sup>‡</sup>
Buschke Memory battery (Cued memory)	7.3 ± 1.1	6.5 ± 1.9	7.6 ± 1.0	NS
<b>Language</b>				
Boston Naming Test	44.5 ± 7.7	45.7 ± 7.5	52.9 ± 4.0	0.001*
Semantic Fluency	13.1 ± 4.0	14.6 ± 4.9	20.1 ± 4.7	0.0001*
Verbal Fluency	10.4 ± 4.4	12.5 ± 4.5	15.4 ± 3.4	0.001 <sup>#</sup>
Vocabulary	46.7 ± 11.9	49.5 ± 10.8	51.3 ± 19.6	NS
<b>Attention</b>				
Trail Making Test "A"	64.4 ± 29.3	74.3 ± 50.6	50.8 ± 18.1	NS
Digit Span (forward)	5.1 ± 1.0	5.3 ± 1.3	6.1 ± 1.0	0.010 <sup>#</sup>
Digit Span (backward)	3.5 ± 1.0	3.7 ± 0.8	4.5 ± 1.3	0.032 <sup>#</sup>
Digit-Symbol	27.0 ± 9.9	28.6 ± 15.3	45.0 ± 10.6	0.0001*
<b>Executive functions</b>				
Trail Making Test "B"	209.2 ± 144.5	220.7 ± 142	115.4 ± 43.7	0.023*
Verbal fluency	10.4 ± 4.4	12.57 ± 4.6	15.4 ± 3.4	0.001 <sup>#</sup>
<b>Visuospatial abilities</b>				
Clock-drawing test	5.56 ± 2.1	5.7 ± 1.7	6.6 ± 0.6	NS
Block design	42.7 ± 7.5	46.3 ± 11.3	58.2 ± 11.6	0.0001*
<b>Abstraction and logic reasoning</b>				
Similarities	44.0 ± 10.9	48.1 ± 10.6	52.0 ± 8.2	NS
Matrix reasoning	40.5 ± 9.8	43.2 ± 14.1	55.0 ± 6.4	0.005*
<b>Intellectual quotient</b>				
Verbal IQ	93.6 ± 13.6	98.4 ± 15.2	107.4 ± 11.6	0.03 <sup>#</sup>
Performance IQ	87.8 ± 11.5	93.4 ± 16.2	110.4 ± 8.7	0.0001*
Global IQ	89.9 ± 11.8	96.1 ± 13.9	110.5 ± 8.3	0.0001*

Note: Values expressed are mean + standard deviation. \*Significant differences:  $P < 0.05$  between normal and (early- and late-onset) depression patients. <sup>#</sup>Significant differences between early-onset depression patients and normal controls. <sup>‡</sup>Significant differences between late-onset depression patients and normal controls. Abbreviations: NS, nonsignificant differences ( $P > 0.05$ ); IQ, intelligence quotient.

Evaluation neuropsychologique de trois groupes de patients (d'après un article de Carol Dillon en 2009 (14))

Pour résumer, l'article d'Alexopoulos de 2009 (9) reprend les avancées de la recherche concernant la dépression gériatrique. Il y est rappelé que la dépression gériatrique diffère fréquemment de la dépression de l'adulte jeune dans sa présentation clinique, particulièrement dans les dépressions de début tardif ou accompagnées de syndrome dysexécutif. Ces dysfonctions exécutives sont l'expression neuropsychologique d'une

altération frontale, avec une présentation clinique s'apparentant à un syndrome du lobe frontal médian. La dépression affecte en effet les fonctions cognitives à tout âge, mais les tâches exécutives d'inhibition ou de soutien de l'effort sont plus fréquemment altérées dans la dépression gériatrique. Les patients déprimés âgés ayant des dysfonctions exécutives vont être plus susceptibles de souffrir d'un manque d'intérêt aux activités et d'un ralentissement psychomoteur.

Cette dépression gériatrique avec dysfonction exécutive a une présentation clinique similaire à la dépression gériatrique à début tardif avec comorbidité vasculaire. Comparativement aux patients déprimés âgés, EOD et sans facteurs de risque vasculaire, les patients LOD avec facteurs de risque vasculaire souffrent d'une plus grande détérioration des fonctions frontales, d'un moins bon insight, d'un plus grand ralentissement psychomoteur, de moins d'agitation et sentiment de culpabilité, et d'une plus grande invalidité. Une étude comparant deux groupes de patients, avec des dépressions « vasculaires » et « non-vasculaires » (repérées par imagerie cérébrales à l'IRM), a montré que comparativement aux dépressions « non vasculaires », les dépressions « vasculaires » avaient un âge significativement plus élevé, un âge de début de la dépression plus élevé également, souffraient plus fréquemment d'anhedonie, mais avaient moins souvent de symptômes psychotiques.

Pour finir, il est difficile de parler de profils cognitifs dans la dépression sans aborder également le concept de « **présentation pseudo-démentielle** », pouvant accompagner les dépressions du sujet âgé. Lors des dépressions, les modifications cognitives citées plus haut peuvent en effet entraîner de symptômes ressemblant à ceux d'une démence, et pouvant faire confondre le diagnostic avec celui-ci. Dans un article de 1993 sur la dépression gériatrique (51), Alexopoulos a ainsi cherché à examiner les liens dépression/démence et âge de début de dépression (séparés en EOD<50 ans et LOD> 50 ans) dans un groupe de 183 sujets, dont 77 souffraient de critères de dépression et de démence, et 106 de dépression seule. Le diagnostic de démence se faisait cliniquement lors de l'inclusion à l'aide des critères DSM III et du test cognitif CCSE (Cognitive Capacity Screening Examination), et était réévalué après traitement antidépresseur. Les patients souffrant de « dépression et démence » étaient plus fréquemment des cas de LOD que ceux souffrant de dépression seule ( $p<0.01$ ). Après traitement antidépresseur, 77% des patients « seulement déprimés » avaient des critères d'amélioration de la dépression, contre 66% des patients « déprimés et déments ». Parmi ces 66% de patients « déprimés et déments » s'étant amélioré, correspondant au nombre de 51 patients, 30 avaient les critères de « démence réversible » et 21 de « démence irréversible », ce qui signifie qu'un nombre considérable de patients améliorait leurs symptômes démentiels par le seul traitement de la dépression. Les patients « déprimés avec démence réversible » ( $p<0.07$ ) et « irréversible » ( $p<0.03$ ) avaient un âge de premier épisode dépressif plus âgé que les patients avec « dépression seule », mais cet âge ne se distinguait pas statistiquement entre démence réversible et irréversible ( $p<0.40$ ).

**En résumé :** Les troubles cognitifs font partie des particularités cliniques de la dépression de la personne âgée, et semblent plus importants chez les patients LOD que EOD. Des profils cognitifs distincts semblent différencier ces deux catégories de patients, avec chez les patients LOD des troubles prédominant au niveau mnésique, notamment sur la mémoire différée, alors que les patients EOD seraient plus altérés sur les fonctions exécutives et attentionnelles.

### 2.2.3- Cas de la mélancolie

Peu de recherches se sont intéressées au cas particulier de la mélancolie dans la dépression du sujet âgé, qui permet pourtant d'étudier des échantillons de patients plus homogènes au niveau de leur pathologie, et donc de moins biaiser les résultats. En effet, l'hétérogénéité des patients inclus dans les études comparant les dépressions EOD et LOD pourrait en effet être à l'origine de l'hétérogénéité des résultats publiés sur les différences entre ces deux types de dépression.

Pour rappel, d'après les DSM IV-TR et DSM V, l'épisode dépressif majeur avec caractéristique mélancolique est caractérisé par une perte de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités et/ou une absence de réactivité aux stimuli habituellement agréables, parmi d'autres symptômes (une qualité particulière de l'humeur dépressive, une dépression plus marquée le matin, un réveil matinal précoce, une agitation ou un ralentissement marqués, une anorexie ou une perte de poids significatives, une culpabilité excessive et inappropriée). Ce type de dépression est connu pour être plus « biologique » ou « endogène » que les autres types de dépression (ce qui est mis en évidence par des symptômes comme une hypercortisolémie, des rythmes du sommeil spécifiques, un ralentissement psychomoteur...). Les différences biologiques, notamment par rapport au taux de cortisol, ont par exemple été étudiées par Lamers F et al en 2013 (52).

L'équipe espagnole de Pilar Alvarez a publié en 2011 une étude (34) dans le but d'examiner s'il existait des différences entre les patients souffrant de LOD et EOD à caractéristique mélancolique, en regard des variables cliniques, des facteurs de risque vasculaire et des antécédents familiaux. Nous nous intéresserons ici à la partie clinique.

Trois groupes de patients ont été comparés : des patients adultes déprimés (ayant de 18 à 60 ans), des personnes âgées déprimées EOD (ayant plus de 60 ans), et des personnes âgées déprimées LOD (ayant plus de 60 ans aussi). Le cut-off EOD-LOD a été fixé à 60 ans. Les patients recrutés étaient tous des patients admis à l'hôpital universitaire de Barcelone pour la prise en charge d'un épisode dépressif majeur à caractéristique mélancolique. 121 patients ont été recrutés.

Le tableau ci-dessous reprend les résultats de l'étude sur les facteurs cliniques étudiés :

Table 2 Clinical characteristics

	EO-adult N=60 Mean ± SD	EO-older N=31 Mean ± SD	LO-older N=30 Mean ± SD	p
GI global scales				
HDRS at admission	33.0 ± 7.1	32.8 ± 7.8	30.9 ± 5.7	0.384
HAS at admission	28.0 ± 8.0	26.0 ± 8.1	25.9 ± 7.2	0.358
WDRS at admission	28.3 ± 13.4	32.2 ± 12.0	29.1 ± 12.0	0.378
Symptoms				
Feelings of anger <sup>a</sup>	2.3 ± 1.4	2.1 ± 1.6	1.5 ± 0.8	0.030 <sup>b</sup>
Irritability <sup>a</sup>	2.1 ± 1.1	2.1 ± 1.5	1.3 ± 0.5	0.004 <sup>c</sup>
Course				
Previous episodes (nu.)	1.4 ± 2.2	2.4 ± 2.1	0.5 ± 0.8	<0.001 <sup>d</sup>
Previous admissions (nu.)	0.8 ± 1.4	1.3 ± 2.1	0.1 ± 0.3	0.007 <sup>e</sup>
Length of illness (y.)	6.3 ± 8.3	21.0 ± 12.5	1.9 ± 3.4	<0.001 <sup>d</sup>

EO-adult: current adult patients, early-onset.

EO-older: current older patients, early-onset.

LO-older: current older patients, late-onset.

<sup>a</sup>According to SADS.

<sup>b</sup>Significant differences were found between LO-older and EO-adult (oneway ANOVA).

<sup>c</sup>Significant differences were found between LO-older and the other two groups (oneway ANOVA).

<sup>d</sup>Significant differences were found among the three groups (oneway ANOVA).

<sup>e</sup>Significant differences were found between EO-older and LO-older (oneway ANOVA).

Caractéristiques cliniques de patients mélancoliques (d'après un article de Pilar Alvarez en 2011 (34))

Il n'existait donc pas de différences concernant les échelles de dépression de Hamilton et de Widlöcher et l'échelle d'anxiété de la HAS.

Les symptômes de l'humeur spécifiques ont été collectés grâce au questionnaire structuré SADS (« schedule for affective disorder and schizophrenia »). Les seuls symptômes qui différaient entre les groupes étaient le sentiment de colère ( $p=0.030$ ) et l'irritabilité ( $p=0.004$ ), qui étaient significativement moins représentés chez les LOD que les EOD. Les autres symptômes, qui sont reportés dans les autres études comme plus fréquents chez les LOD (hypochondrie, ralentissement psychomoteur, anxiété...) étaient ici distribués de façon équitable entre les groupes.

Concernant la présence d'hallucinations, qui a également été comparée entre les 3 groupes, la seule différence significative retrouvée était entre le groupe « adulte » et le groupe EOD « âgé » ( $\chi^2=3.95$  ;  $df=2$  ;  $p=0.047$ ), avec significativement plus de patients touchés dans le groupe EOD « âgé ». Cela pourrait suggérer que ce symptôme serait plus associé à la longueur d'évolution de la maladie qu'à l'âge de début. Cependant, l'âge de début et l'âge courant « avancé » pourraient aussi avoir une influence sur les hallucinations puisque aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes EOD âgés (qui ont une histoire de maladie plus longue) et LOD.

La seconde recherche ayant étudié spécifiquement les différences EOD/LOD parmi les épisodes mélancoliques est celle de Nathalie Sachs-Ericsson et al, aux USA, publiée en 2014 (53). Cette étude compare les patients souffrant de dépression mélancolique après 60 ans,

non déments, suivant l'âge de début de la maladie dépressive (EOD ou LOD). 284 patients déprimés ont été inclus dans l'étude (73% EOD et 27% LOD). Le but de cette étude était de comparer les évolutions de ces patients au fil du temps, avec un suivi de 3 ans, notamment au niveau du déclin cognitif ou des symptômes résiduels. Les différences de présentation clinique de base étaient également étudiées.

Avec l'échelle de dépression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), il n'a pas été retrouvé de différences clinique entre les groupes sur l'apathie, ( $p=0.11$ ) ou l'anxiété ( $p=0.89$ ). En revanche, le groupe LOD avait significativement plus de symptômes végétatifs ( $p=0.001$ ).

Toutefois, le but principal de cette étude n'était pas d'étudier les différences cliniques, mais bien l'évolution de ces deux groupes de malades mélancoliques, sur une durée de suivie de 3 ans. Même si cela ne s'intègre pas dans ce chapitre, nous pouvons dire ici que cette étude a retrouvé plus de symptômes résiduels chez les patients EOD que LOD ( $p=0.03$ ) au terme des 3 ans de suivi et que les LOD avaient plus de déclin cognitif que les EOD ( $p<0.01$ ), avec une différence qui augmentait avec le temps. Pour les participants suivis dans l'étude pendant une année ou plus, 7.8% des EOD comparé à 23.0% des LOD ( $p<0.01$ ) étaient diagnostiqués déments. En ajustant ce résultat sur l'âge (car les patients LOD étaient significativement plus âgés que les patients EOD), ce résultat persistait, avec un âge de début tardif prédictif d'une évolution vers la démence. En revanche, aucune différence n'était retrouvée dans le type de démence (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire,...) ( $p=0.09$ ). Il est important de souligner aussi que le score MMSE lors de l'inclusion n'était pas prédictif de l'évolution vers la démence ( $p=0.229$ ).

Cela permet de faire le lien avec la partie suivante, les caractéristiques paracliniques de ces deux types de dépression, qui permettront peut-être de donner quelques explications pour la compréhension de leurs évolutions différentes.

**En résumé :** Les études ayant comparé les patients mélancoliques EOD et LOD ont retrouvé très peu de différences symptomatologiques entre ces deux groupes. Les EOD auraient un sentiment de colère et une irritabilité plus prononcés que les LOD, qui auraient eux plus de symptômes végétatifs. En revanche l'hypochondrie, le ralentissement psychomoteur, l'anxiété, ou l'apathie, classiquement rattachés aux LOD, étaient ici distribués équitablement entre les deux groupes. D'après ces données, l'homogénéité du sous-type de dépression étudiée semble donc faire disparaître les différences entre EOD et LOD...

## 2.3- Caractéristiques paracliniques

Nous allons maintenant nous intéresser aux caractéristiques paracliniques des dépressions EOD/LOD. Cela comprend avant tout les données morphologiques et fonctionnelles des imageries cérébrales, et quelques données biologiques.

### 2.3.1- Imagerie cérébrale

Il semble clair que les imageries cérébrales des patients EOD ou LOD diffèrent. Cela apparaît surtout dans les imageries structurales, comme le démontrent les études citées ci-après.

#### 2.3.1.1- Données structurales

Des différences existent en effet, notamment au niveau de l'atrophie cérébrale, des microsaignements ou des infarctus cérébraux silencieux, et des anomalies de la substance blanche. Certaines études attribuent les LOD à des lésions cérébrales silencieuses qui détruiraient les neurones et les zones cérébrales ayant un rôle dans le contrôle de l'humeur (hypothèse basée sur le concept de « dépression vasculaire » d'Alexopoulos (54) ).

Un article de Isaac Schweitzer et son équipe, paru dans l' « International Journal of Geriatric Psychiatry » en 2002 (55), fait le point sur les recherches ayant étudié les données structurales de la neuroimagerie dans la dépression du sujet âgé jusqu'à cette date, au sujet de l'atrophie cérébrale, des structures temporales et des lésions de la substance blanche.

→ Concernant l'**atrophie cérébrale** (mesurée par le cortex cérébral et les ventricules), il est fait cas de peu d'études ayant étudié sa relation avec l'âge de début de la dépression.

Une de ces études a été menée par Alexopoulos en 1992 (56), et compare les scanners cérébraux de patients hospitalisés en gériatrie, souffrant de dépression (45 patients) ou de démences dégénératives (21 patients). Les patients déprimés avec un début de dépression après 60 ans (LOD- 32 patients) avaient des ventricules cérébraux de taille plus importante que ceux avec un début de dépression plus jeune. Les paramètres scannographiques des patients LOD étaient comparables aux patients déments de type Alzheimer. Les patients EOD en revanche avaient des ventricules significativement plus petits et moins d'élargissement des sillons cérébraux que les patients déments. Cette étude montrait donc une relation entre l'atrophie cérébrale et la dépression à début tardif, semblable à celle des patients déments, qui n'existait pas avec la dépression à début plus précoce.

→Concernant les structures des lobes temporaux (**atrophie hippocampique**): la première étude ayant cherché à investiguer les différences entre EOD et LOD est celle de Greenwald et de ses collègues en 1997 (57). Elle a étudié la morphologie cérébrale par Imagerie à Résonance Magnétique de 30 patients âgés déprimés et de 30 sujets contrôles. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre patients des groupes « déprimés » et « contrôles ». Les dépressions à début tardif avaient significativement plus d'atrophie au niveau temporo-médial gauche et caudé gauche que les dépressions à début précoce d'âge similaire. Les patients déprimés avec une atrophie temporo-médiale étaient plus âgés et avaient un début de dépression plus tardif que ceux sans atrophie.

Mais cette atrophie significative retrouvée chez les patients LOD n'a pas été retrouvée dans un groupe de patients plus large, étudié par Ashtari et Greenwald en 1999 (58), dont ce sous-ensemble de patients faisait partie. Effectivement, il n'était alors pas retrouvé de différences dans les volumes hippocampiques et amygdaliens entre les patients déprimés ou contrôles, ni entre EOD et LOD d'âge similaire. Chez les patients déprimés, le volume hippocampique était significativement corrélé à l'âge, et aux scores cognitifs (MMSE) et de dépression, mais pas au nombre d'épisodes dépressifs antérieurs ni à l'âge de début de la dépression.

En résumé, s'il apparaît évident que la dépression du sujet âgé est associée à une atrophie corticale et un élargissement des sillons cérébraux ; et s'il est aussi évident que les patients LOD pourraient avoir plus de modifications cérébrales autres que les patients EOD, les données actuelles ne supportent pas en revanche d'association entre l'atrophie lobaire temporelle et les LOD.

→Concernant les **lésions de la substance blanche**, comprenant les lésions de la substance blanche profonde et les lésions periventriculaires :

La synthèse des études montre que les patients déprimés ont plus de lésions de la substance blanche profonde à l'IRM que les sujets normaux, que ces lésions sont plus sévères dans les dépressions avec un âge de début plus tardif, et que ces lésions sont associées au déclin cognitif.

Plusieurs recherches ont étudié le sujet :

Dans une étude de O'Brien de 1996 (59), il est retrouvé, concernant les deux types de lésions de la substance blanche, que les lésions periventriculaires semblent être associées à la maladie d'Alzheimer, alors que les lésions de la substance blanche profonde seraient plutôt rattachées à la dépression.

Une autre étude de 1996, de Lesser et al (60), a étudié la relation entre cognition et lésions de la substance blanche chez 60 patients LOD et 35 EOD, déprimés, et 165 sujets contrôles de plus de 50 ans. Ils ont été comparés par IRM cérébrale et tests neuropsychologiques. Les résultats ont montré des lésions de la substance blanche plus étendue chez les LOD que les autres sujets. Des lésions sévères de la substance blanche ont

été trouvées chez 17% des sujets LOD, contre 6% des sujets contrôles. La présence d'une quantité importante de lésions de la substance blanche était associée à de plus faibles fonctions exécutives sur les tests neuropsychologiques.

En revanche certaines études ne corroboraient pas ces résultats. C'était par exemple le cas de Greenwald, dans une étude de 1996 (61), qui ne retrouvait pas de différences dans ces lésions entre EOD et LOD après contrôle des facteurs de risques cérébrovasculaires, et qui en concluait donc que les différences retrouvées dans plusieurs études étaient plus fonctions des maladies cérébrovasculaires et de l'âge courant que de l'âge de début de la maladie dépressive...

Pour rappel, cette relation entre lésions de la substance blanche et dépression a fait partie des critères ayant conduit Alexopoulos à proposer le concept de dépression vasculaire.

Des recherches plus récentes ont bien sûr continué à étudier les liens entre lésions cérébrales à l'imagerie et la dépression tardive. Une étude clinique de 2014 d'une équipe de neurologie de Shanghai (62) a cherché à clarifier la relation entre les **microsaignements cérébraux** et les sous-types de dépression du sujet âgé. Pour cela, 195 patients déprimés ont été inclus, séparés en EOD (début avant 50 ans - 57 patients), POD (« presenile onset depression », début entre 50 et 65 ans – 54 patients) et LOD (début après 65 ans – 84 patients). Le groupe contrôle comprenait 85 patients en bonne santé. Tous les participants étaient âgés de 65 ans minimum et avaient un MMSE > 17. Ils étaient évalués sur le plan psycho-social par différents tests (MMSE, Geriatric Depression Scale, Scale of Life Events, Lubben Social Network Scale (qui étudie les interactions sociales de la personne âgée)), et sur le plan radiologique par une IRM cérébrale (T1, T2, flair, diffusion).

Sur l'IRM étaient évalués :

- Les microsaignements (définis par une perte de signal homogène, ronde, de diamètre de moins de 10 mm) avec leur nombre et leur emplacement (lobaire, profond, sous-tentorial, autre)
- Les hyperintensités de la substance blanche (WMH = White Matter Hyperintensities) (hyperintensités confluentes ou focales des zones periventriculaires ou profondes sur les séquences Flair),
- Les infarctus cérébraux silencieux (lésions focales de 3 à 15 mm, hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2, sans histoire clinique correspondante d'accident vasculaire cérébral).

TABLE 1: Demographic, neuropsychosocial, and radiological characteristics of all subjects.

	Control (n = 85)	EOD (n = 57)	P (versus control)	POD (n = 54)	P (versus control)	LOD (n = 84)	P (versus control)
Age, years	72.25 ± 5.87	71.84 ± 4.95	0.669	73.06 ± 5.61	0.422	73.23 ± 4.78	0.236
Female	41 (48.2%)	37 (64.9%)	0.050	35 (64.8%)	0.056	53 (63.1%)	0.052
Education, years	4.25 ± 3.65	4.21 ± 4.18	0.956	3.56 ± 2.82	0.238	3.99 ± 3.64	0.645
Hypertension	52 (61.2%)	37 (64.9%)	0.652	33 (61.1%)	0.994	59 (70.2%)	0.215
Diabetes	24 (28.2%)	12 (21.1%)	0.335	16 (29.6%)	0.860	29 (34.5%)	0.378
MMSE	25.64 ± 2.68	25.33 ± 2.86	0.522	24.67 ± 2.64	0.038	24.39 ± 2.42	0.002
LSNS	36.11 ± 4.80	32.88 ± 4.32	0.000	33.46 ± 4.26	0.001	34.58 ± 5.23	0.050
SLE	0.74 ± 0.79	1.91 ± 1.20	0.000	1.69 ± 1.18	0.000	0.82 ± 0.79	0.511
GDS	2.36 ± 1.50	8.96 ± 1.77	0.000	9.09 ± 1.73	0.000	8.62 ± 1.96	0.000
Grade of PWMH	0.94 ± 0.92	1.14 ± 0.95	0.214	1.30 ± 1.06	0.038	1.56 ± 0.97	0.000
Grade of DWMH	0.86 ± 0.79	0.96 ± 0.82	0.441	1.06 ± 0.92	0.182	1.54 ± 0.94	0.000
Prevalence of SBI	28 (32.9%)	17 (29.8%)	0.696	25 (46.3%)	0.114	47 (56.0%)	0.003
Prevalence of microbleeds in							
Any region	20 (23.5%)	13 (22.8%)	0.920	15 (27.8%)	0.574	35 (41.7%)	0.012
Left hemisphere	10 (11.8%)	7 (12.3%)	0.926	12 (22.2%)	0.100	28 (33.3%)	0.001
Right hemisphere	14 (16.5%)	10 (17.5%)	0.721	8 (14.8%)	0.794	20 (23.8)	0.234
Infratentorial	9 (10.6%)	5 (8.8%)	0.722	7 (13.0%)	0.669	13 (15.5%)	0.345
Lobar	10 (11.8%)	8 (14.0%)	0.690	11 (20.4%)	0.167	27 (32.1%)	0.001
Deep	14 (16.5%)	11 (19.3%)	0.665	9 (16.7%)	0.976	22 (26.2%)	0.123

EOD: early-onset depression; POD: presenile-onset depression; LOD: late-onset depression; MMSE: minimal state examination; LSNS: Lubben Social Network Scale; SLE: Scale of Life Events; GDS: Geriatric Depression Scale; PWMH: periventricular white matter hyperintensities; DWMH: deep white matter hyperintensities; SBI: silent brain infarction.

Caractéristiques démographiques, neuropsychosociales et radiologiques de trois groupes de patients (d'après un article de Feng C et Fang M en 2014 (62))

Le tableau ci-dessus montre les principaux résultats.

Des différences morphologiques entre les types de dépression et le groupe contrôle se retrouvent, avec notamment dans le groupe LOD des WMH plus sévères et une plus forte prévalence des microsaignements (surtout lobaires et de l'hémisphère gauche) et des infarctus cérébraux silencieux comparés au groupe contrôle. Ces différences ne se retrouvent pas entre EOD, POD et groupe contrôle. Pour ces deux groupes, la seule différence avec le groupe contrôle concerne les WMH periventriculaires, plus nombreuses chez les POD que chez les sujets contrôles ( $p=0.038$ ).

Concernant le score MMSE, on peut voir qu'il est plus faible dans le groupe LOD ( $p=0.002$ ). Toutefois, dans ce groupe, 19 patients ont un MMSE normal (soit  $>26/30$ ), et ces patients avaient une plus faible prévalence de microsaignements, surtout lobaires et de l'hémisphère gauche, et un faible score de WMH periventriculaires par rapport au reste du groupe LOD ( $p<0.05$ ). Cela supporte la déduction que les dysfonctions cognitives du groupe LOD puissent être liées aux lésions cérébrales silencieuses...

Un modèle de régression logistique a été mis en place pour identifier les facteurs de risques indépendants de EOD, POD et LOD, comparativement au groupe contrôle. Ce modèle montre qu'un haut grade de WMH profondes, une prévalence importante de microsaignements dans l'hémisphère gauche, et des microsaignements lobaires sont des facteurs de risques indépendants de LOD.

Les résultats ont permis également d'étudier l'impact des microsaignements sur la sévérité de la dépression (évaluée par le score sur l'échelle GDS (Geriatric Depression Scale)). Cela montre que dans le groupe LOD, les patients ayant des microsaignements avaient des scores GDS significativement plus élevés que les patients sans microsaignements (9.74 vs 7.82,  $p=0.001$ ). De plus, parmi ces patients avec microsaignements, ceux avec des microsaignements lobaires avaient des scores GDS plus élevés que ceux avec des microsaignements situés ailleurs (10.19 vs 8.25,  $p=0.007$ ) ; De même, les patients avec microsaignements dans l'hémisphère gauche avaient aussi de plus haut scores GDS que ceux avec microsaignements situés ailleurs (10.11 vs 8.29,  $p=0.018$ ).

Par contre, dans les groupes EOD et POD, il n'a pas été retrouvé de différences significatives au score GDS entre les patients avec ou sans microsaignement cérébral ( $p>0.05$ ).

Une dernière analyse a été menée sur ces résultats. Il s'agit d'un modèle de régression linéaire multivariée pour identifier les facteurs de risque indépendant de score GDS élevé. Les résultats montrent qu'un haut degré de WMH profondes ( $p=0.045$ ) et un haut grade de microsaignement ( $p=0.000$ ) sont des facteurs de risque indépendant de GDS élevé.

Des modèles de régression similaire ont été construits pour les groupes EOD et POD, mais aucune des lésions cérébrales silencieuses n'a été identifiée comme facteurs de risque indépendant de GDS élevé dans ces groupes.

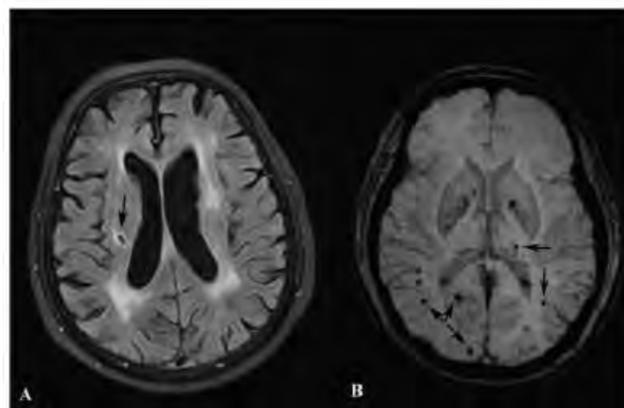
Au total, cette étude retrouve donc une association entre les microsaignements et l'occurrence et la sévérité des LOD, les microsaignements lobaires et de l'hémisphère gauche étant les plus critiques pour les LOD. Cette association n'est pas observée chez les EOD. Cela pourrait donc supporter l'hypothèse vasculaire des LOD.

Une autre étude de l'équipe de Shanghai, publiée elle aussi en 2014 (63), s'est intéressée plus particulièrement à l'association entre LOD et la présence, l'accumulation et la localisation des **infarctus cérébraux silencieux** et des microsaignements. Cette étude part de l'hypothèse déjà étudiée pour les AVC selon laquelle la localisation de ceux-ci serait un critère important prédisant la survenue d'une dépression post-AVC. Dans le cas de lésions cérébrales silencieuses, leurs emplacements dans des aires spécifiques telles que le lobe préfrontal ou les ganglions de la base pourrait détruire des circuits spécifiques régulant l'humeur et entraîner une dépression.

Les patients ont été recrutés à l'hôpital de Shanghai de septembre 2011 à octobre 2012, et ont été divisé en 2 groupes, LOD et groupe contrôle. Tous les sujets inclus avaient plus de 65 ans. L'âge du premier épisode dépressif pour les LOD était de 65 ans ou plus. Au total 65 patients LOD et 270 sujets contrôles ont été recrutés. Parmi les 65 sujets LOD, 52 étaient des cas de premier épisode dépressif. Chaque sujet inclus suivait un protocole précis, incluant une IRM cérébrale (séquence T1, Flair, Diffusion, T2), un bilan

sanguin, un MMSE et une évaluation psychosociale à l'aide du questionnaire LSNS (Lubben Social Network Scale).

Sur l'IRM étaient évalués le nombre de lésions de la substance blanche (WMH), d'infarctus cérébraux silencieux (SBI) et de microsaignements (MB). Le nombre total d'infarctus cérébraux silencieux et de microsaignements était compté, ainsi que leur présence dans l'hémisphère gauche, dans l'hémisphère droit, et dans les autres régions (corps calleux, tronc cérébral et cervelet). La présence d'infarctus cérébraux silencieux dans les ganglions de la base, les aires sous-corticales, le thalamus et les régions sous-tentorielles était répertoriée, ainsi que la présence de microsaignements au niveau lobaire (frontal, temporal, pariétal et occipital), profond (ganglions de la base, sous-cortical et thalamus) et infratentoriel.



**Figure 1.** Images of SBI and MB. Image A shows a SBI (black arrow) in the right cerebral hemisphere. Image B shows MBs (black arrows) in both hemispheres.

Exemple IRM d'infarctus cérébraux silencieux et de microsaignements (d'après un article de Wu R-H et Feng C en 2014 (63))

Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous, et montrent que les patients LOD avaient une plus forte prévalence d'infarctus cérébraux silencieux et de microsaignements par rapport à la population contrôle, spécialement au niveau de l'hémisphère gauche ( $p < 0.001$ ) et des ganglions de la base ( $p < 0.001$ ) pour les infarctus cérébraux silencieux, et au niveau des lobes cérébraux ( $p = 0.002$ ) pour les microsaignements.

Il est à noter également sur les données sociodémographiques et psycho-sociales, que les patients LOD étaient plus souvent des femmes ( $p = 0.001$ ), manquaient plus de support social ( $p = 0.005$ ), et avaient plus de WMH ( $p < 0.001$ ) et de dysfonctions cognitives ( $p = 0.018$ ) que les sujets contrôles.

**Table 1.** Demographic, neuropsychological and radiological characteristics.

	Control (n = 270)	LOD (n = 65)	P
Age, years	72.28±5.65	73.17±4.36	0.237
Female	130 (48.15%)	46 (70.77%)	<b>0.001</b>
Education years	4.39±3.88	3.80±3.66	0.271
MMSE score	25.11±2.81	24.22±2.43	<b>0.018</b>
LSNS score	36.09±5.32	33.98±5.45	<b>0.005</b>
Hypertension	166 (61.5%)	47 (72.3%)	0.115
Diabetes	75 (27.8%)	23 (35.4%)	0.226
WML score	1.11±0.97	1.62±1.10	<b>&lt;0.001</b>
SBI score	0.57±0.94	1.14±1.29	<b>&lt;0.001</b>
MB score	0.60±1.00	1.06±1.29	<b>0.002</b>
<b>Prevalence of SBIs in</b>			
Any region	79 (29.3%)	31 (47.7%)	<b>0.004</b>
Left hemisphere	44 (16.3%)	24 (36.9%)	<b>&lt;0.001</b>
Right hemisphere	52 (19.3%)	17 (26.2%)	0.217
Other regions	26 (9.6%)	10 (15.4%)	0.179
Basal ganglia	38 (14.1%)	22 (33.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Subcortical	40 (14.8%)	14 (21.5%)	0.186
Thalamus	32 (11.9%)	12 (18.5%)	0.157
Infratentorial	22 (8.1%)	9 (13.8%)	0.155
<b>Prevalence of MBs in</b>			
Any region	83 (30.7%)	29 (44.6%)	<b>0.033</b>
Left hemisphere	46 (17.0%)	21 (32.3%)	<b>0.006</b>
Right hemisphere	58 (21.5%)	15 (23.1%)	0.780
Other regions	31 (11.5%)	9 (13.8%)	0.598
Lobar	52 (19.3%)	24 (36.9%)	<b>0.002</b>
Frontal	23 (8.5%)	13 (20.0%)	<b>0.007</b>
Temporal	30 (11.1%)	14 (21.5%)	<b>0.025</b>
Parietal	30 (11.1%)	12 (18.5%)	0.108
Occipital	12 (4.4%)	7 (10.8%)	0.093
Deep	58 (21.5%)	17 (26.2%)	0.417
Basal ganglia	36 (13.3%)	13 (20.0%)	0.172
Subcortical	39 (14.4%)	13 (20.0%)	0.267
Thalamus	31 (11.5%)	11 (16.9%)	0.234
Infratentorial	29 (10.7%)	8 (12.3%)	0.717

All values of measurement and half-categorized data were shown as mean ± SD, while values of categorized data were shown as numbers (percentage).

Caractéristiques démographiques, neuropsychologiques et radiologiques de patients contrôles et LOD (d'après un article de Wu R-H et Feng C en 2014 (63))

Un modèle statistique de régression logistique a été construit pour analyser la signification de la présence, de l'accumulation et de la localisation des lésions sur la présence d'un LOD. Les résultats montrent que ni la présence d'un infarctus cérébral silencieux ( $p=0.200$ ) ni celle d'un microsaignement ( $p=0.668$ ) n'est un facteur de risque indépendant de LOD. En revanche l'accumulation d'infarctus cérébraux silencieux est un facteur de risque indépendant de LOD ( $p=0.003$ ), contrairement à l'accumulation de microsaignements ( $p=0.695$ ).

Quatre autres modèles de régression ont été construits pour analyser l'association entre les LOD et les localisations spécifiques des lésions. Ils montrent que la présence de microsaignements et d'infarctus cérébraux silencieux dans l'hémisphère gauche est un

facteur de risque indépendant de LOD, tout comme la présence d'infarctus cérébraux silencieux dans les ganglions de la base associée à des microsaignements lobaires.

Au total, les résultats de cette étude montrent que les infarctus cérébraux silencieux et les microsaignements, notamment au niveau de l'hémisphère gauche, ainsi que les infarctus cérébraux silencieux des ganglions de la base et les microsaignements lobaires peuvent être associés statistiquement aux LOD, comme les WMH. Cela vérifie l'hypothèse de la dépression vasculaire chez les LOD. Cette étude montre que la localisation de ces lésions est plus critique que leur simple présence ou accumulation : en effet, seule l'accumulation d'infarctus cérébraux silencieux est un facteur de risque de LOD, alors que les microsaignements et infarctus cérébraux silencieux de l'hémisphère gauche, les infarctus cérébraux silencieux des ganglions de la base et les microsaignements lobaires sont des facteurs de risque indépendant de LOD. Les lésions de localisations précises stratégiques conduisent donc plus facilement aux LOD que la présence ou l'accumulation de lésions dans les régions non stratégiques (ce qui est en accord avec l'hypothèse de départ de cette étude sur la localisation des lésions dans les dépressions post-AVC).

Et sans s'éloigner trop du sujet et pour préciser un peu plus les résultats de cette étude, voila un point rapide sur les microsaignements lobaires : il a été prouvé qu'ils sont plus fortement associés à la dysfonction cognitive que les autres sous-types de lésions vasculaires (64). De plus, au niveau physiopathologique, ils semblent avoir une origine différente des autres types de lésions cérébrales silencieuses (WMH, infarctus cérébraux silencieux et microsaignements profonds). Ils seraient en effet liés à une angiopathie amyloïde cérébrale (65), alors que les autres lésions seraient plus en rapport avec la lipohyalinose et la démyélination (66).

**En résumé :** L'imagerie cérébrale a permis de repérer certaines différences morphologiques entre EOD et LOD. L'atrophie cérébrale semble plus marquée chez les patients LOD, qui souffrent également de lésions de la substance blanche plus sévères. Ces lésions de la substance blanche semblent aussi associées au déclin cognitif. Il n'existerait en revanche pas de différences au niveau des structures temporales entre EOD et LOD. Concernant les microsaignements cérébraux, ils seraient associés au risque d'occurrence et à la sévérité des LOD, mais pas des EOD. Parmi ceux-ci, les microsaignements lobaires et de l'hémisphère gauche seraient les plus critiques. L'accumulation d'infarctus cérébraux silencieux serait également un facteur de risque de LOD, surtout ceux situés dans l'hémisphère gauche et les ganglions de la base.

### 2.3.1.2- Données fonctionnelles

Les études fonctionnelles effectuées en neuro-imagerie lors d'épisodes dépressifs supportent le fait qu'il existerait une dysfonction frontostriale, avec des anomalies métaboliques au niveau des régions frontales et du noyau caudé. D'ailleurs, les dysfonctions exécutives, fréquentes dans les dépressions du sujet âgé, résulteraient de ces dysfonctions frontostriales.

Lesser et son équipe, dans un article de 1994 (67), ont étudié les débits sanguins cérébraux de 39 patients déprimés de plus de 50 ans et de 20 sujets contrôles en bonne santé. Les débits sanguins cérébraux ont été mesurés grâce à une tomographie par émission de photons au Xenon 133. Les résultats montraient un débit sanguin cérébral plus réduit chez les patients les plus âgés et chez les patients déprimés par rapport aux sujets contrôles de même âge. Cette réduction de débit sanguin cérébral touchait les régions orbito-frontales et temporales antérieures, et était plus importante dans l'hémisphère droit.

Alexopoulos a fait une synthèse des données issues de la neuroimagerie fonctionnelle, dans un article de 2002 sur les comorbidités de la dépression tardive (16). Il existe une confluence des différentes études sur une association de la dépression avec une augmentation du métabolisme dans les régions limbiques, incluant les amygdales, le gyrus cingulaire antérieur prégenual et sousgenual et le cortex orbital postérieur, de même que le gyrus cingulaire postérieur et le cervelet médial. Au contraire, il existait une réduction du flux sanguin cérébral lors des dépressions dans le cortex préfrontal dorsolatéral et latéral, le cortex cingulaire dorsal antérieur (localisé derrière le cortex cingulaire prégenual) et le noyau caudé. Ces données soulignent l'importance du système sous-cortical dans la dépression.

Deux études chinoises récentes, de 2012 et 2013, ont cherché à comparer les activités cérébrales lors de premiers épisodes dépressifs de débuts précoces ou tardifs, en comparaison à des sujets témoins jeunes ou âgés. Les acquisitions étaient faites par IRM fonctionnelle, et les mesures consistaient en deux approches différentes : « ALFF » ou « homogénéités régionales ».

Une approche appelée « ALFF » (=Amplitude of Low Frequency Fluctation) a été employée pour analyser les images dans la première étude, menée par Guo et Liu et parue en 2013 (68). Elle avait pour objectif de différencier des dysfonctions cérébrales régionales entre EOD, LOD et sujets sains jeunes et âgés. Cette approche consiste à enregistrer par IRM fonctionnelle les fluctuations de faibles fréquences spontanées, liées à l'activité neuronale spontanée et étant physiologiquement significatives. Ces fluctuations sont appelées « ALFF ».

Quatre groupes de sujets ont été étudiés (EOD, LOD, sujets sains jeunes, sujets sains âgés), avec 15 sujets par groupe. Le cut-off EOD/LOD était de 60 ans. Les sujets sains jeunes avaient moins de 35 ans, les sujets sains âgés plus de 60 ans.

Les résultats, mentionnés dans le tableau ci-dessous, montrent que les patients LOD, comparativement aux patients EOD et aux sujets en bonne santé, avaient de plus faibles ALFF au niveau des gyrus frontaux supérieurs bilatéraux et de plus hauts ALFF au niveau du gyrus temporal supérieur gauche. Les deux groupes de patients déprimés, EOD et LOD, montraient des tendances inversées de ces deux régions cérébrales.

Au total, cette étude montre donc qu'il existe des différences fonctionnelles entre EOD et LOD, avec des ALFF anormales dans les **gyrus frontaux supérieurs** de manière bilatérale, et dans le **gyrus temporal supérieur gauche**. Les valeurs ALFF de ces deux régions pourraient servir de marqueurs pour identifier les deux types de dépressions.

**Table 2**  
Regions showing ALFF differences among the EOD, LOD groups and HS.

Brain regions	Voxel	MNI coordinates (mm)			T value
		x	y	z	
<b>LOD &gt; EOD</b>					
Left brainstem	28	0	-27	-48	-4.6374
Left superior temporal gyrus	21	-60	-33	12	-5.1091
<b>LOD &lt; EOD</b>					
Right precuneus	19	9	-51	15	4.9797
Left precuneus	15	-9	-54	21	3.3597
Bilateral superior medial frontal gyrus	12	3	54	30	5.4937
Bilateral superior frontal gyrus	75	3	30	48	5.4089
<b>EOD &gt; young HS</b>					
Left medial frontal gyrus	56	-3	48	48	4.4912
Bilateral superior frontal gyrus	89	9	-3	72	6.7907
<b>EOD &lt; young HS</b>					
Left inferior temporal gyrus	25	-42	-57	-6	-4.8749
Left lingual gyrus	61	-21	-45	-3	-4.5604
Left superior temporal gyrus	10	-54	-27	0	-3.6244
Right middle occipital gyrus	10	36	-75	12	-6.2244
<b>LOD &gt; old HS</b>					
Left superior temporal gyrus	15	-60	-30	12	4.4648
<b>LOD &lt; old HS</b>					
Bilateral superior frontal gyrus	12	3	33	45	-5.0714

x, y, z, coordinates of primary peak locations in the MNI space; T statistical value of peak voxel showing ALFF differences among the EOD, LOD groups and healthy subjects.  $P < 0.05$ , corrected for FDR. EOD = early onset depression; LOD = late onset depression; HS = healthy subjects.

Différences régionales en imagerie fonctionnelle d'approche « ALFF » entre EOD, LOD et sujets sains (d'après un article de Gio et Liu paru en 2013 (68))

La seconde étude, de Chen et son équipe, parue dans le « Journal of Affective Disorder » en 2012 (69) a utilisé une autre approche pour analyser les IRM fonctionnelles, celle des « homogénéités régionales » (qui mesure la cohérence du signal local et reflète

l'homogénéité temporelle du signal, dépendant du niveau d'oxygène sanguin). L'objectif était de tester l'hypothèse d'activités neuronales anormales différentes chez les patients EOD et LOD, avec notamment des « homogénéités régionales » anormales dans les régions cérébrales ayant une fonction affective ou cognitive. La population d'étude était la même que celle de l'article précédent.

**Table 2**  
Regions showing ReHo differences among the EOD, LOD groups and HS.

Brain regions	Voxel	MNI coordinates (mm)			T-value
		x	y	z	
<b>LOD &gt; EOD</b>					
Left superior temporal gyrus	38	-60	-33	15	-4.1575
<b>LOD &lt; EOD</b>					
Right precuneus	110	21	-57	18	5.5008
Bilateral superior frontal gyrus	31	0	57	33	4.7322
<b>EOD &gt; young HS</b>					
Left fusiform gyrus	25	-18	0	-45	4.3250
Bilateral superior frontal gyrus	1216	-9	-3	72	7.3604
<b>EOD &lt; young HS</b>					
Left parahippocampal gyrus	96	-21	-42	-6	-5.2091
<b>LOD &gt; old HS</b>					
Left Crus I of the cerebellum	26	-39	-84	-24	4.3810
Left superior temporal gyrus	59	-63	-27	6	3.9075
<b>LOD &lt; old HS</b>					
Right precuneus	32	21	-54	21	-3.6917

x, y, z are the coordinates of primary peak locations in the MNI space; T is the statistical value of peak voxel showing ReHo differences among the EOD, LOD groups and healthy subjects.  $P < 0.05$ , corrected for multiple comparisons. EOD=early onset depression; LOD=late onset depression; HS=healthy subjects.

Différences régionales en imagerie fonctionnelle d'approche « homogénéités régionales » entre EOD, LOD et sujets sains (d'après un article de Chen en 2012 (69))

Les résultats, résumés dans le tableau ci-dessus, montrent effectivement que les groupes EOD et LOD présentent des activités neuronales régionales différentes, alors que ces deux groupes avaient une présentation clinique similaire lors de l'inclusion. De plus, l'analyse révèle que les valeurs au niveau du **précunéus droit** (gyrus de la face interne du lobe pariétal) et des **gyrus frontaux supérieurs bilatéraux** pourraient servir de marqueurs pour identifier les patients EOD et LOD.

Sans s'éloigner trop du sujet, c'est-à-dire des différences fonctionnelles cérébrales différenciant les dépressions EOD et LOD, il semble intéressant ici de faire un petit aparté sur les **connectivités fonctionnelles dans le cas de l'apathie**, symptôme fréquent dans la dépression du sujet âgé. Cela a été étudié par Alexopoulos en 2013 (70), qui a cherché à déterminer si les connectivités fonctionnelles du nucléus accumbens (NAcc) et du cortex cingulaire dorsal antérieur(dAcc) avec les autres structures pouvaient distinguer les patients âgés déprimés apathiques des patients âgés déprimés non apathiques et des sujets normaux.

Cette étude conceptualise le symptôme apathique comme l'expression comportementale d'une connectivité fonctionnelle anormale du NAcc et du dAcc avec les autres structures cérébrales liées à la régulation de l'humeur. Le postulat part des connaissances antérieures sur ces deux structures cérébrales, qui sont directement liées aux fonctions motivationnelles, cognitives et comportementales. Le NAcc est activé lors de la

perception d'une image plaisante ou lors de l'imagination d'une scène plaisante ou avec impact émotionnel. Le dAcc traite les stimuli et assigne un contrôle approprié aux autres structures. Il joue un rôle dans le circuit de la récompense et particulièrement dans les récompenses basées sur la prise de décision, l'apprentissage et les performances de tâches nouvelles et non automatiques.

Dans cette étude ont été inclus 26 sujets de plus de 60 ans, non déments, divisés en 3 groupes : patients déprimés apathiques ; patients déprimés non apathiques et sujets normaux. Ces patients ne prenaient plus de traitements psychotropes depuis au moins 2 semaines. Tous ont bénéficié d'une IRM fonctionnelle avec analyse des connectivités fonctionnelles.

Les résultats ont montré que les connectivités fonctionnelles entre NAcc et dAcc distinguaient les patients déprimés apathiques des patients déprimés non apathiques et des sujets normaux. Les patients déprimés apathiques avaient de plus faibles connectivités fonctionnelles du NAcc avec l'amygdale, le noyau caudé, le putamen, le globus pallidum et le thalamus et de plus fortes connectivités fonctionnelles avec le cortex préfrontal dorso-médian, le cortex frontal supérieur, et l'insula que les patients non apathiques. Concernant le dAcc, les patients apathiques avaient de plus faibles connectivités fonctionnelles de cette structure avec le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral et de plus fortes connectivités fonctionnelles avec l'insula et le cortex orbitofrontal que les patients non apathiques.

Les connectivités fonctionnelles de ces deux structures se différencient donc selon les symptômes apathiques des patients.

Les études citées ci-dessus confirment donc l'existence de différences cérébrales et neurologiques fonctionnelles, permettant de distinguer les types de dépression étudiées ici.

**En résumé :** Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis d'identifier des particularités entre EOD et LOD. La dépression est marquée par des modifications métaboliques localisées. Les dépressions EOD et LOD se différencient encore de façon plus précise par des modifications d'activités neuronales régionales, avec par exemple pour les patients LOD des perturbations de l'activité des gyrus frontaux supérieurs bilatéraux, du gyrus temporal supérieur gauche ou du précunéus droit, qui ne se retrouvent pas chez les patients EOD.

### **2.3.2- Les dépôts amyloïdes**

De nombreuses études récentes, étudiant le lien entre dépression et démence, se sont intéressées au mécanisme métabolique impliquant la formation des plaques amyloïdes Bêta (Ab). Une étude de 2011 (71) suggère qu'un des mécanismes possibles liant maladie d'Alzheimer et dépression impliquerait la formation de ces plaques amyloïdes.

L'amyloïde Bêta est un peptide de 40 à 42 acides aminés, provenant du clivage enzymatique de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, un dysfonctionnement dans la voie amyloïdogénique entraînerait la production accrue de la forme longue du peptide bêta-amyloïde, celle à 42 acides aminés. Cette forme à 42 acides aminés s'agglutine plus facilement en plaques amyloïdes. Et les plaques amyloïdes font partie des lésions que l'on retrouve dans le cortex des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Ces plaques, d'après une étude datant de 2006 de Rapp et son équipe (72), sembleraient plus nombreuses dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et présentant des antécédents de dépression que dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer mais sans antécédents de dépression.

Trois études sur des patients âgés (73–75) rapportent de plus faibles taux plasmatiques d'Ab42 et un ratio Ab40/Ab42 plus élevé chez les patients âgés déprimés que chez des patients âgés non déprimés, alors qu'il n'existe pas encore de diagnostic de démence. Mais des résultats contradictoires ont été rapportés dans d'autres études (76,77), qui rapportent au contraire des taux plasmatiques d'Ab42 plus élevés chez les patients déprimés...

Une étude japonaise de 2012 (78) a étudié les taux d'Ab42 et du ratio Ab40/Ab42 chez 3 populations de patients déprimés, définies selon leur âge : jeunes (< 40 ans), d'âge moyen (entre 40 et 65 ans) et âgés (> 65 ans). Les résultats de ces 193 patients ont été comparés à ceux de 413 sujets contrôles en bonne santé, d'âge équivalent. Le ratio Ab40/Ab42 était significativement plus élevé chez les patients déprimés, quel que soit l'âge, que chez la population contrôle (jeunes :  $p=0.003$  ; âge moyen :  $p<0.001$  ; âgés :  $p=0.006$ ). Cela suggère donc que le métabolisme de l'amyloïde peut être affecté dans la dépression, quelle que soit l'âge à laquelle elle survient. Mais nous ne savons pas en revanche si les dépressions à début précoces ont un effet à long terme sur le métabolisme Ab, et sur le développement d'une maladie d'Alzheimer.

Une autre étude japonaise parue en 2013, de Namekawa et Baba (79) a cherché à étudier la relation entre les taux sérologiques de Ab40 et Ab42, et du rapport Ab40/Ab42 chez des patients âgés déprimés, après les avoir séparés en deux groupes : EOD (début < 60 ans) et LOD (début > 60 ans). 89 patients déprimés ont été inclus : 35 EOD et 54 LOD, ainsi que 81 sujets contrôles. Les patients présentant des symptômes cliniques de démence ou ayant un MMS<24 étaient exclus.

Serum A $\beta$  concentrations in patients with major depressive disorder (MDD) and controls.

	Patients with MDD		Controls (n = 81)	Statistics and p value							
	(n = 89)			Kruskal-Wallis <sup>a</sup>		Mann-Whitney U <sup>b</sup>					
	Early onset n = 35	Late onset n = 54	Median (Q1-Q3)	$\chi^2$	p Value	z	p Value	z	p Value	z	p Value
A $\beta$ 40 (pmol/L)	21.2 (14.2-33.6)	25.4 (13.1-36.6)	24.0 (17.7-31.5)	0.937	0.626	-0.61	0.540	-1.06	0.291	-0.30	0.767
A $\beta$ 42 (pmol/L)	1.5 (0.8-3.2)	2.0 (1.3-3.8)	2.3 (1.9-4.1)	14.005	0.001	-1.90	0.058	-3.56	<0.001	-2.08	0.038
A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 ratio	12.2 (7.7-19.4)	10.4 (8.7-13.6)	9.0 (6.6-12.2)	8.242	0.016	-0.98	0.328	-2.56	0.010	-2.02	0.043

<sup>a</sup> Comparisons among the three groups were performed using the Kruskal-Wallis test.

<sup>b</sup> The post hoc comparison between MDD subgroups and the control group was performed using two-tailed Mann-Whitney U test.

Concentration sérologique en amyloïde Beta de patients souffrants d'un épisode dépressif majeur et de sujets contrôles (d'après un article de Namekawa et Baba en 2013 (79))

Les résultats, comme indiqués dans le tableau ci-dessus, montrent des valeurs sérologiques d'Ab42 significativement plus faibles chez EOD et LOD que chez les sujets contrôles ( $p=0.001$ ), et un ratio Ab40/Ab42 plus élevé chez EOD et LOD que chez les sujets contrôles ( $p=0.016$ ). Il n'existe en revanche pas de différence au niveau de l'Ab40.

Correlations between A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 ratio or severity of cerebrovascular lesions and age at onset of major depressive disorder (MDD) in all patients.

	Age at onset of MDD	
	R <sup>s</sup>	p
A $\beta$ 40	0.032	0.386
A $\beta$ 42	0.170	0.059
A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 ratio	-0.201	0.032
PVL	0.095	0.216
DWML	0.338	0.002

PVL, periventricular low density; DWML; deep white matter low density.

<sup>s</sup> Spearman's rank Correlation Coefficient correlation coefficients.

Corrélation entre le ratio Ab40/Ab42 ou la sévérité de lésions cérébrovasculaires et l'âge de début de l'épisode dépressif majeur (d'après un article de Namekawa et Baba en 2013 (79))

Ce second tableau montre la corrélation entre les taux d'Ab40 et 42 en fonction de l'âge de début de la dépression. Il apparaît donc que si ni les taux d'Ab40 ( $p=0.386$ ) ni ceux d'Ab42 ( $p=0.059$ ) ne sont significativement associés à l'âge de début, le ratio Ab40/Ab42 y est lui corrélé négativement ( $p=0.032$ ), avec un ratio plus élevé chez les patients EOD que chez les patients LOD. Cela montre donc que des perturbations amyloïdes plus importantes auraient lieu chez les patients EOD que LOD. Et cela pourrait peut-être être un mécanisme par lequel les patients EOD augmenteraient leur risque de développer une maladie d'Alzheimer...

Toutefois, les liens unissant les taux plasmatiques d'Ab et le déclin cognitif ou la conversion en maladie d'Alzheimer sont contradictoires, certaines études montrant un lien entre des taux élevés d'Ab42 et un risque diminué de conversion en maladie d'Alzheimer (80–82), et d'autres montrant au contraire un risque augmenté de maladie d'Alzheimer avec des taux élevés d'Ab42 (83,84). Ces différences reflètent peut être l'hétérogénéité des populations étudiées, ou d'autres différences méthodologiques...

**En résumé :** Quelques études ont cherché s'il existait un lien entre les taux de beta-amyloïdes 40 ou 42 et l'âge de début de la maladie dépressive. Le ratio Ab40/Ab42 s'élève en effet chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, et les études sur la dépression montrent qu'il semble également plus élevé dans les populations déprimées que dans les populations contrôles, quelque soit l'âge, et en l'absence de diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer. Une étude retrouve une corrélation négative entre le ratio Ab40/Ab42 et l'âge de début de la maladie dépressive, avec un ratio plus élevé chez les patients EOD que chez les patients LOD. Toutefois, ces données, basées sur une seule étude, demandent à être vérifiées par d'autres recherches.

### 2.3.3- Données génétiques

Des recherches s'intéressant au lien entre dépressions et démences ont également étudié la relation entre les différents allèles du gène de l'apolipoprotéine E et l'âge de début de l'épisode dépressif.

Rappelons que les apolipoprotéines sont des protéines constitutives des lipoprotéines. Le gène codant pour l'apolipoprotéine E (Apo E) est situé sur le chromosome 19. Il existe 3 isoformes majeurs de l'Apo E : Apo E2, Apo E3 et Apo E4, déterminant 6 génotypes.

De nombreuses études ont montré que les porteurs de l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E étaient plus à risque de développer une maladie d'Alzheimer que le reste de la population. La présence de l'allèle Apo E4 semble même être le facteur de risque génétique le plus présent dans les maladies d'Alzheimer sporadiques. Il est en effet exprimé chez plus de la moitié des malades d'Alzheimer (85).

Pour en revenir aux études ayant comparé les populations EOD et LOD sur ce critère, citons tout d'abord une étude assez ancienne : celle de Krishnan et de ses collègues, en 1996 (86). Un des objectifs de ces auteurs était de savoir si la fréquence de l'Apo E 4/4 (deux allèles de l'Apo E4) était augmenté chez les LOD par rapport aux EOD. Pour cela ils ont comparé 42 patients déprimés de plus de 58 ans (30 LOD et 12 EOD). Le cut-off EOD/LOD était fixé à 45 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. L'allèle Apo E ¾ était présent chez 33% des patients déprimés étudiés (contre 8 à 19% dans la population générale, dont les résultats sont reportés dans les 3 dernières colonnes), et l'Apo E 3/3 chez 43 % des patients déprimés (contre 57 à 66% dans la population générale). Les résultats ont montré que l'Apo E3/4 était présent chez 13 des 30 LOD (43%) mais chez seulement 1 des 11 EOD (8%), avec une différence significative ( $p < 0.04$ ).

Table 1. Demographic Characteristics and Apo E Allele Frequencies in Late-Onset Depression, Early-Onset Depression, the Combined Sample, and Published Observations for Normal Controls

Allele Type	M/F	Age (SD)	LOD		EOD		Depression		Poirier et al	Brousseau et al	Peacock and Fink
			%	n	%	n	%	n			
2/3	2/7	67.4 (8.2)	17	5	33	4	21	9	22%	21%	16%
3/3	5/13	71.2 (7.6)	40	12	50	6	43	18	57%	66%	60%
3/4	7/7	71.9 (7.3)	43	13	8	1	33	14	19%	8%	17%
4/4	0/1	67.0 (—)	0	0	8	1	2	1	3%	0%	4%
Total	14/28	70.5 (7.6)	100	30	99	12	99	42			

Data for normals are from the Montreal sample of Poirier et al (1993), French sample of Brousseau et al (1994), and Michigan sample of Peacock and Fink (1994). LOD = late-onset depression; EOD = early-onset depression.

Caractéristiques démographiques et fréquence des allèles de l'apolipoprotéine E chez des patients EOD et LOD (d'après un article de Krishnan en 1996 (86))

Mais une autre étude de 1999, de Papassotiropoulos (87), ayant comparée les polymorphismes de l'Apo E chez un panel de sujets plus large (102 malades d'Alzheimer, 160 dépressions majeure et 191 sujets contrôles) en séparant les patients déprimés en EOD et

LOD (cut-of à 60 ans), n'a elle pas retrouvé de différences génotypique sur l'Apo E entre EOD et LOD et entre LOD et sujets contrôles.

En 2001, l'équipe de Rigaud et Traykov (88) a également étudié le sujet, en comparant les allèles Apo E de 42 malades d'Alzheimer, 49 patients déprimés (séparés en 26 EOD et 23 LOD) et 49 sujets contrôles. Dans le groupe EOD, la fréquence de l'allèle E4 n'était pas différente du groupe contrôle ( $p=0.532$ ), mais était significativement plus faible que chez les malades d'Alzheimer ( $p<0.001$ ). En revanche dans le groupe LOD, la fréquence de l'allèle E4 était significativement plus élevée que chez les sujets contrôles ( $p=0.034$ ) mais n'était pas différente de celle du groupe de malades d'Alzheimer ( $p=0.229$ ). Cette étude suggère donc également un lien entre l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E et la dépression à début tardive. Mais cette association LOD-allèle Apo E4 peut être biaisée par le facteur de confusion résidant dans l'évolution ultérieure des LOD.

Toutefois, cette association entre dépression et allèle Apo E4 est controversée. Des études récentes n'ont pas retrouvé de lien entre le fait d'être porteur de l'allèle E4 et de développer une dépression, comme l'étude longitudinale de Locke en 2013 (89) ayant comparé des patients porteurs ou non-porteurs de l'allèle E4 sur une durée moyenne de 7 ans.

D'autres études ont au contraire retrouvé un lien, comme cette autre étude publiée en 2015 par une équipe suédoise (90). Elle a inclus 839 personnes en bonne santé, ne souffrant ni de dépression ni de démence, ayant de 70 à 92 ans, afin de déterminer leur risque de développer une dépression dans les 5 ans selon leur statut Apo E. Les patients ayant développé une démence dans les 9 ans après l'inclusion était exclus, afin d'éliminer les sujets déprimés ayant évolué vers une démence. Les résultats ont montré que l'allèle Apo E4 était associé à des symptômes dépressifs plus sévères ( $p=0.007$ ), une incidence de dépression mineure plus importante ( $p=0.020$ ) et plus de dépression quelque soit son type ( $p=0.048$ ). La présence de l'allèle Apo E4 prédisait donc dans cette population un plus grand risque de dépression future.

Au total, les nombreux biais, notamment liés à l'évolution ultérieure des dépressions, rendent difficiles les études cherchant à comparer EOD et LOD sur ce critère génétique, et incertains les résultats. C'est peut-être ce qui peut expliquer les résultats contradictoires des études citées plus haut.

**En résumé :** L'allèle Apo E4 est un facteur de risque important de maladie d'Alzheimer, mais les données sont contradictoires quant à son rôle dans la dépression. Certaines études retrouvent que le fait d'être porteur de cet allèle est associé à un risque plus important de survenue d'une dépression, et que la fréquence de cet allèle est plus élevée chez les patients LOD que EOD, avec des taux de portage chez les patients LOD équivalents à ceux des malades d'Alzheimer.

## **2.4- Caractéristiques thérapeutiques**

Pour poursuivre l'étude des éléments différenciant EOD et LOD, nous allons maintenant nous intéresser aux différences dans les réponses aux traitements de ces deux types de dépressions. Cela concernera essentiellement la réponse aux psychotropes et aux électroconvulsivothérapies.

### **2.4.1- Réponse aux traitements médicamenteux**

La relation entre l'âge de début de la dépression et la variabilité de la réponse au traitement médicamenteux a été étudiée par de nombreuses recherches mais reste incertaine. Les études ayant exploré le sujet sont contradictoires : certaines impliquent les EOD comme étant plus difficiles à traiter, d'autres les LOD, ou d'autres ne font pas de différences.

Par exemple, plusieurs études ont rapportés que les EOD avec épisodes récurrents avaient une réponse plus lente aux traitements que les LOD. L'étude de Reynolds et Dew en 1998 (91) a comparé la réponse aux traitements (Nortriptyline et psychothérapie interpersonnelle) chez 2 groupes de patients, EOD et LOD (cut-off à 60 ans). Les résultats ont montré que l'âge de début n'influait pas la réponse aux traitements, mais influait la vitesse de réponse, avec une rémission plus lente chez les EOD. Toutefois, ces différences dans la durée pour atteindre la rémission étaient peut-être plus en lien avec le nombre d'épisodes antérieurs qu'avec l'âge de début de la dépression.

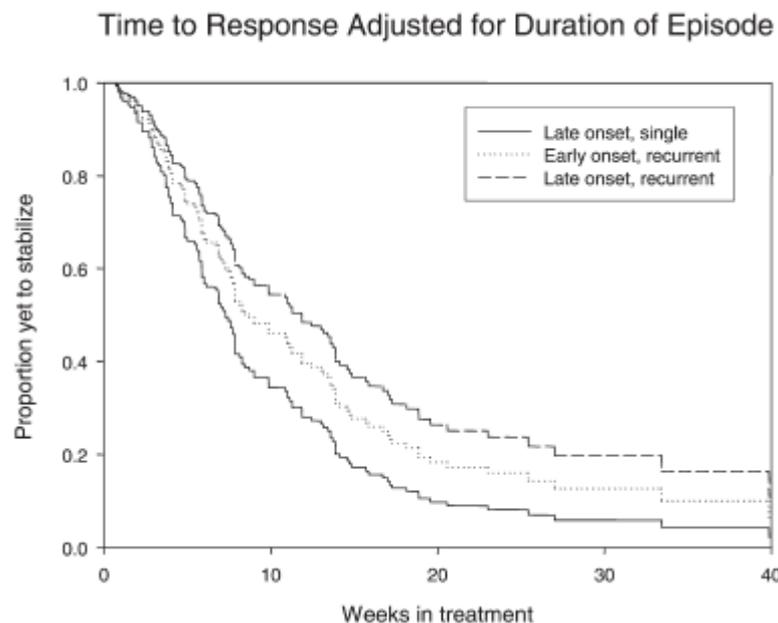
Une autre étude, publiée en 2014 (53) (et déjà citée plus haut), s'étant intéressée spécifiquement aux dépressions mélancoliques chez le sujet âgé (> 60 ans), montre que les patients souffrant d'un épisode mélancolique de type EOD (premier épisode avant 60 ans) et suivis sur une durée de 3 ans ont une évolution différente sur l'échelle de dépression de Montgomery par rapport aux patients de type LOD (premier épisode après 60 ans). Les mélancolies LOD ont une amélioration plus rapide que les mélancolies EOD ( $p=0.03$ ), ce qui suggèrerait que les mélancolies EOD auraient plus de symptômes résiduels au terme des 3 ans de suivi que les mélancolies LOD ( $p=0.03$ ).

Au contraire, d'autres études ont rapporté de plus faibles taux de réponse et une plus grande tendance à la rechute chez les patients LOD. Alexopoulos, Meyers et Young ont étudié en 1996 (92) la durée pour atteindre la rémission, en comparant des patients déprimés jeunes et âgés. Les résultats ont montré un taux de rémission similaire chez patients jeunes et âgés. Chez les patients âgés, l'âge courant, l'âge de début et la chronicité de l'épisode étaient significativement associés avec le temps de rémission. L'âge de début tardif était le principal facteur prédisant une rémission lente.

Driscoll et son équipe, dans une étude datant de 2005 (50), ont cherché à clarifier le lien entre réponse au traitement et sous-groupe de dépression tardive. Ils ont pour cela comparés 3 groupes de patients de plus de 69 ans, classés en : EOD récurrent (59 patients), LOD premier épisode (95 patients) et LOD récurrent (27 patients). Le cut-of EOD/LOD était fixé à 60 ans. Un protocole précis et similaire de traitement était suivi pour chaque patient, consistant en un traitement initial par Paroxetine et thérapie interpersonnelle. S'il n'existait pas d'amélioration sous 8 semaines, un traitement adjuvant était administré (Lithium, Nortriptyline ou Bupropion). La réponse au traitement était évaluée par l'échelle HRSD (Hamilton Rating Scale of Depression). Ces groupes de patients étaient également comparés au niveau cognitif par l'échelle MDRS (Mattis Dementia rating Scale) et EXIT (Executive Interview).

Les résultats ont montré que:

- Les patients LOD récurrents ne différaient pas des 2 autres groupes en termes de réponse, rémission et taux de rechute.
- Mais les patients LOD récurrents mettaient plus de temps à répondre au traitement (12 semaines contre 8) que les patients LOD premier épisode ( $p < 0.05$ ). Le temps de réponse au traitement ne différait pas significativement entre LOD récurrents et EOD (9 semaines).



Temps de réponse au traitement antidépresseur chez trois groupes de patients (d'après un article de Driscoll en 2005 (50))

- Les patients LOD récurrents ont plus de détérioration cognitive et fonctionnelle que les patients LOD premier épisode et que les EOD
- Les patients EOD ou LOD récurrents ont plus souvent besoin d'un traitement adjuvant pour achever la réponse ou la rémission de la dépression que les patients avec un premier épisode ( $p < 0.03$ ).

Cette étude montre donc finalement que les patients avec LOD récurrent répondent aussi bien au traitement que les autres patients (avec un taux de réponse compris entre 70 et 80% dans cette étude), mais ont besoin de plus de temps pour y répondre, et ont plus souvent besoin d'un traitement potentialisateur.

Et cela est donc en contradiction avec les études montrant des temps de réponse plus long chez les EOD...

Pour expliquer ces différences de réponses médicamenteuses entre ces deux types de dépression, peut-être peut-on se pencher sur les **liens existant entre le déclin cognitif ou les lésions cérébrales et la réponse aux antidépresseurs**.

Alexopoulos et ses collaborateurs ont supporté le fait qu'il existait un lien entre la dépression tardive, le déclin cognitif et la réponse aux traitements. Par exemple la dysfonction préfrontale serait associée avec une diminution de la réponse aux traitements (93), et les dysfonctions exécutives prédiraient le risque de rechute et de récurrence (94). La relation entre dysfonction exécutive et faible réponse au traitement semble spécifique, et ne se retrouve pas pour d'autres altérations cognitives comme les troubles mnésiques ou d'autres dysfonctions plus larges (95). Mais cela est également en contradiction avec d'autres études, comme celle de Butters en 2004 (96) qui ne retrouvait pas de lien significatif entre les fonctions cognitives et le temps de réponse au traitement ou le risque de rechute.

La relation entre déclin cognitif et réponse au traitement dans la dépression du sujet âgé semble donc plus compliquée que l'hypothèse initiale de « pseudodémence » réversible avec la rémission de la dépression. Les études ont montré que le déclin cognitif dans la dépression tardive persistait souvent malgré l'amélioration de la dépression, et pouvait progresser malgré le maintien de la rémission de la dépression, comme dans les travaux de Nebes en 2003 (97) ou de Butters en 2000 (98) . Cela suggère peut-être que ces dépressions tardives seraient prodromales de démence...

Des études en imagerie cérébrales ont aussi cherché à établir des liens entre réponse aux traitements dans les dépressions gériatriques et lésions cérébrales. L'étude de Simpson (99) a ainsi montré que les lésions hyperintenses de la substance blanche frontale profonde ( $p=0.024$ ), des ganglions de la base ( $p=0.03$ ) et de la formation réticulé pontine ( $p=0.02$ ) en IRM étaient associées à une plus faible réponse aux traitements médicamenteux. Cette réponse aux traitements n'était pas dépendante de la quantité totale d'hyperintensités de la substance blanche cérébrale, mais bien de ces localisations précises. Alexopoulos en 2008 (100) a également analysé le lien entre anomalies de la substance blanche et rémission des dépressions gériatriques et a aussi retrouvé une association entre certaines lésions de la substance blanche et une faible réponse aux traitements (la substance blanche des patients qui restaient symptomatiques après traitement par escitalopram était plus altérée dans certaines zones cortico-striato-limbique que celle des patients ayant bien répondu au traitement).

Une revue de la littérature parue en 2014 (101) a cherché à faire un état des lieux sur les prédateurs IRM structurels et fonctionnels de bonne ou mauvaise réponse aux traitements de la dépression gériatrique. Les études en IRM structurelles supportent, comme ci-dessus, la perte de volume cérébrale et de l'intégrité de la substance blanche comme associées à une faible réponse aux traitements. Les études en IRM fonctionnelles ont reportées une faible activité de base dans le cortex préfrontal et les régions limbiques comme associées à de mauvais résultats du traitement. Mais ces études en IRM fonctionnelles incluait la plupart du temps de patients d'âge moyen, et non des sujets âgés.

Et pour finir, il semble intéressant ici de pouvoir donner quelques éléments sur la **réponse du syndrome apathique aux traitements médicamenteux**. Une étude récente, datant de 2014, publiée dans le « Journal of Affective Disorder », et menée par Yuen (102), a cherché à connaître les corrélats neuroanatomiques entre l'apathie de la dépression tardive et la réponse aux antidépresseurs.

Comme vu dans une partie précédente, l'apathie est en effet un symptôme plus fréquent dans la dépression du sujet âgé que dans celle du sujet jeune, et qui semble également plus présent dans la dépression à début tardif que dans celle à début précoce.

Cette étude a inclus 45 patients âgés souffrant de dépression et non déments et 43 sujets contrôles. Après deux semaines de placebo, les patients déprimés étaient traités par 10 mg escitalopram par jour, pendant 12 semaines. L'apathie et la dépression étaient évaluées en début d'étude et après les 12 semaines de traitement par les échelles « Apathy Evaluation Scale » et « Hamilton Depression Rating Scale ». Une IRM cérébrale était réalisée en début d'étude.

Les résultats ont montré que 35.5% des patients déprimés souffraient d'apathie (contre 2.3% des sujets contrôles). Ils passaient à 15.6% après 12 semaines de traitement ( $p < 0.01$ ), mais 43% des patients qui souffraient d'apathie initialement continuaient à en souffrir au terme des 12 semaines de traitement. La sévérité de l'apathie diminuait chez les patients déprimés sous escitalopram ( $p < 0.001$ ), mais dans une moindre mesure que pour la sévérité du syndrome dépressif ( $p < 0.001$ ). (Cette mauvaise réponse du syndrome apathique au traitement antidépresseur corrobore d'ailleurs quelques autres études ayant étudié le sujet et ayant retrouvé des résultats similaires (103–105) .)

En étudiant le lien entre la réponse au traitement sur l'apathie et la dépression, cette étude a montré que les scores sur l'échelle de dépression étaient indépendant des scores sur l'échelle d'apathie ( $p = 0.652$ ). La réponse au traitement sur les symptômes dépressifs ne prédisait donc pas une amélioration de l'apathie.

Au niveau neuroanatomique, sachant de 43% des patients apathiques conservaient ce symptôme au terme du traitement, l'équipe a cherché s'il existait des différences neuroanatomiques prédisant la persistance de l'apathie. Et il existait effectivement une relation significative ( $p < 0.001$ ) entre l'amélioration de l'apathie et deux caractéristiques

cérébrales : le large volume du cortex cingulaire subgénial postérieur gauche (impliqué dans le rappel des souvenirs autobiographiques et la perception des visages familiers) et la grande activité du faisceau unciné gauche (faisceau d'association fronto-temporal assurant une connexion entre structures limbiques et paralimbiques). Ces deux caractéristiques étaient donc statistiquement associées à une plus forte amélioration du score d'apathie sous traitement antidépresseur par escitalopram.

La présence d'anomalies des substances blanche et grise fronto-limbiques pouvait donc prédire une plus forte probabilité d'absence d'amélioration du syndrome apathique lors du traitement par escitalopram qu'en l'absence de ces anomalies.

**En résumé :** Là encore les données s'avèrent contradictoires. Il semble qu'une rémission incomplète sous antidépresseurs soit fréquemment liée à des lésions dégénératives cérébrales, notamment au niveau de certaines localisations précises de la substance blanche, et aux dysfonctions exécutives. Il semblerait également, même si les études sont controversées, que les dépressions de type LOD répondent aussi bien aux antidépresseurs que les dépressions de type EOD, mais avec un temps de réponse plus long. Les premiers épisodes dépressifs survenant chez la personne âgée seraient plus faciles à traiter que les récurrences (réponse plus rapide et nécessité moins fréquente de traitement adjuvant). La réponse au traitement serait finalement plus influencée par le nombre d'épisodes antérieurs que par l'âge du premier épisode.

#### **2.4.2- Réponse aux électroconvulsivothérapies (ECT)**

Il n'existe pas de données spécifiques dans la littérature sur les différences de réponses aux ECT entre EOD et LOD.

Les ECT restent le traitement le plus efficace pour la dépression. Les taux de réponse et de rémission aux ECT dans les dépressions non résistantes du sujet âgé sont respectivement de 90 et 70%, et dans les dépressions résistantes de 70 et 50% (106). Plusieurs études (107,108) ont rapporté de plus haut taux de réponse et de rémission lors du traitement par ECT dans la dépression du sujet âgé que dans celle du sujet adulte jeune, mais cela est peut-être du à la tendance à traiter les sujets âgés par ECT avant d'avoir essayé toutes les autres options thérapeutiques plus communes.

Quelques données existent sur la réponse aux ECT chez le sujet âgé selon des critères radiologiques ou symptomatiques. Par exemple:

Dans une étude IRM de Steffens et Conway datant de 2001 (109), il est montré que la sévérité des hyperintensités de la substance grise sous-corticale est prédictive d'une plus mauvaise réponse aux ECT.

Une revue de la littérature de la britannique Kerner en 2014 (110), sur la pratique des ECT dans la population gériatrique, a répertorié les données existantes sur leur efficacité dans les sous-types de dépressions mélancoliques et avec éléments délirants. Concernant le sous-type mélancolique, communément présent dans les LOD, les premiers cases-reports semblaient être en faveur d'une meilleure réponse aux ECT, mais les études plus récentes ne confirment pas ces résultats, en retrouvant des taux de rémission plus faible (62.1%) que pour les dépressions non-mélancoliques (78.7%) (111). Concernant les symptômes psychotiques, ayant aussi une forte prévalence dans les LOD, les quelques études existantes montrent que les différences de taux de réponses aux ECT entre dépressions avec ou sans symptômes psychotiques sont faibles (112), mais que les taux de rémission sont plus élevés et l'amélioration plus rapide chez les patients ayant des symptômes psychotiques (113).

**En résumé :** Si l'électroconvulsivothérapie est un traitement fréquemment utilisé et qui montre de très bons résultats dans les dépressions du sujet âgé, il n'existe pas de données spécifiques sur les réponses comparées entre EOD et LOD. De même que pour les traitements médicamenteux, la réponse à ce traitement semble dépendante de certaines lésions cérébrales, ou de types particuliers de dépressions (meilleure rémission par exemple des patients atteints d'épisodes dépressifs majeurs avec symptômes psychotiques).

#### **2.4.3- Réponse aux rTMS (Répétitive Transcranial Magnetic Stimulation)**

Comme pour l'ECT, il n'existe pas de données spécifiques sur les différences de réponses aux rTMS entre EOD et LOD.

Une étude de 2008 en double aveugle, randomisée, contre placebo (114) indique que les rTMS peuvent être utilisées dans le traitement des dépressions vasculaires. Les taux de réponse et de rémission pour les patients âgés souffrant d'une dépression vasculaire (définie par un accident vasculaire sous-cortical et/ou présence d'au moins 3 facteurs de risque cardio-vasculaires) pharmaco-résistante étaient significativement plus hautes pour les patients traités par rTMS (réponse 39% ; rémission 27%) que par placebo (réponse 7% ; rémission 4%).

**En résumé :** Il n'existe pas de données spécifiques sur les réponses aux rTMS des dépressions EOD ou LOD. Ce traitement semblerait avoir une efficacité sur les dépressions vasculaires.

### **3- Liens entre dépression du sujet âgé et pathologies neurodégénératives**

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons principalement aux liens entre dépression et démence de type Alzheimer, qui est le type de syndrome démentiel le plus étudié et cité dans les études. Toutefois, de nombreuses études sur la relation entre dépressions et syndromes démentiels ne différencient pas les origines étiologiques de ces syndromes démentiels, et le terme générique de « démence » est donc souvent employé. Il inclut donc les autres types de syndrome démentiel, tels que la démence vasculaire.

#### **3.1- Vieillesse de la population et données épidémiologiques sur la démence de type Alzheimer**

On assiste depuis le XX<sup>ème</sup> siècle à une augmentation progressive et constante de l'espérance de vie dans les pays occidentaux.

D'après l'INSEE (115), l'espérance de vie à la naissance en France métropolitaine est passée de 59.9 à 79.3 ans entre 1946 et 2014 chez les hommes, et de 65.2 à 85.5 ans chez les femmes. En l'espace de 68 ans, elle a donc augmenté de près de 20 ans chez les hommes comme chez les femmes.

En revanche, il est à noter que l'espérance de vie en bonne santé (116) augmente beaucoup moins rapidement que l'espérance de vie totale, voire a tendance à stagner pour certaines parties de la population : chez les hommes en France, l'espérance de vie à la naissance est passé de 76.7 à 78.3 ans entre 2004 et 2010 (soit + 1.6 ans), alors que l'espérance de vie en bonne santé est passé de 61.5 à 61.8 ans dans le même laps de temps (soit seulement 0.3 ans de plus). Chez les femmes, l'espérance de vie à la naissance est passée de 83.8 à 85.3 (soit + 1.5 ans) entre 2004 et 2010, alors que l'espérance de vie en bonne santé est passée de 64.3 à 63.5 (soit même un recul de 0.8 ans !).

En terme de proportion de sujets âgés dans la population française, d'après le rapport gouvernemental Aquino, Broussy et Pinville de 2013 (faisant partie de la mission interministérielle sur l'adaptation de la société française au vieillissement de sa population), les personnes âgées de 60 ans et plus étaient en 2013 au nombre de 15 millions en France. Ils seront 20 millions en 2030 et près de 24 millions en 2060. Les français âgés de 75 ans et plus, qui étaient 5.7 millions en 2012, seront 12 millions en 2060. Et les plus de 85 ans, qui étaient 1.4 million en 2013, passeront à 4.8 millions en 2050.

La proportion de sujets âgés de plus de 75 ans parmi la population française métropolitaine, qui se situait à 9% en 2011, pourrait atteindre 12.3% en 2030 et 16.2% en 2060.

Parallèlement à ce vieillissement de la population, le nombre de patients atteints de pathologies neurodegeneratives liées à l'âge s'accroît également. En effet le risque de syndrome démentiel double tous les 5 ans après l'âge de 65 ans (117), atteignant même plus de 50% dans la population des plus de 90 ans (118).

D'après l'INSERM (119), la fréquence de la maladie d'Alzheimer s'élève de 2 à 4% en population générale après 65 ans, augmentant rapidement pour atteindre 15% à 80 ans. Ainsi environ 900 000 personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer aujourd'hui en France. Elles devraient être 1,3 million en 2020, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie.

D'après Alexopoulos and Abrams en 1991 (120), 17 à 50% des patients déments vont souffrir d'une dépression. La dépression est donc une maladie fréquente chez les personnes démentes. Plusieurs études ont montrés qu'elle survenait chez 20% des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, et chez plus de 50% des personnes atteintes de démence vasculaire (121,122).

Pour autant, la distinction entre dépression et syndrome démentiel débutant peut être difficile car même si ces deux pathologies sont considérées comme deux entités cliniques distinctes, elles peuvent présenter plusieurs symptômes communs, tels que l'altération de l'attention et de la mémoire de travail, les modifications du sommeil, ou la réduction des fonctions sociales ou occupationnelles (123). Nous avons d'ailleurs aussi évoqué dans la partie précédente les symptômes cognitifs ou les lésions cérébrales retrouvées dans les dépressions. Les interrelations entre dépression et syndrome démentiel sont donc complexes et quand ces deux entités surviennent en même temps, elles peuvent parfois être indistinguables, compliquant nos capacités à déterminer leurs relations exactes.

### **3.2- Mode de relations entre ces 2 pathologies et selon le type de dépression**

De nombreuses études ont été menées pour déterminer le lien entre LOD et syndromes démentiels, mais moins d'études existent sur le lien entre EOD et syndromes démentiels. Une revue de la littérature de 2014, de Sophia Bennett et Alan J.Thomas (124), s'est intéressée au lien unissant dépression et syndrome démentiel afin de déterminer s'il s'agissait plus d'une cause, d'une conséquence ou d'une coïncidence. Il en ressort que la dépression à début précoce pourrait jouer le rôle de facteur de risque de démence, alors que la dépression à début tardive serait plutôt un prodrome de démence.

### **3.2.1- Modes de relation entre dépression et syndrome démentiel**

Tout d'abord, examinons les différentes hypothèses pouvant lier ces deux pathologies, toujours selon Sophia Bennett (124) :

- La dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de syndrome démentiel
- La dépression pourrait affecter le seuil de manifestation du syndrome clinique de démence, en l'abaissant
- Les signes cliniques de démence ou le déclin cognitif pourraient être des symptômes de dépression, menant à la présentation « pseudodémentielle » de la dépression
- La dépression pourrait être un prodrome du syndrome démentiel
- La dépression pourrait être réactionnelle au déclin cognitif précoce
- La dépression et le syndrome démentiel pourraient avoir des facteurs de risque communs expliquant l'augmentation de prévalence de ces 2 pathologies dans cette population, et pourquoi ils sont fréquemment comorbides.

Il existe des arguments en faveur de chacune de ces hypothèses, ce qui indique que le lien entre ces pathologies n'est pas si simple et souvent intriqué.

#### **3.2.1.1- Considérons tout d'abord l'hypothèse de la dépression comme une cause/un facteur de risque de syndrome démentiel.**

Des études épidémiologiques ont montré que la dépression pouvait être un facteur de risque de démence, mais que pour cela la durée séparant le début de la dépression du début des symptômes démentiels était importante. Les dépressions à début précoce (EOD) ont ainsi été associées à une augmentation par 2 du risque de survenue d'une démence (meta-analyse de Ownby et al (125)), alors que les études sur les dépressions à début tardives (LOD) sont plus contradictoires. Toutefois, la phase prodromale de démence pouvant s'étendre à plus de 10 ans avant le diagnostic clinique, il est toujours difficile de déterminer quels symptômes, apparaissant des années avant le début de la démence, sont intrinsèques à son développement, et lesquels sont indépendants.

La meta-analyse d'Ownby et al.(125) a trouvé que les personnes ayant des antécédents de dépression (EOD) vont avoir plus tendance à développer une maladie d'Alzheimer avec l'avancée en âge, et, en seconde analyse, que l'intervalle entre les premiers symptômes dépressifs et le diagnostic de démence est positivement et significativement lié au risque de développer une maladie d'Alzheimer. D'autres méta-analyses (126,127) ou revues de la littérature (128) ont trouvé des résultats similaires.

Une étude de cohorte a été menée par Saczynski et al.(129), en suivant des participants pendant une période de 17 ans, et a trouvé que les personnes présentant des symptômes dépressifs au début de l'étude étaient plus à risque de développer une démence

que ceux qui ne présentaient pas de symptômes dépressifs (21.6% des participants déprimés au début d'études ont développé une démence, contre 16.6% des non-déprimés). Mais une autre étude prospective, sur 6 ans, de Geerlings et al. (130), a elle trouvé que les antécédents dépressifs (et particulièrement les précoces-EOD) augmentaient le risque de maladie d'Alzheimer, mais pas la présence de symptômes dépressifs en début d'étude.

Plusieurs études ont trouvé que ce risque n'était pas similaire pour les différents types de démence. Brunnström et son équipe (131) ont recherché l'histoire psychiatrique de patients anatomopathologiquement diagnostiqués déments Alzheimer, vasculaires, ou mixte après leurs décès, et ont trouvé que des antécédents dépressifs étaient plus communs chez les patients qui avaient développé une démence vasculaire, mais qu'en revanche les antécédents dépressifs n'étaient pas plus fréquents chez les patients ayant développé une démence de type Alzheimer.

Barnes a publié en 2012 (132) une étude sur le lien entre symptômes dépressifs de milieu de vie ou plus tardifs et risque de démence. Il a conclu que la dépression chronique pendant la vie (de type EOD) peut être étiologiquement associé à une augmentation du risque de démence, particulièrement une démence vasculaire, alors que la dépression qui arrive pour la première fois plus tardivement (de type LOD) reflète plutôt un stade prodromal de démence, particulièrement de démence de type Alzheimer.

Inversement, l'étude française de Lenoir et de son équipe, publiée en 2011 (133), et ayant suivi 7989 personnes âgées non-démentes sur une durée de 4 ans, conclue que les antécédents dépressifs n'augmentent pas le risque incident de démence mais qu'en revanche de hauts niveaux de symptômes dépressifs lors de l'inclusion sont associés à une augmentation du risque de démence vasculaire. Ils déduisent de cet enchaînement temporel que la dépression serait moins un facteur de risque de démence qu'un prodrome de démence vasculaire.

De plus, il serait faux de dire que toutes les études retrouvent un lien entre dépression et augmentation du risque de démence. En effet certaines études ne retrouvent pas de lien (134), ou des résultats non significatifs (135), tandis-ce que d'autres trouvent une relation pour les LOD mais non les EOD (136), ou encore une augmentation du risque de survenue de démence seulement en cas d'apparition d'un épisode dépressif dans les 10 années précédant la démence (137).

Si la dépression est un facteur de risque indépendant de démence, les critères veulent que l'on retrouve une « relation dose-effet » entre le nombre et l'intensité des dépressions et le risque de survenue d'une démence. Cela semble effectivement le cas dans les études l'ayant évalué. Par exemple, Chen et al. (138) ont retrouvé que l'augmentation du risque de démence était seulement associée aux cas les plus sévères de syndrome dépressifs, et non aux cas les moins sévères. Dotson et al.(139) ont trouvé, en suivant une population adulte pendant une moyenne de 25 ans, qu'il existait une augmentation du nombre de démence avec l'augmentation du nombre d'épisodes dépressifs passés.

Mais toutes ces études sont difficiles à mettre en œuvre, et il est difficile d'étudier le lien entre ces deux pathologies quand les symptômes dépressifs arrivent seulement quelques années avant le début de la démence. La tâche qui consiste à démarquer la période de temps entre le début des symptômes dépressifs et le début de la maladie démentielle est particulièrement difficile.

En effet, il peut également être soutenu que la dépression chez la personne âgée puisse compromettre la réserve cognitive et entraîner des manifestations plus précoces des symptômes démentiels qu'en l'absence de syndrome dépressif (140). Cela pourrait donc entraîner la fausse impression que le déclin cognitif soit causé par la dépression, alors que celle-ci ne jouerait en fait que le rôle de révélateur.

**En résumé :** les études sur la relation cause-effet entre dépression et syndrome démentiel sont difficiles à mettre en œuvre, surtout du fait de la phase prodromale mal connue et souvent longue de ces pathologies démentiels. Malgré les données contradictoires, l'accumulation d'épisodes dépressifs au cours de la vie semble être prédictive d'un risque majoré de syndrome démentiel, ce qui pourrait soutenir l'hypothèse de la dépression comme facteur de risque de démence. Toutefois, l'enchaînement des événements n'est toujours pas résolu...

### **3.2.1.2- Considérons maintenant l'hypothèse de la pathologie neurodégénérative comme facteur de risque de dépression ou de symptômes dépressifs.**

Cette hypothèse ne s'applique donc que pour les LOD. Elle concerne les concepts de dépression comme prodrome de syndrome démentiel et de dépression comme réaction psychologique au déclin cognitif.

Pour que l'hypothèse de dépression comme prodrome de syndrome démentiel soit valable, il faudrait que les études puissent prouver que le syndrome démentiel apparaît rapidement après l'apparition des symptômes dépressifs. Li et al (136) ont ainsi suivi une cohorte de personnes de plus de 65 ans pendant plus de 15 ans, en les classant en EOD (début de dépression avant 50 ans), LOD (début de dépression après 50 ans), ou sans antécédents de dépression. Les résultats montrent que le développement d'une démence est seulement augmenté dans la population ayant les symptômes dépressifs les plus récents, et non pas chez les patients ayant des antécédents de dépression plus anciens. De même, d'autres études de cohorte montrent que les symptômes dépressifs lors de l'inclusion des patients pour l'étude sont prédictifs d'un plus grand risque d'évolution vers une démence (141,142). L'étude de Brommerlhoff (137) déjà citée plus haut rapporte également qu'un début de dépression plus de 10 ans avant le début de démence n'est pas rattachée à une augmentation de probabilité de démence, mais que la dépression apparaissant dans les 10 ans avant l'apparition de la démence peut elle être rattachée à un risque presque 4 fois plus

grand d'être atteint de démence. Chaque augmentation d'un an entre le début de la dépression et le début de la démence diminue la probabilité de démence de 8.4%.

Venons-en maintenant au concept de dépression comme réaction psychologique au déclin cognitif, dont le corolaire serait que le déclin cognitif agirait comme un facteur de risque de dépression et de future détérioration de l'humeur. Un diagnostic de démence, avec la perspective d'être atteint d'une maladie progressive incurable menant à une perte d'autonomie, pourrait mener à des symptômes dépressifs. Mais les études ayant étudié ce sujet trouvent généralement que ce n'est pas le cas (143). Toutefois, de hauts niveaux de dépression et d'anxiété sont souvent reconnus dans les phases précoces et intermédiaires de démence (144), et il est difficile d'évaluer dans quelles mesures ces symptômes sont des réactions à la perception du déclin cognitif ou sont médiés par des facteurs biologiques. En effet, les lésions cérébrales à type d'atrophie corticale, limbiques ou les lésions de la substance blanches sont souvent présentes à la fois dans la démence et dans la dépression à début tardive. De plus, il peut être difficile de distinguer certains symptômes dépressifs survenant lors des syndromes démentiels, qui peuvent se confondre avec des symptômes directement liés à la démence, tel que le syndrome apathique. Chez les personnes âgées démentes, la perte d'intérêt et de plaisir pour les activités habituelles peut d'avantage refléter une perte de motivation ou d'habiletés qu'une dépression. Et le processus démentiel lui-même peut être à l'origine de symptômes comme une hypersomnie, une fatigue, une perte de poids, qui pourraient mener au diagnostic de dépression. Comme ce diagnostic de dépression peut être posé sans la présence d'une humeur dépressive (cf DSM), de hauts niveaux d'apathie ou d'autres symptômes de démence peuvent être des artefacts qui augmentent l'apparente prévalence de la dépression chez les patients déments (145,146).

**En résumé :** L'hypothèse de la dépression comme conséquence ou prodrome de syndrome démentiel est justifiée par plusieurs études ayant retrouvé une augmentation du risque de démence dans les quelques mois ou années suivant l'apparition d'une dépression ou de symptômes dépressifs chez le sujet âgé, avec une probabilité d'être atteint de syndrome démentiel diminuant ensuite avec le temps. Ces études sont compliquées par la symptomatologie des dépressions et des démences qui peuvent se confondre.

### **3.2.1.3- Et enfin, étudions l'hypothèse pour laquelle la survenue conjointe d'une dépression et d'un syndrome démentiel ne serait que coïncidence.**

Nous avons déjà vu plus haut que ces deux pathologies ont une prévalence élevée chez les personnes âgées, ce qui pourrait contribuer au fait qu'elles puissent se retrouver fréquemment associées dans cette population. Toutefois, si nous suivons cet argument de la cooccurrence due au hasard, et en considérant que chez les personnes de plus de 65 ans, 20% souffrent de dépression et 5% de démence, et que nous traitons ces deux conditions

de façon indépendantes, nous obtenons une estimation de prévalence combinée à environ 1% de la population (124). Or, toutes les études et évidences suggèrent que cette prévalence combinée est plus élevée que cela, et que la dépression est plus fréquente chez les patients souffrant de démence que chez les autres. La prévalence combinée serait plutôt aux alentours de 20 à 30% (147), mais pourrait varier de 0 à 86%, ce qui reflète les difficultés de définition et de diagnostic de la dépression dans le syndrome démentiel.

**En résumé :** Au vu de la prévalence de la dépression et du syndrome démentiel chez les personnes âgées, et de la fréquence de la cooccurrence de ces deux pathologies dans cette population, cette hypothèse ne semble pas crédible.

### **3.2.2- Risque de syndrome démentiel et relation syndrome démentiel/dépression selon l'âge de début de la dépression**

#### **3.2.2.1- Dépression à début précoce (EOD) et risque de syndrome démentiel**

Des études récentes, de type cas-contrôles ou de cohorte prospectives, ont investigué le risque de syndrome démentiel associé à la dépression précoce. Ces études suggèrent que la dépression de début précoce est significativement associée au risque de développer un syndrome démentiel.

Une revue de la littérature, de Amy L. Byers et Kristine Yaffe, datant de 2012 (148), a identifié 5 études ayant étudié les liens entre EOD et démence. Quatre de ces études sont longitudinales, et une est une comparaison cas-contrôles. Ces études sont relativement homogènes (4 sur 5 analysent des échantillons de populations américaines, les symptômes dépressifs sont mesurés avec des questions similaires, les cut-off EOD/LOD sont similaires, et toutes ont une durée de suivi assez conséquente).

Les quatre études longitudinales suggèrent que les EOD, ainsi que la durée et la fréquence des dépressions, sont associées à un risque de développer une démence multiplié par 2 à 4. Les résultats d'une de ces études (149) montrent que ce n'est pas un prodrome de démence qui peut être à l'origine de cette association, car l'augmentation du risque de démence par 2 avec la dépression perdure (chez les hommes) quand la durée entre la détection des symptômes et le diagnostic de démence dépasse les 4 ans. Une autre étude (139) montre une forte association entre le nombre d'épisodes dépressifs et le risque de démence sur un suivi médian de 24 ans, suggérant une relation dose-effet entre le cumul d'épisodes dépressifs et le risque de développer une démence. Chaque nouvel épisode dépressif est associé à une augmentation du risque de développer une démence de 14%.

Une des études longitudinales (déjà citée plus haut (132)) examine l'association entre les EOD et les différents sous-types de démence, incluant la démence vasculaire et la

démence de type Alzheimer. Les auteurs concluent que les symptômes dépressifs de « milieu de vie » sont associés à la fois à un risque de démence vasculaire et de démence de type Alzheimer, alors que le risque de démence de type Alzheimer est presque doublé chez les individus présentant des symptômes dépressifs seulement plus tardivement (hazard ratio, 2.06 [95% CI, 1.67-2.55]). Le risque de démence vasculaire est lui plus que triplé chez les personnes ayant soufferts de symptômes dépressifs à la fois en milieu de vie et plus tardivement (hazard ratio 3.51 [2.44-5.05]). Ces résultats suggèrent que l'exposition chronique à la dépression pendant la vie est associée à un plus grand risque de démence vasculaire, alors que le risque de démence de type Alzheimer est plus dépendant de l'exposition plus tardive aux symptômes dépressifs.

L'étude cas-temoins de Green en 2003 (150) a elle trouvé une association significative entre symptômes dépressifs et démence de type Alzheimer, avec une relation plus forte lorsque les symptômes apparaissaient dans l'année précédant le début de la démence de type Alzheimer (OR, 4.57; 95% CI, 2.87-7.31), mais qui persistait (de façon plus modeste) même lorsque les symptômes dépressifs s'étaient manifesté pour la première fois plus de 25 ans avant le début de la démence (OR, 1.71; 95% CI, 1.03-2.82). Toutefois, comme expliqué plus haut, les symptômes dépressifs dans la dernière année avant le diagnostic de démence de type Alzheimer pourraient être dus au chevauchement de symptomatologie entre dépression et démence, et non à un réel épisode dépressif. De plus, ces résultats doivent être pris avec plus de précautions du fait du risque de biais de rappel lié à la méthodologie de l'étude.

**En résumé:** D'après ces études, la relation entre dépressions à début précoce et syndromes démentiels existerait et serait plutôt du type « facteur de risque », avec surtout une forte association à la démence vasculaire lors de l'accumulation d'épisodes dépressifs au cours de la vie. Le cumul d'épisodes dépressifs pendant la vie semble ainsi associé à une augmentation quasi-proportionnelle du risque de développer un syndrome démentiel avec chaque épisode dépressif supplémentaire.

### **3.2.2.2- Dépression à début tardif (LOD) et risque de syndrome démentiel**

Il existe un plus grand nombre d'études ayant cherché à déterminer le lien entre dépression tardive et risque de syndrome démentiel. Amy L.Byers et Kristine Yaffe, en 2012 (148), les ont recensé également. Elles sont au nombre de 16, dont 12 sont des études prospectives, 2 des études transversales, et 2 des meta-analyses. Ces études sont moins homogènes que pour les EOD, avec des différences méthodologiques, des différences culturelles chez les sujets étudiés, ou des différences de sous-populations.

L'étude longitudinale la plus longue, de Saczynski en 2010, déjà citée plus haut (129) a une durée de suivi de 17 ans, et reporte une augmentation du risque de développer une

démence de 70% lors de la présence de symptômes dépressifs pendant la période d'inclusion.

La durée de suivi dans les autres études est variable, avec des résultats de significativités variables également. Par exemple, le Danois Andersen (151) a étudié une cohorte de 3346 personnes de plus de 66 ans, avec évaluation des symptômes dépressifs lors de l'inclusion, et du risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer à la base, puis à 2 et 5 ans. Il rapporte une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer par 2 à la base (OR = 1.7; CI [1.0-2.7]) et après 2 ans de suivi (OR=1.9 [1.0-3.3]), mais cette association n'est plus observée à 5 ans (OR=1.6 [0.9-2.7]). Ces différences de résultats peuvent peut-être être expliqués par les variations dans les tailles d'échantillon d'études, les mesures, ou encore la fréquence et l'intensité des dépressions.

Quatre études longitudinales montrent en effet que la sévérité de la dépression est un critère important pour le risque de démence. Par exemple, l'étude de Wilson (152) montre que le risque de développer une maladie d'Alzheimer dans les 7 ans de suivi lors de symptômes dépressifs au début de l'étude augmente de presque 20% à chaque symptôme dépressifs supplémentaire. Une autre étude (de Byers, parue en 2012 (153) a examiné le risque relatif de développer une démence en cas de dysthymie, de dépression, ou d'absence de symptômes dépressifs au cours d'un suivi de 7 ans et trouve que le risque est doublé en cas de dysthymie ou de dépression par rapport aux sujets n'ayant aucun symptômes dépressifs, et qu'il y a une relation « dose-effet » avec un plus grand risque en cas de dépression que de dysthymie.

D'autres études ont trouvé que les augmentations de risque de démences avec la dépression étaient seulement associés à des échantillons précis de population : chez les hommes (154), en cas de statut apolipoprotéine E4 (155), ou en cas de niveau d'éducation élevé (156)...

Les études transversales sont contradictoires sur l'association entre dépression chez le sujet âgé et survenue d'un type de démence. Une des études, de Cankurtaran en 2008 (157) rapporte que les sujets déprimés ont respectivement 20 et 40% plus de risque que les sujets non-déprimés de développer une démence vasculaire ou une démence de type Alzheimer. Une autre étude (158), mais manquant de puissance, ne retrouve qu'une association marginale entre dépression à début tardif et tous les types de démence.

Les deux meta-analyses, de 2001 et 2006 (125,159) concluent elles que la dépression augmente le risque de démence par 2.

Une étude plus récente, et donc non-citée dans la revue de littérature de Byers, est celle de Nathalie Sachs-Ericsson, publiée en 2014 (53), qui a étudié le risque de démence dans le sous-type mélancolique de la dépression, et selon l'âge de début de la dépression. 284 patients, âgés de plus de 60 ans, et souffrant lors de l'inclusion d'un épisode dépressif mélancolique, ont été inclus, et séparés en 2 groupes EOD et LOD selon leurs antécédents dépressifs. Les résultats ont montré qu'un plus grand pourcentage de LOD par rapport aux

EOD ont développé une démence dans les années qui suivaient (23% vs 7.8%) ( $p < 0.01$ ). Ce résultat perdurait lors de l'ajustement sur l'âge ( $p = 0.04$ ). La plupart des participants ont développé une démence de type Alzheimer (61.5% des démences pour les EOD et 64.3% pour les LOD), et il n'existait pas de différences significatives dans le type de démences diagnostiquées entre EOD et LOD ( $p = 0.09$ ). La moyenne du nombre d'années séparant l'inclusion dans l'étude et le diagnostic de démence ne différait statistiquement pas entre EOD (5.7 ans) et LOD (3.3 ans) ( $p = 0.076$ ). Et le MMSE en début d'étude ne prédisait pas le risque de démence ( $p = 0.229$ ).

**En résumé :** Les recherches récentes soutiennent le fait qu'il existe une relation entre dépression tardive et risque de syndrome démentiel. Toutefois, à cause du facteur temps inhérent à ces études et unissant étroitement les symptômes dépressifs et le diagnostic de démence, il est difficile de dire si la dépression tardive correspond à une phase prodromale de syndrome démentiel, si elle est une conséquence du début de l'expression clinique du syndrome démentiel, voire même si elle en est un facteur de risque. L'hypothèse prodromale semble toutefois la plus cohérente. S'agissant du type de démence le plus en lien avec les LOD, il semblerait peut être que ce soit la démence de type Alzheimer, mais c'est aussi celle qui a été la plus étudiée. Il est intéressant également de souligner que le risque de survenue d'une démence après dépression tardive est dépendant de la sévérité de l'épisode dépressif, avec un risque allant croissant entre euthymie, dysthymie puis épisode dépressif majeur.

### **3.3- Hypothèses sur les mécanismes physiopathologiques unissant dépression et syndrome démentiel**

Si l'on considère que la dépression, notamment à début précoce, est un facteur de risque de syndrome démentiel, il est intéressant de connaître les mécanismes potentiels pouvant unir ces deux pathologies, et de quelle manière la dépression peut agir au niveau neurologique jusqu'à aboutir au syndrome démentiel.

Différentes hypothèses ont été soulevées, dont voici les 5 principales, d'après la revue de littérature de Amy L. Byers et Kristine Yaffe (148):

- (1) L'hypothèse vasculaire
- (2) L'hypothèse glucocorticoïde
- (3) Les plaques amyloïdes
- (4) Les modifications inflammatoires
- (5) Les facteurs de croissance nerveuse

Voici un schéma où sont représentées ces différentes hypothèses :

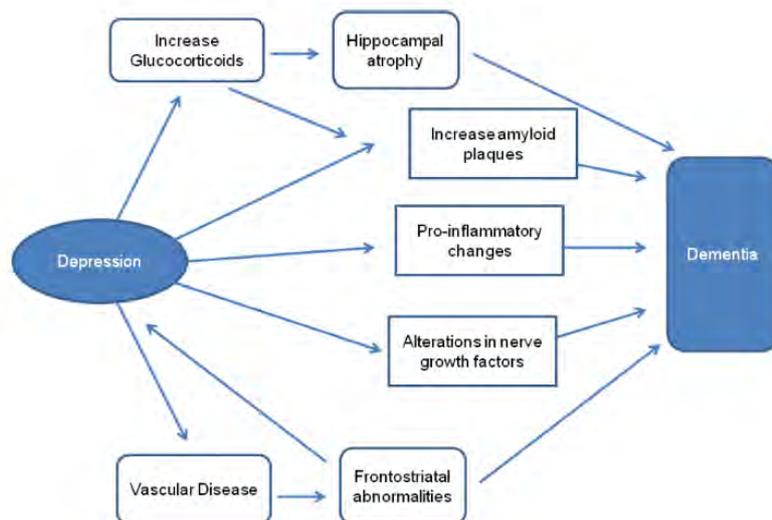


Figure 1.  
Proposed predominant pathways linking depression as a risk factor to the onset of dementia

Figure représentant les liens possibles entre dépressions et syndrome démentiel (d'après un article de Amy L. Byers et Kristine Yaffe en 2011 (148))

### 3.3.1- L'hypothèse vasculaire

Cette hypothèse semble être celle ayant les preuves les plus solides pour le lien entre dépression et démence. Elle est largement fondée sur l'hypothèse de dépression vasculaire, qui pour rappel postule que les maladies cerebro-vasculaires prédisposent, précipitent ou perpétuent de nombreux syndromes dépressifs gériatriques.

La figure ci-dessus montre que le chemin unissant dépression et démence par la voie de la maladie vasculaire n'est probablement pas direct. La dépression peut probablement entraîner une maladie vasculaire par de multiples mécanismes, tels que des conditions comportementales (inactivité, tabagisme,...) ou une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, avec une élévation du cortisol lié au syndrome métabolique, une perturbation de la fonction endothéliale normale et le développement d'une hypertension artérielle, et l'action des cytokines pro-inflammatoires (140). Ces modifications métaboliques vont pouvoir être à l'origine de lésions vasculaires, qui pourront ensuite se traduire au niveau cérébral par d'autres symptômes dépressifs ou un syndrome démentiel.

Les études ont montré des liens dans les deux sens, avec par exemple une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients dépressifs (160), ou une augmentation du risque de dépression après infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (161). Au niveau cérébral, les études IRM ont montré des associations robustes entre lésions ischémiques cérébrales et dépression chez la personne âgée (162). Les lésions de la substance blanche, comme vu plus haut, sont des facteurs de risque significatifs de développement d'une dépression. Elles ont été établies comme prédictives d'une dépression tardive (163).

De plus, il a été déterminé que la maladie cérébro-vasculaire contribue aux manifestations cliniques de symptômes de démence (164). Les lésions ischémiques, surtout dans les régions fronto-striales, peuvent mener à des déficits cognitifs significatifs. Ces lésions ischémiques fronto-striales peuvent expliquer les dysfonctions exécutives, le ralentissement psychomoteur et les résistances aux traitements communes dans la dépression tardive (5).

Cette hypothèse laisse peu claire la nature des relations unissant dépression et syndrome démentiel, avec l'incertitude de savoir si c'est la maladie vasculaire qui crée la dépression, la dépression qui crée la maladie vasculaire, ou si la maladie vasculaire et la dépression ont un facteur étiologique commun.

### **3.3.2- L'hypothèse glucocorticoïde**

Un des autres liens pouvant unir dépression et démence est celui de l'augmentation de la production de cortisol, menant à l'atrophie hippocampique. Cette théorie stipule que la dépression et les symptômes dépressifs activeraient l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et augmenteraient la production glucocorticoïde, ce qui pourrait endommager les structures hippocampiques et résulter en une down-régulation des récepteurs glucocorticoïdes. Le résultat en serait un feedback négatif affaibli sur l'axe HHS et une élévation chronique des glucocorticoïdes surrénaliens (« cascade glucocorticoïde »), aboutissant au final à un cercle vicieux avec atrophie hippocampique et déficits cognitifs (140). La détérioration du métabolisme glucocorticoïde a en effet été documenté chez les patients souffrant de dépression (165) et chez ceux souffrant de démence (166). D'ailleurs, une recherche de Lamers parue en 2013 (52) ayant étudié le fonctionnement de l'axe HHS selon les types de dépression mélancolique et atypique a retrouvé qu'il était particulièrement perturbé dans la dépression mélancolique.

Toutefois, même si la relation entre dépression et atrophie hippocampique est confirmée par plusieurs études (comme dans l'étude IRM de Colla en 2007 (167) qui trouve une corrélation négative entre volume hippocampique et nombre d'épisodes dépressifs et durée de ces épisodes), il existe des données contradictoires sur le fait que cette association soit médiée par l'élévation des taux de cortisol (167).

### **3.3.3- La formation de plaques amyloïdes**

Tout comme l'atrophie hippocampique, l'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau est une caractéristique diagnostique de la maladie d'Alzheimer. L'accumulation de

Beta-Amyloïde et de protéine Tau provoque respectivement la constitution des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires, signant le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Des études, telle que celle de Rapp en 2006 (72), ont montré que le nombre de plaques amyloïdes ( $p < 0.005$ ) et de dégénérescence neurofibrillaires ( $p < 0.002$ ) était plus important dans l'hippocampe des patients souffrant d'une démence de type Alzheimer avec antécédents de dépression que ceux qui n'avaient pas ces antécédents dépressifs. De plus, la littérature supporte que les Beta-Amyloïdes auraient un rôle en favorisant la cascade d'événements menant à la mort neuronale et à la maladie d'Alzheimer(168).

L'hypothèse par laquelle la dépression augmenterait les Beta-Amyloïdes serait celle d'une augmentation de leur production initiée par une réponse au stress associée à la dépression et aux glucocorticoïdes (169).

Cela est donc un mécanisme possible liant dépression et démence de type Alzheimer, mais cette association est controversée et mal comprise.

#### **3.3.4- Les modifications inflammatoires**

Les recherches suggèrent que l'inflammation chronique aurait un rôle central dans la physiopathologie à la fois de la dépression et des syndromes démentiels (170). En faveur du lien entre inflammation et dépression, il a par exemple été trouvé que les antidépresseurs auraient la propriété de réduire les marqueurs inflammatoires (171), et plusieurs anti-inflammatoires auraient des propriétés antidépressives (172).

Il existerait deux voies potentielles qui impliqueraient les modifications inflammatoires dans le système nerveux central :

- L'augmentation des cytokines repérée dans la dépression pourrait mener à une diminution de la régulation anti-inflammatoire et immunosuppressive et à une augmentation des modifications pro-inflammatoires dans le système nerveux central, et finalement au déficit cognitif et au syndrome démentiel (173)
- Les cytokines pro-inflammatoires interféreraient avec le métabolisme serotoninergique, et réduiraient à la fois la plasticité synaptique et la neurogénèse hippocampique (169,170).

#### **3.3.5- Les facteurs de croissance neuronaux**

Un autre lien proposé entre dépression et syndrome démentiel serait une diminution des niveaux et activités des facteurs de croissance neuronaux, tels que le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). Le BDNF fait partie des facteurs de croissance nécessaires pour la maintenance de la santé neuronale et de la plasticité synaptique.

Une détérioration du signal BDNF a en effet été détectée dans les modèles animaux de dépression induites par le stress, et chez les individus déprimés (174), ainsi que chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (175). Les recherches étudiant à la fois les personnes déprimées et atteintes de la maladie d'Alzheimer ont trouvé qu'il existait une diminution des niveaux d'ARNm du BDNF dans l'hippocampe (176,177). Toutefois, ces données restent contradictoires (178).

**En résumé:** tous les mécanismes énumérés ci-dessus comme reliant dépressions et syndromes démentiels restent donc hypothétiques, et aucun ne semble retenir à lui-seul tous les arguments en sa faveur. De plus, comme vu précédemment, même s'il semble réellement exister une association entre dépressions et syndromes démentiels, les liens entre ces deux pathologies empruntent sans doute des chemins différents selon le type de dépression et de syndrome démentiel en cause, et selon quelle pathologie a précédé l'autre.

# **Deuxième partie : ETUDE RETROSPECTIVE**

## **1- Introduction**

L'analyse bibliographique sur les différences EOD/LOD laisse apercevoir certaines particularités entre ces deux types de populations. Des différences ont été mises en évidence tant sur le plan épidémiologique, tels qu'un plus grand nombre d'antécédents psychopathologiques familiaux chez les personnes souffrant d'une dépression de type EOD que sur le plan clinique, paraclinique ou thérapeutique. Par exemple la dépression LOD répondrait aussi bien aux antidépresseurs que la dépression EOD mais avec un temps de réponse plus long et la réponse au traitement serait finalement peut-être plus influencée par le nombre d'épisodes antérieurs que par l'âge du premier épisode.

Nous ne savons pas si ces différences repérées dans les études entre EOD et LOD se traduisent par des variabilités effectives dans la prise en charge lorsque ces patients recourent à une hospitalisation pour le traitement de leur dépression. Il semble en effet intéressant de confronter ces données bibliographiques aux pratiques de traitement des patients afin d'évaluer si l'âge du premier épisode dépressif a une influence sur les caractéristiques de prise en charge.

De façon plus précise, l'objectif principal de cette étude sera de déterminer, de manière rétrospective et descriptive, si nous retrouvons des différences dans les durées d'hospitalisations, les traitements médicamenteux mis en œuvre ou la proportion de recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez les patients EOD ou LOD de plus de 65 ans souffrant de dépression. Les principales données sociodémographiques et épidémiologiques de chacun des groupes seront également comparées afin de pouvoir dresser un portrait comparatif de ces deux populations.

## **2- Méthodologie**

### **2.1- Critères d'inclusion et de non-inclusion**

Les patients inclus dans cette étude devaient avoir été hospitalisés pour un épisode dépressif au sein d'une des unités d'hospitalisation du Service Universitaire de Psychiatrie Adulte et de Psychologie Médicale du CHU de Toulouse (UF3 (anciennement UF1 jusqu'à octobre 2013) et UF4) avec un début d'hospitalisation entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014 (étude sur 5 ans). L'âge minimum pour être inclus était de 65 ans.

En cas de multiples hospitalisations pour dépression entre 2010 et 2014, l'hospitalisation la plus récente était retenue pour l'étude. Les inclusions se faisaient en

fonction des diagnostics CIM10 indiqués dans le logiciel CORTEXTE. Les patients souffrant de trouble bipolaire étaient également inclus dans l'étude.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : tout patient ayant un co-diagnostic de trouble psychotique était exclu (trouble schizo-affectif essentiellement), ainsi que les patients souffrant d'une addiction à l'alcool de type dépendance. Les épisodes dépressifs majeurs d'intensités « légers » étaient également exclus de la population d'étude. Les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer ou syndrome apparenté diagnostiqué étaient exclus. Les hospitalisations courtes (de 7 jours ou moins) n'étaient pas incluses dans l'étude. Un autre critère d'exclusion était l'absence de compte-rendu d'hospitalisation dans le logiciel CORTEXTE.

## **2.2- Méthode de recueil des données**

La population d'étude a été constituée grâce à un listing exhaustif des patients de plus de 65 ans hospitalisés dans les UF3 et 4 entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014. Les patients à inclure ont été déterminés parmi ceux-ci en fonction du diagnostic CIM10 rattaché à l'hospitalisation dans le logiciel informatique CORTEXTE. Les exclusions se faisaient en fonction du diagnostic et des données mentionnées dans le compte-rendu d'hospitalisation.

Les données étudiées étaient préférentiellement recueillies dans le compte-rendu d'hospitalisation informatique. Si des données manquaient dans ce compte-rendu d'hospitalisation, les dossiers d'hospitalisations papiers étaient commandés aux archives afin de récupérer ces données.

## **2.3- Données recueillies**

Pour chaque patient inclus, un total de 26 données était recueilli à l'aide d'un tableur Excel, classées en données épidémiologiques, sociodémographiques et thérapeutiques.

Les données épidémiologiques relevées concernaient l'âge du patient lors de l'hospitalisation étudiée et lors de son premier épisode dépressif. La limite entre EOD et LOD était fixée en fonction de ce dernier à 60 ans.

Etaient recherchée ensuite la présence ou non d'antécédents cardiovasculaires personnels et d'antécédents psychopathologiques familiaux. Les antécédents cardiovasculaires personnels recherchés étaient l'hypertension artérielle traitée, l'existence d'une maladie cardiaque, les antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique

transitoire et la présence d'un diabète. Les antécédents psychopathologiques familiaux étaient divisés en « trouble de l'humeur » ou « trouble psychotique ».

La survenue de la dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire était également recherchée et répertoriée.

Ensuite étaient relevées quelques données sociodémographiques à savoir le sexe du sujet, son lieu de vie (domicile ou institution), son statut marital (célibataire, veuf ou marié/concubinage) et son statut juridique (capable majeur ou mesure de protection juridique).

Étaient ensuite répertoriées les données thérapeutiques :

Tout d'abord, la durée d'hospitalisation en jours.

Ensuite, concernant les traitements médicamenteux, étaient relevées les classes de psychotropes prescrites juste avant l'admission du patient dans le service (« ordonnance d'entrée » prescrite par le médecin traitant ou le psychiatre traitant) et lors de sa sortie d'hospitalisation (« ordonnance de sortie » prescrite par le psychiatre hospitalier). Les psychotropes étaient séparés en 5 familles: « antidépresseurs », « antipsychotiques », « benzodiazépines », « hypnotiques » et « thymorégulateurs ».

Parmi chaque groupe de psychotropes, les classes médicamenteuses étaient individualisées. Pour les antidépresseurs, étaient séparés les « IRS » (inhibiteur de la recapture de la serotonine), les « IRSNa » (inhibiteur de la recapture de la serotonine et de la noradrénaline), les « antidépresseur tricyclique » et les « autres » (essentiellement miansérine et mirtazapine), ainsi que les associations au sein de ces classes. Pour les antipsychotiques : « antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération », « antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération » ou « association des deux ». Pour les thymorégulateurs : « Sels de lithium » et « thymorégulateur de type antiépileptique » ou « association des deux ». Les psychotropes à « délivrance conditionnelle » (les « si-besoins ») n'étaient pas relevés.

Concernant les ECT, le recours à ce type de traitement était noté pour chaque patient ainsi que, le cas échéant, la nécessité d'arrêter ce traitement prématurément à cause de la survenue d'une contre-indication ou d'un effet indésirable. Pour les patients ayant bénéficié d'ECT, le nombre de séances était relevé.

Enfin, les fins d'hospitalisations « inhabituelles », par décès ou transfert dans un autre service de soins (somatique ou psychiatrique), étaient répertoriées ainsi que le nombre d'hospitalisations sur les 5 années précédentes pour les patients ayant été hospitalisés plusieurs fois sur les UF3 et 4.

## **2.4- Analyse statistique**

Après recueil des données sur un tableur Excel, les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA Version 13.1 (Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

Concernant les tests statistiques utilisés : les variables catégorielles ont été comparées grâce au test du khi2. Le test paramétrique de Student était utilisé pour comparer 2 conditions, dans le cas seulement où les données avaient une distribution normale et les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5. Si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5 dans plus de 25% des cellules, le test de Fisher était utilisé. Si la distribution des valeurs n'était pas normale, les tests non paramétriques de Mann-Whitney ou Wilcoxon étaient utilisés. La p-value nécessaire pour que le résultat soit significatif avec un risque d'erreur inférieur ou égal à 5% était  $p < 0.05$ .

## **3- Résultats**

### **3.1- Description de la population d'étude**

Parmi les 356 patients de plus de 65 ans hospitalisés au sein des UF3 et 4 du CHU Purpan à Toulouse du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014, 209 l'étaient pour la prise en charge d'un épisode dépressif. Parmi ceux-ci, 158 remplissaient les critères d'inclusion de l'étude et n'avaient pas de critères de non-inclusion.

Les patients hospitalisés pour épisode dépressif mais ayant des critères d'exclusion étaient au nombre de 51, répartis comme suit : 18 patients (35.29%) LOD, 18 patients (35.29%) EOD et 15 patients (29.41%) dont l'âge de premier épisode n'était pas connu. Les critères d'exclusions les plus fréquents étaient l'absence de compte-rendu d'hospitalisation (8 patients), l'hospitalisation de moins de 7 jours (17 patients), souvent pour transfert dans une autre structure de soins psychiatriques ou gériatriques, et le co-diagnostic de maladie neurodégénérative (18 patients). Parfois plusieurs critères d'exclusion étaient intriqués.

Une patiente initialement incluse a été exclue de l'analyse secondairement car l'âge de son premier épisode était inconnu, ce qui empêchait son intégration à un des deux groupes étudiés.

Au total, les données de 157 patients sont donc étudiées. Parmi ceux-ci, 77 patients (49.04% de la population étudiée) sont classés dans le groupe EOD (car âge du 1<sup>er</sup> épisode avant 60 ans) et 80 (50.96%) dans le groupe LOD (car âge du 1<sup>er</sup> épisode après 60 ans).

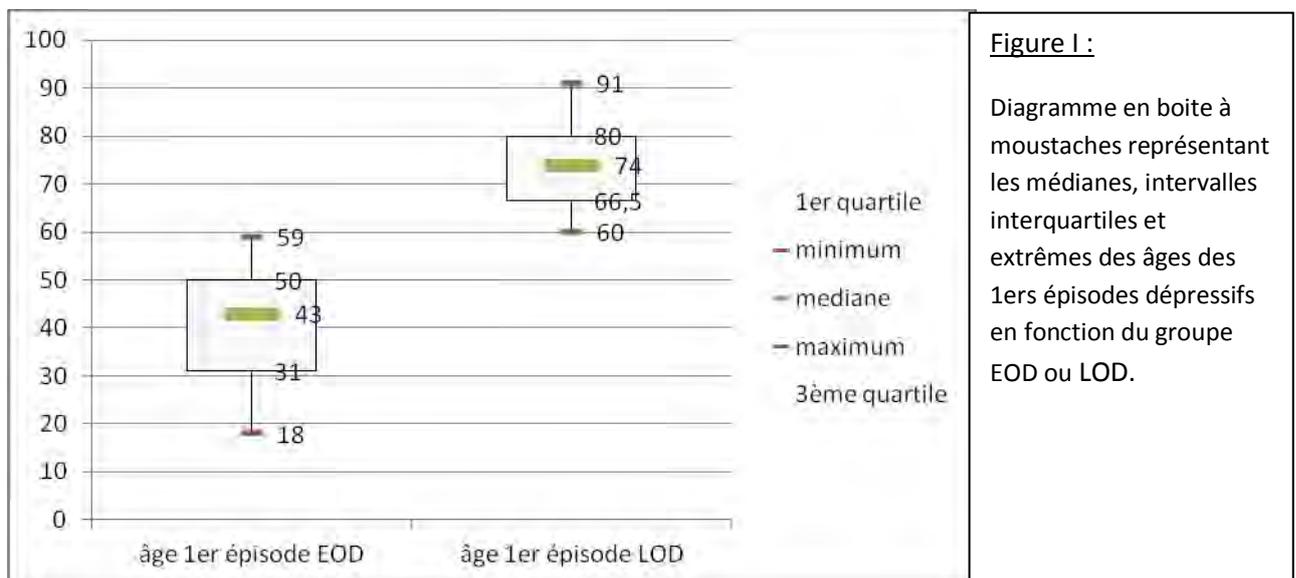
Tous groupes confondus, les âges des 1ers épisodes vont de 18 à 91 ans (moyenne= 57.78 ans ; déviation standard= 19.24), et les âges des patients au moment de leur hospitalisation de 65 à 93 ans (moyenne=75.72 ans ; déviation standard=6.83).

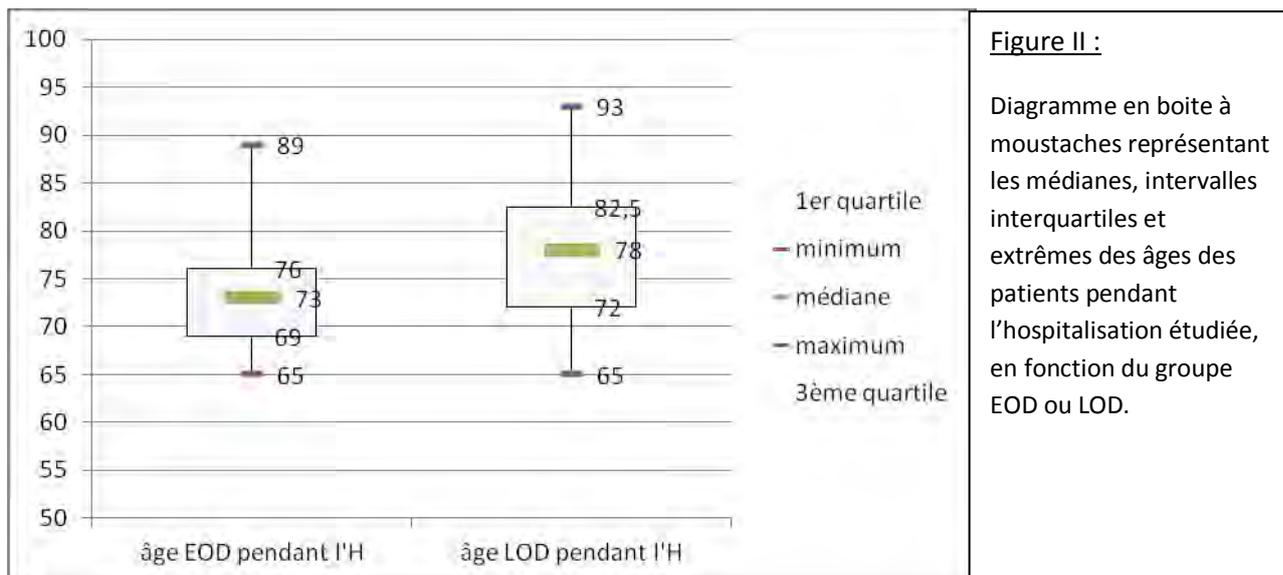
Les données manquantes sur les comptes-rendus d'hospitalisations informatiques, ayant nécessité une commande des dossiers papiers, concernaient essentiellement les traitements à l'entrée en hospitalisation et le nombre d'ECT.

### 3.2- Données épidémiologiques

Comme illustré ci-dessous (**figure I**), les âges de 1ers épisodes dépressifs des populations EOD et LOD étudiées se distinguent assez, avec un âge médian de 43 ans pour les EOD (et un âge moyen de 40.67 ans) et de 74 ans pour les LOD (âge moyen de 73.39 ans).

La **figure II** montre la répartition des âges des patients EOD ou LOD pendant l'hospitalisation, avec un âge médian et moyen plus élevé chez les LOD (âge moyen = 78.04 ans; âge médian = 78 ans) que chez les EOD (âge moyen = 73.31 ans ; âge médian = 73 ans).



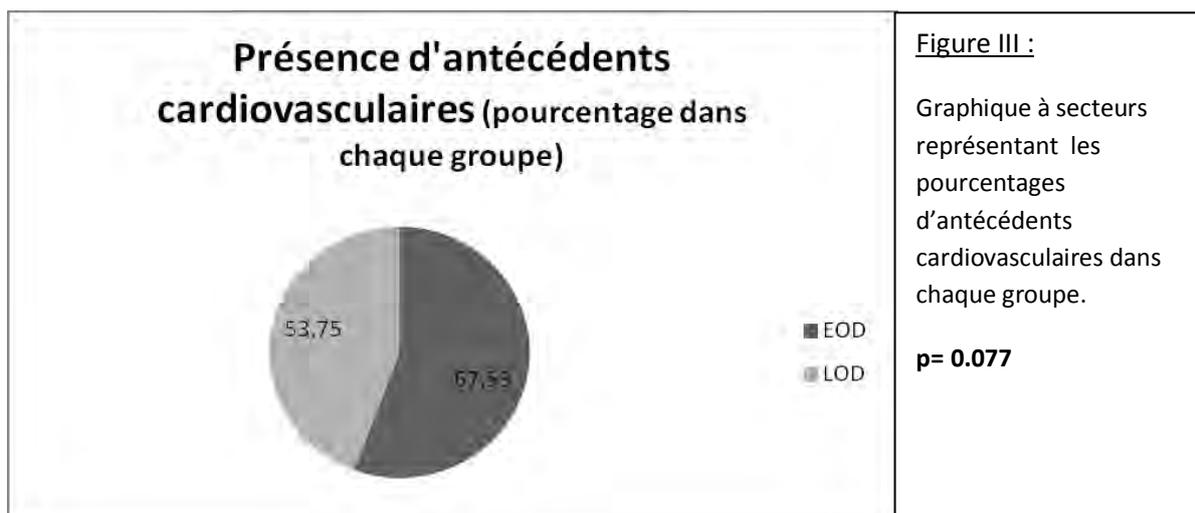


**Figure II :**  
Diagramme en boîte à moustaches représentant les médianes, intervalles interquartiles et extrêmes des âges des patients pendant l'hospitalisation étudiée, en fonction du groupe EOD ou LOD.

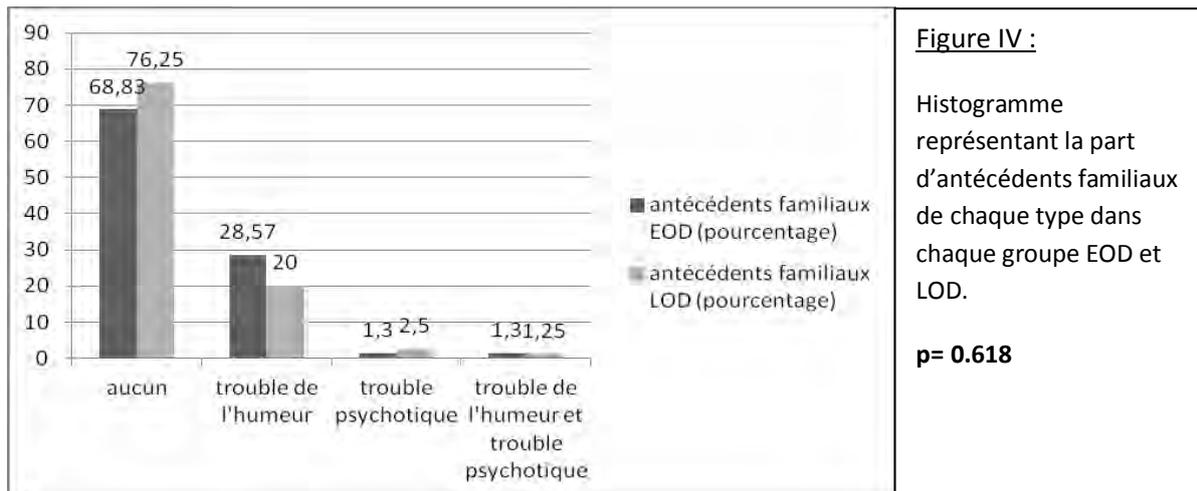
Les figures III et IV représentent les résultats concernant les antécédents cardiovasculaires personnels (**figure III**) et psychopathologiques familiaux (**figure IV**).

Concernant les antécédents cardiovasculaires : ils sont plus nombreux dans le groupe EOD (présence dans 67.53% des cas, absence dans 32.47% des cas) que dans le groupe LOD (présence dans 53.75% des cas, absence dans 46.25% des cas), avec un  $p=0.077$ , non significatif mais proche de la significativité statistique au vu de l'échantillon plutôt restreint.

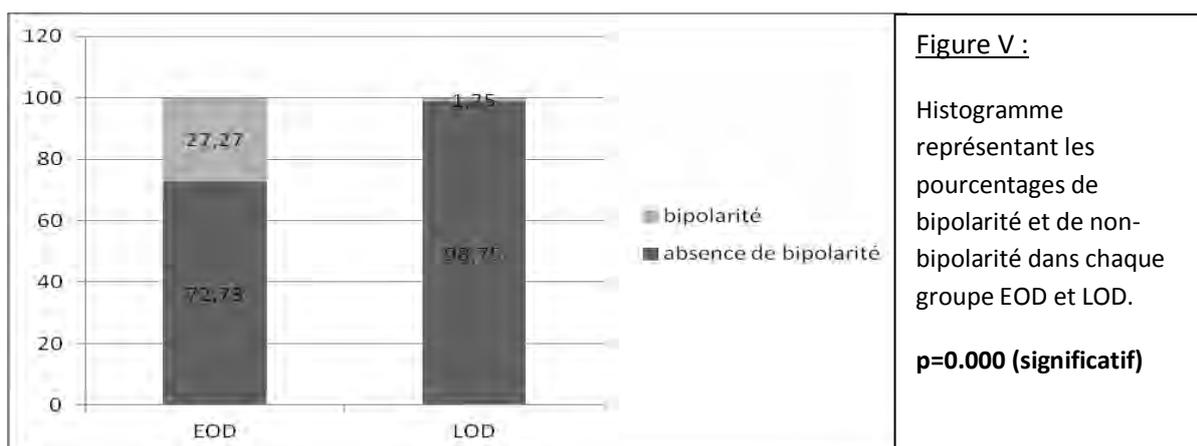
La figure IV montre des résultats comparables et pas de différences statistiquement significatives dans les antécédents familiaux des groupes EOD ou LOD ( $p= 0.618$ ).



**Figure III :**  
Graphique à secteurs représentant les pourcentages d'antécédents cardiovasculaires dans chaque groupe.  
**p= 0.077**



La **figure V** représente les pourcentages d'épisodes dépressifs survenus dans le cadre d'un trouble bipolaire. La différence entre les deux groupes est significative, avec plus de patients souffrant d'un trouble bipolaire dans le groupe EOD que LOD ( $p=0.000$ ).



### 3.3- Résultats sociodémographiques

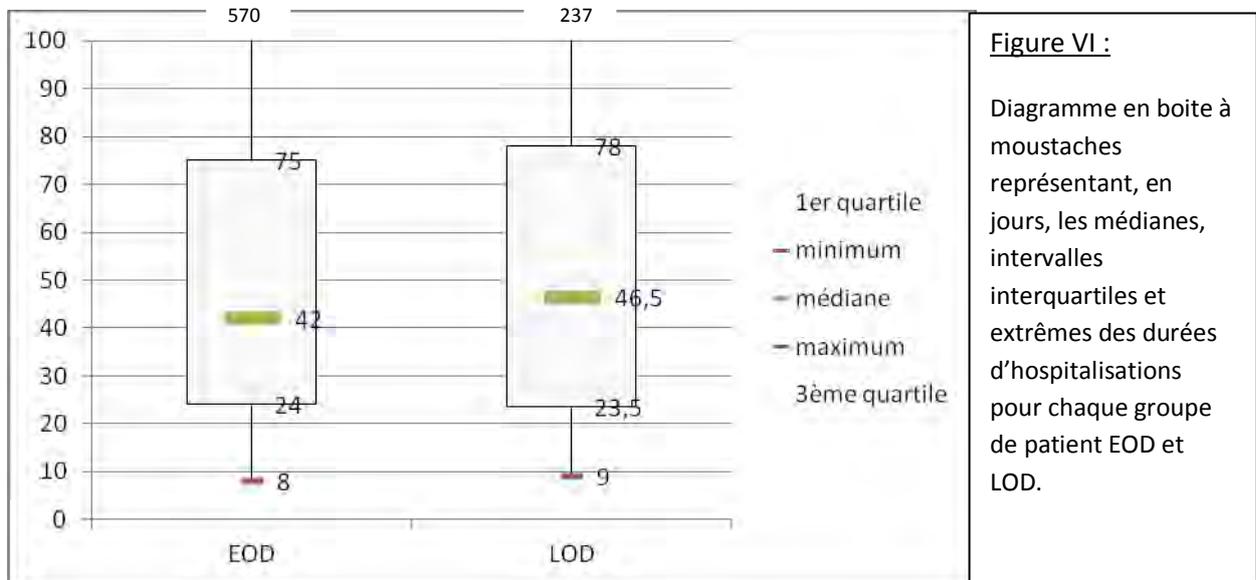
Le **tableau 1** représente les données sociodémographiques des populations EOD et LOD étudiées. Ces populations sont comparables sur les critères sexe ( $p=0.419$ ), lieu de vie ( $p=0.448$ ) et statut marital ( $p=0.316$ ). En revanche, nous retrouvons une différence statistiquement significative dans le pourcentage de protections juridiques (tutelles ou curatelles), avec un plus grand pourcentage de EOD que de LOD sous protection juridique ( $p=0.048$ ).

		EOD n(%)	LOD n(%)	p-value
<b>Sexe</b>	<b>masculin</b>	26 (33.77)	32 (40.00)	0.419
	<b>féminin</b>	51 (66.23)	48 (60.00)	
<b>Lieu de vie</b>	<b>domicile</b>	63 (81.82)	69 (86.25)	0.448
	<b>institution</b>	14 (18.18)	11 (13.75)	
<b>Statut marital</b>	<b>célibataire</b>	17 (22.08)	12 (15.19)	0.316
	<b>veuf</b>	18 (23.38)	26 (32.91)	
	<b>marié/concubinage</b>	42 (54.55)	41 (51.90)	
<b>Protection juridique</b>	<b>oui</b>	11 (14.29)	4 (5.00)	<b>0.048</b>
	<b>non</b>	66 (85.71)	76 (95.00)	

**Tableau 1 :** Données sociodémographiques des 2 populations EOD et LOD, avec donnée quantitative et pourcentage entre parenthèse pour chaque critère étudié. Résultat de significativité indiqué par la p-value.

### 3.4- Résultats thérapeutiques

La **figure VI** représente les durées d'hospitalisations médianes et leurs intervalles interquartiles, en jours, des patients EOD et LOD.



**Figure VI :**  
Diagramme en boîte à moustaches représentant, en jours, les médianes, intervalles interquartiles et extrêmes des durées d'hospitalisations pour chaque groupe de patient EOD et LOD.

Le **tableau 2a** regroupe les résultats concernant les traitements psychotropes prescrits aux patients lors de l'entrée en hospitalisation. Il existe une différence statistiquement significative concernant la prescription de thymorégulateurs, avec une prescription plus importante chez les EOD que chez les LOD ( $p=0.001$ ). Nous remarquons également un résultat proche de la significativité statistique au vu de l'échantillon restreint sur la prescription d'antipsychotiques, avec une plus grande prescription chez les EOD que chez les LOD ( $p=0.096$ ). Les autres traitements sont prescrits de manière comparable du point de vue statistique.

		<b>EOD n(%)</b>	<b>LOD n(%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Classe d'antidépresseur</b>	<b>IRS</b>	25 (32.47)	19 (23.75)	0.224
	<b>IRSNa</b>	19 (24.68)	29 (36.25)	0.116
	<b>Tricyclique</b>	11 (14.29)	10 (12.50)	0.742
	<b>Autre</b>	24 (31.17)	16 (20.00)	0.108
<b>Nombre d'antidépresseur</b>	<b>0</b>	14 (18.18)	19 (23.75)	0.712
	<b>1</b>	49 (63.64)	48 (60.00)	
	<b>2</b>	13 (16.88)	13 (16.25)	
	<b>3</b>	1 (1.30)	0 (0.00)	
<b>Classe d'antipsychotique</b>	<b>Aucun</b>	50 (64.94)	63 (78.75)	0.096
	<b>1<sup>ère</sup> génération</b>	10 (12.99)	4 (5.00)	
	<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	15 (19.48)	13 (16.25)	
	<b>Association des 2</b>	2 (2.60)	0 (0.00)	
<b>Benzodiazépines</b>	<b>1 ou +</b>	39 (50.65)	39 (48.75)	0.812
<b>Hypnotiques</b>	<b>1 ou +</b>	35 (45.45)	27 (33.75)	0.134
<b>Thymorégulateur</b>	<b>Aucun</b>	53 (68.83)	74 (92.50)	<b>0.001</b>
	<b>Teralithe</b>	10 (12.99)	2 (2.50)	
	<b>Anti-épileptique</b>	12 (15.58)	3 (3.75)	
	<b>Association des 2</b>	2 (2.60)	1 (1.25)	

**Tableau 2a :** Classe et nombre des traitements psychotropes prescrits lors de l'entrée en hospitalisation, dans chaque groupe EOD et LOD, avec donnée quantitative et pourcentage entre parenthèse pour chaque groupe.

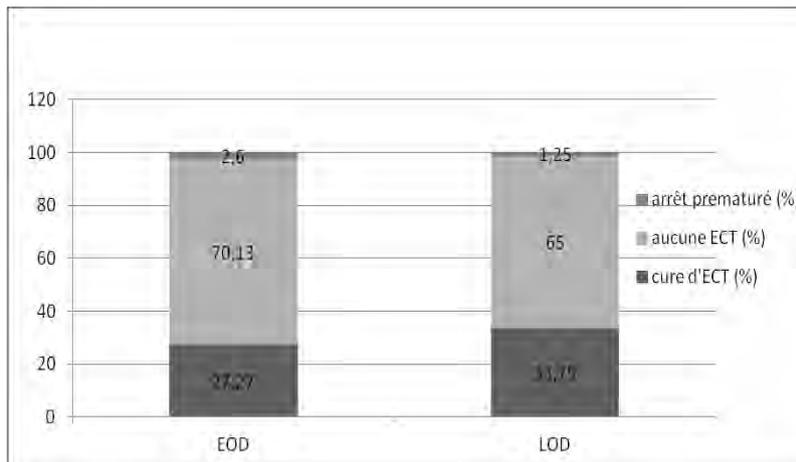
*IRS=inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; IRSNa= inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; Autre= essentiellement Mirtazapine ou Miansérine, (ou Agomélatine pour 1 patient dans chaque groupe)*

Le **tableau 2b** regroupe les résultats concernant les traitements psychotropes prescrits aux patients lors de la sortie d'hospitalisation. Nous remarquons des différences statistiquement significatives sur les prescriptions d'antipsychotiques ( $p=0.011$ ), de benzodiazépines ( $p=0.023$ ) et de thymorégulateurs ( $p=0.007$ ), qui sont plus prescrits chez les patients EOD que LOD lors de la sortie. Il n'existe pas de différences statistiquement significatives pour les autres psychotropes prescrits.

		<b>EOD n (%)</b>	<b>LOD n (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Classe d'antidépresseur</b>	<b>IRS</b>	18 (23.68)	21 (26.25)	0.711
	<b>IRSNa</b>	30 (39.47)	30 (37.50)	0.800
	<b>Tricyclique</b>	16 (21.05)	19 (23.75)	0.686
	<b>Autre</b>	28 (36.84)	32 (40.00)	0.685
<b>Nombre d'antidépresseur</b>	<b>0</b>	5 (6.58)	1 (1.25)	0.238
	<b>1</b>	50 (65.79)	57 (71.25)	
	<b>2</b>	21 (27.63)	22 (27.50)	
<b>Classe d'antipsychotique</b>	<b>Aucun</b>	47 (61.84)	67 (83.75)	<b>0.011</b>
	<b>1<sup>ère</sup> génération</b>	6 (7.89)	3 (3.75)	
	<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	22 (28.95)	10 (12.50)	
	<b>Association des 2</b>	1 (1.32)	0 (0.00)	
<b>Benzodiazépines</b>	<b>1 ou +</b>	31 (40.79)	19 (23.75)	<b>0.023</b>
<b>Hypnotiques</b>	<b>1 ou +</b>	36 (47.37)	35 (43.75)	0.650
<b>Thymorégulateur</b>	<b>Aucun</b>	51 (67.11)	70 (87.50)	<b>0.007</b>
	<b>Teralithe</b>	12 (15.79)	7 (8.75)	
	<b>Anti-épileptique</b>	11 (14.47)	2 (2.50)	
	<b>Association des 2</b>	2 (2.63)	1 (1.25)	

**Tableau 2b :** Classe et nombre des traitements psychotropes prescrits lors de la sortie d'hospitalisation, dans chaque groupe EOD et LOD, avec donnée quantitative et pourcentage entre parenthèse pour chaque groupe. (*IRS=inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; IRSNa= inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; Autre= Mirtazapine ou Miansérine*)

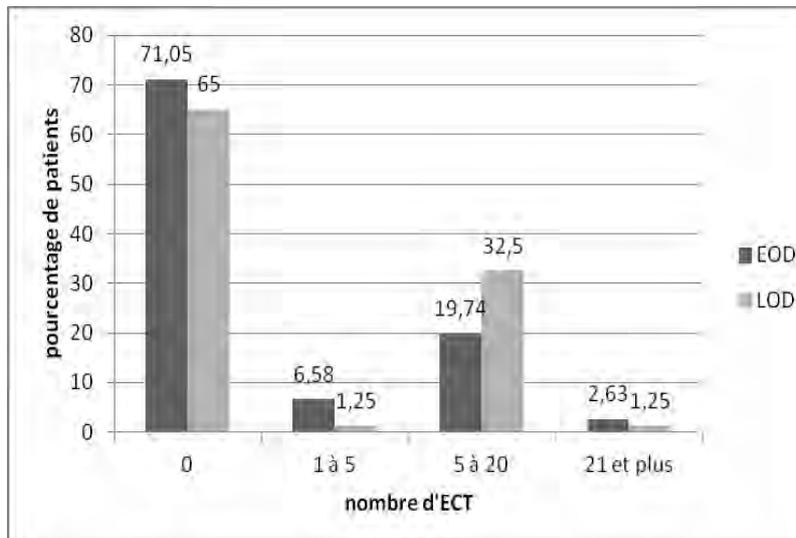
Les **figures VIIa** et **VIIb** représentent les pourcentages de patients ayant bénéficié d'ECT dans chacun des groupes (et le taux d'arrêt prématuré de la cure d'ECT)(figure VIIa) et le nombre d'ECT administré le cas échéant (figure VIIb). Il n'est pas montré de différences statistiquement significatives pour ces 2 critères ( $p$  respectivement à 0.575 et 0.096). Chez les patients ayant bénéficié de ce traitement, le nombre moyen de séances était de 11.45 pour les EOD et de 12.41 pour les LOD.



**Figure VIIa :**

Pourcentage de patients ayant bénéficié ou non d'ECT pendant l'hospitalisation, dans chaque groupe EOD et LOD, et pourcentage d'arrêt prématuré des ECT dans chaque groupe.

**$p = 0.575$**

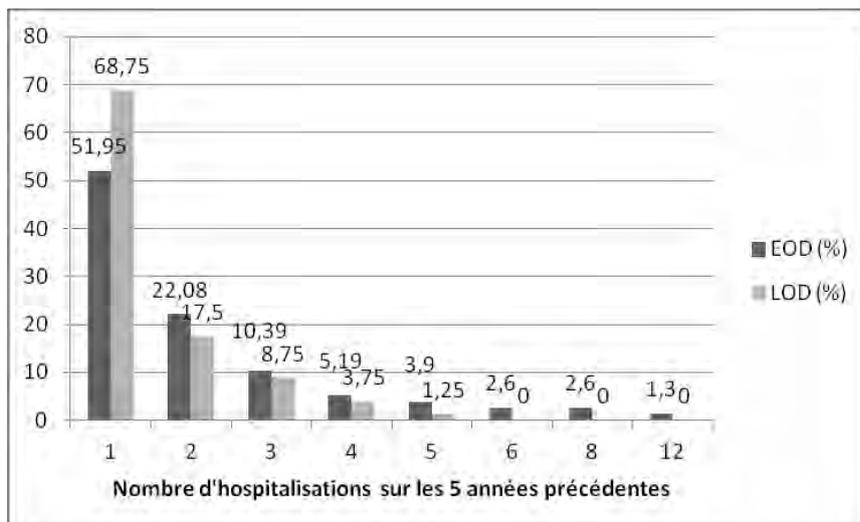


**Figure VIIb :**

Nombre d'ECT effectué dans chaque groupe, séparé en strates (0; 1 à 5; 5 à 20 et 21 et plus).

**$p = 0.096$**

La **figure VIII** représente le nombre d'hospitalisations dans les UF3 et 4 de Purpan sur les 5 ans précédant l'hospitalisation prise en compte pour l'étude. Ceci permet d'avoir une idée de la fréquence de réhospitalisations des patients de chacun des 2 groupes. Même si nous repérons une plus grande fréquence d'hospitalisation unique chez les patients LOD que EOD (68.75% vs 51.95%), la différence entre les 2 groupes n'est pas significative ( $p = 0.284$ ).



**Figure VIII :**

Nombre d'hospitalisation dans les UF3 et 4 (y-compris l'hospitalisation actuelle) sur les 5 années précédant l'hospitalisation prise en compte pour l'étude, selon le groupe EOD ou LOD. Résultats exprimés en pourcentage.

**p= 0.284**

Le **tableau 3** montre les modes de fin d'hospitalisation rencontrés chez ces patients. Les patients ayant été transférés de façon transitoire en service somatique durant l'hospitalisation puis ayant ensuite réintégré l'unité psychiatrique ne sont donc pas pris en compte comme « transfert en service hospitalier somatique ».

Mode de fin d'hospitalisation	EOD (nombre)	LOD (nombre)
Sortie simple domicile/institution	74	76
Transfert en service hospitalier somatique	1	2
Transfert dans un autre établissement psychiatrique	0	2
Décès durant l'hospitalisation	2	0

**Tableau 3 :** Mode de fin d'hospitalisation des patients EOD et LOD de la population d'étude.

Les transferts en services hospitaliers somatiques se répartissent entre la neurologie (1 patient EOD pour accident vasculaire cérébral), la médecine interne (1 patient LOD pour maladie de Horton) et la gériatrie (1 patient LOD pour syndrome confusionnel). Les décès durant l'hospitalisation correspondent à un décès par arrêt cardio-respiratoire et un décès traumatique (probable suicide par noyade) pendant une permission.

## 4- Discussion

### 4.1- Esquisse d'interprétation des principaux résultats

Il apparaît donc quelques différences entre les groupes EOD et LOD. Concernant la prise en charge thérapeutique, s'il n'est pas retrouvé de différences sur la prescription d'antidépresseurs entre les deux groupes, les analyses mettent en évidence des différences sur les psychotropes associés :

Le résultat concernant les antipsychotiques à l'entrée est proche de la significativité statistique au vu du nombre relativement restreint de patients, et montre que les patients EOD se voient plus prescrire d'antipsychotiques que les patients LOD, avec une différence surtout observée sur les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, dont l'indication est souvent plus liée à l'anxiolyse ou au traitement de l'agitation. Les thymorégulateurs sont également plus prescrits chez les patients EOD que LOD, ce qui est en accord avec le résultat concernant les proportions de patients bipolaires, plus nombreux dans le groupe EOD que LOD (résultat attendu en raison du début en général précoce de cette pathologie psychiatrique). 1,25% des patients LOD de cette étude étaient toutefois diagnostiqués comme souffrant d'un trouble bipolaire d'apparition tardive. Cela correspondait au cas d'un seul patient, âgé de 80 ans lors de l'étude et dont le premier épisode dépressif remontait à ses 64 ans. Ce diagnostic de bipolarité avait été posé pour un épisode hypomaniaque survenu à l'âge de 68 ans, qui avait alors posé selon ses psychiatres le diagnostic de trouble bipolaire de type 2. Le patient avait alors été traité par une bithérapie thymorégulatrice (Lithium et Valpromide), qui était encore poursuivie au moment de l'hospitalisation étudiée ici. Cet épisode hypomaniaque correspondait toutefois à la seule décompensation de cette valence chez ce patient, toutes les autres étant des décompensations dépressives.

Concernant la prescription de psychotropes lors de la sortie d'hospitalisation, il existait des différences attendues au niveau des traitements thymorégulateurs, plus prescrits chez les patients EOD que LOD, et également des différences au niveau des antipsychotiques : plus prescrits chez les patients EOD, mais avec une différence cette fois-ci plus importante au niveau des antipsychotiques de 2<sup>nd</sup>e génération, dont la prescription a augmenté chez les patients EOD mais a diminué chez les patients LOD par rapport à l'entrée en hospitalisation. Les anxiolytiques benzodiazépiniques sont également plus prescrits chez les sujets EOD que LOD en sortie d'hospitalisation. A ce sujet, il est d'ailleurs intéressant de voir qu'alors que les proportions de patients sous benzodiazépines à l'entrée sont statistiquement semblables dans les deux groupes, elles deviennent significativement différentes en fin d'hospitalisation. Leurs prescriptions sont en effet diminuées de plus de moitié chez les patients LOD au cours de l'hospitalisation (48.75% du groupe LOD s'en voit prescrire à l'entrée vs 23.75% à la sortie), alors qu'elles ne sont réduites que faiblement chez

les patients EOD (50.65% à l'entrée vs 40.79% à la sortie). Une des raisons de cette différence intergroupe pourrait en être la pharmacodépendance installée progressivement et de longue date chez les patients EOD, avec donc de plus grandes difficultés à sevrer les patients de ce groupe.

Pour les electroconvulsivothérapies, nous ne retrouvons pas de différences dans la proportion de recours aux cures entre patients EOD et LOD, mais il existe un résultat proche de la significativité statistique concernant le nombre d'ECT administrés, avec un nombre plus important de patients LOD ayant besoin de 5 à 20 ECT, pour des patients EOD en nécessitant parfois moins de 5.

Le résultat concernant la proportion plus importante de protection juridique dans le groupe EOD que LOD pourrait s'expliquer par la longueur d'évolution de la maladie dépressive. En effet, une maladie évoluant depuis l'âge jeune laisse le temps au patient et à son entourage de réaliser les difficultés à réaliser certaines tâches administratives, ou de se rendre compte d'une vulnérabilité sociale. En revanche, cela n'est pas forcément encore mis en place chez les patients LOD pour qui l'évolution de la maladie est plus récente.

#### **4.2- Les limitations de l'étude**

Cette étude, par son caractère rétrospectif et par son objectif de comparer deux populations assez larges de patients, a été source de certaines difficultés au niveau méthodologique et de l'interprétation des résultats. Nous pouvons retrouver ci-dessous les principales difficultés rencontrées :

Tout d'abord, concernant la méthodologie générale de l'étude, nous pouvons noter un possible manque de puissance vis-à-vis de la significativité statistique des résultats à cause d'un échantillon d'étude trop restreint pour certains critères. Cela est particulièrement le cas pour l'analyse des résultats sur les traitements antidépresseurs, car les multiples associations et classes étudiées ont entraîné des sous-groupes très restreints et donc un réel manque de puissance.

D'autre part, il est important de noter le caractère monocentrique de l'étude, qui limite donc l'extrapolation des résultats à d'autres établissements pouvant fonctionner différemment, avec des habitudes de prise en charge différentes.

Une des difficultés de cette étude a été, lors du recueil de données, de repérer avec exactitude pour certains patients l'âge de début de leur premier épisode dépressif. Cela a pu être à l'origine d'un biais de classement. L'âge de 60 ans, le plus fréquemment utilisé dans les études pour séparer les patients EOD et LOD, a été retenu ici. Toutefois, si certains patients LOD avaient effectivement un début de dépression assez brutal après 60 ans,

quelques uns semblaient souffrir de symptômes dépressifs plus anciens, de longue date, sans toutefois atteindre une intensité qui les ait menés à consulter ou à entreprendre un traitement médicamenteux, ce qui a expliqué leur inclusion dans le groupe LOD. On peut évoquer pour ces patients l'hypothèse que ce soit la fragilité gériatrique et la vulnérabilité qu'elle implique qui les ait donc conduits en hospitalisation, et non une augmentation de l'intensité ou du nombre des symptômes dépressifs. Le parti-pris, en suivant la méthodologie, a été toutefois de les maintenir dans le groupe LOD en raison de l'absence d'antécédents objectivés. D'autre part, il existe aussi dans les deux groupes un potentiel risque de biais de rappel (du patient) ou de subjectivité (du médecin) quant à l'existence ou non d'antécédents anciens, pouvant être mentionné ou non de façon assez floue dans les dossiers.

La question du déclin cognitif sous-jacent aux symptômes dépressifs s'est posée aussi lors de l'inclusion des patients. Les critères de non-inclusion comprenaient la présence d'un trouble neurocognitif majeur diagnostiqué, quel qu'il soit. Mais les patients non-encore diagnostiqués pouvaient être inclus, avec des symptomatologies dépressives et cognitives qui pouvaient être confondues et modifiant la réponse thérapeutique et l'évolution clinique dans le service. Toutefois, cette erreur était donc non différentielle et présente dans les deux groupes.

Au niveau de la méthodologie retenue pour l'étude, qui était de rester le plus exhaustif possible sur l'inclusion des patients, plusieurs éléments méritent également d'être discutés. En effet, cela impliquait que les symptomatologies dépressives des patients ne soient pas homogènes au sein de chaque groupe avec une grande variabilité de gravité de la maladie dépressive, notamment dans le groupe EOD. Pour être plus précis, on peut noter par exemple que certains patients avaient connu un grand nombre de rechutes dépressives depuis leur premier épisode, alors que d'autres n'avaient connu qu'un épisode étant jeune, puis une rechute tardive. De même, on repère des intensités de syndromes dépressifs très variables au sein de chaque groupe, allant de l'épisode dépressif majeur d'intensité moyenne jusqu'à la mélancolie avec symptômes psychotiques. Les épisodes dépressifs majeurs d'intensité légère étaient exclus de l'étude en raison de leur trop grande différence symptomatologique et thérapeutique par rapport aux épisodes plus intenses. Ce caractère inhomogène au sein des groupes peut donc limiter la significativité des résultats.

Un autre élément méritant d'être mentionné par rapport à la méthodologie se trouve au niveau du recueil de données concernant les traitements. Les posologies n'étaient pas prises en compte, avec donc des analyses statistiques ne tenant pas compte d'une posologie faible ou élevée d'une même molécule, et interprétant donc sa prescription de façon similaire. Pourtant, nous savons bien qu'une même molécule, à des posologies différentes, pourra avoir une action pharmacologique variable en faisant intervenir différents récepteurs de neurotransmetteurs, et que les indications cliniques en sont différentes. La prise en

compte des posologies auraient donc peut-être pu permettre une significativité statistique de certains résultats que l'analyse qualitative seule ne parvient pas à mettre en évidence. Autre remarque concernant les traitements : les psychotropes à « délivrance conditionnelle » n'étaient pas relevés lors du recueil de données, car la prise effective du patient était trop incertaine et irrégulière pour pouvoir l'étudier. Cela a pu interférer avec les résultats concernant les benzodiazépines ou les hypnotiques, voir les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération.

Une autre précaution sur l'analyse des résultats concerne les durées d'hospitalisation. Le recueil des durées d'hospitalisation part en effet du postulat que cette durée d'hospitalisation dépend uniquement de l'évolution clinique du patient. Or, nous savons en pratique que si une longue durée d'hospitalisation peut résulter d'une intensité particulière de la dépression ou d'une résistance thérapeutique, elle peut également être le fait de problématiques sociales, gériatriques, ou encore de comorbidités psychiatriques (tels qu'un trouble de la personnalité qui compliquerait la prise en charge). Le critère concernant les durées d'hospitalisation doit donc être interprété avec prudence, même si nous pouvons penser que ces facteurs associés à la durée d'hospitalisation peuvent concerner les deux groupes dans les mêmes proportions.

Enfin, il est à noter deux potentiels biais de confusion, qui impliquent une nécessaire prudence dans l'interprétation des résultats. En effet, les résultats de l'étude ont mis en exergue deux différences importantes entre les groupes EOD et LOD : la première concerne la proportion plus importante de patients bipolaires dans le groupe EOD que LOD, qui peut donc entraîner un biais de confusion concernant les résultats thérapeutiques, dont les différences pourraient être liées à la présence plus fréquente d'une maladie bipolaire dans le groupe EOD et non à l'âge de début de la maladie dépressive. Cela est visible par exemple par la proportion plus importante de traitements thymorégulateurs dans le groupe EOD, vraisemblablement en lien avec le nombre plus important de patients bipolaires dans ce groupe, et non avec l'âge plus jeune de début de la maladie. La seconde différence concerne l'âge des patients dans les deux groupes, qui se trouve plus élevé dans le groupe LOD qu'EOD. Les différences ou similarités observées peuvent donc de la même manière être liées au facteur confusogène « âge courant » des patients, pouvant influencer les symptômes et la réponse aux traitements, et non à l'âge de début de la maladie.

#### **4.3- Retour sur l'objectif de l'étude**

Toutes ces difficultés concernant la méthodologie ou la comparabilité intra- ou intergroupes n'affectent toutefois pas vraiment l'objectif de l'étude qui était justement de comparer en pratique les patients âgés hospitalisés pour dépression, dans leur globalité et

leurs différences. Cette étude présente donc une vision descriptive de cette population et des différences pratiques entre dépressions EOD et dépressions LOD.

Concernant l'intérêt pratique de certains résultats, la différence concernant l'usage des benzodiazépines dans les deux groupes est par exemple intéressante car si les deux populations EOD et LOD s'en voient prescrire en proportion semblable lors de l'entrée en hospitalisation, une différence statistiquement significative apparaît en fin d'hospitalisation. Le fait de montrer cette différence de façon statistique peut donc permettre de réfléchir et d'être plus attentif à la prescription de benzodiazépines chez les patients EOD car ces molécules, comme nous le savons, sont sources de beaucoup d'effets indésirables chez la population âgée et ne devraient être prescrites que pour une durée limitée.

#### **4.4- Confrontation aux résultats d'autres auteurs**

Les résultats retrouvés dans cette étude semblent en accord avec les données connues concernant le sujet. Par exemple, l'absence de différences sur la prescription d'antidépresseurs entre les 2 groupes vient souligner le fait que de nombreuses études sont en contradictions vis-à-vis de la réponse médicamenteuse des dépressions EOD et LOD avec donc des difficultés à synthétiser une hiérarchie des réponses aux antidépresseurs. Il semble également, selon les données de la littérature, que les premiers épisodes dépressifs soient plus faciles à traiter que les récurrences, en nécessitant notamment moins de traitements adjuvants (50). Dans la présente étude, nous repérons effectivement que les traitements anxiolytiques, antipsychotiques et thymorégulateurs sont statistiquement plus prescrits chez les patients EOD que LOD, ce qui reflète la plus fréquente nécessité d'associer d'autres traitements pour cette catégorie de patients qui ont, en général, souffert d'un plus grand nombre d'épisodes antérieurs.

Les résultats concernant les ECT ne peuvent pas tellement être confrontés aux données de la littérature, étant donné qu'il n'existe pas de données spécifiques sur les taux d'indications ou les nombres de séances selon les groupes EOD ou LOD.

Concernant les données épidémiologiques: les données de la littérature ont montré que le nombre d'antécédents psychopathologiques familiaux est en général plus élevé chez les patients EOD que LOD (32,35,36), même si ce résultat n'est pas retrouvé ici. Toutefois, d'autres études n'ont également pas mis en évidence de différences sur ce critère (27,33). En revanche, nous retrouvons un résultat proche de la significativité statistique pour les antécédents cardiovasculaires qui semblent plus fréquents chez les patients EOD que LOD alors que ce résultat ne se retrouve pas dans d'autres études sur le sujet qui ne mettent pas en évidence de différence (14,33,34). Une étude, de Devanand et al, en 2004 (32), mettait même en évidence, à l'inverse, une proportion d'antécédents cardiovasculaires plus

importante chez les troubles dysthymiques de début tardif que précoce, sans différences chez les épisodes dépressifs majeurs. Pourtant, les critères relevés dans ces différentes études étaient semblables à ceux de la présente étude (HTA, maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral, diabète...), et comparaient également des patients EOD et LOD d'âge avancé. Toutefois, les résultats retrouvés ici, malgré leur discordance avec les données de la littérature, ne sont peut-être pas dus au hasard et peuvent peut-être s'expliquer par la souffrance vasculaire induite par les épisodes dépressifs à répétition eux-mêmes et les effets indésirables des traitements, ainsi que par le mode de vie (tabac, sédentarité...) souvent lié à la maladie des patients EOD. D'ailleurs, l'étude de Barnes en 2012 (132), déjà citée dans la première partie, retrouvait bien une augmentation par plus de 3 (3.51 [95%CI 2.44-5.05]) du risque de démence vasculaire chez les patients ayant eu des symptômes dépressifs en milieu et en fin de vie, alors que cette augmentation du risque était moins importante chez les patients n'ayant eu des symptômes dépressifs qu'à un âge avancé (1.47 [1.01-2.14]), et n'était pas significative chez les patients n'ayant eu des symptômes dépressifs qu'en milieu de vie (1.24 [0.90-1.72]). Il semble donc exister d'après cette étude de Barnes un lien entre symptômes dépressifs de milieu de vie et risque de démence vasculaire, qui ne se confirmerait et s'aggraverait que si les symptômes dépressifs perduraient dans le temps...

De plus, contrairement à de nombreuses études sur le sujet dans la littérature, les données d'imagerie cérébrale n'ont pas été recueillies dans ce travail de thèse, ce qui peut empêcher la pleine exploitation et extrapolation de ces résultats sur les antécédents cardio-vasculaires.

#### **4.5- Quelques pistes d'études futures...**

Compte tenu des résultats de cette étude, il me semblerait intéressant de pouvoir étudier spécifiquement des populations plus homogènes de patients aux niveaux de la symptomatologie et du diagnostic. Par exemple, étudier deux populations de patients EOD et LOD souffrant de dépression d'intensité mélancolique permettrait de supprimer certains biais de confusion et d'avoir deux populations plus comparables.

Pour l'avenir, il pourrait être intéressant également d'étudier de façon plus ciblée les différences dans le traitement par électroconvulsivothérapies chez ces deux populations EOD et LOD. En effet, si le recours à l'ECT (correspondant à l'indication médicale de ce traitement) semble identique dans les deux groupes, il peut peut-être exister des différences dans le nombre d'ECT reçu par les patients de chaque groupe (correspondant aux réponses plus ou moins rapides des patients à ce traitement), que la présente étude n'a pas permis de mettre statistiquement en évidence. De même, au niveau médicamenteux, une étude des posologies permettrait peut-être de montrer certaines différences dans les prescriptions que la seule étude des molécules n'a pas retrouvées.

En résumé, si cette étude a permis d'avoir une vision plus nette de ces deux populations de patients hospitalisés, des recherches complémentaires plus précises et surtout prospectives semblent nécessaires pour détecter les particularités de prise en charge qui ne seraient pas perceptibles par la seule étude qualitative.

# CONCLUSION GENERALE

Ce travail, en plus d'apporter quelques réponses sur les similitudes et les différences entre les dépressions de type EOD et LOD, est à l'origine de nouveaux questionnements sur la dépression de la personne âgée. Les liens avec les troubles cognitifs restent encore incertains, il est encore difficile de savoir quel rôle joue la dépression à début précoce dans le développement ultérieur d'un syndrome démentiel ou de quelle manière sont liés les syndromes démentiels débutants et leurs symptômes psychiatriques inauguraux et notamment les troubles de l'humeur.

Les études faisant état de la symptomatologie des dépressions selon l'âge courant ou l'âge de début ont par exemple montré que si la symptomatologie peut se différencier dans les populations de recrutement large, elle a tendance à s'uniformiser lorsque le diagnostic est plus homogène, comme par exemple le cas des études sur les dépressions mélancoliques.

De même, certaines études étudiant les patients dysthymiques à début précoce ou tardif ont perçu des différences qui ne se retrouvaient pas entre les épisodes dépressifs majeurs à début précoce ou tardif, par exemple concernant les comorbidités cardiovasculaires, plus fréquentes dans les dysthymies à début tardif que précoce mais semblant en même proportion dans les épisodes dépressifs majeurs à début précoce ou tardif.

Des particularités ont également été retrouvées en imagerie cérébrale entre dépressions à début précoce et tardif avec des lésions cérébrales souvent plus importantes chez les patients LOD.

Les dépressions LOD semblent finalement fréquemment témoins du vieillissement cérébral et du déclin cognitif débutant. Au niveau symptomatique, ce type de dépression LOD marqué par l'atteinte vasculaire et cognitive ne se rapproche-t-il pas plus souvent d'ailleurs de symptomatologie dysthymique que d'un épisode dépressif majeur caractérisé, qui lui serait plus le fait des dépressions EOD?

L'étude rétrospective menée ici montre qu'il existe une grande diversité d'épisodes dépressifs chez la personne âgée rencontrée en hospitalisation, qui va du trouble de l'humeur ancien à l'épisode inaugural à plus de 80 ans, et qui rend compte d'une multitude de situations particulières. Ces situations semblent pouvoir se rassembler en deux groupes, évoquant deux physiopathologies distinctes s'exprimant par des symptômes plus ou moins semblables, et traités, selon les résultats de l'étude, de manière peu spécifique.

La poursuite de la recherche dans ce domaine semble nécessaire afin de mieux caractériser ces dépressions tardives, et de déterminer si une prise en charge plus spécifique selon l'âge de début serait intéressante, en phase aiguë et selon leurs évolutions ultérieures.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

10/09/2015  
E. SERRANO

Vu le président de  
Hériu le 9 septembre  
2015

Professeur Laurent SCHMITT  
Président du Centre de Recherche  
SERVICE UNIFORMISME DE PSYCHIATRIE  
ET DE NEUROLOGIE MÉDICALE  
CHU TOULOUSE - 300 Avenue de Grande-Bretagne  
TSA 70043 - 31053 TOULOUSE CEDEX 9  
N° PFI 555 - 31 000 507 7 - N° RFRS - 1000366015

L. Serrano

# BIBLIOGRAPHIE

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593–602.
2. Schuster J-P, Manetti A, Aeschimann M, Limosin F. Troubles psychiatriques du sujet âgé : données épidémiologiques et morbi-mortalité associée. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013 Jun 1;11(2):181–5.
3. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. “Vascular depression” hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Oct;54(10):915–22.
4. Joynt KE, Whellan DJ, O’Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug;54(3):248–61.
5. Alexopoulos GS. The Vascular Depression Hypothesis: 10 Years Later. *Biol Psychiatry*. 2006 Dec;60(12):1304–5.
6. Krishnan KRR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 15;55(4):390–7.
7. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1929–32.
8. Alexopoulos GS. Role of executive function in late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 14:18–23.
9. ALEXOPOULOS GS, KELLY JR. RE. Research advances in geriatric depression. *World Psychiatry*. 2009 Oct;8(3):140–9.
10. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy A-M, et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2004 Feb;184:147–52.
11. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Jun;36(6):1330–40.
12. Achterberg W, Pot AM, Kerkstra A, Ribbe M. Depressive symptoms in newly admitted nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Dec;21(12):1156–62.
13. McSweeney K, O’Connor DW. Depression among newly admitted Australian nursing home residents. *Int Psychogeriatr IPA*. 2008 Aug;20(4):724–37.

14. Dillon C, Allegri RF, Serrano CM, Iturry M, Salgado P, Glaser FB, et al. Late- versus early-onset geriatric depression in a memory research center. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:517–26.
15. van Ojen R, Hooijer C, Jonker C, Lindeboom J, van Tilburg W. Late-life depressive disorder in the community, early onset and the decrease of vulnerability with increasing age. *J Affect Disord*. 1995 Mar 14;33(3):159–66.
16. Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J, Martinez R, Wainscott C, Krishnan KRR. Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry*. 2002 Sep;52(6):543–58.
17. Mossey JM, Mutran E, Knott K, Craik R. Determinants of recovery 12 months after hip fracture: the importance of psychosocial factors. *Am J Public Health*. 1989 Mar;79(3):279–86.
18. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics*. 1992;33(2):190–201.
19. Conwell Y, Duberstein PR, Caine ED. Risk factors for suicide in later life. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug 1;52(3):193–204.
20. Draper BM. Suicidal behaviour and suicide prevention in later life. *Maturitas*. 2014 Oct;79(2):179–83.
21. Conwell Y, Duberstein PR, Cox C, Herrmann JH, Forbes NT, Caine ED. Relationships of age and axis I diagnoses in victims of completed suicide: a psychological autopsy study. *Am J Psychiatry*. 1996 Aug;153(8):1001–8.
22. Haw C, Harwood D, Hawton K. Dementia and suicidal behavior: a review of the literature. *Int Psychogeriatr IPA*. 2009 Jun;21(3):440–53.
23. Rovner BW. Depression and increased risk of mortality in the nursing home patient. *Am J Med*. 1993 May 24;94(5A):19S – 22S.
24. Vilalta-Franch J, Planas-Pujol X, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J, Merino-Aguado J, Garre-Olmo J. Depression subtypes and 5-years risk of mortality in aged 70 years: a population-based cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jan 1;27(1):67–75.
25. Ormel J, Oldehinkel AJ, Brilman EI. The interplay and etiological continuity of neuroticism, difficulties, and life events in the etiology of major and subsyndromal, first and recurrent depressive episodes in later life. *Am J Psychiatry*. 2001 Jun;158(6):885–91.
26. Sneed JR, Kasen S, Cohen P. Early-life risk factors for late-onset depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Jul 1;22(7):663–7.
27. Grace J, O'Brien JT. Association of life events and psychosocial factors with early but not late onset depression in the elderly: implications for possible differences in aetiology. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun 1;18(6):473–8.
28. Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug;52(3):175–84.

29. Prince MJ, Harwood RH, Thomas A, Mann AH. A prospective population-based cohort study of the effects of disablement and social milieu on the onset and maintenance of late-life depression. The Gospel Oak Project VII. *Psychol Med.* 1998 Mar;28(2):337–50.
30. University BPDF for R in PP and P of PHC. *Adversity, Stress, and Psychopathology.* Oxford University Press; 1998. 585 p.
31. Oldehinkel AJ, Ormel J, Brilman EI, van den Berg MD. Psychosocial and vascular risk factors of depression in later life. *J Affect Disord.* 2003 May;74(3):237–46.
32. Devanand DP, Adorno E, Cheng J, Burt T, Pelton GH, Roose SP, et al. Late onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients. *J Affect Disord.* 2004 Mar;78(3):259–67.
33. Janssen J, Beekman ATF, Comijs HC, Deeg DJH, Heeren TJ. Late-life depression: the differences between early- and late-onset illness in a community-based sample. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Jan 1;21(1):86–93.
34. Alvarez P, Urretavizcaya M, Benlloch L, Vallejo J, Menchón JM. Early- and late-onset depression in the older: no differences found within the melancholic subtype. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Jun 1;26(6):615–21.
35. Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, et al. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord.* 2001 Oct;66(2-3):225–36.
36. Baron M, Mendlewicz J, Klotz J. Age-of-onset and genetic transmission in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1981 Nov;64(5):373–80.
37. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry.* 1997 Apr;154(4):497–501.
38. Kendler KS, Fiske A, Gardner CO, Gatz M. Delineation of two genetic pathways to major depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):808–11.
39. Wilkowska-Chmielewska J, Szelenberger W, Wojnar M. Age-dependent symptomatology of depression in hospitalized patients and its implications for DSM-5. *J Affect Disord.* 2013 Aug;150(1):142–5.
40. Brodaty H, Cullen B, Thompson C, Mitchell P, Parker G, Wilhelm K, et al. Age and gender in the phenomenology of depression. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2005 Jul;13(7):589–96.
41. Thomas P, Hazif-Thomas C. [Depression in elderly]. *Rev Prat.* 2008 Feb 29;58(4):389–93.
42. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry.* 1990 Jan;147(1):22–30.
43. Lampe IK, Heeren TJ. Is apathy in late-life depressive illness related to age-at-onset, cognitive function or vascular risk? *Int Psychogeriatr IPA.* 2004 Dec;16(4):481–6.

44. Mehta M, Whyte E, Lenze E, Hardy S, Roumani Y, Subashan P, et al. Depressive symptoms in late life: associations with apathy, resilience and disability vary between young-old and old-old. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Mar;23(3):238–43.
45. Forsell Y, Jorm AF, Fratiglioni L, Grut M, Winblad B. Application of DSM-III-R criteria for major depressive episode to elderly subjects with and without dementia. *Am J Psychiatry*. 1993 Aug;150(8):1199–202.
46. Krishnan KR, Hays JC, Tupler LA, George LK, Blazer DG. Clinical and phenomenological comparisons of late-onset and early-onset depression. *Am J Psychiatry*. 1995 May;152(5):785–8.
47. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord*. 1993 Jun;28(2):117–24.
48. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis*. 1994 Apr;182(4):235–9.
49. Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1996 Oct;153(10):1280–7.
50. Driscoll HC, Basinski J, Mulsant BH, Butters MA, Dew MA, Houck PR, et al. Late-onset major depression: clinical and treatment-response variability. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jul 1;20(7):661–7.
51. Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. Geriatric depression: Age of onset and dementia. *Biol Psychiatry*. 1993 Aug;34(3):141–5.
52. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun;18(6):692–9.
53. Sachs-Ericsson N, Moxley JH, Corsentino E, Rushing NC, Sheffler J, Selby EA, et al. Melancholia in later life: late and early onset differences in presentation, course, and dementia risk. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Sep 1;29(9):943–51.
54. Alexopoulos GS, Bruce ML, Silbersweig D, Kalayam B, Stern E. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 1999 Sep;1(2):68–80.
55. Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Nov 1;17(11):997–1005.
56. Alexopoulos GS, Young RC, Shindedecker RD. Brain computed tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry*. 1992 Mar 15;31(6):591–9.
57. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, Ashtari M, Aupperle P, Wu H, et al. Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med*. 1997 Mar;27(2):421–31.

58. Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, et al. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med*. 1999 May;29(3):629–38.
59. O’Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer’s disease. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1996 Apr;168(4):477–85.
60. Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1996 Oct;153(10):1280–7.
61. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 1996 Sep;153(9):1212–5.
62. Feng C, Fang M, Xu Y, Hua T, Liu X-Y. Microbleeds in Late-Life Depression: Comparison of Early- and Late-Onset Depression. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1–7.
63. Wu R-H, Feng C, Xu Y, Hua T, Liu X-Y, Fang M. Late-onset Depression in the Absence of Stroke: Associated with Silent Brain Infarctions, Microbleeds and Lesion Locations. *Int J Med Sci*. 2014;11(6):587–92.
64. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012 Jan 31;78(5):326–33.
65. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):124–37.
66. Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2012 Jan;7(1):36–46.
67. Lesser IM, Mena I, Boone KB, Miller BL, Mehringer CM, Wohl M. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Sep;51(9):677–86.
68. Guo W, Liu F, Xun G, Hu M, Guo X, Xiao C, et al. Reversal alterations of amplitude of low-frequency fluctuations in early and late onset, first-episode, drug-naive depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jan;40:153–9.
69. Chen J, Liu F, Xun G, Chen H, Hu M, Guo X, et al. Early and late onset, first-episode, treatment-naive depression: same clinical symptoms, different regional neural activities. *J Affect Disord*. 2012 Dec;143(1-3):56–63.
70. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Yuen G, Kanellopoulos D, Seirup J, Lim KO, et al. Functional Connectivity in Apathy of Late-life Depression: A Preliminary Study. *J Affect Disord*. 2013 Jul;149(0):398–405.
71. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jun;7(6):323–31.

72. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):161–7.
73. Sun X, Mwamburi DM, Bungay K, Prasad J, Yee J, Lin Y-M, et al. Depression, antidepressants, and plasma amyloid beta (Beta) peptides in those elderly who do not have cardiovascular disease. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 15;62(12):1413–7.
74. Sun X, Steffens DC, Au R, Folstein M, Summergrad P, Yee J, et al. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? *Arch Gen Psychiatry*. 2008 May;65(5):542–50.
75. Qiu WQ, Sun X, Selkoe DJ, Mwamburi DM, Huang T, Bhadela R, et al. Depression is associated with low plasma Abeta42 independently of cardiovascular disease in the homebound elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Jun;22(6):536–42.
76. Pomara N, Doraiswamy PM, Willoughby LM, Roth AE, Mulsant BH, Sidtis JJ, et al. Elevation in plasma Abeta42 in geriatric depression: a pilot study. *Neurochem Res*. 2006 Mar;31(3):341–9.
77. Moon YS, Kang SH, No HJ, Won MH, Ki SB, Lee SK, et al. The correlation of plasma A $\beta$ 42 levels, depressive symptoms, and cognitive function in the Korean elderly. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Aug 15;35(7):1603–6.
78. Baba H, Nakano Y, Maeshima H, Satomura E, Kita Y, Suzuki T, et al. Metabolism of amyloid- $\beta$  protein may be affected in depression. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jan;73(1):115–20.
79. Namekawa Y, Baba H, Maeshima H, Nakano Y, Satomura E, Takebayashi N, et al. Heterogeneity of elderly depression: increased risk of Alzheimer’s disease and A $\beta$  protein metabolism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jun 3;43:203–8.
80. Lambert J-C, Schraen-Maschke S, Richard F, Fievet N, Rouaud O, Berr C, et al. Association of plasma amyloid beta with risk of dementia: the prospective Three-City Study. *Neurology*. 2009 Sep 15;73(11):847–53.
81. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, Ivnik RJ, et al. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007 Mar;64(3):354–62.
82. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol*. 2006 Aug;5(8):655–60.
83. Mayeux R, Honig LS, Tang M-X, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma A[beta]40 and A[beta]42 and Alzheimer’s disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1185–90.
84. Schupf N, Tang MX, Fukuyama H, Manly J, Andrews H, Mehta P, et al. Peripheral Abeta subspecies as risk biomarkers of Alzheimer’s disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 16;105(37):14052–7.
85. Michaelson DM. APOE  $\epsilon$ 4: the most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2014 Nov;10(6):861–8.

86. Krishnan KR, Tupler LA, Ritchie JC, McDonald WM, Knight DL, Nemeroff CB, et al. Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 1996 Jul 1;40(1):69–71.
87. Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Rao ML, Schwab SG, Heun R. Early-onset and late-onset depression are independent of the genetic polymorphism of apolipoprotein E. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999 Aug;10(4):258–61.
88. Rigaud AS, Traykov L, Caputo L, Coste J, Latour F, Couderc R, et al. Association of the apolipoprotein E epsilon4 allele with late-onset depression. *Neuroepidemiology*. 2001 Oct;20(4):268–72.
89. Locke DEC, Dueck AC, Stonnington CM, Knopman DS, Geda YE, Caselli RJ. Depressive symptoms in healthy apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 carriers and noncarriers: a longitudinal study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Dec;74(12):1256–61.
90. Skoog I, Waern M, Duberstein P, Blennow K, Zetterberg H, Börjesson-Hanson A, et al. A 9-Year Prospective Population-Based Study on the Association Between the APOE\*E4 Allele and Late-Life Depression in Sweden. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 29;
91. Reynolds CF, Dew MA, Frank E, Begley AE, Miller MD, Cornes C, et al. Effects of age at onset of first lifetime episode of recurrent major depression on treatment response and illness course in elderly patients. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):795–9.
92. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Feder M, Einhorn A, et al. Recovery in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Apr;53(4):305–12.
93. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Aug;56(8):713–8.
94. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Mar;57(3):285–90.
95. Alexopoulos GS, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Murphy CF. Anterior cingulate dysfunction in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Apr 1;23(4):347–55.
96. Butters MA, Bhalla RK, Mulsant BH, Mazumdar S, Houck PR, Begley AE, et al. Executive functioning, illness course, and relapse/recurrence in continuation and maintenance treatment of late-life depression: is there a relationship? *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2004 Aug;12(4):387–94.
97. Nebes RD, Pollock BG, Houck PR, Butters MA, Mulsant BH, Zmuda MD, et al. Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *J Psychiatr Res*. 2003 Apr;37(2):99–108.
98. Butters MA, Becker JT, Nebes RD, Zmuda MD, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Dec;157(12):1949–54.

99. Simpson SW, Jackson A, Baldwin RC, Burns A. 1997 IPA/Bayer Research Awards in Psychogeriatrics. Subcortical hyperintensities in late-life depression: acute response to treatment and neuropsychological impairment. *Int Psychogeriatr IPA*. 1997 Sep;9(3):257–75.
100. Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Klimstra S, et al. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 2008 Feb;165(2):238–44.
101. Aizenstein HJ, Khalaf A, Walker SE, Andreescu C. Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in late-life depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014 Mar;27(1):24–32.
102. Yuen GS, Gunning FM, Woods E, Klimstra SA, Hoptman MJ, Alexopoulos GS. Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *J Affect Disord*. 2014 Sep;166:179–86.
103. Raskin J, George T, Granger RE, Hussain N, Zhao GW, Marangell LB. Apathy in currently nondepressed patients treated with a SSRI for a major depressive episode: outcomes following randomized switch to either duloxetine or escitalopram. *J Psychiatr Res*. 2012 May;46(5):667–74.
104. Levkovitz Y, Sheer A, Harel EV, Katz LN, Most D, Zangen A, et al. Differential effects of deep TMS of the prefrontal cortex on apathy and depression. *Brain Stimulat*. 2011 Oct;4(4):266–74.
105. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL, Mehringer CM. Clinical and neuroradiologic features associated with chronicity in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 1999;7(4):309–16.
106. Gormley N. ECT should be treatment option in all cases of refractory depression. *BMJ*. 1998 Jan 17;316(7126):233.
107. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, et al. The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2001;9(4):382–90.
108. Tew JD, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Crowe RR, et al. Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry*. 1999 Dec;156(12):1865–70.
109. Steffens DC, Conway CR, Dombek CB, Wagner HR, Tupler LA, Weiner RD. Severity of subcortical gray matter hyperintensity predicts ECT response in geriatric depression. *J ECT*. 2001 Mar;17(1):45–9.
110. Kerner N, Prudic J. Current electroconvulsive therapy practice and research in the geriatric population. *Neuropsychiatry*. 2014 Feb;4(1):33–54.
111. Fink M, Rush AJ, Knapp R, Rasmussen K, Mueller M, Rummans TA, et al. DSM melancholic features are unreliable predictors of ECT response: a CORE publication. *J ECT*. 2007 Sep;23(3):139–46.
112. O'Leary D, Gill D, Gregory S, Shawcross C. Which depressed patients respond to ECT? The Nottingham results. *J Affect Disord*. 1995 Apr 4;33(4):245–50.

113. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT*. 2001 Dec;17(4):244–53.
114. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Mar;65(3):268–76.
115. Insee - Population - Bilan démographique 2014 - Espérance de vie [Internet]. [cited 2015 Apr 19]. Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age3d.htm#esper-vie-divages-fe](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm#esper-vie-divages-fe)
116. Insee - Santé - Évolution de l'espérance de vie et de l'espérance de vie en bonne santé dans l'Union européenne [Internet]. [cited 2015 Apr 19]. Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref\\_id=CMPECF02228](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=CMPECF02228)
117. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):728–33.
118. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*. 2008 Jul 29;71(5):337–43.
119. Alzheimer [Internet]. [cited 2015 Apr 19]. Available from: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>
120. Alexopoulos GS, Abrams RC. Depression in Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1991 Jun;14(2):327–40.
121. Park JH, Lee SB, Lee TJ, Lee DY, Jhoo JH, Youn JC, et al. Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(2):67–73.
122. Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyebode F, Wilcock G. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord*. 1996 Jan 22;36(3-4):135–44.
123. Steffens DC, Potter GG. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychol Med*. 2008 Feb;38(2):163–75.
124. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: Cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014 Oct;79(2):184–90.
125. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May;63(5):530–8.
126. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2013 May;202(5):329–35.

127. Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 May;28(5):441–9.
128. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2013 Mar;202(3):177–86.
129. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):35–41.
130. Geerlings MI, Heijer T den, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008 Apr 8;70(15):1258–64.
131. Brunnström H, Passant U, Englund E, Gustafson L. History of depression prior to Alzheimer's disease and vascular dementia verified post-mortem. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 Feb;56(1):80–4.
132. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 May;69(5):493–8.
133. Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe J-M, Dartigues J-F, Ritchie K, et al. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;26(1):27–38.
134. Becker JT, Chang Y-F, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D, et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2009 Aug;17(8):653–63.
135. Luppá M, Luck T, Ritschel F, Angermeyer MC, Villringer A, Riedel-Heller SG. Depression and incident dementia. An 8-year population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59246.
136. Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W, et al. Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Sep;68(9):970–7.
137. Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging*. 2009 Jun;24(2):373–84.
138. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2008 Nov;193(5):373–7.
139. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):27–34.

140. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):345–57.
141. Gatz JL, Tyas SL, St John P, Montgomery P. Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Jun;60(6):744–7.
142. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. Temporal relationship between depressive symptoms and cognitive impairment: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Alzheimers Dis JAD*. 2009;17(4):899–911.
143. Carpenter BD, Xiong C, Porensky EK, Lee MM, Brown PJ, Coats M, et al. Reaction to a dementia diagnosis in individuals with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Mar;56(3):405–12.
144. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Feb;23(2):170–7.
145. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME. Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(3):342–9.
146. Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug;76(8):1070–4.
147. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Nov;24(6):461–72.
148. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jun;7(6):323–31.
149. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005 Mar;57(3):381–7.
150. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*. 2003 May;60(5):753–9.
151. Andersen K, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Petersen NE, Green A. Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Mar;16(2):233–8.
152. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):364–70.
153. Byers AL, Covinsky KE, Barnes DE, Yaffe K. Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2012 Aug;20(8):664–72.
154. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF, PAQUID Study. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Aug;51(8):1055–63.

155. Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, Taaffe DR, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Aug;65(8):906–12.
156. Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, Jonker C, Bouter LM, van Tilburg W. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Sep;48(9):1092–7.
157. Cankurtaran M, Yavuz BB, Cankurtaran ES, Halil M, Ulger Z, Ariogul S. Risk factors and type of dementia: vascular or Alzheimer? *Arch Gerontol Geriatr*. 2008 Aug;47(1):25–34.
158. Zalsman G, Aizenberg D, Sigler M, Nahshony E, Karp L, Weizman A. Increased risk for dementia in elderly psychiatric inpatients with late-onset major depression. *J Nerv Ment Dis*. 2000 Apr;188(4):242–3.
159. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001 Dec;35(6):776–81.
160. Liebetrau M, Steen B, Skoog I. Depression as a risk factor for the incidence of first-ever stroke in 85-year-olds. *Stroke J Cereb Circ*. 2008 Jul;39(7):1960–5.
161. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord*. 2004 Apr;79(1-3):81–95.
162. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun;79(6):619–24.
163. Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2007 Sep;191:212–7.
164. Flicker L. Cardiovascular risk factors, cerebrovascular disease burden, and healthy brain aging. *Clin Geriatr Med*. 2010 Feb;26(1):17–27.
165. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI, Mellon SH. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depress Anxiety*. 2010 Apr;27(4):327–38.
166. Rothman SM, Mattson MP. Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2010 Mar;12(1):56–70.
167. Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, et al. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res*. 2007 Oct;41(7):553–60.
168. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):353–6.
169. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol*. 2010 Jan 10;626(1):64–71.

170. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009 Mar;24(1):27–53.
171. Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, et al. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol.* 2005 Oct;20(7):473–6.
172. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006 Jan 7;367(9504):29–35.
173. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology.* 2003 Jul 8;61(1):76–80.
174. Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry.* 2005 Apr;10(4):345–52.
175. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2001 Jan;63(1):71–124.
176. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005 May 20;136(1-2):29–37.
177. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron.* 1991 Nov;7(5):695–702.
178. Benjamin S, McQuoid DR, Potter GG, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC, et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, hippocampal volume, and cognitive function in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2010 Apr;18(4):323–31.

LATE-LIFE DEPRESSION: EARLY-ONSET DISORDER VERSUS LATE-ONSET DISORDER –  
RETROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT

**Introduction:** Depression is a complex condition that can affect patients at different times of their existence. In depressed elderly person, history distinguishes a former early disorders (early onset depression, EOD) or later (late onset depression, LOD). A literature review and a retrospective study will focus of current knowledge and practices distinguishing EOD and LOD. **Objective:** **1/** Look at differences in hospital stay, medication or use of electroconvulsive therapy (ECT) for the treatment of EOD or LOD. **2/** Compare key demographic and epidemiological data of each group. **Methods:** Descriptive and retrospective study conducted on patients over age 65 hospitalized for depression at the Toulouse University Hospital between 1/01/2010 and 31/12/2014. The cut-off between EOD and LOD was determined at age 60, based on the age of first depression. **Results:** 157 patients were included, divided into 77 (49.04%) EOD and 80 (50.96%) LOD. We identify differences in bipolarity proportions (EOD = 27.27% vs LOD = 1.25%) ( $p = 0.000$ ) and legal protection proportions (EOD = 14.29% vs LOD = 5.00%) ( $p = 0.048$ ) between the two groups. Other epidemiologic and demographic results are not statistically significant. Therapeutically we show a largest prescription of mood stabilizers at hospitalization admission ( $p = 0.001$ ), and antipsychotics ( $p = 0.011$ ), benzodiazepine ( $p = 0.023$ ) and mood stabilizers ( $p = 0.007$ ) at output hospitalization in EOD group than LOD group. We don't find differences on antidepressants or ECT. **Conclusion:** This study and literature analysis used to highlight the differences between these two types of depressions. A further research in this area could help to study the interest taken into specific treatment.

---

## DEPRESSION DE LA PERSONNE AGEE : COMPARAISON DES TROUBLES A DEBUT PRECOCE ET DES TROUBLES A DEBUT TARDIF – ETUDE RETROSPECTIVE

---

### RESUME

**Introduction :** La dépression est une pathologie complexe, pouvant toucher les patients à différents moments de leur existence. Chez la personne âgée déprimée, l'anamnèse permet de distinguer un début des troubles ancien (dépression à début précoce, EOD) ou plus récent (dépression à début tardif, LOD). Une analyse bibliographique suivie d'une étude rétrospective permettront de faire le point sur les connaissances et pratiques actuelles distinguant EOD et LOD. **Objectifs :** 1/ Déterminer s'il existe des différences dans les durées d'hospitalisations, les traitements médicamenteux ou le recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT) pour le traitement de la dépression EOD ou LOD. 2/ Comparer les principales données sociodémographiques et épidémiologiques de chacun des groupes. **Méthode :** Etude rétrospective descriptive menée sur les patients de plus de 65 ans hospitalisés pour dépression au CHU de Toulouse entre le 1/01/2010 et le 31/12/2014. La limite entre EOD et LOD était fixé en fonction de l'âge du premier épisode dépressif à 60 ans. **Résultats :** 157 patients ont été inclus dans l'étude, répartis en 77 (49.04%) EOD et 80 (50.96%) LOD. Nous repérons des différences dans les proportions de bipolarité (EOD=27.27% vs LOD=1.25%) ( $p=0.000$ ) et de protection juridique (EOD=14.29% vs LOD=5.00%) ( $p=0.048$ ) entre les deux groupes, les autres résultats épidémiologiques et sociodémographiques n'étant pas statistiquement significatifs. Au niveau thérapeutique, nous montrons une prescription plus importante de thymorégulateurs à l'entrée en hospitalisation ( $p=0.001$ ), et d'antipsychotiques ( $p=0.011$ ), benzodiazépines ( $p=0.023$ ) et thymorégulateurs ( $p=0.007$ ) à la sortie d'hospitalisation dans le groupe EOD que LOD. Nous ne retrouvons pas de différences sur les antidépresseurs ni les ECT. **Conclusion :** Cette étude et l'analyse de la littérature permettent de mettre en évidence des différences entre ces deux types de dépressions. Une poursuite des recherches dans ce domaine pourrait permettre d'étudier l'intérêt de prises en charge plus spécifiques.

---

### LATE-LIFE DEPRESSION: EARLY-ONSET DISORDER VERSUS LATE-ONSET DISORDER – RETROSPECTIVE STUDY

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : personne âgée – épisode dépressif majeur – dépression à début précoce – dépression à début tardif

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Professeur Christophe ARBUS