



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Psychiatrie

par

Philippe CORD'HOMME

Le 15 novembre 2012

DEPRESSION VASCULAIRE

Evaluation du lien entre dépression d'apparition tardive et
lésions cérébrovasculaires chez les personnes âgées,
hypertendues traitées

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Pierre KAHN
M. le Professeur Athanase BENETOS
M. le Professeur Serge BRACARD
M. le Docteur Ghassan WATFA
M. le Docteur Bruno BOUVEL

Président

} Juges

Directeur de thèse et Juge

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

=====

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BENE
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUEANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologique</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseur Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND -
Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY –
Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien
DUPREZ –Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN –
Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN –
Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE –
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -
Francis PENIN – Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON -
Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND –
René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF –
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTE PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIETE

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCEROLOGIE, GENETIQUE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTEO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MEDECINE INTERNE, GERIATRIE et CHIRURGIE GENERALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MEDECINE GENERALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIE

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteur Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCEROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)
Docteur Lina BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN
4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MEDECINE INTERNE, GERIATRIE et CHIRURGIE GENERALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteur Laure JOLY

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAITRES DE CONFERENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DEMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MEDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GENIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Jean-Marie ANDRE - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE

Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL

Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

À notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN,
Professeur de Psychiatrie,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous sommes très sensibles à l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre considération.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS,

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et
Biologie du Vieillissement,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons été très sensibles à votre disponibilité tout au long de la réalisation de cette thèse.

Nous vous prions de croire en nos sincères remerciements et en notre profonde estime.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Serge BRACARD,
Professeur de Radiologie,

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre
profond respect.*

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Bruno BOUVEL,

Docteur en Psychiatrie,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction et le jugement de cette thèse.

Nous sommes honorés d'avoir pu travailler à vos côtés.

Vous avez fait preuve de disponibilité et de compréhension.

Puisse ce travail vous exprimer notre profonde estime et notre reconnaissance.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Ghassan WATFA,

Docteur en Gériatrie,

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de notre grand respect.

A l'équipe du PHRC ADELAHYDE II,

Nous vous remercions pour votre accueil.

A Baya, mon Amour,

A ma famille,

A mes amis,

*Je vous remercie de votre soutien tout au long de ces années
d'étude.*

Je vous dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	21
2	CONNAISSANCES ACTUELLES	22
2.1	PSYCHOPATHOLOGIE DE LA DEPRESSION DU SUJET AGE.....	22
2.1.1	<i>Les facteurs de risque de la dépression chez le sujet âgé</i>	<i>22</i>
2.1.2	<i>Les critères diagnostiques de l'état dépressif majeur selon le DSM IV.....</i>	<i>23</i>
2.1.3	<i>Les formes de dépression chez le sujet âgé</i>	<i>23</i>
2.2	DEFINITION DE LA « DEPRESSION VASCULAIRE »	26
2.2.1	<i>Critères diagnostiques de la « dépression vasculaire » selon Steffens et al.</i>	<i>27</i>
2.2.2	<i>Critères diagnostiques de la dépression ischémique sous-corticale selon Krishnan.....</i>	<i>28</i>
2.3	HISTORIQUE	28
2.4	EPIDEMIOLOGIE.....	29
2.5	PHYSIOPATHOLOGIE.....	30
2.6	ETIOLOGIE	33
2.7	CLINIQUE	38
2.7.1	<i>Séméiologie</i>	<i>38</i>
2.7.2	<i>Imagerie.....</i>	<i>40</i>
2.7.3	<i>Tests neuropsychologiques.....</i>	<i>42</i>
2.8	EVOLUTION	43
2.9	TRAITEMENTS.....	44
3	SUJETS ET METHODE.....	48
3.1	DESCRIPTION DE L'ETUDE	48
3.1.1	<i>Type de l'étude</i>	<i>48</i>
3.1.2	<i>Objectifs de l'étude.....</i>	<i>48</i>
3.1.3	<i>Caractéristiques de la population étudiée</i>	<i>48</i>
3.2	RECUEIL DES DONNEES	49
3.3	DESCRIPTION DES EPREUVES PSYCHOMETRIQUES.....	51
3.3.1	<i>Echelle de dépression GDS.....</i>	<i>51</i>

3.3.2	<i>Echelle d'apathie de Robert</i>	51
3.3.3	<i>MMSE de Folstein</i>	52
3.3.4	<i>Test de rétention visuel de Benton</i>	52
3.3.5	<i>Test de fluence verbale</i>	53
3.3.6	<i>Test de Grober et Buschke</i>	53
3.3.7	<i>Echelle de Mac Nair</i>	54
3.3.8	<i>Echelle d'évaluation des praxies</i>	54
3.3.9	<i>Trail Making Test</i>	55
3.4	METHODE DE REALISATION DE L'IRM CEREBRALE ET DESCRIPTION DES LESIONS.....	55
3.4.1	<i>L'échelle de Fazekas</i>	55
3.4.2	<i>Définition de la leucoarrose</i>	56
3.5	EVALUATION DES PARAMETRES	56
3.5.1	<i>Dépression</i>	56
3.5.2	<i>Lésions cérébro-vasculaires</i>	57
3.5.3	<i>HTA équilibrée</i>	57
3.5.4	<i>Conditions de vie</i>	57
3.6	ANALYSE STATISTIQUE.....	57
3.7	RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	58
4	RESULTATS.....	59
4.1	POPULATION ETUDIEE	59
4.1.1	<i>Données épidémiologiques</i>	59
4.1.2	<i>Les antécédents cardiovasculaires</i>	59
4.1.3	<i>La qualité de vie et la dépendance</i>	59
4.1.4	<i>Les tests psychométriques</i>	60
4.1.5	<i>L'imagerie cérébrale</i>	61
4.2	POPULATION POUR LAQUELLE UNE DEPRESSION A ETE DETECTEE	62
4.2.1	<i>Prévalence de la dépression dans la population étudiée</i>	62
4.2.2	<i>Données sociodémographiques</i>	62
4.2.3	<i>Antécédents</i>	63
4.2.4	<i>Conditions de vie</i>	64
4.2.5	<i>Tests psychométriques</i>	65
4.2.6	<i>Imagerie cérébrale</i>	69

5	DISCUSSION	71
5.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	71
5.2	PRESENTATION DES RESUTATS DE NOTRE ETUDE.....	72
5.3	COMPARAISON DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE A LA LITTERATURE	73
5.4	CHOIX DE L'ECHELLE D'APHATIE DE ROBERT	74
5.5	LIMITES ET BIAIS DE L'ETUDE.....	75
5.5.1	<i>Biais de recrutement.....</i>	75
5.5.2	<i>L'imagerie cérébrale</i>	76
5.5.3	<i>Etiologie de la dépression</i>	76
5.5.4	<i>Evolution des sujets</i>	77
5.5.5	<i>Statistiques</i>	77
5.5.6	<i>Echelles psychométriques</i>	77
5.6	POINTS FORTS DE L'ETUDE	77
5.7	PERSPECTIVES	78
5.8	PARTICIPATION PERSONNELLE AU PHRC ADELHYDE II	78
5.9	ETUDE DE PSYCHIATRIE EN GERIATRIE : DIFFERENCE DE CULTURE	79
6	CONCLUSION	81
7	BIBLIOGRAPHIE.....	82
8	ANNEXES	96
8.1	ANNEXE n°1 : Liste des investigateurs et collaborateurs	96
8.2	ANNEXE n°2 : Courrier au patient	99
8.3	ANNEXE n°3 : Courrier au médecin	100
8.4	ANNEXE n°4 : Aspects éthiques et légaux du PHRC ADELAHYDE II.....	102
8.5	ANNEXE n°5 : MMSE de Folstein.....	107
8.6	ANNEXE n°6 : Test de rétention visuelle de Benton	110
8.7	ANNEXE n°7 : Test de fluence verbale	113
8.8	ANNEXE n°8 : Test Grober et Buschke	115

8.9	ANNEXE n°9 : Echelle de dépression GDS	118
8.10	ANNEXE n°10 : Echelle de Mac Nair.....	119
8.11	ANNEXE n°11 : Echelle d'évaluation des praxies.....	121
8.12	ANNEXE n°12 : Résumé du protocole de recherche clinique ADELAHYDE II ..	122
8.13	ANNEXE n°13 : Etude transversale « ADELAHYDE I »	124
8.14	ANNEXE n°14 : Inventaire apathie - IA Soignant	126
8.15	ANNEXE n°15 : Grade de Fazekas	128
8.16	ANNEXE n°16: Echelle ADL de katz (Activity of daily living)	129
8.17	ANNEXE n°17 : Echelle IADL	130
9	LISTE DES ABREVIATIONS	131

1 INTRODUCTION

L'incidence croisée entre symptômes dépressifs et maladie vasculaire a été démontrée dans plusieurs études (1)(2). Chez des personnes âgées ayant des symptômes dépressifs, l'IRM mettrait en évidence plus de maladie vasculaire (3)(4)(5). Cette association a conduit à l'hypothèse de « dépression vasculaire », qui propose que la maladie vasculaire sous-tendrait des troubles de l'humeur chez certaines personnes âgées (1).

Le débat reste ouvert sur les critères à utiliser pour faire un diagnostic de « dépression vasculaire ». Les caractéristiques qui la définissent ont été proposées par Steffens et Krishnan en 1998 (6), par Fabre et Gallarda (7) ou par Alexopoulos et al. (1). Ils incluent la présence de facteurs de risque vasculaire et/ou des hyperintensités sur l'imagerie cérébrale.

Notre étude a consisté à évaluer la dépression en fonction de la présence de lésions cérébro-vasculaires sur l'IRM chez le sujet âgé de plus de 65 ans. De plus, nous avons évalué les aspects séméiologiques, neuroradiologiques et neuropsychologiques de la « dépression vasculaire ».

2 CONNAISSANCES ACTUELLES

2.1 PSYCHOPATHOLOGIE DE LA DEPRESSION DU SUJET AGE

La dépression est la pathologie mentale la plus fréquente chez la personne âgée. Elle est trop souvent sous-estimée, mise sur le compte du vieillissement. Elle est insuffisamment diagnostiquée et traitée. Dans la plupart des cas, sa présentation diffère peu de celle de l'adulte.

2.1.1 LES FACTEURS DE RISQUE DE LA DEPRESSION CHEZ LE SUJET AGE

Les facteurs de risque de la dépression chez le sujet âgé sont (8) :

- La présence de pathologies somatiques chroniques,
- Les altérations cognitives,
- Les situations interpersonnelles et sociales nouvelles (solitude, isolement, conflits interpersonnels notamment les conflits de voisinage),
- Les conséquences de la retraite notamment la réduction des activités,
- L'existence d'un mauvais support social, en particulier l'absence de relation de confiance,
- La perte d'autonomie,
- Les changements de domicile,
- Le constat d'une vie insatisfaisante,
- Les tensions affectives durables,
- Les traumatismes psychiques réitérés comme la prise en charge d'un conjoint ou d'un proche malade,
- Le sexe féminin (chez les moins de 85 ans),
- Les antécédents d'histoire psychiatrique,
- L'importance fonctionnelle d'un handicap,
- Une intelligence pré-morbide de niveau faible.

2.1.2 LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ETAT DEPRESSIF MAJEUR SELON LE DSM IV

Les critères principaux d'un épisode dépressif majeur chez l'adulte jeune selon le DSM IV-TR (9) sont :

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

Au moins 5 des symptômes précédents doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur.

2.1.3 LES FORMES DE DEPRESSION CHEZ LE SUJET AGE

Sur le plan sémiologique, la dépression chez le sujet âgé ne s'exprime pas comme chez l'adulte jeune. La culpabilité et le ralentissement psychomoteur sont moins présents. La dépression peut se présenter selon différentes formes (8) :

- La dépression somatique ou hypochondriaque : Les plaintes somatiques prédominent, sans tristesse. Le sujet âgé se plaint d'un mauvais fonctionnement d'une ou de plusieurs parties de son corps et multiplie les demandes d'examen et

de traitements. Les symptômes ont une prédominance matinale et s'atténueraient au fil de la journée avec une amélioration vespérale. Il peut être identifié une modification récente du caractère avec impériosité, irritabilité et colère.

- La dépression délirante ou à caractère psychotique : Elle est définie comme un état dépressif majeur sévère. On retrouve souvent des antécédents de troubles unipolaires ou bipolaires. Les symptômes prédominants sont marqués par des idées délirantes de préjudice, de persécution, de jalousie, de ruine ou d'incurabilité. Ces idées sont congruentes à l'humeur. Cette symptomatologie délirante interprétative et imaginative comporte parfois des phénomènes hallucinatoires. L'évolution est marquée par une altération des relations sociales avec des comportements querulents, procéduriers et agressifs. Dans la forme la plus pure, ce type de dépression donne un syndrome de Cotard qui est un délire de négation d'organe ou de fonction, de transformation du corps, de mort avec un sentiment d'immortalité douloureuse. Le pronostic de la dépression délirante est réservé puisque 75% des patients restent déprimés après un an d'évolution et que 25% décèdent dans l'année.
- La dépression pseudo-démentielle : Il existe des altérations des compétences intellectuelles. Le sujet est désorienté, ne mémorise plus et exprime un vide intellectuel. Il ne peut pas se concentrer et se montre maladroit dans les activités de la vie quotidienne. Le comportement est souvent perturbé (agitation, déambulation, chute, cris). Parfois au contraire, il est plutôt figé, mutique. Dans 50% des cas, il est noté une évolution vers la démence.
- La dépression hostile : Cette dépression est caractérisée par une modification, par rapport à un état antérieur, vers une attitude agressive. Il est observé une projection de la douleur morale et de la culpabilité vers l'entourage. Les autres sont portés pour responsables de l'état du patient. Les manifestations « caractérielles » sont l'irritabilité, la susceptibilité, une tendance à la querelle, la colère et une hostilité à l'entourage. Le patient est méfiant, agité, émotionnellement labile. Une telle situation ne peut que mener à une impasse relationnelle majorant en fin de compte l'isolement et la dépression du sujet.

- La dépression anxieuse : Il existe des accès anxieux itératifs inexpliqués, une grande appréhension, une impossibilité à se détendre et des ruminations. Des plaintes mnésiques sont fréquentes par diminution de l'attention, de la concentration et fatigabilité. L'angoisse est surtout matinale. Dans cette forme, les chutes sont fréquentes, favorisées par les anxiolytiques.
- La dépression avec syndrome dysexécutif : C'est une forme fréquente en institution. Elle est centrée sur la démotivation. Il y a un désengagement affectif et relationnel, une inutilité d'être, un renoncement. Il est aussi noté une aboulie, un apragmatisme, une anhédonie et une apathie. Il en résulte un repli avec une négligence envers soi-même, autrui et l'environnement. Le patient régresse et devient dépendant à l'institution par perte d'autonomie.
- Le deuil pathologique : Les symptômes dépressifs persistent plus de 2 mois après le deuil avec une culpabilité importante vis-à-vis du défunt, un ralentissement psychomoteur intense, une dévalorisation massive et parfois une perte d'autonomie massive. Les perturbations somatiques et métaboliques sont souvent sévères.
- Le syndrome de glissement : Il est la conséquence d'une maladie somatique grave ou d'une institutionnalisation non acceptée. L'état dépressif majeur d'intensité sévère s'installe rapidement après l'évènement initial et comporte une part importante de confusion avec refus de soin, agitation et agressivité. Les grandes fonctions vitales décompensent souvent (insuffisance cardiaque, rénale, respiratoire, décompensation métabolique) conduisant à une issue fatale dans 30% des cas environ.
- Les dépressions secondaires : Ce sont des dépressions secondaires à une pathologie organique (post accident vasculaire cérébral, infection VIH, hypothyroïdie, sclérose en plaque, maladie de parkinson, tumeur cérébrale, démence, carence en folates dans le cadre d'une dénutrition, déficit sensoriel...) ou à une iatrogénie médicamenteuse (bétabloquants, antihypertenseurs centraux, neuroleptiques, cimétidine, digitaliques, interférons...). Il faut penser à cette forme chez la personne âgée, d'autant plus s'il s'agit d'un premier épisode ou en cas de résistance thérapeutique.

2.2 DEFINITION DE LA « DEPRESSION VASCULAIRE »

La « dépression vasculaire » (8) : Elle s'inscrit dans un contexte de pathologie cérébrale vasculaire confirmée par une imagerie cérébrale (présence d'hypodensités de la substance blanche). Elle serait la conséquence de lésions d'origine vasculaire du système striato-pallido-thalamo-cortical. Cliniquement, l'âge de début tardif, l'absence d'antécédents psychiatriques familiaux, l'anosognosie, l'apathie, le ralentissement psychomoteur, certains troubles des fonctions supérieures, une plus grande impotence fonctionnelle et une moins bonne réponse aux antidépresseurs en seraient plus spécifiques. Cette forme est considérée comme un concept. En effet, les liens qui unissent dépressions et pathologies cérébro-vasculaires sont complexes et insuffisamment compris pour en faire une entité nosologique avérée et consensuellement acceptée.

Alexopoulos et al. (1), Krishnan et al. (10), et Hickie et Scott (11) ont défini les caractéristiques de la « dépression vasculaire » en incluant :

- un premier épisode de dépression majeur survenant tardivement dans la vie ;
- la présence de troubles cognitifs liés à une dysfonction exécutive ou du lobe frontal ;
- la mise en évidence d'une pathologie ischémique des petits vaisseaux du cerveau, favorisant la survenue de lésions de la substance blanche à l'IRM.

Dans leur méta-analyse de 2006 (7), Fabre et Gallarda définissent des critères diagnostiques de la « dépression vasculaire ». Afin de spécifier les caractéristiques vasculaires d'un trouble dépressif, ils retiennent, en faveur du « sous-type vasculaire » les éléments suivants (6) :

- le début tardif, après 50 ans, ou l'évolution d'une dépression à début précoce, avant 50 ans, au cours d'une maladie vasculaire ;
- la perte d'intérêt ;
- le ralentissement psychomoteur ;
- l'incapacité dans les activités quotidiennes instrumentales ou d'entretien personnel ;
- l'absence d'antécédents familiaux de trouble de l'humeur.

Fabre et Gallarda précisent qu'il n'existe pas de critère opérant de « dépression vasculaire ». Cependant, ils proposent les critères suivants de recherche :

- dépression majeure selon le DSM IV
- âge de début tardif, c'est-à-dire premier épisode dépressif, après 55 ans
- hyper intensités à l'IRM cérébrale, avec des lésions péri ventriculaires supérieures à 5 millimètres ou des lésions étendues de la substance blanche.

2.2.1 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA « DEPRESSION VASCULAIRE » SELON STEFFENS ET AL. (6)

Une dépression peut être de « type vasculaire » si le patient répond au critère A et à au moins 1 des 3 critères B.

A. Dépression majeure survenant dans un contexte clinique ou d'imagerie de maladie cérébro-vasculaire ou de déficit neuropsychologique.

B1. Manifestations cliniques incluant une histoire d'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire ou des signes neurologiques focaux.

B2. Signes neuroradiologiques incluant des hyperintensités de la substance blanche ou grise (>5mm de diamètre et irrégulières), des lésions confluentes en substance blanche ou des infarctus corticaux ou sous-corticaux, à l'IRM.

B3. Troubles cognitifs comprenant une altération des fonctions exécutives (planification, organisation, abstraction), de la mémoire et de la rapidité de traitement de l'information.

Le diagnostic est appuyé par la présence des signes suivants :

- Un épisode maniaque débutant après 50 ans ;
- Une absence d'histoire familiale de trouble de l'humeur ;
- Une restriction dans les activités instrumentales ou l'autonomie.

2.2.2 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA DEPRESSION ISCHEMIQUE SOUS-CORTICALE SELON KRISHNAN ET AL. (12)

Critères d'inclusion :

- A. Dépression majeure suivant les règles du DSM-IV.
- B. Images confluentes de la substance blanche ou diffuses sous-corticales en IRM.

Critères d'exclusion :

- Antécédents de maladie psychiatrique, y compris les troubles bipolaires.
- Une maladie neurologique (AVC, démence, maladie de Parkinson...).

2.3 HISTORIQUE

En 1843, Durand-Fardel (13) soutient que la dépression et l'irritabilité sont une séquelle commune de l'AVC.

En 1905, Gaupp et Kraepelin (14) évoquent la possible responsabilité des lésions vasculaires dans la survenue de dépression chez le sujet âgé, évoquant ce phénomène sous le terme d'« arteriosklerotische depressive erkrankungen » (troubles dépressifs artériosclérotiques).

Gilarwsky-Moskau (15) suggère, en 1926, que la dépression chez la personne âgée pourrait être causée par des modifications vasculaires dans le cerveau.

En 1996, Alexopoulos (1) introduit le terme de « dépression vasculaire ».

A partir de 1997, plusieurs études (3)(10)(16) montrent, à l'aide de la neuro-imagerie, une relation entre des hyperintensités de la substance blanche et la dépression chez les personnes âgées. Ces hyperintensités sont probablement causées par des modifications vasculaires dans le cerveau.

2.4 EPIDEMIOLOGIE

La dépression est un trouble psychiatrique commun chez les personnes âgées. La prévalence des épisodes dépressifs majeurs est de 2 à 3% et celle de tous les syndromes dépressifs est de 12 à 15% (17).

Dans la méta analyse de Baldwin et O'Brien (18), $\frac{3}{4}$ des patients, ayant un trouble dépressif majeur, auraient une forme d'apparition tardive.

Le taux de dépression majeure après un AVC est de 20% (19). Une surreprésentation de survenue d'un épisode dépressif majeur après un AVC du lobe frontal gauche ou des ganglions de la base est relevée.

Les taux d'hyperintensités au niveau des ganglions de la base ont approché 50% chez les patients développant une dépression à un âge tardif, alors que les taux étaient inférieurs à 5% chez les sujets contrôles (20).

Les AVC silencieux sont 5 fois plus fréquents dans la population générale, par rapport aux AVC symptomatiques (21). Dans la Cardiovascular Health Study, sur un échantillon représentatif de la population des Etats-Unis, âgé de 65 ans et plus, sans antécédents d'AVC, 23% des 3660 participants montraient la présence d'une ou plusieurs lacunes silencieuses à l'IRM cérébral (22). Dans la population recrutée dans la Rotterdam Health Study, les AVC silencieux composaient 87.1% de toutes les lésions à l'IRM cérébrale (21). Ces lacunes silencieuses, particulièrement celle du thalamus, doublent le risque de démence (23).

Selon Hackett (24), la prévalence de dépression après AVC est estimée à 33% de tous les survivants suite à l'évènement.

Un AVC silencieux est retrouvé chez 94% des patients japonais ayant eu une dépression apparue après 65 ans (25).

2.5 PHYSIOPATHOLOGIE

Tekin et Cummings (26) nous proposent un modèle. Les structures limbiques supérieures pourraient réguler les aspects cognitifs et attentionnels de la dépression (l'apathie, la perturbation de la motricité, les troubles de l'attention et les symptômes dysexécutifs). Un compartiment ventral formé par les structures limbiques, para-limbiques et sous corticales pourrait réguler les aspects végétatifs et somatiques (le sommeil, l'appétit, les perturbations endocriniennes). L'aire cingulaire rostrale régulerait les interactions entre les 2. Dans ce modèle, les symptômes de la dépression vasculaire pourraient être dus à des lésions localisées dans des zones précises ou à une grande quantité de lésions des structures limbiques supérieures. Plusieurs études citées (6)(12)(27)(28)(29) soutiennent l'idée d'un placement stratégique des lésions comme étiologie de la dépression d'apparition tardive.

Les personnes âgées manifestent souvent des déficits, en lien avec l'âge, dans différents domaines cognitifs, incluant la remémoration, la mémoire de travail, la perte du contrôle des inhibitions et des altérations de l'attention (30). Pour une large part, ces déficits variés pourraient être secondaires à un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (31) et pourraient persister même en cas de rémission de dépression (32). Cela a conduit à la théorie que les troubles du lobe frontal, aussi appelés hypofrontalité, pourraient être reliés à des phénomènes de déclin cognitif liés à l'âge (33). Ces fonctions cognitives sont situées dans une série de voies préfrontales parallèles (26) avec des caractéristiques anatomiques similaires. Elles sont bien séparées et commencent dans le lobe frontal, se projettent vers le striatum ventral, passent par le globus pallidus et la substance noire, traversent le thalamus et retournent au lobe frontal. Trois de ces circuits présentent des corrélats comportementaux : la dysfonction exécutive (circuit préfrontal dorso-latéral), l'apathie (circuit cingulaire antérieur) et la labilité émotionnelle ainsi que la désinhibition (circuit orbito-frontal).

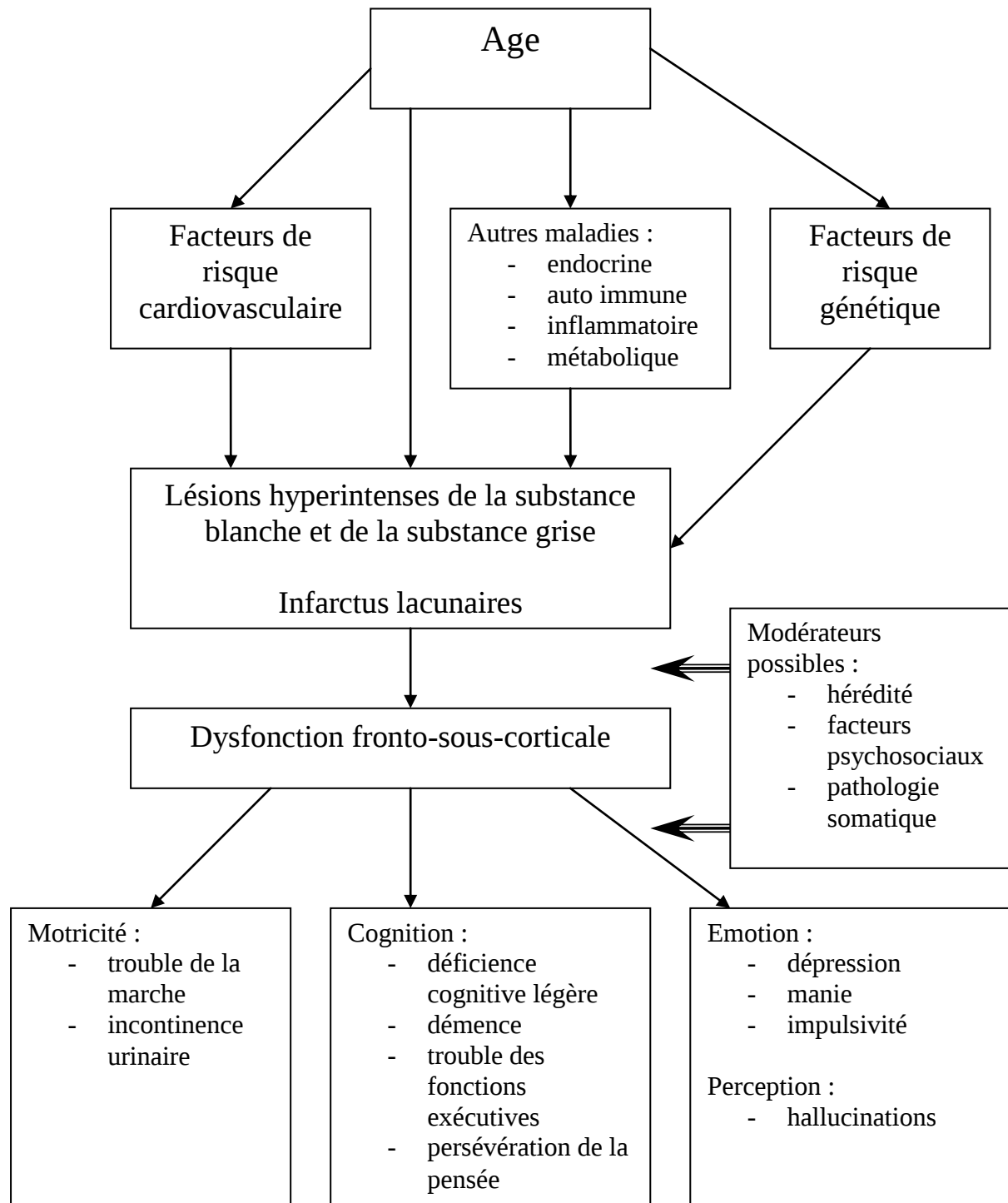
La démyélinisation ischémique s'observe dans le cadre de la micro-angiopathie qui touche les vaisseaux de la substance blanche sous-corticale. Cette micro-angiopathie se traduit par un épaississement des parois vasculaires des vaisseaux de la substance blanche. Ces vaisseaux deviennent tortueux. Sur le plan anatomique, on note également un élargissement des espaces péri-ventriculaires de Virchow-Robin ainsi qu'une démyélinisation progressive. Cette disparition progressive de la substance blanche a permis d'introduire le terme de leucoaraïose.

Cette pathologie est favorisée par le diabète et l'hypertension artérielle et sa fréquence augmente avec l'âge.

La leucoaraïose a une définition radiologique et désigne des aires bilatérales diffuses d'hypodensités à la tomodensitométrie ou d'hyperintensités en séquences pondérées T2 à l'IRM. Ces hypersignaux, à l'IRM cérébrale, correspondent à une augmentation du contenu en eau (7).

- Les hyperintensités péri-ventriculaires débutantes, en regard des cornes ventriculaires et en halo régulier, correspondent au plan histologique à de la gliose sous-épendymaire et une démyélinisation avec discontinuité du revêtement épendymaire (la gliose est un processus de remplacement de la myéline axonale par des mécanismes astrocytaires, qui augmentent le contenu cérébral en eau).
- Les hyperintensités punctiformes, correspondent souvent à une tortuosité des petits vaisseaux et à une dilatation des espaces péri-vasculaires.
- Les hyperintensités confluentes correspondent à différents degrés de perte en fibres, à de petites cavités et à de l'artériosclérose.
- Les hyperintensités confluentes les plus étendues impliquent une raréfaction de la substance blanche et des infarctus micro-kystiques.

Modèle conceptuel des causes et de la présentation clinique de la maladie ischémique sous corticale selon Taylor (34) :



2.6 ETIOLOGIE

Taylor et al., en 2004 (35), ont réalisé une étude pour déterminer les co-morbidités chez les personnes âgées ayant une dépression. Ils ont comparé 370 patients déprimés à 157 sujets contrôles non déprimés. Additionnellement, les sujets déprimés ont été répartis en fonction de la présence ou de l'absence de lésions sous-corticales à l'IRM et en fonction de l'âge de survenue de la dépression.

Par rapport aux sujets contrôles, les patients déprimés présentaient significativement une plus grande présence d'hypertension artérielle, de maladie cardiaque, d'ulcère gastroduodénal et de rigidification des artères.

Les analyses des sujets, présentant des lésions sous-corticales à l'IRM, démontrent qu'ils étaient significativement plus vieux, plus susceptibles d'avoir une dépression et plus susceptibles de déclarer la présence d'une hypertension artérielle.

La cohorte de déprimés, avec une survenue tardive d'un épisode (après 50 ans), comprend plus de sujets masculins et une plus grande prévalence d'hypertension artérielle, mais cela n'atteint pas un niveau significatif après correction des statistiques.

Dans une étude de 2001 (36), 132 patients déprimés et âgés ont été recrutés afin de déterminer les différences étiologiques entre la dépression d'apparition tardive et la dépression d'apparition précoce. La limite d'âge est fixée à 60 ans. Les auteurs concluent que la dépression d'apparition précoce est associée à une vulnérabilité psychobiologique de longue date (névrosisme, histoire familiale). Les dépressions d'apparition tardive ont été divisées en 2 groupes en fonction de l'exposition ou non à un stress sévère de vie. Les patients déprimés tardifs, ayant eu peu de stress de vie, ont des facteurs de risque cardiovasculaire plus élevés.

Baldwin et O'Brien, dans leur méta analyse de 2002 (18), affirment qu'il existe une relation forte entre dépression et maladie cardiovasculaire et que ce lien n'est pas spécifique de la personne âgée. Cependant, la nature de cette association n'est pas claire. Ils évoquent 2 possibilités :

-La dépression provoque directement la maladie cardiovasculaire : les mécanismes potentiels pourraient inclure une augmentation de la tendance à la thrombose chez ces personnes. Laghrissi, Thode et al., en 1997 (37), ont montré que la dépression était associée avec des facteurs qui augmentent l'agrégation plaquettaire.

-Des facteurs de risques génétiques pourraient être une autre possibilité : l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E est un facteur de risque établi pour la maladie des artères coronaires (tout comme pour la maladie d'Alzheimer). Bien que des résultats d'études soient en contradiction, sur une possible augmentation de fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ dans la dépression d'apparition tardive, d'autres facteurs génétiques pourraient exister.

-Une autre possibilité est que la dépression et la maladie cardiaque ischémique sont des manifestations d'un processus pathologique commun, le plus évident étant l'athérosclérose. Cela supposerait l'idée que la maladie athérosclérotique du cerveau prédispose à la dépression.

Bien sur, ces possibilités ne sont pas mutuellement exclusives. La présence de la maladie vasculaire pourrait prédisposer à la dépression, laquelle pourrait elle-même exacerber le processus de dégradation vasculaire.

Toujours dans leur méta analyse de 2002, Baldwin et O'Brien (18) nous précisent que différentes études amènent des preuves, plus directes, sur un lien fort entre dépression apparaissant tardivement et maladie cérébro-vasculaire :

- Premièrement, il est bien établi qu'il y a une haute prévalence de dépression dans les démences vasculaires par rapport à la maladie d'Alzheimer (38).

- Deuxièmement, un AVC peut conduire à la dépression. Il a été estimé que 20 à 50% des patients étaient affectés de dépression dans l'année suivant l'AVC (39). Les lésions situées près du pôle antérieur de l'hémisphère gauche montreraient une plus grande association avec la dépression (40), même si cette relation a été mise en doute par certains (41).

- Troisièmement, les patients avec une maladie cérébro-vasculaire, en l'absence de dépression, ont souvent une labilité émotionnelle.

- Quatrièmement, un haut taux inattendu d'AVC silencieux a été rapporté chez les sujets déprimés. La présence d'AVC silencieux pourrait augmenter la vulnérabilité à la dépression, particulièrement en l'absence de prédisposition génétique ou d'importants facteurs déclenchant psychosociaux (42).

- Dernièrement, en l'absence de preuve déclarée d'AVC, les recherches récentes ont souligné une association d'anomalies (d'une probable origine vasculaire) subtiles de la substance blanche et de la substance grise profonde avec la dépression d'apparition tardive, chez des patients hospitalisés (27)(43) et chez des patients suivis en ambulatoire (6). A l'IRM, les hyperintensités sont trouvées de manière prédominante aux lobes frontaux et aux ganglions de la base (27).

Baldwin et O'Brien continuent leur méta analyse en affirmant l'hypothèse suivante : les lésions vasculaires des structures sous-cortico-frontales sont un facteur étiologique important dans la dépression d'apparition tardive. Les lésions des artérioles vascularisant les voies sous-corticales, striato-pallido-thalamo-corticales, pourraient perturber le circuit des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur, provoquant ou prédisposant ainsi à la dépression. Cela peut potentiellement se produire soit par un positionnement précis de la lésion, soit par une lésion dépassant un volume seuil.

Rajkowska et al. (44), en 1999, rapportent plusieurs cas de dépression où il a été constaté une perte de cellules gliales et des réductions dans l'épaisseur corticale et la taille des neurones du cortex frontal. Les causes restent incertaines.

Des études retrouvent des marqueurs inflammatoires élevés dans la dépression. Par exemple, Penninx (45) compare 2879 sujets non déprimés à 145 sujets âgés avec une humeur dépressive. Ces sujets déprimés ont de plus hauts niveaux d'Interleukine 6 et de facteur de nécrose tumorale dans le plasma. Après ajustement des variables démographiques, l'humeur dépressive était 2.5 fois plus retrouvée chez les sujets ayant des scores supérieurs à la médiane des marqueurs inflammatoires. Les marqueurs pro-inflammatoires pourraient interagir avec l'athérosclérose pour augmenter le risque d'appauvrissement des fonctions cognitives chez les sujets âgés (46). Les cytokines pro-inflammatoires interagissent de manière importante avec l'axe thalamo-hypophysaire (45). Il est concevable que la maladie vasculaire et la dépression soient en interaction par l'intermédiaire de processus inflammatoires.

Les marqueurs des dommages endothéliaux ont aussi été identifiés dans le cortex pré-frontal dorso-latéral à l'examen post-mortem de patients âgés et déprimés (47). Jones en 2003 (48) a trouvé que les antécédents de dépression étaient associés à un risque augmenté par 2 de la

formation de plaque d'athérome sur l'artère carotide chez les femmes d'âge moyen, ce qui suggère fortement un rôle causal de la dépression sur l'athérome.

Plusieurs études ont montré qu'un niveau élevé d'homocystéine augmentait le risque de lésions vasculaires cérébrales et d'atrophie (49)(50)(51), il permettrait aussi de prédire des troubles cognitifs (52). Les taux d'homocystéine sont déterminés par l'alimentation, le style de vie et les déterminants génétiques. Dans une étude portant sur des patients déprimés d'âge moyen, la vitesse psychomotrice, un symptôme clé de la « dépression vasculaire », a été mise en lien avec le volume du noyau caudé et avec la mutation d'une enzyme clé dans le métabolisme de l'homocystéine, la méthylènetétrahydrofolate réductase (53). S'il est prouvé un lien entre l'homocystéine et la « dépression vasculaire », cela offrirait d'importantes opportunités pour le traitement et la prévention.

Baldwin (54), dans sa méta-analyse de 2005, conclut que, chez les patients ayant une dépression à un âge avancé, avec des lésions de la substance blanche et des ganglions de la base, il y a des preuves que l'accumulation de dommages cérébraux déclenche plus de dépression. Le moment où le processus pathologique commence est incertain, mais pourrait être en milieu de vie. Il y a des preuves fortes pour un effet bi-directionnel dans la relation entre la dépression et la maladie vasculaire cérébrale. Le rôle de l'ischémie, par rapport à l'athérome de gros vaisseaux, est moins bien compris dans la dépression d'apparition tardive, et il y a d'autres facteurs causaux potentiels au côté de l'ischémie comme l'inflammation et le métabolisme de l'homocystéine.

Une plus grande sévérité des lésions sous corticales est associée à de l'hypertension artérielle (55)(56)(57)(58)(59) aussi bien qu'à des facteurs métaboliques incluant l'hypofolatémie (60).

Vataja et al., dans une étude de 2005 (61), ont classé 158 patients ayant eu un AVC dans 4 groupes :

- 1) dépression avec troubles des fonctions exécutives,
- 2) dépression post AVC sans trouble des fonctions exécutives,
- 3) troubles des fonctions exécutives sans dépression post AVC,
- 4) pas de dépression et fonctions exécutives normales.

Chez les patients du groupe 1, le nombre d'infarctus, affectant les structures anatomiques des circuits fronto-sous-corticaux gauche, était statistiquement significatif. Les principales localisations des lésions chez les patients des groupes 1, 2 et 3 étaient le pallidum, la capsule interne antérieure gauche et le noyau caudé. Cette étude tend à confirmer que l'interruption des circuits sous-corticaux pré-frontaux (naissant du cortex pré-frontal dorso-latéral, du cortex orbito-frontal ou du cortex cingulaire antérieur) par une maladie cérébro-vasculaire ischémique au niveau du noyau caudé, du pallidum, du thalamus ou de leur boucle cortico-sous-corticale dans la substance blanche, produit une augmentation significative du risque de dépression post-AVC et de troubles des fonctions exécutives.

Selon Fabre et Gallarda (7), l'association entre lésions en neuro-imagerie et dépression au cours de la « dépression vasculaire », suggère l'existence d'un gradient biologique (57).

Ce gradient revêt 2 aspects : quantitatif, selon la sévérité des lésions, et qualitatif, selon la localisation des lésions.

Ainsi, au dessus d'une certaine charge lésionnelle, les lésions de la substance blanche s'expriment cliniquement (3)(62).

De plus, les lésions frontales de la substance blanche, les lésions des ganglions de la base et les lésions gauches, sont fréquentes au cours de la « dépression vasculaire » (27)(29).

En 2001, Thomas et al. (63), ont réalisé une étude post-mortem pour déterminer si la dépression d'apparition tardive est associée avec des modifications athéromateuses au niveau des vaisseaux de moyenne et grande taille, et avec une maladie micro-vasculaire dans le cerveau. Les tissus post-mortem du cerveau et des vaisseaux ont été comparés entre 20 patients, avec une histoire d'épisode de dépression majeure, à 20 sujets contrôles.

Les 2 groupes ne montrent pas de différence significative sur l'âge, le sexe ou le délai post-mortem. Il y a une augmentation significative de la maladie athéromateuse dans le groupe de déprimés. Aucune différence n'a été retrouvée pour la maladie micro-vasculaire, que ce soit dans le cerveau en général ou plus localement dans le lobe frontal.

Pour les auteurs, des preuves neuro-pathologiques ont été trouvées en faveur d'un excès de maladie athéromateuse de l'aorte et des vaisseaux du cerveau, chez les patients présentant une dépression de survenue tardive. Cependant, il n'y a pas de preuve d'une augmentation de la maladie micro-vasculaire. Ces résultats soutiennent largement l'hypothèse de la « dépression vasculaire ».

Greenstein et al. (64) ont comparé 2 groupes au profil cardiovasculaire similaire. Le premier groupe était composé de 16 patients, âgés de 71.8 ± 4.0 ans, et présentant une dépression d'apparition tardive. Le 2^{ème} groupe était constitué de 15 sujets contrôles, âgés de 72.1 ± 5.9 ans. Les auteurs concluent que les patients déprimés, avec des dommages micro-vasculaires cérébraux à l'IRM, montraient plus d'anomalies de la structure et de la fonction des petites artères sous-cutanées.

2.7 CLINIQUE

2.7.1 SEMEIOLOGIE

Dans une étude de 1997 (1), Alexopoulos compare un groupe de patients déprimés sans antécédents cardiovasculaires à un groupe de patients dits « vasculaires », c'est-à-dire ayant au minimum une hypertension artérielle (HTA). Il retrouve chez le groupe « déprimé vasculaire » moins d'idées suicidaires, une faible gnose des troubles et des troubles cognitifs. Le groupe « vasculaire » souffrait d'un plus grand handicap et avait plus souvent une dépression d'apparition tardive.

Krishnan (12), en 2004, a évalué 139 patients ayant une dépression. Après une IRM cérébrale, 75 patients ont été définis comme ayant une « dépression ischémique sous corticale » en fonction du degré de lésions de la substance blanche profonde ou de la substance grise sous corticale. A l'aide de l'échelle de Hamilton et de l'échelle de dépression de Montgomery Asberg, l'auteur montre que le groupe ayant une « dépression ischémique sous corticale », par rapport aux autres sujets de l'étude, présentait en moyenne moins d'antécédents familiaux de dépression, un sentiment de lassitude plus important, une tendance plus grande à des troubles du fonctionnement dans les activités quotidiennes. Ce groupe rapporte aussi moins de perte de la libido.

L'apathie est décrite dans la « dépression vasculaire ». Ce symptôme est retrouvé fréquemment dans la dépression des patients ayant des dommages cérébraux acquis. Son expression pourrait être hautement corrélée à des lésions et/ou des dommages focalisés (64). L'apathie n'est pas relevée de manière adéquate par les échelles d'évaluation clinique des

dépressions, mais il a été montré une corrélation avec plus de symptômes « négatifs » sur l'échelle de dépression de Montgomery Asberg (65). L'apathie pourrait être liée aux résultats de lassitude dans l'étude de Krishnan (12).

Une étude longitudinale néerlandaise de 2004 (66) a comparé 114 sujets déprimés ayant une maladie vasculaire avec 292 sujets déprimés n'ayant pas de maladie vasculaire. Les sujets étaient âgés de 55 à 85 ans. Il n'a pas été retrouvé de différence significative, entre les 2 groupes, au niveau de la séméiologie de la dépression. Il a été noté une invalidité plus importante dans le groupe des déprimés ayant une maladie vasculaire.

Dans une méta-analyse de 2006, sur le plan symptomatique, Fabre et Gallarda (7) décrivent un ralentissement psychomoteur marqué (67), peu d'agitation, une apathie et des troubles cognitifs fréquents (68)(69)(70). Il n'y a pas d'idée suicidaire, peu de sentiments de culpabilité et peu de caractéristiques psychotiques.

Dans une méta-analyse de 2004 réalisée par Lebert (71), les patients répondant aux critères de « dépression vasculaire », comparés à des sujets âgés ayant un épisode dépressif mais pas d'antécédents vasculaires, ont été décrits comme présentant un plus important ralentissement psychomoteur (67), une anosognosie, une agitation et un sentiment de culpabilité moindre (72).

Krishnan et al. (10) ont comparé des sujets présentant une dépression à début tardif selon qu'ils avaient ou non un score supérieur ou égal à 2 sur l'échelle de Fazekas à la lecture de l'IRM en substance grise ou blanche. Une plus grande fréquence de l'anhédonie et un retentissement fonctionnel plus important étaient observés chez les sujets classés comme « dépression vasculaire ».

Toutefois, dans une étude récente sur des patients présentant une dépression à début tardif qui répondait ou non aux critères de dépression ischémique sous-corticale (12), la seule différence observée entre les 2 groupes était la présence d'une plus grande lassitude et une moindre réduction de libido dans le groupe des patients ayant une dépression ischémique sous-corticale.

Au total, sur le plan séméiologique, les différents auteurs relèvent les symptômes suivants : un ralentissement psychomoteur marqué, peu d'agitation, une lassitude, une asthénie, une faible prise de conscience des troubles (insight), moins d'idées suicidaires, moins de sentiments de culpabilité par rapport aux sujets déprimés « non vasculaires ».

2.7.2 IMAGERIE

Il y a de fortes indications pour que, sur l'imagerie cérébrale, les anomalies de la substance blanche profonde et des ganglions de la base soient plus grandes chez les patients ayant une dépression d'apparition tardive que chez les sujets contrôles (20)(25)(29)(43)(73)(74)(75) ou que chez les patients ayant une dépression d'apparition précoce (72)(76)(77)(78)(79)(80).

Lavretsky et al. (81), dans une étude longitudinale de 6 ans, ont suivi 16 patients ayant présenté une dépression d'apparition tardive. Ils ont trouvé que les patients, ayant une dépression devenue chronique, avaient plus d'hyperintensité de la substance blanche à l'IRM, que les patients déprimés non chroniques. Ils ont également montré que l'évolution de ces patients se faisait vers une augmentation plus grande, dans le temps, des hyperintensités de la substance blanche. Les auteurs disent qu'il serait possible qu'il y ait un seuil critique, que le volume des hyper-intensités doit dépasser, avant de déclencher une dépression.

Nebes et al., en 2002 (82), ont réalisé une étude longitudinale d'une durée de 3 ans. Ils ont comparé un individu, ayant des antécédents cardiovasculaires, ayant subi une angioplastie 7 mois plus tôt et présentant une entrée tardive en dépression, à un groupe de 12 individus non ou peu déprimés. Ils retrouvent une augmentation plus importante des hyper intensités péri-ventriculaires et sous-corticales chez l'individu déprimé par rapport au groupe témoin.

La Cardiovascular Health Study (83), portant sur 3236 participants de plus de 65 ans, montre que des lésions des ganglions de la base sont significativement prédictives de dépression

Dans la Rotterdam Scan Study (3), incluant 1077 individus âgés de 60 à 90 ans, les sujets avec des changements sévères de la substance blanche ont 3 à 5 fois plus de risque de développer une dépression et sont plus susceptibles d'avoir un âge tardif de survenue de dépression.

Greenwald en 1998 (27) et MacFall en 2001 ont établi un lien entre des lésions dans les lobes frontaux et les ganglions de la base et la dépression d'apparition tardive dans la vie.

Dans une étude, portant sur 115 patients déprimés (69 d'apparition tardive et 46 d'apparition précoce), comparés à 37 sujets contrôles, Tupler (80) constate que la dépression d'apparition tardive était significativement associée à des lésions de la substance blanche situées du côté gauche. Dans la même étude, Taylor (29) a montré que la distribution des lésions de la substance blanche différait entre les déprimés et les sujets contrôles. Chez les sujets déprimés les lésions se situent dans les 2 lobes frontaux, dans le lobe pariétal gauche et dans le lobe temporal gauche.

Les lésions de la substance blanche ne sont pas les seules anomalies rapportées dans la dépression d'apparition tardive. La première anomalie rapportée était l'atrophie (84). Le cortex préfrontal pourrait être préférentiellement atteint dans la dépression d'apparition tardive (85)(86)(87) avec des réductions focales de la substance grise dans le cortex orbito-frontal (88)(89), dans la circonvolution orbitaire interne et dans la circonvolution cingulaire antérieure (87).

Des atteintes des artérioles perforantes ont été aussi montrées dans la dépression d'apparition tardive (90). Les autres structures qui pourraient être atrophiées dans la dépression incluent l'hippocampe (91)(92) et le noyau caudé (93). L'atrophie hippocampique a été reliée à la dépression chronique et à l'hypercortisolémie (92). Cependant, cette hypercholestérolémie ne semble pas jouer un rôle majeur dans l'atrophie hippocampique, dans la « dépression vasculaire », étant donné que sa survenue est tardive.

La réduction du volume frontal pourrait être secondaire à des lésions sous corticales (54)(94) mais aussi au vieillissement cérébral normal. En effet, l'hypothèse frontale du vieillissement normal (35) explique que les premières fonctions cognitives déclinant avec l'âge sont sous la dépendance des régions frontales. L'observation de modifications neurophysiologiques importantes dans les régions cérébrales frontales lors du vieillissement a permis, en partie, d'élaborer cette hypothèse frontale. Chez les personnes les plus âgées, nous notons une diminution du nombre et de la taille des neurones, ainsi qu'une perte d'efficacité des contacts synaptiques plus importante dans les régions frontales que dans les régions postérieures du

cerveau. De plus, dans le vieillissement normal, il a été observé une diminution de la concentration des neurotransmetteurs dans les régions pré-frontales, plus particulièrement de la dopamine. L'hypothèse frontale repose également sur des arguments de type psychométrique. En effet, il est relevé des déficits plus marqués dans les tâches dites frontales que dans les tâches non frontales lors de la réalisation de tests psychométriques chez les personnes âgées.

Dans une importante série d'études post-mortem, Thomas (47)(63)(95) a trouvé que les hyperintensités de la substance blanche profonde visualisée à l'IRM représentent des modifications ischémiques chez tous les sujets déprimés et seulement chez 1/3 des sujets contrôles. La différence réside en grande partie dans les petites lésions ponctuées qui sont ischémiques chez les sujets déprimés, et généralement pas autant chez les sujets contrôles (95). Les lésions ischémiques de la substance blanche sont retrouvées plus spécifiquement au niveau du cortex pré-frontal dorso-latéral. Ces recherches appuient l'hypothèse de la « dépression vasculaire » car il y a une augmentation significative de l'athérome des gros vaisseaux dans le groupe des déprimés (63). Thomas n'a pas trouvé de preuve sur une maladie micro-vasculaire plus importante dans son groupe de déprimés.

2.7.3 TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

Le trouble cognitif léger est un syndrome récemment défini et débattu qui souvent précède la démence. Il est caractérisé par une fonction cognitive anormale qui reflète un déclin du niveau antérieur mais qui n'est pas assez sévère pour affecter les activités journalières ou satisfaire les critères de la démence (96).

Les troubles des fonctions exécutives sont toujours rapportés dans la « dépression vasculaire » (69) et pourraient survenir suite à des lésions de la substance blanche (97). Cependant, les troubles cognitifs sont retrouvés avec de solides preuves dans les résultats des études portant sur les troubles dépressifs (98) et ils ne sont pas confinés aux patients présentant une maladie vasculaire.

Balwin (99) a étudié 50 patients présentant une dépression majeure de survenue tardive avec 35 sujets contrôles. En plus de la neuro-imagerie, tous ont eu une batterie de tests neuropsychologiques et ont eu une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire. La

principale différence identifiée se situe au niveau des tests neuropsychologiques frontaux. Les résultats de ces tests sont restés anormaux dans le groupe des sujets déprimés, même chez les patients en rémission. Cependant, il n'y avait pas de différence entre les groupes pour les facteurs de risque vasculaire et seulement une modeste différence dans les mesures des lésions de la substance blanche à l'IRM.

Dans une étude prospective longitudinale, portant sur 2220 participants, ayant plus de 65 ans et des antécédents cardiovasculaires, les auteurs ont mesuré un risque de 10% de développer des troubles cognitifs légers chez les personnes sans symptômes dépressifs. Le risque passait à 13.3% pour les personnes ayant peu de symptômes dépressifs et à 19.7% pour les personnes ayant un niveau moyen ou élevé de symptômes dépressifs. Cette étude conclut que les symptômes dépressifs sont associés à un risque plus élevé de développer des troubles cognitifs légers et que cette association est indépendante de la maladie cardiovasculaire sous-jacente (100).

Nebes et al., dans leur étude comparative longitudinale de 2002 (82), n'ont pas relevé de diminution des scores des MMSE ni pour le patient ayant eu une dépression tardive ni pour le groupe témoin de 12 individus.

Les troubles fonctionnels sont prédits par un volume orbito-frontal diminué (89) et le volume des lésions de la substance blanche (101). Les symptômes dysexécutifs, qui sont corrélés aux troubles fonctionnels, prédisent une faible réponse aux traitements antidépresseurs (102).

2.8 EVOLUTION

50% des patients, ayant un déficit cognitif léger, évoluent vers une démence dans les 3 ans (103).

Jorm dans une méta-analyse conclut que le risque de démence est approximativement doublé chez les personnes âgées de plus de 65 ans ayant des symptômes dépressifs (104)

Baldwin et O'Brien (18), dans une méta-analyse de 2002, précisent que les personnes présentant une dépression d'apparition tardive auraient une co-morbidité, une mortalité et une

résistance aux traitements antidépresseurs plus importantes que dans la population générale du même âge.

La quantité d'hyperintensités de la substance blanche prédit possiblement une évolution vers une démence vasculaire (16).

Les lésions sévères de la substance blanche prédisposent à une réponse clinique pauvre aux différents traitements (105)(106) et les hyperintensités péri-ventriculaires favorisent une évolution vers la démence tardive (107).

Une étude de suivi sur 14 mois, réalisée en 1997 par Hickie et al. (16), a évalué longitudinalement l'évolution de 37 sujets déprimés sévères, présentant des hyperintensités sous-corticales à l'IRM. Sur le plan clinique, 24% des sujets sont en rémission de l'épisode dépressif initial, 35% ont encore des symptômes dépressifs et 41% présentent un syndrome dépressif caractérisé. 32% des sujets vivent en institution et 27% ont développé une probable démence de type vasculaire.

Une étude de suivi sur 3 ans Baldwin et al. (107) identifie une démence chez 16% de patients et 24% de décès.

2.9 TRAITEMENTS

D'après Simpson et al., les sujets ayant une « dépression vasculaire », définie par la présence d'hyperintensités à l'IRM, ont une moins bonne réponse aux traitements antidépresseurs que les sujets ayant une « dépression non vasculaire » (67). Dans la même étude, il a été démontré que la localisation de la lésion est une meilleure valeur prédictive que la sévérité de la lésion : il a été constaté une réponse plus faible aux traitements antidépresseurs en cas d'hyperintensité de la substance blanche frontale et de lésions des ganglions de la base et du pont.

Dans la même étude (67), Simpson retrouve une meilleure efficacité de l'électro-convulsivothérapie (ECT) par rapport aux traitements pharmacologiques. Mais Figiel (78) précise que les ECT provoquent plus de confusion chez les patients qui ont des hyperintensités extensives de

la substance blanche ou d'autres modifications dans le cerveau. Coffey et al. (108) et Hickie et al. (17) ont noté qu'en plus d'être connue pour la possibilité d'entraîner une confusion mentale, la sismothérapie aurait un risque plus important d'évolution vers la démence que la chimiothérapie.

Des critères communs de la « dépression vasculaire » n'étant pas encore fixés, Baldwin et O'Brien (18) indiquent que les traitements pourraient comprendre un traitement antidépresseur, une thérapie par antiagrégant plaquettaire, une médication cardiovasculaire ainsi que d'autres voies thérapeutiques. L'approche impliquerait une collaboration étroite entre psychiatres, gériatres, cardiologues et neuro-radiologues. Le concept de « dépression vasculaire » pourrait aussi conduire à des stratégies non pharmacologiques visant à traiter le syndrome amotivationnel généré par des dommages cérébraux sous-corticaux dans la dépression.

Dans la dépression majeure, la chronicité des symptômes et la pauvreté de réponse à l'ECT sont associées à des lésions sévères de la substance blanche (109)(110).

Dans une étude prospective sur la résistance aux traitements des personnes âgées, les lésions de la substance blanche frontale, du système réticulaire du pont et les lésions fréquentes des ganglions de la base étaient associées à une réponse plus faible lors d'un traitement antidépresseur en monothérapie (110).

Dans sa méta-analyse de 2005 (54), Baldwin conclut que la quantité et la localisation des lésions de la substance blanche sont associées à une faible réponse des traitements somatiques dans la dépression de survenue tardive, mais les preuves sont variables. Les symptômes dysexécutifs prédisent fortement des résultats pauvres des traitements médicamenteux. Un besoin de traitements supplémentaires est commun dans la « dépression vasculaire », ce qui pourrait devenir un de ses traits distinctifs. Les traitements supplémentaires pourraient inclure une thérapie cognitivo-comportementale, des approches comportementales, des combinaisons de traitements antidépresseurs, des inhibiteurs de la cholinestérase, de la mémantine, des médicaments stimulants et des médicaments réduisant les dommages vasculaires.

Coffey et al. (77) ont rapporté une réponse pharmacologique favorable chez 50% des patients ayant une dépression avec lésions de la substance blanche.

Après un suivi moyen de 14 mois, Hickie et al. (16) ont rapporté une rémission dans 24% des cas, une amélioration légère, modérée ou importante finalement dans 81% des cas, alors que seulement 19% des patients n'avaient pas présenté d'amélioration ou s'étaient aggravés.

Récemment, Krishnan et al. (12) n'ont pas mis en évidence de différence de la réponse thérapeutique évaluée à 6 et 12 mois sur l'échelle MADRS, entre le groupe de patients ayant une dépression ischémique sous-corticale et le groupe contrôle de patients de plus de 60 ans déprimés.

Taragano et al. (108) ont proposé l'adjonction de nimodipine aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), en réalisant une étude avec une population contrôle recevant de la vitamine C en plus de l'IRS. Le score moyen initial à l'échelle de dépression de Hamilton était de 26. Après 2 mois de traitement, 45% des patients traités par nimodipine étaient en rémission, tandis que 25% l'étaient sous vitamine C et la différence était également significative pour le taux de récurrence.

Une étude longitudinale a montré que l'HTA chez les sujets âgés est associée à une augmentation de la progression, à la fois, de l'atrophie cérébrale et des hypersignaux de la substance blanche, évalués par l'IRM. De plus, cette étude a montré que le traitement efficace de l'HTA est associé à une réduction du risque de progression des hypersignaux de la substance blanche et, dans un moindre degré, de l'atrophie cérébrale (111).

En 2010, Sheline et al. (112) cherchent à évaluer la relation entre la performance neuropsychologique, les hyperintensités de la substance blanche et la réponse clinique dans la dépression de survenue tardive. Leur étude prospective s'appuie sur un essai contrôlé non randomisé. 217 patients, âgés de plus de 60 ans, ont été recrutés et avaient un score supérieur ou égal à 20 sur l'échelle d'évaluation de dépression de Montgomery-Asberg (MADRS). Les sujets ont également bénéficié d'une évaluation des facteurs de risque vasculaire, de tests neuropsychologiques et d'une IRM cérébrale. Les patients ont été réévalués cliniquement, à l'aide de l'échelle MADRS, après un traitement de 12 semaines par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (sertraline). Les auteurs concluent que le niveau de trouble des fonctions neuropsychologiques et la sévérité des hyperintensités de la substance blanche permettent de prédire une réponse clinique défavorable sur l'échelle MADRS, après un

traitement de 12 semaines par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine dans la dépression de survenue tardive. La faible réponse au traitement est hautement corrélée avec la sévérité des facteurs de risque vasculaire.

3 SUJETS ET METHODE

3.1 DESCRIPTION DE L'ETUDE

3.1.1 TYPE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective cherchant à valider les critères diagnostiques de la « dépression vasculaire ». Notre étude compare les images neuroradiologiques des sujets déprimés avec celles des sujets de la cohorte indemnes de dépression. Tous les sujets de notre cohorte ont plus de 65 ans et présentent des anomalies cardiovasculaires, notamment une HTA.

3.1.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la dépression associée à la présence de lésions cérébro-vasculaires, sur l'IRM cérébrale, chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Nous étudions les aspects séméiologiques, neuroradiologiques et neuropsychologiques de la « dépression vasculaire ».

3.1.3 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Le recrutement de la population de notre étude s'est fait à partir de la cohorte du Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) ADELAHYDE II.

L'étude ADELAHYDE II est une étude longitudinale débutée en 2001, dont l'objectif est de déterminer la relation entre les altérations artérielles évaluées lors de l'étude transversale et l'évolution des fonctions cognitives après une période de 8 ans (ANNEXE 12). Les sujets participant à ce protocole de recherche sont convoqués au Centre d'Investigation Clinique (CIC) du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nancy entre septembre 2011 et mars 2013. L'étude ADELAHYDE II fait suite à l'étude ADELAHYDE I, une étude transversale réalisée entre 2001 et 2005, portant sur la contribution relative des altérations artérielles sur le déclin

cognitif chez une population à haut risque de remodelage cardiovasculaire et/ou de démence (ANNEXE 13).

3.1.3.1 CRITERES D'INCLUSION AU PHRC ADELAHYDE II

- Patients ayant participé à l'étude transversale ADELAHYDE I (ANNEXE 13) ;
- Patients ayant donné son consentement (ou son représentant légal) ;
- Affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale.

3.1.3.2 CRITERES DE NON-INCLUSION AU PHRC ADELAHYDE II

- Patients incapables de comprendre la lettre d'information et de signer le formulaire de consentement et n'étant pas sous protection juridique.

Notre étude a concerné les patients âgés de plus de 65 ans, hypertendus, dits « vasculaires », issus de la cohorte ADELAHYDE II et dont les tests psychométriques et l'IRM cérébrale ont été effectués entre 01/09/11 au 31/05/12.

La population de notre étude est composée des 39 premiers sujets inclus dans le PHRC ADELAHYDE II et pour lesquels nous disposons de l'interprétation de l'imagerie cérébrale.

3.2 **RECUEIL DES DONNEES**

Le recueil des données s'est fait de manière prospective par une infirmière dans des cahiers de relevé de données (un cahier par sujet), à partir des examens effectués par le médecin et la psychologue de l'équipe du PHRC ADELAHYDE II au centre d'investigation clinique (CIC) du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy.

Notre rôle a été de reporter les résultats des cahiers de relevé de données dans un tableur EXEL dans le but d'effectuer les calculs statistiques de notre étude.

Les patients ayant participé à l'étude ADELAHYDE I ont été contactés par courrier en vue de leur proposer une participation à l'étude ADELAHYDE II (ANNEXE 2). Dans le même temps, un courrier a été adressé à leur médecin traitant (ANNEXE 3).

Les patients ont été convoqués une seule fois au CIC, à l'hôpital Brabois à Vandoeuvre (CHU).

La participation des patients a permis de recueillir les éléments suivants :

- Le consentement nécessaire à l'inclusion dans l'étude,
- Les données sociodémographiques (âge, sexe, statut civil, niveau d'études)
- Les données médicales :
 - ✓ examen clinique général,
 - ✓ traitements actuels (notamment les antihypertenseurs et les psychotropes)
 - ✓ antécédents (en particulier antécédent de chute dans les 6 derniers mois, antécédent cardiovasculaire, antécédent de syndrome dépressif)
 - ✓ questionnaire sur le mode de vie (sommeil, activité physique, consommation d'alcool)
- L'évaluation de l'autonomie : présence d'aides à domicile, ADL, IADL (ANNEXES 16 et 17),
- Une évaluation des fonctions cognitives réalisée par un psychologue spécialiste formé à la psychométrie :
 - ✓ MMSE de Folstein,
 - ✓ Test de Mac Nair,
 - ✓ Echelle de dépression (GDS),
 - ✓ Test de rétention visuel de Benton,
 - ✓ Test de fluence verbale formelle,
 - ✓ Echelle de Grober et Büschke,
 - ✓ Echelle des praxies,
 - ✓ Trail Making Test (TMT),
 - ✓ Echelle d'apathie de Robert.
- Une mesure de la pression artérielle systolique et diastolique à l'aide d'un appareil automatique,
- D'autres mesures, notamment vasculaires, nécessaires à l'étude ADELAHYDE II.

Une consultation ultérieure par le service de neuro-radiologie à l'hôpital de Brabois pour la réalisation d'une IRM cérébrale a été effectuée le jour même ou au maximum 3 mois après la visite au CIC.

Les transports des patients à l'hôpital Braboïs ont été pris en charge par une société privée de taxis mandatée par le CIC, ou les frais de transport personnels ont été remboursés.

3.3 DESCRIPTION DES EPREUVES PSYCHOMETRIQUES

Elles permettent une évaluation des fonctions cognitives.

3.3.1 ECHELLE DE DEPRESSION GDS

La Geriatric Depression Scale (GDS) (ANNEXE 9) est un questionnaire qui se rapporte à la symptomatologie dépressive chez les personnes âgées (113). Si le score est supérieur à 10, le patient est considéré comme ayant une dépression.

Le questionnaire de 30 items doit être rempli par le sujet lui-même. Eventuellement les questions peuvent être lues par l'examineur. Il faut environ 5 à 10 minutes pour répondre aux 30 questions qui concernent ce qu'éprouve la personne au moment où elle est interrogée, ou au cours de la semaine écoulée.

Chaque question appelle une réponse « oui » ou « non ». Lorsque la réponse est en faveur de l'existence d'une dépression, l'item est coté 1. Pour 20 questions, la réponse « oui » indique une possible dépression, alors que dans les 10 autres (n°1, 5, 7, 9, 15, 19, 21, 27, 29, 30), c'est la réponse « non » qui l'indique.

Les auteurs suggèrent qu'un score global de 0 à 10 ne traduit pas d'état pathologique, alors que de 11 à 30, il s'agit probablement d'une dépression (114).

3.3.2 ECHELLE D'APATHIE DE ROBERT

L'échelle d'apathie de Robert (115)(116)(117) est une échelle utilisée afin d'objectiver l'apathie (ANNEXE 14). Il existe 3 échelles différentes en fonction de la personne qui la réalise (patient, entourage ou soignant). Nous avons choisi de faire réaliser cette évaluation par un psychologue.

Cette échelle comprend 3 items (émoussement affectif, perte d'initiative et perte d'intérêt). Chaque item est coté de 0 (absence de trouble) à 4 (trouble majeur), nous permettant d'obtenir un score total /12.

Un patient est considéré apathique pour un score supérieur ou égal à 4.

3.3.3 MMSE DE FOLSTEIN

Il s'agit d'un test général d'évaluation du fonctionnement cognitif global. Le MMS (ANNEXE 5) est un test composé de 30 questions courtes qui servent à évaluer le niveau du patient dans des domaines cognitifs généraux (orientation temporo-spatiale, capacité d'apprentissage et de rappel, attention, langage et praxies visuo-constructives) (118). Tout âge et tout niveau socioculturel confondus, le niveau le plus discriminant est 24, seuil au dessous duquel le score est considéré comme anormal. En prenant ce seuil, la sensibilité (proportion de patients qui ont la maladie recherchée et dont le test est positif (119)) et la spécificité (proportion de patients qui n'ont pas la maladie recherchée et dont le test est négatif. (119)) du MMSE pour le diagnostic de démence, selon le DSM IV-TR (8), sont respectivement de 63% et 89%.

3.3.4 TEST DE RETENTION VISUEL DE BENTON

Il explore plus spécifiquement la mémoire visuelle à court terme (120).

Le Test de Rétention Visuelle Révisé (ANNEXE 6) est destiné à l'examen de la perception visuelle, de la mémoire visuelle et des aptitudes visuo-constructives.

Chaque dessin est présenté pendant 10 secondes puis reproduit immédiatement de mémoire par le patient. La présentation d'une forme avec la réalisation du dessin dure environ 5 minutes.

Un premier score sera constitué par le nombre de dessins corrects (chaque dessin étant noté en tout-ou-rien et crédité de 1 ou 0 point). Le deuxième système de correction retenu, appelé "note d'erreur" tient compte des types particuliers d'erreurs faites par le patient et permet d'obtenir un indice d'efficacité générale.

Six catégories principales d'erreurs peuvent se présenter : omissions, déformations, persévérations, rotations, déplacements, erreurs de dimensions. La limite supérieure du total des erreurs est de 24.

3.3.5 TEST DE FLUENCE VERBALE

Le test de fluence verbale (ANNEXE 7) permet de décrire la fluidité lexicale du langage (121) qui est définie comme une agilité de la pensée. La production, par le patient, de mots commençant par une lettre donnée permet d'évaluer la fluence verbale lexicale, et la production de noms d'animaux ou de fruits permet de tester la fluence verbale catégorielle. La fluence lexicale est plus vulnérable aux perturbations des fonctions frontales car elle exige de modifier la stratégie de recherche plus fréquemment qu'en fluence sémantique, où la recherche est déjà orientée par une catégorie.

3.3.6 TEST DE GROBER ET BUSCHKE

Le test de Grober et Buschke (ANNEXE 9) est une épreuve mnésique permettant d'évaluer la mémoire épisodique antérograde (122). Elle consiste en l'apprentissage d'une liste de 16 mots, dont l'encodage est contrôlé et favorisé par un indexage sémantique. Vingt minutes après, on demande au patient d'évoquer les mots encodés, en rappel libre et rappel indicé.

Dans ce test verbal les rappels libres et indicés permettent de distinguer un déficit de l'encodage d'un trouble de la récupération. Un trouble de l'encodage (rappels libres et indicés déficitaires) est souvent évocateur d'un stade débutant d'une démence de type Alzheimer alors qu'un trouble de la récupération (rappel libre déficitaire mais amélioré avec l'aide d'un indice) est souvent observé au cours des démences sous-cortico-frontales. Au cours du vieillissement normal, des états dépressifs ou dans les troubles cognitifs légers, le rappel indicé est bon.

3.3.7 ECHELLE DE MAC NAIR

L'échelle de Mac Nair (ANNEXE 10) est une échelle subjective mesurant la plainte mnésique du sujet dans les actes de la vie quotidienne. Elle a été construite à l'origine pour mesurer les effets secondaires cognitifs des antidépresseurs appartenant à la classe des tricycliques. Depuis, beaucoup se sont servis de cette échelle pour évaluer les plaintes mnésiques de la mémoire et elle a été validée pour cette utilisation (123). Il s'agit d'un questionnaire d'auto-évaluation en 26 items du patient par lui-même, explorant divers domaines cognitifs tels que : l'attention-concentration, le langage, les praxies, le rappel différé, l'orientation vis-à-vis des personnes, l'orientation dans le temps et la mémoire prospective. Elle permet de détecter la présence de troubles cognitifs débutants. Les troubles sont considérés comme présents si le score est supérieur à 15.

3.3.8 ECHELLE D'EVALUATION DES PRAXIES

Pour réaliser l'échelle d'évaluation des praxies (ANNEXE 11), on demande au patient d'effectuer différents gestes afin d'évaluer les praxies : mélokinétique, réflexive, idéatoire, idéomotrice et bucco-faciale. Ceci permet de dépister des troubles légers de la coordination et de l'adaptation des mouvements à une fonction (124). Les troubles praxiques se retrouvent par exemple dans la maladie d'Alzheimer.

Les praxies mélokinétiques sont testées par le pianotage gauche droit et bilatéral.

Les praxies réflexives sont testées en demandant au patient d'effectuer un V avec les 2 mains, de former 2 anneaux séparés et enfin de former 2 anneaux entrecroisés avec les pouces et les index.

Les praxies idéatoires sont testées en demandant aux patients de mimer le repassage du linge, l'enfoncement d'un clou, le brossage des dents et le peignage des cheveux.

Les praxies idéomotrices sont testées par le signe d'adieu, le signe d'approche, le salut militaire et le signe de croix. Ces gestes symboliques doivent être adaptés à l'appartenance culturelle du patient.

Les praxies bucco-faciales sont évaluées en demandant au patient d'ouvrir la bouche, de se mordre les lèvres, de tirer la langue, de siffler et de claquer la langue.

3.3.9 TRAIL MAKING TEST

Le Trail Making Test évalue les capacités de flexibilité mentale et les capacités visuo-motrices. Cette épreuve est constituée de 2 parties : A et B. Dans la partie A, le sujet doit relier au crayon des nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement sur une page. Dans la partie B, le sujet doit relier alternativement un nombre à une lettre de manière croissante (1-A-2-B-3-C-4-D...). On demande au sujet d'aller le plus vite possible sans lever le crayon. Si l'expérimentateur voit que le sujet se trompe, il doit lui faire remarquer.

3.4 METHODE DE REALISATION DE L'IRM CEREbraLE ET DESCRIPTION DES LESIONS

L'exploration IRM comprend :

- un repérage sagittal T1
- une séquence axiale fast spin écho T2 selon le plan bi-commissural explorant l'encéphale et la face postérieure
- une séquence axiale FLAIR dans les mêmes conditions
- une séquence pondérée en diffusion

Les interprétations ont été réalisées par un neuro-radiologue averti et sans connaissance du contexte clinique.

3.4.1 L'ECHELLE DE FAZEKAS

Les hyper-signaux de la substance blanche et de la substance grise sous corticale sont classés selon l'échelle de Fazekas (125)(126)(127) en 7 grades allant de 0 à 6. Cette échelle de Fazekas (ANNEXE 15) est un outil permettant de quantifier le degré de leucoaraïose. Elle évalue le niveau d'atteinte lésionnel de la substance blanche et de la substance grise sous corticale.

Substance blanche profonde :

- 0 : Absents
- 1 : Ponctiformes
- 2 : Confluents
- 3 : Largement confluents

Substance grise sous corticale

- 0 : Absents
- 1 : Ponctiformes
- 2 : Multiples
- 3 : Diffus

3.4.2 DEFINITION DE LA LEUCOARIOSE

La leucoaraïose, indice des lésions micro-vasculaires cérébrales, correspond à la présence d'hypersignaux de la substance blanche et de la substance grise sous-corticale à l'IRM en T2. Le terme « leucoaraïose » est strictement descriptif, signifiant raréfaction de la substance blanche (du grec *leukos* : blanche et *araiosis* : raréfaction) correspondant à une augmentation de la transparence de la substance blanche ou de la substance grise sous corticale en imagerie (128). Les principaux facteurs de risque de la leucoaraïose sont : le vieillissement, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents d'AVC et de maladie cardiaque.

3.5 EVALUATION DES PARAMETRES

3.5.1 DEPRESSION

Nous avons défini la présence d'une dépression chez un patient dont le score de GDS était supérieur ou égal à 10 et/ou un score d'apathie supérieur ou égal à 4.

3.5.2 LESIONS CEREBRO-VASCULAIRES

Les lésions cérébro-vasculaires sont définies à partir des résultats de l'IRM ; elles répondent à la présence d'au moins un des 3 paramètres suivants:

- un grade de Fazekas supérieur strictement à 2,
- la présence de lacunes cérébrales,
- la présence de signes d'infarctus cérébral.

3.5.3 HTA EQUILIBREE

Nous avons considéré qu'une hypertension artérielle était équilibrée si la prise automatique de la pression artérielle, lors de la consultation au CIC, était inférieure ou égale à 140 mmHg pour la systolique et 90 mmHg pour la diastolique.

3.5.4 CONDITIONS DE VIE

- Niveau d'études : niveau brevet, niveau baccalauréat, études supérieures
- Sommeil :
 - la quantité est évaluée en fonction du nombre d'heures de sommeil par nuit
 - la qualité est évaluée par la réponse à la question « avez-vous un bon sommeil ? (bon, moyen, mauvais)
- Activité physique : nous avons considéré qu'un patient présentait une activité physique quand cette dernière était supérieure ou égale à 4 heures par semaine
- Consommation de tabac : elle est évaluée en paquets/année (nombre de paquets de 20 cigarettes fumées par jour x nombre d'années du tabagisme actif)
- Consommation d'alcool : elle est évaluée en unité par semaine (une unité d'alcool correspondant à un verre de 10 cl, ou 3 cl d'alcool fort, ou 30 cl de bière)

3.6 ANALYSE STATISTIQUE

Cette étude a comparé les différentes caractéristiques du groupe de patients ayant une dépression à celles du groupe de patients sans dépression. Les variables quantitatives sont définies par leur moyenne et leur écart-type, et les variables qualitatives sont définies par leur

effectif et leur pourcentage. Les deux groupes ont été comparés en utilisant le test t de Student pour les variables quantitatives et le test du Khi2 pour les variables qualitatives. Les comparaisons ont été considérées comme statistiquement significative si $p < 0.05$. La partie statistique de cette étude a été réalisée avec le logiciel NCSS® (version 2004) et le logiciel EXEL® (version 2007).

3.7 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Notre recherche bibliographique a été réalisée à l'aide des banques de données informatisées Pubmed et Medline. Nous avons également utilisé PETALE qui est un outil de recherche informatisé, consultable en ligne, de la bibliothèque de la faculté de médecine de Nancy, ainsi que le site internet de la bibliothèque interuniversitaire de médecine (www.BIUM.fr), relevant de l'université Paris-Descartes (Paris 5).

Nous avons utilisé les combinaisons de mots clés suivants : « depression », « vascular », « mood disorders », « hyperintensities », « magnetic resonance imaging », « elderly », « late-onset depression ».

4 RESULTATS

4.1 POPULATION ETUDIEE

Nous présentons les résultats obtenus pour notre population étudiée composée de 39 sujets.

4.1.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Age :

Dans la population des 39 patients, l'âge moyen est de 76.3 ans et l'âge médian est de 76,0 ans (écart-type de 4.9 ans).

Sexe :

La répartition entre hommes et femmes est équilibrée avec 19 hommes (48.7%) et 20 femmes. L'âge moyen des hommes est de 74.3 ans et celui des femmes est de 78.2 ans.

4.1.2 LES ANTECEDENTS CARDIOVASCULAIRES

Les patients présentent tous une HTA car c'est un des critères d'inclusion. Le nombre moyen d'années depuis la découverte de l'HTA est de 15.6 ± 1.4 . L'HTA est équilibrée chez 74% des patients de la population étudiée.

Il est noté des antécédents cardiovasculaires autres que l'HTA chez 24% des sujets (angor, infarctus du myocarde, pose de stent, pontage coronarien, AVC).

4.1.3 LA QUALITE DE VIE ET LA DEPENDANCE

Chute dans les 6 derniers mois :

Lors des 6 derniers mois, 6 patients ont chuté soit 15%.

Consommation d'alcool :

La consommation moyenne d'alcool par patient est de 6.8 ± 1.3 unités d'alcool par semaine.

Qualité et temps du sommeil :

Un sommeil de bonne qualité a été déclaré par 25 patients (64%).

La moyenne d'heures de sommeil 7.4 ± 0.2 par nuit, dans la population étudiée.

Activité physique :

Près de la moitié des patients (49%) déclarent avoir une activité physique supérieure ou égale à 4 heures par semaine.

Aides à domicile :

Sept patients bénéficient d'une aide à domicile soit 18%.

4.1.4 LES TESTS PSYCHOMETRIQUES

Echelle de dépression :

Le score moyen obtenu à l'échelle GDS, pour l'échantillon des 39 sujets, est de 5.8. Le nombre de patients ayant un score $GDS \leq 10$ (donc considérés comme présentant une dépression) est de 29.

MMSE de Folstein :

La moyenne des résultats au MMSE de Folstein est de 28.7 ± 0.4 .

Le nombre de patients ayant un score inférieur à 24 (score pouvant faire suspecter une démence) est de 2, soit 5.1% de l'effectif total des sujets.

Test de rétention visuelle de Benton :

La moyenne des scores bruts obtenus au test de rétention visuel de Benton est de 17.1 ± 0.5 et le nombre moyen d'erreur est de 8.0 ± 0.5 .

Test de fluence verbale :

Les scores moyens à 1 minute et à 2 minutes pour la lettre P sont respectivement de 11.1 ± 0.6 et de 17.2 ± 1.0 .

Les scores moyens à 1 minute et à 2 minutes pour la lettre R sont respectivement de 9.6 ± 0.7 et de 15.3 ± 1.0 .

Les scores moyens à 1 minute et à 2 minutes pour les noms d'animaux sont respectivement de 14.9 ± 1.0 et de 23.8 ± 1.2 .

Test de Grober et Buschke :

La moyenne des scores au test de Grober et Buschke sont :

- Pour le rappel libre total : 25.6 ± 1.1
- Pour le rappel indicé total : 18.6 ± 0.8
- Pour le rappel total : 44.2 ± 0.7

Echelle de Mac Nair :

Le score moyen à l'échelle de Mac Nair est de 27.4 ± 2.4 . Le nombre de patients ayant un score supérieur à 15 est de 32, soit 82.1% de la population étudiée a au moins un trouble cognitif débutant.

Trail Making Test :

La moyenne des résultats de la partie A du Trail Making Test est de 56.9 ± 5.1 secondes, la moyenne de la partie 2 est de 112.1 ± 9.6 secondes. La moyenne de l'addition des parties A et B est de 168.7 ± 13.8 secondes.

Echelle d'évaluation des praxies :

Tous les patients ont obtenu un score de 17/17 à cette échelle, soit la totalité de la population étudiée ne présente aucun trouble praxique.

4.1.5 L'IMAGERIE CEREBRALE

- Infarctus cérébral :

Un infarctus cérébral est noté chez 15% des patients.

- Lacunes cérébrales :

Des lacunes cérébrales sont repérées pour 18% des patients.

- Atrophie cérébrale :

Nous retrouvons une atrophie cérébrale chez 44% des patients.

- Leucoaraïose :

Dans la population étudiée, la moyenne des grades Fazekas est de 3.0 ± 0.2 . Un grade Fazekas supérieur à 2 est retrouvé pour plus de la moitié des patients (54%).

- Lésions cérébro-vasculaires :

Des lésions cérébro-vasculaires (grade fazekas>2 ou infarctus ou lacune) sont relevées pour 56% de la population étudiée qui est hypertendue.

4.2 POPULATION POUR LAQUELLE UNE DEPRESSION A ETE DETECTEE

La population étudiée est de 39 sujets. Cet échantillon est divisé en 2 sous populations en fonction de la présence ou non d'une dépression.

Les sujets de la première sous population présentent un score à l'échelle GDS supérieur ou égal à 10 et/ou un score à l'échelle d'apathie de Robert supérieur à 4. Nous nommons cette première sous population : groupe ou population avec dépression.

Les sujets de la deuxième sous population présentent un score à l'échelle GDS inférieur à 10 et un score à l'échelle d'apathie de Robert inférieur à 4. Nous nommons cette deuxième sous population : groupe ou population sans dépression.

Dans cette partie, nous abordons les données socio-démographiques, les antécédents, les conditions de vie, les scores des tests psychométriques et les données issues des imageries cérébrales de la population avec dépression. Puis nous comparons ces données à celles de la population sans dépression.

4.2.1 PREVALENCE DE LA DEPRESSION DANS LA POPULATION ETUDIEE

Le nombre de patients présentant une dépression (échelle GDS ≥ 10 et/ou échelle d'apathie de Robert ≥ 4) est de 9. La prévalence de la dépression dans la population des 39 sujets est de 23.1 %.

4.2.2 DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Dans la population des 9 patients présentant une dépression :

- Nous retrouvons 5 hommes (56%) et 4 femmes
- L'âge moyen est de 77.2 ± 1.2 ans
- 67% d'entre eux sont mariés
- 44% des sujets ont un niveau d'études inférieur ou égal au Brevet.

Vis-à-vis des données sociodémographiques, il n'est pas relevé pas de différence significative entre le groupe avec dépression et le groupe sans dépression, p étant supérieur à 0.05.

Tableau 1: Comparaison des données sociodémographiques du groupe de patients présentant une dépression et celles du groupe sans dépression

Données sociodémographiques	Population générale	Groupe avec Dépression	Groupe sans Dépression	P
Nombre des sujets	39	9	30	
Sexe (% des hommes)	49%	56%	47%	0,64
Age (ans)	$76,3 \pm 0,8$	$77,2 \pm 1,2$	$76,1 \pm 1,0$	0,542
Statut civil (% des mariés)	62%	67%	60%	0,905
Niveau d'étude (brevet)	33%	44%	30%	0,377

4.2.3 ANTECEDENTS

Dans le groupe avec dépression :

- le nombre moyen d'années depuis la découverte de l'HTA est de 17.9 ± 3.1 ans
- L'HTA est équilibrée pour 78% des patients
- Nous retrouvons des antécédents cardiovasculaires autres que l'HTA chez 1 sujet
- Une chute dans les 6 derniers mois est survenue pour 1 patient
- Un antécédent de dépression est relevé pour 33% des patients
- Une consommation de psychotropes au moment de la réalisation de l'étude est notée chez 2 patients.

Entre le groupe avec dépression et le groupe sans dépression, nous ne retrouvons pas de différence significative au niveau des antécédents cardiovasculaires et psychiatriques.

Tableau 2 : Comparaison des antécédents du groupe de patients présentant une dépression et ceux du groupe sans dépression

Antécédents	Population générale	Groupe avec dépression	Groupe sans dépression	P
Nombre d'années depuis la découverte de l'HTA	15,6 ± 1,4	17,9 ± 3,1	14,6 ± 1,4	0,277
HTA équilibrée	74%	78%	73%	0,789
Antécédents vasculaires	24%	11%	29%	0,288
Chute dans les derniers 6 mois	15%	11%	17%	0,685
Antécédents dépressif	18%	33%	13%	0,17
Traitements psychotropes	14%	22%	11%	0,38

4.2.4 CONDITIONS DE VIE

Dans le groupe avec dépression, l'analyse des conditions de vie nous apprend que :

- La consommation d'alcool est en moyenne de 6.6 ± 2.8 unités par semaine
- La qualité du sommeil est considérée comme « bon » par 56% des patients et la quantité moyenne de sommeil est de 7.2 ± 0.4 heures par nuit
- La présence d'une activité physique est retrouvée chez 44% des sujets
- Seul un patient bénéficie d'une aide à domicile
- La moyenne de l'ADL est de 23.1 ± 0.9 et la moyenne de l'IADL est de 3.9 ± 0.1 .

La probabilité que les différences observées entre les 2 groupes soient dues au hasard étant forte, nous n'avons pas pu conclure. Nous n'identifions pas plus de dépendance dans le groupe avec dépression par rapport au groupe sans dépression.

Tableau 3 : Comparaison des conditions de vie du groupe avec dépression avec celles du groupe sans dépression

Conditions de vies	Population générale	Groupe avec dépression	Groupe sans dépression	P
Alcool (unités/semaine)	6,8 ± 1,3	6,6 ± 2,8	6,9 ± 1,4	0,901
Sommeil (bon)	64%	56%	67%	0,189
Temps de sommeil (heures)	7,4 ± 0,2	7,2 ± 0,4	7,4 ± 0,3	0,737
Présence d'une activité physique	49%	44%	50%	0,77
Présence d'aides à domicile	18%	11%	21%	0,517
ADL moyen (24/24)	23,4 ± 0,4	23,1 ± 0,9	23,5 ± 0,4	0,696
IADL moyen (4/4)	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,1	0,96

4.2.5 TESTS PSYCHOMETRIQUES

Mac Nair :

La moyenne du score de Mac Nair dans le groupe avec dépression est de 36.8 ± 6.3 . Nous notons une différence significative ($p=0.033$) entre le groupe avec dépression et le groupe sans dépression où la moyenne est de 24.6 ± 2.4 .

Tous les patients du groupe avec dépression présentent un score supérieur à 15 à ce test et donc peuvent être considérés à plainte mnésique.

Dans le groupe sans dépression, 76,7% des patients ont un score supérieur à 15.

MMSE de Folstein :

La moyenne des résultats au MMSE de Folstein est de 29.6 ± 0.5 dans le groupe avec dépression et il n'est pas noté de différence significative avec le groupe sans dépression.

Tous les patients du groupe dépression présentent un score au MMSE supérieur à 24, considéré comme normal.

Dans le groupe sans dépression, 2 patients ont un score au MMSE inférieur à 24

Test de Grober et Buschke :

Dans le groupe avec dépression, les scores moyens au test de Grober et Buschke sont :

- Pour le rappel libre total, de 25.6 ± 1.5
- Pour le rappel indicé total, de 19.9 ± 1.3
- Pour le rappel total, de 45.4 ± 0.8

Les 2 groupes présentent des résultats relativement similaires à ce test.

Echelle d'évaluation des praxies :

Le score de l'échelle des praxies est à 17 pour tous les patients de l'étude. Donc il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes. Aucun patient des 2 groupes ne présente de déficit des praxies.

Test de Rétention Visuel de Benton :

Dans le groupe avec dépression, le score brut moyen est de 19.0 ± 0.9 et le nombre d'erreurs moyen est de 6.0 ± 0.9 . Le groupe avec dépression rencontre significativement plus de difficulté ($p=0.047$ pour le score brut et $p=0.044$ pour le nombre d'erreurs) dans la bonne réalisation de ce test que le groupe sans dépression.

Nous pouvons conclure que la population avec dépression présente un déficit de la mémoire visuelle et des aptitudes visuo-constructives, par rapport à la population sans dépression.

Test de Fluence Verbale :

Dans le groupe avec dépression, les scores moyens retrouvés au test de fluence verbale sont :

- Pour la lettre P à 1 minute : 10.7 ± 1.1
- Pour la lettre P à 2 minutes : 16.4 ± 1.2
- Pour la lettre R à 1 minute : 8.3 ± 1.4
- Pour la lettre R à 2 minutes : 12.9 ± 1.7
- Pour les animaux à 1 minute : 15.6 ± 1.3
- Pour les animaux à 2 minutes : 25.9 ± 1.8

Il n'est pas noté de différence significative à ce test avec le groupe sans dépression. Nous ne pouvons pas conclure en faveur d'une atteinte de la fluidité verbale lexicale ou catégorielle.

Trail Making Test :

Le score total moyen (partie A + partie B) est de 188.4 ± 19.3 secondes dans le groupe avec dépression. Il n'y a pas de différence significative avec le groupe sans dépression pour les résultats de ce test.

Nous ne pouvons pas conclure à une différence des capacités de flexibilité mentale et des capacités visuo-spaciales entre les 2 groupes.

Tableau 4 : Comparaison des résultats des tests cognitifs des patients du groupe avec dépression avec ceux des patients du groupe sans dépression

Tests psychométriques	Population générale	Groupe avec dépression	Groupe sans dépression	<i>P</i>
Mac Nair	27,4 ± 2,4	36,8 ± 6,3	24,6 ± 2,4	0,033
MMSE	28,7 ± 0,4	29,6 ± 0,2	28,4 ± 0,5	0,178
Test Grober & Buschke				
• Rappel libre total	25,6 ± 1,1	25,6 ± 1,5	25,6 ± 1,4	0,991
• Rappel indicé total	18,6 ± 0,8	19,9 ± 1,3	18,2 ± 1,0	0,392
• Rappel total	44,2 ± 0,7	45,4 ± 0,8	43,8 ± 0,8	0,306
Echelle d'évaluation des praxies	17,0 ± 0,0	17,0 ± 0,0	17,0 ± 0,0	
Test de rétention visuel de Benton				
• Score brut	17,1 ± 0,5	19,0 ± 0,9	16,5 ± 0,6	0,047
• Nombre d'erreurs	8,0 ± 0,5	6,0 ± 0,9	8,6 ± 0,6	0,044
Test de fluence verbale				
• P 1 minute	11,1 ± 0,6	10,7 ± 1,1	11,2 ± 0,7	0,721
• P 2 minutes	17,2 ± 1,0	16,4 ± 1,2	17,4 ± 1,2	0,677
• R 1 minute	9,6 ± 0,7	8,3 ± 1,4	10,0 ± 0,8	0,312
• R 2 minutes	15,3 ± 1,0	12,9 ± 1,7	16,0 ± 1,2	0,211
• Animaux 1 minute	14,9 ± 1,0	15,6 ± 1,3	14,6 ± 1,2	0,669
• Animaux 2 minutes	23,8 ± 1,2	25,9 ± 1,8	23,1 ± 1,4	0,34
Trail Making Test				
TMT A (secondes)	56,9 ± 5,1	63,4 ± 5,5	54,9 ± 6,4	0,493
TMT B (secondes)	112,1 ± 9,6	125,0 ± 15,8	108,3 ± 11,6	0,473
A+B (secondes)	168,7 ± 13,8	188,4 ± 19,3	162,9 ± 16,9	0,445

En comparaison au groupe sans dépression, le groupe avec dépression présente significativement plus de plainte mnésique, évaluée par l'échelle de Mac Nair et présente également plus de déficit de la mémoire visuelle et des aptitudes visuo-constructives, évaluées par le test de rétention visuel de Benton.

Il n'y a aucun déficit des praxies chez les 39 sujets de l'étude, testées par l'échelle d'évaluation des praxies.

Le MMSE de Folstein ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes. Deux sujets ont un score de MMSE anormal (score<24). L'un a une maladie d'Alzheimer et l'autre une démence vasculaire. Ces 2 sujets font partie du groupe sans dépression.

Il n'est pas identifié de différence significative entre les 2 sous populations pour :

- la mémoire épisodique antérograde, évaluée par le test de Grober et Buschke ;
- La fluence verbale lexicale et la fluence verbale catégorielle, évaluées par le test de fluence verbale ;
- La flexibilité mentale et les capacités visuo-motrices, évaluées par le Trail Making Test.

4.2.6 IMAGERIE CEREBRALE

Dans le groupe avec dépression, 44% des patients présentent un infarctus cérébral et 44% ont des lacunes cérébrales. Alors que dans le groupe sans dépression, les pourcentages d'infarctus et de lacunes sont respectivement de 7% et 10%.

Nous en déduisons que le groupe de patients déprimés présente significativement plus d'infarctus cérébral ($p=0.006$) et de lacunes cérébrales ($p=0.018$), que le groupe de patient sans dépression.

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes du point de vue de l'atrophie cérébrale. Cette atrophie est retrouvée chez 33% des patients de la population avec dépression et elle est retrouvée chez 44% des patients de la population sans dépression.

Nous ne pouvons pas conclure en faveur d'une différence de leucoaraïose entre les 2 groupes. Le pourcentage de patients présentant une leucoaraïose (grade Fazekas>2) dans le groupe avec dépression est de 78% alors qu'il est de 47% dans le groupe sans dépression.

Les lésions cérébrovasculaires sont significativement plus importantes ($p=0.025$) dans le groupe avec dépression que dans le groupe sans dépression.

Tableau 5 : Comparaison des résultats d'IRM cérébrale des patients du groupe avec dépression avec ceux des patients du groupe sans dépression

Résultats de l'IRM Cérébrale	Population générale	Groupe avec dépression	Groupe sans dépression	P
Infarctus	15%	44%	7%	0,006
Lacunes	18%	44%	10%	0,018
Atrophie	44%	33%	47%	0,479
Scheltens	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$	0,942
Grade de Fazekas	$3,0 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,3$	0,451
Leucoaraioses	54%	78%	47%	0,101
Lésions cérébro-vasculaires	56%	89%	47%	0,025

5 DISCUSSION

5.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

La population étudiée est issue du PHRC ADELAHYDE II, elle-même issue du PHRC ADELAHYDE I. Les sujets recrutés présentaient tous une hypertension artérielle en 2001 au moment du recrutement. Cette population étudiée n'est pas représentative de la population générale.

Selon les données de l'INSEE datant de 2008, les personnes âgées de plus de 75 ans seraient composées par 63.3% de femmes. Dans notre étude, la proportion de femmes est de 51.3%. Ce pourcentage peut-être expliqué par le fait que les hommes ont plus de pathologies cardiovasculaires, induites par une moins bonne hygiène de vie que les femmes.

Lors du recrutement pour le PHRC ADELAHYDE I, les sujets n'avaient aucun antécédent cardiovasculaire hormis une HTA. Sur les 39 sujets de notre étude, 24% des sujets ont eu une pathologie cardiovasculaire (AVC, IDM...). Dans la population générale, il est retrouvé que 75% des personnes âgées de plus de 75 ans présentent une pathologie cardiovasculaire et 44% présentent une HTA (enquête santé protection sociale du CREDES en 1998).

Dans la population générale âgée de plus de 65 ans, les plaintes mnésiques sont chiffrées entre 13.6% et 23.6% (129). Le test de Mac Nair nous a fait mesurer la plainte mnésique à 27.4% des sujets de notre population étudiée. Ce chiffre, plus élevé dans notre cohorte que dans la population générale du même âge, s'explique par le fait que les patients ont été recrutés dans le PHRC ADELAHYDE I suite à une plainte mnésique subjective.

Dans la population générale, la prévalence des épisodes dépressifs majeurs chez les personnes âgées de plus de 65 ans est de 2 à 3% et la prévalence des syndromes dépressifs est de 12 à 15%. Dans notre cohorte de 39 patients, la prévalence de la dépression, estimée par un score à l'échelle GDS ≥ 10 , est de 21%. La prévalence de la dépression, définie par un score à l'échelle GDS ≥ 10 et/ou un score à l'échelle d'apathie de Robert ≥ 4 , est de 23%.

5.2 PRESENTATION DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la dépression associée à la présence de lésions cérébro-vasculaires, sur l'IRM cérébrale, chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Nous examinons également les aspects séméiologiques, neuroradiologiques et neuropsychologiques de la « dépression vasculaire ».

Nous avons réparti les 39 sujets de notre cohorte en 2 groupes. Le groupe avec dépression comprend les 9 sujets ayant un score à l'échelle GDS supérieur ou égal à 10 et/ou un score à l'échelle d'apathie de Robert supérieur ou égal à 4. Le groupe sans dépression comprend les 30 sujets ayant un score à l'échelle GDS inférieur à 10 et un score à l'échelle d'apathie de Robert inférieur à 4.

Les sujets avec dépression présentent significativement plus d'infarctus cérébral ($p=0.006$) et de lacunes cérébrales ($p=0.018$), que le groupe de sujets sans dépression.

Les lésions cérébrovasculaires sont significativement plus importantes ($p=0.025$) dans le groupe avec dépression que dans le groupe sans dépression. Dans le groupe avec dépression, 89% des sujets ont des lésions cérébrovasculaires identifiées à l'IRM cérébrale. Dans le groupe sans dépression, les lésions cérébrovasculaires sont retrouvées chez 47% des sujets.

L'échelle de Mac Nair nous permet de relever une différence significative ($p=0.033$) au niveau de la plainte mnésique subjective exprimée par les sujets des 2 groupes.

Les résultats au test de rétention visuel de Benton nous montrent une différence significative ($p=0.047$ pour le score brut et $p=0.044$ pour le nombre d'erreurs). Le groupe avec dépression a une moyenne au score brut de 19.0 ± 0.9 et une moyenne du nombre d'erreurs de 6.0 ± 0.9 . Le groupe sans dépression a une moyenne au score brut de 16.5 ± 0.6 et une moyenne du nombre d'erreurs de 8.6 ± 0.6 . Le groupe avec dépression présente significativement moins de troubles de la mémoire visuelle et des aptitudes visuoconstructrices. Ce résultat inattendu peut s'expliquer par le fait que le groupe sans dépression contient un sujet atteint par une maladie d'Alzheimer et un autre sujet ayant une démence vasculaire, venant faire diminuer la moyenne du groupe sans dépression. L'effectif de nos groupes étant faible, des scores bas pour un ou deux individus peuvent faire varier grandement les résultats de nos moyennes et nous faire obtenir des résultats faussement significatifs et inversement.

Nous ne notons pas de différence significative entre les scores d'ADL et d'IADL. Notre population étudiée présente une certaine autonomie dans les actes courants de la vie et ne contient aucun sujet institutionnalisé. Le groupe avec dépression n'a pas de dépendance.

5.3 COMPARAISON DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE A LA LITTERATURE

Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'étude similaire à la notre, c'est-à-dire évaluant la dépression associée à la présence de lésions cérébro-vasculaires sur l'IRM cérébrale, chez des sujets âgés hypertendus et traités.

Dans leurs études, Nebes (82) et Lesser (90) retrouvent des scores au MMSE normaux chez les sujets présentant une dépression d'apparition tardive. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre étude. Tous les sujets du groupe avec dépression ont un score supérieur à 26 au MMSE.

Dans notre étude, nous ne notons pas plus de perte d'autonomie dans le groupe avec dépression que dans le groupe sans dépression.

En 1997, Hickie et al. (16) ont réalisé une étude longitudinale, portant sur 37 patients déprimés sévères et présentant des hyperintensités sous-corticales à l'IRM. L'intervalle entre les 2 IRM était en moyenne de 14.1 mois. Les auteurs identifient comme facteurs prédictifs d'incapacité fonctionnelle :

- la sévérité de la maladie cérébrovasculaire : plus les lésions sous-corticales sont étendues, plus l'incapacité fonctionnelle est grande
- le temps écoulé entre les IRM cérébrales
- l'âge avancé
- l'âge de début de la dépression plus tardif.

Dans notre cohorte, nous ne notons pas d'incapacité fonctionnelle ou de perte d'autonomie. Cette différence entre notre étude et celle de Hickie peut s'expliquer par le fait que dans notre cohorte, il n'y a pas de sujet vivant en institution. En effet, les sujets du PHRC ADELAHYDE II sont convoqués par courrier, adressé à leur domicile connu lors du PHRC ADELAHYDE I. Le temps de retrouver leur nouveau lieu de vie, ces sujets institutionnalisés

ne sont pas les premiers sujets à se présenter pour le PHRC ADELAHYDE II. Nous rappelons que notre cohorte est issue des premiers sujets convoqués à nouveau pour le PHRC ADELAHYDE II.

De plus, les sujets ayant une incapacité fonctionnelle et vivant toujours à leur domicile répondent moins favorablement et moins rapidement à une nouvelle convocation.

Un autre point sur le fait de ne pas retrouver d'incapacité dans notre cohorte est que lors du recrutement du PHRC ADELAHYDE I, les sujets ayant une dépression ont été exclus et donc ne présentaient pas de dépression 7 ans auparavant. Dans leur étude longitudinale, Hickie et al. (16) ont recruté exclusivement des patients déprimés sévères. Les déprimés devenus déments sont âgés en moyenne de 70.1 ± 10.8 ans et l'âge de début du premier épisode dépressif était de 61.3 ± 12.6 ans. Les déprimés non déments sont âgés de 61.9 ± 15.0 ans et l'âge de début du premier épisode dépressif était de 44.3 ± 19.4 ans. Les sujets de cette étude longitudinale peuvent être considérés comme présentant une dépression chronique.

Dans la littérature, les tests neuropsychologiques sont peu détaillés. Certains auteurs, comme Alexopoulos (68)(69)(70), Austin (98) ou Hickie (109) évoquent des déficits mnésiques, un dysfonctionnement exécutif, une diminution de la vitesse psychomotrice, des difficultés attentionnelles, un ralentissement du traitement de l'information, des déficits de la mémoire verbale et une diminution de la fluence catégorielle.

L'effectif de notre cohorte étant de petite taille, une comparaison à la littérature ne semble pas appropriée.

5.4 CHOIX DE L'ECHELLE D'APHATIE DE ROBERT

Cette échelle d'évaluation de l'apathie n'était pas prévue initialement dans les PHRC ADELAHYDE I et ADELAHYDE II. Nous l'avons insérée dans notre étude dans le but d'évaluer le ralentissement psychomoteur qui serait présent dans la dépression vasculaire. Les échelles d'évaluation de la psychomotricité existantes ne nous ont pas apparus comme ayant une validité suffisante pour être utilisées chez nos sujets âgés. Nous avons orienté notre choix vers les échelles d'apathie. L'échelle de Robert a été sélectionnée car sa réalisation peut être faite par un soignant et demande peu de temps pour obtenir un score. En effet, les patients convoqués passent une journée entière à effectuer les tests psychométriques avec l'aide d'un médecin et d'un psychologue. Nous ne pouvions pas rajouter un test long par défaut de temps.

Des biais dans la réalisation de l'échelle d'apathie de Robert peuvent être identifiés. Premièrement, la psychologue faisant passer les tests psychométriques n'a pas pu être formée à la réalisation de cette échelle. Deuxièmement, l'apathie était cotée à la fin de la journée. Les personnes âgées ont une fatigabilité accrue par rapport à des sujets jeunes et par conséquent peuvent présenter un moindre dynamisme après une journée de tests psychométriques réclamant une certaine concentration. Troisièmement, cette échelle n'a pu être réalisée pour tous les patients de notre cohorte car le temps administratif et réglementaire a fait que les premières échelles ont été effectuées après que plusieurs patients aient été convoqués. Quatrièmement, cette échelle est adaptée pour être réalisée par un soignant afin d'évaluer l'apathie des résidents d'une institution. Les soignants et les patients se côtoient au quotidien et l'évaluation de la personne apathique grâce à cette échelle d'apathie de Robert se fait dans le temps. Dans notre étude, la psychologue ne rencontre les sujets qu'une seule journée au CIC et ne les observe pas dans leur environnement habituel. La qualité du score obtenu à l'échelle d'apathie n'est pas optimale.

5.5 LIMITES ET BIAIS DE L'ETUDE

5.5.1 BIAIS DE RECRUTEMENT

Nous pouvons poser la question d'un biais de recrutement car les sujets recrutés dans notre étude font partie des premiers sujets convoqués pour l'étude ADELAHYDE II. Nous supposons que les sujets les plus apathiques, déprimés ou dépendants ne sont pas les premiers à avoir répondu à la nouvelle convocation pour participer au PHRC ADELAHYDE II. Notre étude est transversale donc ce biais reste limité. Il aurait été plus important en cas d'étude longitudinale. Nous supposons que les sujets convoqués en fin d'étude permettront d'obtenir des différences significativement plus marquées.

Parmi les 39 sujets de notre étude, aucun ne vit en institution. Nous pouvons supposer que la reprise de contact avec les sujets institutionnalisés est plus difficile par changement d'adresse et possiblement de médecin traitant. Il n'est pas impossible que certains aient développé une dépression non reconnue comme telle et ayant favorisé un placement en EHPAD. Dans la

littérature est identifiée une dépendance accrue chez les sujets ayant une « dépression vasculaire ». Nous ne notons pas de sujets en perte d'autonomie sociale dans notre cohorte.

Un autre biais à notre étude repose sur le fait que tous les patients du PHRC sont des volontaires.

5.5.2 L'IMAGERIE CEREBRALE

Pour la cohorte de notre étude, l'interprétation des imageries cérébrales et la cotation selon l'échelle de Fazekas ont été effectuées par un seul médecin, pouvant amener à un biais d'interprétation. Pour l'ensemble de la cohorte du PHRC ADELAHYDE II, il est prévu que toutes les imageries cérébrales soient interprétées de nouveau à la fin de tous les relevés de données. La lecture des IRM sera réalisée par un neuroradiologue averti et sans connaissance du contexte clinique afin de classer les hypersignaux de la substance blanche selon l'échelle de Fazekas en 6 grades. Pour chaque patient, une analyse semi quantitative des hypersignaux FLAIR sera réalisée à l'aide du logiciel d'extraction semi-automatique mis au point au laboratoire IADI et comparée avec l'analyse de l'IRM (conservée sur la base de données ARCHIMED) réalisée selon les mêmes modalités, lors du PHRC ADELAHYDE I.

5.5.3 ETIOLOGIE DE LA DEPRESSION

Les patients ont eu un interrogatoire minutieux effectué par un médecin sur leurs antécédents, leur mode de vie, leurs traitements. L'échelle GDS et l'échelle d'apathie de Robert permettent de détecter un syndrome dépressif. N'étant pas prévu dans le PHRC ADELAHYDE II car son but principal est une étude du système cardiovasculaire, il n'a pas été analysé le moment de survenue du syndrome dépressif et si cette survenue coïncide avec un évènement de vie difficile ou l'introduction d'un traitement. Ceci ne nous a pas permis d'écarter les sujets présentant une dépression secondaire et une dépression réactionnelle. Le nombre d'évènements de vie difficile est en proportion similaire dans les 2 groupes étudiés. Dans le groupe avec dépression, nous notons un sujet en deuil (GDS=10). Dans le groupe sans dépression, nous notons un deuil, une paraplégie récente, la survenue du handicap d'un enfant, une maladie d'Alzheimer et une démence vasculaire.

5.5.4 EVOLUTION DES SUJETS

Dans le cadre du PHRC ADELAHYDE II, il est prévu que les patients ayant de mauvais résultats aux tests psychométriques bénéficient d'un suivi spécialisé. Mais dans le cadre de notre étude, nous n'avons pas assez de recul dans le temps pour estimer si la dépression présentée par certains sujets signe une entrée dans une pathologie démentielle. En effet certaines démences débutantes s'expriment initialement par un syndrome dépressif.

5.5.5 STATISTIQUES

Le nombre de patients de notre étude est réduit. Des problèmes d'acheminement des courriers de convocation ont été rencontrés. L'équipe du CIC, grâce à son dynamisme, ont su y pallier avec efficacité, ce qui nous a permis d'accomplir notre étude.

La population de notre étude est de 39 patients. La puissance statistique est estimée faible. Nos statistiques sont basées sur une analyse univariée. L'effectif réduit n'a pas permis de réaliser d'analyse multivariée. La corrélation a été ajustée à l'âge et au sexe.

5.5.6 ECHELLES PSYCHOMETRIQUES

L'échelle GDS ne peut-être utilisée sur un patient n'ayant pas conscience de ses troubles car il existe un déni du vécu thymique. Or dans la « dépression vasculaire », nombre d'auteurs identifient une moindre perception des troubles par rapport aux patients déprimés « non vasculaire ».

Les aspects positifs sont que ces tests ont été réalisés toujours par la même personne, une psychologue qui est spécifiquement formée dans la réalisation de tels tests.

5.6 POINTS FORTS DE L'ETUDE

La population étudiée est une population sélective. En effet, les sujets ont été recrutés lors du PHRC ADELAHYDE I sur les critères suivants : présence d'une HTA, absence de

dépression, plainte mnésique subjective. Il y a 7 ans tous les sujets recrutés ne présentaient pas de dépression.

Notre population, issue du PHRC ADELAHYDE II qui fait suite au PHRC ADELAHYDE I, est bien phénotypée sur le plan vasculaire. Notre cohorte est reconnue à haut risque de remodelage vasculaire, de démence et éventuellement de dépression.

Les tests psychométriques ont été effectués par un seul intervenant formé dans leur réalisation et leur interprétation, à l'exception de l'échelle d'apathie de Robert.

5.7 PERSPECTIVES

La cohorte de notre étude est issue des premiers sujets convoqués pour participer au PHRC ADELAHYDE II. Notre effectif est de petite taille. Les résultats des statistiques auront une puissance de meilleure qualité lorsqu'elles seront transposées à l'ensemble des sujets inclus au PHRC ADELAHYDE II.

Le service de neuroradiologie (Pr S. Bracard), le service de gériatrie (Pr A. Benetos) et le CIC (Pr F. Zannad et Pr P. Rossignol), qui sont des services du CHU de Nancy, travaillent en collaboration afin d'élaborer et de valider un nouvel outil automatique et informatisé de lecture des IRM cérébrales, pour quantifier avec une précision accrue les niveaux d'atteinte cérébrale, notamment la leucoaraïose. Ce nouvel outil informatisé sera utilisé pour réaliser les mesures sur les IRM des sujets du PHRC ADELAHYDE II lorsque tous les relevés de données et IRM seront effectués.

5.8 PARTICIPATION PERSONNELLE AU PHRC ADELHYDE II

Au cours d'un séminaire optionnel de gérontopsychiatrie I, faisant partie du cursus du DES de psychiatrie en région Lorraine, monsieur le Dr B. Bouvel (responsable de l'organisation et principal intervenant du séminaire) a abordé le thème de la dépression chez les personnes âgées. Il a évoqué le concept de la « dépression vasculaire », concept qui a attiré notre attention. En échangeant sur ce thème à la fin du séminaire, nous avons réfléchi à la

possibilité de réaliser un travail en commun sur la « dépression vasculaire ». Monsieur le Dr B. Bouvel nous a orienté vers monsieur le Professeur A. Benetos, chef du service de gériatrie du CHU de Brabois, investigateur principal et coordonnateur du PHRC ADELAHYDE II.

Nous avons participé au choix de l'échelle d'apathie de Robert.

Nous avons effectué le report des informations des cahiers de relevé de données vers un tableur EXCEL pour la réalisation des statistiques. Nous avons réalisé une partie des statistiques avec les aides précieuses de monsieur le Pr A. Benetos et du Dr G. Watfa, chef de clinique au service de gériatrie du CHU de Nancy.

5.9 ETUDE DE PSYCHIATRIE EN GERIATRIE : DIFFERENCE DE CULTURE

Notre étude est ancillaire (étude destinée à apprécier un point particulier, portant sur un nombre limité de cas, lesquels font partie d'une étude clinique plus vaste).

L'objectif principal du PHRC ADELAHYDE II est de déterminer, dans la cohorte ADELAHYDE I, la relation entre les altérations artérielles évaluées lors de l'étude transversale (hypertrophie et rigidité artérielles, dysfonction endothéliale) et l'évolution des fonctions cognitives après une période de 8 ans. Il s'agit d'identifier, parmi les traits phénotypiques étudiés lors de l'étude transversale, ceux qui sont associés à l'évolution des troubles cognitifs. Les objectifs secondaires sont :

- Etudier l'évolution de la substance blanche en IRM (critère secondaire de jugement) en fonction de l'état vasculaire périphérique et plus particulièrement de la fonction endothéliale.
- Déterminer le rôle des facteurs génétiques et biologiques du stress oxydant (à partir de la DNAtèque et de la sérothèque constituées au cours de la première visite) dans l'évolution des fonctions cognitives et des hypersignaux de la substance blanche.
- Analyser les relations entre l'usure (attrition) de la longueur des télomères, un marqueur de sénescence cellulaire, et l'évolution des fonctions cognitives d'une part, et de la variation des paramètres artériels d'autre part.

Les objectifs du PHRC ADELAHYDE II cherchent à étudier des éléments d'ordre somatique. Les objectifs de notre étude viennent compléter le PHRC en amenant une évaluation

psychiatrique. Ce travail nous a permis d'échanger entre deux cultures différentes. Certaines peurs existaient au commencement du projet, dues à une différence de langage et de manière de penser entre somaticiens et psychiatres. Une ouverture d'esprit et une écoute de l'autre ont facilité la possibilité à surmonter les différences interdisciplinaires et ont favorisé un enrichissement mutuel.

6 CONCLUSION

Cette étude, portant sur une population hypertendue âgée de plus de 65 ans, tend à confirmer qu'il existe un lien entre dépression d'apparition tardive et lésions cérébrovasculaires. La présence d'antécédents cardiovasculaires est un facteur favorisant la survenue d'une dépression. Mais chez les personnes âgées, il existe aussi de nombreux facteurs favorisant de dépression comme la solitude, les deuils répétés, la iatrogénie, la perte d'autonomie...

La dépression vasculaire reste à l'heure actuelle à l'état de concept. C'est par la multiplication des études sur ce sujet que nous pourrions proposer des critères diagnostiques admis par l'ensemble de la communauté scientifique. En effet une meilleure prise de conscience de cette vulnérabilité permettrait de prévenir certaines survenues de dépression chez le sujet âgé. De même, des critères diagnostiques établis permettraient la réalisation de protocoles de recherche thérapeutique. Une meilleure prévention et une meilleure prise en charge de la dépression du sujet âgé favoriseraient une préservation de l'autonomie, une moindre évolution vers la démence, ainsi qu'une moindre institutionnalisation. Vieillir, ce n'est pas déprimer.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. “Vascular depression” hypothesis. Arch Gen Psychiatry, 1997; 54: 915-922.
2. Rao R. Cerebrovascular disease and late life depression: an age old association revisited. Int J Geriatr Psychiatry, 2000; 15: 419-433.
3. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. Arch Gen Psychiatry, 2000; 57: 1071-1076.
4. Steffens DC, Krishnan KR, Crump C, Burke GL. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the Cardiovascular Health Study. Stroke, 2002; 33: 1636-1644.
5. Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O’Brien JT. Pathologies and pathological mechanisms for the white matter hyperintensities in depression. Ann N Y Acad Sci, 2002; 977: 333-339.
6. Steffens DC, Krishnan KR et al. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. Biological Psychiatry, 1998; 43: 705-712.
7. Fabre I. Dépression vasculaire: intérêts et limites du concept à partir de deux cas, revue bibliographique critique – 153p. Th. D : Psychiatrie : Limoges : 2005 ; n°121.
8. Guelfi JD, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007, 777p.
9. American Psychiatry Association. DSM IV-TR, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, Texte révisé-4^{ème}éd. Paris : Elsevier Masson, 2005, 1065p.

10. Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 497-501.
11. Hickie I, Scott E. Late-onset depressive disorders: a preventable variant of cerebrovascular disease? *Psychol Med*, 1998; 28: 1007-1013.
12. Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR MacFall JR, Paynette ME, Provenzale JM et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*, 2004; 55: 390-397.
13. Durand-Fardel M. *Traité du Ramollissement du Cerveau*. Balliere. Paris : Balliere, 1843.
14. Post F. The significance of affective symptoms in old age. *Institute of psychiatry Maudsley Monographs 10*. In Londres: Oxford University Press, 1962.
15. Gilarowsky-Moskau. Über die Rolle der Arteriosklerose in der Genese psychischer Erkrankungen des Voralters. *Allg. Z. Psychiatr*, 1926; 84: 169-182.
16. Hickie I, Scott E, Wilhelm K et al. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression: a longitudinal evaluation. *Biological Psychiatry*, 1997; 42: 367-374.
17. Beekman ATF, Copeland JRM, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later-life. *Br J Psychiatry*, 1999; 174: 307-311.
18. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 2002; 180: 157-160.
19. Robinson RG. Vascular disease and late-life depression: stroke. In Roose SP, Sackeim HA, editors. *Late-Life Depression*. New York: Oxford University Press, 2004; 321-336.
20. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging : A comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 187-189.

21. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2002; 33: 21-25.
22. Lonsteth WT Jr, Bernick C, Manolio T, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*, 1998; 55: 1217-1225.
23. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and risk of dementia and cognitive decline. *Engl J Med*, 2003; 348: 1215-1222.
24. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: Asystematic review of observational studies. *Stroke*, 2005; 36: 1330-1340.
25. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*, 1993; 24: 1631-1634.
26. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An upate. *J Psychosom Res*, 2002; 53: 647-654.
27. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KRR, et al. Neuroanatomic localization of magnetic resonance imaging signal hyperintensities in geriatric depression. *Stroke*, 1998; 29: 613-617.
28. MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KRR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 803-806.
29. Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KRR. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biologic Psychiatry*, 2003a; 27: 539-544.
30. Andres P, Van der Linden M. Aged-related differences in super visory attentional system functions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2000; 55: 373-380.

31. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61: 587-595.
32. Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD Schoderbek B et al. Persistence of neuropsychological deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006; 14: 419-427.
33. West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*, 1996; 120: 272-292.
34. Taylor WD, Steffens DC, Krishnan KR. Psychiatric disease in the twenty-first century: the case for subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*, 2006; 60: 1299-1303.
35. Taylor WD, McQoid DR, Krishnan KR. Medical comorbidity in late-life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004; 19: 935-943.
36. Van den Berg M, Oldehinkel A, Bouhuys A, Brilman E, Beekman A, Ormel J. Depression in later life: three etiologically different subgroups. *Journal of Affective Disorders*, 2001; 65: 19-26.
37. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, et al. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biological Psychiatry*, 1997; 42: 290-295.
38. Newman SC. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *Journal of Affective Disorders*, 1999; 52: 169-176.
39. House A, Dennis M, Mogridge L, et al. Mood disorder in the year after first stroke. *British Journal of Psychiatry*, 1991; 158: 83-92.
40. Robinson RG, Kubos KL, Starr LK, et al. Mood disorders in stroke patients : importance of location of the lesion. *Brain*, 1984; 107: 81-93.

41. MacHale SM, O'Rourke S, Wardlaw JM et al. Depression and its relation to lesion location after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1998; 64: 371-374.
42. Fujikawa T, Yanai I, Yamawaki S. Psychosocial stressors in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Stroke*, 1997; 28: 1123-1125.
43. O'Brien J, Desmond P, Ames D, et al. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 1996; 168: 477-485.
44. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 1999; 45: 1085-1098.
45. Penninx BWJH, Kritchovsky SB, Yaffe K et al. Inflammatory Markers and Depressed Mood in Older Persons: results from the Health, Aging and body Composition Study. *Biol Psychiatry*, 2003; 54: 566-572.
46. van Exel E, de Craen AJM, Remarque EJ et al. Interaction of atherosclerosis and inflammation in elderly subjects with poor cognitive function. *Neurology*, 2003; 61: 1695-1701.
47. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1682-1684.
48. Jones DJ, Bomberger JT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60: 153-160.
49. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke*, 2001; 32: 1116-1119.

50. Sachdev PS, Valenzuela M, Wang, Looi JCL, Brodaty H. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy individuals. *Neurology*, 2002; 58: 1539-1541.
51. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*, 2003; 127: 212-219.
52. Prins ND. Cerebral Small Vessel Disease in Dementia and Depression: A Population-based MRI Study. Doctoral Thesis, Erasmus Medical Center, Rotterdam; geboren te Amsterdam: 2004.
53. Naismith S, Hickie I, Ward PB et al. Caudate nucleus volumes and genetic determinants of homocysteine metabolism in the prediction of psychomotor speed in older persons with depression. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 2096-2098.
54. Baldwin RC. Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of a causal evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005; 20: 1-11.
55. Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke*, 2001; 26: 1593-1597.
56. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control : The ARIC study. *Stroke*, 1996; 27: 2262-2270.
57. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: Three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology*, 1999; 53: 132-139.
58. Veldink JH, Scheltens P, Jonker C, Launer LJ. Progression of cerebral white matter hyperintensities on MRI is related to diastolic blood pressure. *Neurology*, 1998; 51: 319-320.

59. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. *Neurology*, 2001; 56: 921-926.
60. Iosifescu DV, Papakostas GI, Lyoo IK, Lee HK, Renshaw PF, Alpert JE et al. Brain MRI hyperintensities and one-carbon cycle metabolism in non-geriatric outpatients with major depressive disorder(Part 1). *Psychiatry Res*, 2005; 140: 291-299.
61. Vataja R, Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Leskela M, Kalska H et al. Depression-executive dysfunction syndrome in stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005; 13: 99-107.
62. De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function : the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*, 2000; 47: 145-151.
63. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, Perry RH, Brown A, O'Brien JT. A neuropathological study of vascular factors in late-life depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 70: 83-87.
64. Greenstein AS, Paranthaman R, Burns A, Jackson A, Malik RA, Baldwin RC, Heagerty AM. Cerebrovascular Damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries. *Hypertension*, 2010; 56: 734-740.
65. Andersson S, Krogstad JM, Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychological reactivity. *Psychological Medecine*, 1999; 29: 447-569.
66. Licht-Strunk E, Bremmer MA, van Marwijk WJ, Deeg DJH, Hoogendijk WJG, de Haan W, Beekman ATF. depression in olders person with versus without vascular disease in the open population: similar depressive symptom patterns, more disability. *Journal of Affective Disorders*, 2004; 83: 155-160.

67. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A et al. Is the clinical expression of late-life depression influenced by brain changes? MRI subcortical neuroanatomical correlates of depressive symptoms. *Int Psychogeriatr*, 2000; 12: 425-434.
68. Alexopoulos GS. Clinical and biological interactions in affective and cognitive geriatric syndromes. *Am J Psychiatry*, 2003a; 160: 811-814.
69. Alexopoulos GS. Vascular disease, depression, and dementia. *J Am Geriatr Soc*, 2003b; 51: 1178-1180.
70. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Klimstra S et al. Clinical presentation of the « depression-executive dysfunction syndrome » of late life. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002; 10: 98-106.
71. Lebert F. Dépression vasculaire, limites du concept. *Psychologie et neurologie du vieillissement*, 2004; Volume 2, Numéro 3, 173-179.
72. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 562-565.
73. Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 617-620.
74. Dahabra S, Ashton CH, Bahrainian M et al. Structural and functional abnormalities in elderly patients clinically recovered from early- and late-onset depression. *Biologic Psychiatry*, 1998; 44: 34-46.
75. Kumar A, Bilker W, Jin K, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacol*, 2000; 22: 264-274.
76. Krishnan KR, Goli V, Ellinwood EH, France RD, Blazer D, Nemeroff CB. Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry*, 1988; 23: 519-522.

77. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Saunders WB, Weiner WD. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical and anatomic correlates in the depressed elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1989; 1: 135-144.
78. Figiel GS, Krishnan KKR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CM, Boyko OB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison between late age onset and elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging*, 1991; 12: 245-247.
79. Salloway S, Malloy P, Kohn R et al. MRI and neuropsychological differences in early- and late- life-onset geriatric depression. *Neurology*, 1996; 46: 1567-1574.
80. Tupler LA, Krishnan KRR, McDonald WM, Dombeck CB, D'Souza SD, Steffens DC. Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosomatic Res*, 2002; 53: 665-676.
81. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL, Mehringer CM, Vinter HV. Clinical and neuroradiologic features associated with chronicity in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1999; 7: 309-316.
82. Nebes RD, Reynolds CF, Boada F, Meltzer CC, Fukui MB, Saxton J, Halligan EM, DeKosky ST. Longitudinal increase in the volume of white matter hyperintensities in late-onset depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002; 17: 526-530.
83. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KRR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*, 1999; 30: 2159-2166.
84. Jacoby RJ, Dolan RJ, Levy R, Baldy R. Quantitative computed tomography in elderly depressed patients. *Br J Psychiatry*, 1983; 143: 124-127.
85. Kumar A, Zhisong J, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence of common neuroanatomical substrates detected using MRI. *Proc Natl Acad Sci*, 1998; 95: 7654-7658.

86. Almeida OP, Burton EJ, Ferrier N, McKeith IG, O'Brien JT. Depression with late onset is associated with right frontal atrophy. *Psychologic Med*, 2003; 33: 675-681.
87. Ballmaier M, Toga A, Blanton RE et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients : an MRI-based parcellation of the -prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2004; 161: 99-108.
88. Lai TJ, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KRR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biologic Psychiatry*, 2000; 48: 971-975.
89. Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR et al. Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. *Biologic Psychiatry*, 2003b; 53: 144-149.
90. Lesser IM, Mena I, Boone KB, Miller BL, Mehninger CM, Wohl M. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 58: 677-686.
91. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR et al. Hippocampal volume in depression. *Biologic Psychiatry*, 2000; 48 : 301-309.
92. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 1424-1427.
93. Beate B, Levy R, Förstl H. Ventricular enlargement and caudate hyperdensity in elderly depressives. *Biologic Psychiatry*, 1991; 30: 452-458.
94. Lee S-H, Payne ME, Steffens DC, McQuoid Lai T-J, Provenzale JM, Krishnan KRR. Subcortical lesion severity and orbito-frontal cortex volume in geriatric depression. *Biologic Psychiatry*, 2003; 54: 529-533.
95. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59: 785-792.

96. Winblad B, Palmer K, Jelic V, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 2004; 256: 240-246.
97. Breteler MMB, van Amerongen N, van Swieten JC et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on Magnetic Resonance Imaging: the Rotterdam Study. *Stroke*, 1994; 25: 1109-1115.
98. Austin M-P, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*, 2001; 178: 200-206.
99. Baldwin R, Jeffries S, Jackson A, et al. Treatment response in late-onset depression: relationship to neuropsychological, neuroradiological and vascular risk factors. *Psychologic Med*, 2004; 34: 125-136.
100. Deborah E. Barnes, George S. Alexopoulos, Oscar L. Lopez, Jeff D. Williamson, Kristine Yaffe. Depressive Symptoms, Vascular Disease, and Mild Cognitive Impairment. *Arch gen psychiatry*, 2006; 63: 273-280.
101. Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depression Anxiety*, 2002b; 15: 23-28.
102. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 713-719.
103. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999; 56: 303-308.
104. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an update review. *Aust N Z Psychiatry*, 2001; 35: 776-781.

105. O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *BMJ*, 1998; 317: 982-984.
106. Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, Yamawaki S, Touhouda Y. The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord*, 1998; 47: 25-30.
107. Baldwin RC, Walker S, Simpson SW, Jackson A, Burns A. The prognostic significance of abnormalities seen on magnetic resonance imaging in late life depression: clinical outcome, mortality and progression to dementia at three years. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000; 14: 1097-1104.
108. Taragano FE, Allegri R, Vicario A, Bagnatti P, Lyketsos CG. A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of vascular depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16: 254-260.
109. Hickie I, Wilhelm K, Austin M-P, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biologic Psychiatry*, 1995; 37: 151-160.
110. Steffens DC, Vonway CR, Dombeck CB, Tupler LA, Weiner RD. Severity of subcortical gray matter hyperintensities predicts ECT response in geriatric depression. *J ECT*, 2001; 17: 45-49.
111. Firbank MJ et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. *J Neurol*, 2007; 254: 713-721.
112. Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RC. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2010; 67: 277-285.

113. Verdelho A et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: A three-year follow-up study. *Neurology*, 2004; 62: 905-911.
114. Guelfi JD. L'évaluation Clinique standardisée en psychiatrie. Ed. Médicales Pierre Fabre, 1996 ; Tome II, Article de L. Waintraub, Echelle d'auto-évaluation de l'humeur, p 433-438.
115. Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tibble O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P. The Apathy Inventory : assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease Parkinson's disease and Mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2002; 17: 1099-1105.
116. Benoit M, Clairet S, Koulibaly P.M., Darcourt J, Robert P.H. Brain perfusion correlates of the Apathy Inventory dimensions of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004; 19: 864-869.
117. Robert,P.H., Berr,C., Volteau,M., Bertogliati,M., Benoit,M., Mahieux,F., Legrain,S.,Dubois,B. Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dementia and Geriatric cognitive dis*, 2006; 21: 192-197.
118. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975; 12: 189-198.
119. Nendaz MR, Perrier A. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of a diagnostic test. *Rev Mal Respir*, 2004 Apr; 21 (2 Pt 1): 390-393.
120. Spreen O, Benton AL. Simulation of mental deficiency on a visual memory test. *Am J Ment Defic*, 1963; 67: 909-913.
121. Spreen O. Prognosis of learning disability. *J Consult Clin Psychol*, 1988 ; 56: 836-842.
122. Grober E et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 1988; 38: 900-903.

123. Derouesne C. Dementia, Diagnostic problems. *Therapie*, 1993; 48: 189-193.
124. Peigneux P et al. A neuropsychological and functional brain imaging study of visuo-imitative apraxia. *Rev Neurol(Paris)*, 2000; 156: 459-472.
125. Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals : their incidence and functional correlates. *Eur Neurol*, 1989.
126. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Neuroradiol*, 1987; 8: 421-426.
127. Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, et al. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*, 1988; 19(10): 1285–1288.
128. Hachinski VC et al. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*, 1986; 17: 1084-1089.
129. Cutler SJ, Grams AE. Correlates of self-reported everyday memory problems. *Journal of gerontology: Social Sciences* 43B (3) : 82-90.
130. <http://www.radiologyassistant.nl/en/4556dea65db62> , consulté le 22/09/12 à 10h30

8 ANNEXES

8.1 ANNEXE N°1 : LISTE DES INVESTIGATEURS ET COLLABORATEURS

Investigateur principal/coordonnateur :

Nom : Pr. Athanase BENETOS

Adresse : Service de gériatrie Hôpital Brabois CHU de Nancy 54500 Vandoeuvre lès Nancy

Tél : 03 83 15 33 22

Mail : a.benetos@chu-nancy.fr

Investigateurs associés :

Nom : Pr F.ZANNAD

Adresse : CIC-P Institut Lorrain du Cœur et des vaisseaux Louis Mathieu, 4 rue du Morvan,
54500 Vandoeuvre les Nancy

Tél : 03 83 15 73 19

Mail : f.zannad@chu-nancy.fr

Nom : Pr P.ROSSIGNOL

Adresse : CIC-P Institut Lorrain du Cœur et des vaisseaux Louis Mathieu, 4 rue du Morvan,
54500 Vandoeuvre les Nancy

Tél : 03 83 15 73 31

Mail : p.rossignol@chu-nancy.fr

Nom : Pr. S. BRACARD

Adresse : Hôpital Central CHU de Nancy Rue du Maréchal de lattre de Tassigny 54000
NANCY

Tél : 03 83 85 17 73

Mail : s.bracard@chu-nancy.fr

Nom : Pr. P. LACOLLEY

Adresse : Faculté de Médecine de Nancy Inserm U961 9 avenue de la forêt de Haye

54500 Vandoeuvre lès Nancy

Tél : 03 83 68 36 23

Mail : patrick.lacolley@nancy.inserm.fr

Nom : Dr Anna KEARNEY SCHWARTZ

Adresse : CIC-P Institut Lorrain du Cœur et des vaisseaux Louis Mathieu, 4 rue du Morvan,

54500 Vandoeuvre les Nancy

Tél : 03 83 15 73 16

Mail : a.kearney-schwartz@chu-nancy.fr

Nom : Pr Jean-Marc BOIVIN

Adresse : CIC-P Institut Lorrain du Cœur et des vaisseaux Louis Mathieu, 4 rue du Morvan,

54500 Vandoeuvre les Nancy

Tél : 03 83 15 73 11

Mail : jm.boivin@chu-nancy.fr

Nom : Dr Daniela DOBRE

Adresse : CIC-P Institut Lorrain du Cœur et des vaisseaux Louis Mathieu, 4 rue du Morvan,

54500 Vandoeuvre les Nancy

Tél : 03 83 15 73 24

Mail : d.dobre@chu-nancy

Nom : Dr. JL OLIVIER

Adresse : Laboratoire de Biochimie Hôpital Central 24 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 Nancy Cedex

Tél : 03 83 85 19 70

Mail : jl.olivier@chu-nancy.fr

Nom : Dr. ANGLES CANO

Adresse : Inserm U919, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, 14074-cdx, Caen

Tél : 02 31 74 01 64

Mail : Eduardo.Angles-Cano@inserm.fr

Nom : Pr T LECOMPTE

Adresse : Hematologie biologique, CHU Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre lès Nancy

Tel : 03 83 15 37 84

Mail : t.lecompte@chu-nancy.fr

Nom : Dr L JOLY

CHU Nancy, 4 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy

Tel : 03 83 15 33 07

Mail : l.joly@chu-nancy.fr

Nom : Pr Pierre Yves MARIE

CHU Nancy, 4 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy

Tel : 03 83 15 39 09

Mail : py.marie@chu-nancy.fr

Collaborateur

Nom : Pr. J.FELBLINGER

Adresse : CIC-IT Tour Drouet Hôpital Brabois Rue du Morvan 54500 Vandoeuvre lès Nancy

Tél : 03 83 15 49 76

Mail : j.felblinger@chu-nancy.fr

8.2 ANNEXE N°2 : COURRIER AU PATIENT

Madame, Monsieur,

Vous avez participé à l'étude intitulée « ADELAHYDE » il y a quelques années.

Nous vous proposons de participer à une étude similaire qui est la continuité de cette première étude.

L'objectif de cette nouvelle étude est d'étudier l'évolution de vos fonctions cognitives au cours d'une période de 8 ans et d'établir le lien entre cette évolution et l'état de votre système vasculaire.

Si vous acceptez de participer, vous aurez deux visites d'une demi journée chacune, qui se dérouleront au Centre d'Investigation Clinique (CIC-P) pour l'une, et dans le service de neuroradiologie pour l'autre, le tout au CHU de Nancy, à l'Hôpital Brabois. Les deux visites seront espacées de maximum 3 mois. La possibilité de réaliser l'ensemble des examens en une journée entière sera envisagée.

Les examens réalisés sont semblables à la première étude, à savoir une consultation médicale, un bilan psychologique et biologique (avec quelques analyses complémentaires sur des marqueurs du vieillissement), des examens vasculaires et une IRM cérébrale.

Une infirmière du Centre d'Investigation Clinique Pluridisciplinaire vous contactera par téléphone dans les prochains jours pour savoir si vous souhaitez participer à cette étude et prendre rendez-vous le cas échéant.

Si vous avez des questions sur votre participation à l'étude, n'hésitez pas à nous contacter par téléphone, au numéro suivant : 03 83 15 73 20/22
du Lundi au Vendredi, de 9 h 00 à 12 h 00 et de 14 h 00 à 17 h 00.

Dr Anna Kearney Schwartz, Dr Jean-Marc Boivin

8.3 ANNEXE N°3 : COURRIER AU MEDECIN

Cher Confrère,

Votre patient(e), Mme/ Mra/ont participé à l'étude intitulée « ADELAHYDE » il y a quelques années.

L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux, associés aux troubles cognitifs chez des patients âgés hypertendus présentant une leucoaraïose à degré varié à l'IRM cérébrale.

Nous souhaiterions aujourd'hui étudier chez ces mêmes patients l'évolution des fonctions cognitives, au cours d'une période de 8 ans de suivi et établir le lien entre cette évolution et les altérations artérielles évaluées lors de la première étude (hypertrophie et rigidité artérielles, dysfonction endothéliale).

Pour cela, nous allons à nouveau proposer une étude à ces patients (« Adelahyde 2 »). Cette étude sera similaire à la première : elle consistera à réaliser un bilan biologique, psychologique, des analyses génétiques et une IRM cérébrale.

Des examens complémentaires sur d'autres biomarqueurs du vieillissement seront également réalisés.

La participation à cette étude implique de se rendre une demi-journée au Centre d'Investigations Cliniques à l'Hôpital Brabois et une autre demi-journée pour passer une IRM également à l'hôpital Brabois. Les deux visites seront espacées de maximum 3 mois. La possibilité de réaliser l'ensemble des examens en une journée entière sera envisagée.

Vos patients vont recevoir en parallèle une lettre de proposition de participation à cette étude et une infirmière du CIC les contactera par téléphone pour recueillir leur avis et prendre rendez-vous le cas échéant.

Les données recueillies ne seront utilisées que par les médecins chargés de l'étude ainsi que leurs collaborateurs sous la responsabilité du Professeur BENETOS Athanase (Service de Gériatrie du CHU de Nancy), investigateur principal de l'étude. L'exploitation de ces données, à des fins statistiques, s'effectuera au sein du Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Nancy. Toutes les données et informations concernant votre patient resteront strictement confidentielles.

Le traitement automatisé a été autorisé par la Commission nationale informatique et liberté (CNIL) après avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS).

Conformément à la loi « Informatique et Liberté », le patient aura à tout moment le droit d'accéder aux données le concernant. Il aura également le droit de demander à ce que les données inexactes ou devenues inexactes soient rectifiées. Votre patient pourra à tout moment exercer ses droits en écrivant, ou en appelant le Pr. BENETOS Athanase, Service de gériatrie Hôpital Brabois CHU de Nancy 54500 Vandoeuvre lès Nancy. Tél : 03 83 15 33 22.

Pour ces informations de nature médicale, ces droits pourront être exercés directement par le patient lui même ou par l'intermédiaire de son choix.

Si vous ne souhaitez pas que Mme/Mr participe à cette étude, vous pouvez nous contacter par téléphone, au numéro suivant : 03 83 15 73 20/22
du Lundi au Vendredi, de 9 h 00 à 12 h 00 et de 14 h 00 à 17 h 00.

Dr Anna Kearney Schwartz

Dr Jean-Marc Boivin

8.4 ANNEXE N°4 : ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX DU PHRC **ADELAHYDE II**

Droit d'accès aux données et documents sources

Toutes les données et informations concernant le patient resteront strictement confidentielles. Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

Contrôle et assurance de la qualité

Les Arcs représentants du promoteur

Ces Attachés de Recherche Clinique (ARC) ont effectué des visites du centre investigateur au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole, aux inclusions et au niveau de risque qui a été attribué par la DRI à la recherche.

- Visite préparatoire et d'ouverture du centre : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.
- Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation ont été revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC. Les investigateurs de l'étude se sont engagés à recevoir les ARC à intervalles réguliers. Les infirmières du CIC sont intervenues afin d'aider les investigateurs pour le remplissage des cahiers d'observation et les corrections.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants ont été revus :

Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,

Vérification des consentements éclairés des patients

Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures de la DRI.

- Visite de fermeture : récupération des cahiers d'observation, documents de la recherche biomédicale, archivage.

A ce titre, l'investigateur s'est engagé à mettre à la disposition de l'ARC lors de ses visites de monitoring :

- Les dossiers contenant les données sources
- Les cahiers de recueil de données
- Les formulaires de consentement des patients inclus

Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole ont dû être fournies dans le cahier d'observation et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données ont été transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles ont été obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques. Les données ont dû être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique).

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation ont été clairement barrées et les nouvelles données ont été copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui a fait la correction.

L'anonymat des sujets a été assuré par un numéro de code et les initiales de la personne qui se prête à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Considérations éthiques et réglementaires :

Le promoteur et les investigateurs se sont engagés à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Séoul 2008).

La recherche a été conduite conformément au présent protocole. Les investigateurs se sont engagés à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps

Pour pouvoir démarrer la recherche, le CHU de Nancy en tant que promoteur a dû soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente l'Afssaps. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche a été soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes. L'avis de ce comité a été notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

Déclaration CNIL

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par

décision du 5 janvier 2006. Le CHU de NANCY a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Seules les données nécessaires à la recherche ont été recueillies. Le patient a néanmoins le droit de s'opposer à ce que les données le concernant fassent l'objet d'un traitement automatisé. Le patient a à tout moment le droit d'accéder aux données le concernant. Il a également le droit de demander à ce que les données inexactes ou devenues inexactes soient rectifiées. Il peut à tout moment exercer ses droits auprès du Pr. BENETOS, investigateur coordonnateur.

Pour toutes les informations de nature médicale, ses droits peuvent être exercés directement ou par l'intermédiaire du médecin de son choix.

Dans le cas où le consentement a été donné par la famille (ou la personne de confiance), seul le patient est en mesure d'accéder aux données le concernant tel que décrit précédemment.

Note d'information et Consentement éclairé

Les participants à la recherche ont été informés des objectifs et des contraintes de l'étude, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la quitter à tout moment. Lorsque l'essentiel de l'information a été donné au sujet et lorsque l'investigateur s'est assuré qu'il avait bien compris les implications de la participation à l'essai, son consentement écrit a été recueilli par un des investigateurs en deux exemplaires originaux. Un exemplaire original du formulaire d'information et de consentement signé a été remis au sujet.

Les sujets avaient la possibilité de participer simultanément à une autre recherche pendant la durée de l'étude.

Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche, cela étant, le CIC conservera les documents de l'étude 30 ans selon la procédure d'archivage des documents d'une étude.

Cet archivage indexé comporte :

Les copies de courrier d'autorisation de l'Afssaps et de l'avis obligatoire du CPP
Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
Les courriers de correspondance avec le promoteur,
Les consentements signés des sujets,
Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
Toutes les annexes spécifiques à l'étude,
Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche
La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

Engagement scientifique

Chaque investigateur s'est engagé à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de l'engagement scientifique daté et signé par chaque investigateur de chaque service clinique d'un centre participant a été remis au représentant du promoteur.

Consignes de passation et de cotation du Mini Mental State Examination (M.M.S.E.) de FOLSTEIN

ORIENTATION

Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Cependant, lors des changements de saison ou de mois, ou pour l'étage, permettre au patient de corriger une réponse erronée, en lui demandant : "**êtes-vous sûr ?**".

Les seules tolérances admises concernent :
pour la question n° 6 : lorsque le patient vient d'une autre ville, on peut se contenter de l'hôpital de la ville (car le nom de l'hôpital peut ne pas être connu du patient) ; si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du médecin.

Chaque réponse juste vaut 1 point (si la réponse est fausse ou s'il n'y a pas de réponse, comptez 0 point).

Accorder 10 secondes pour chaque réponse.

APPRENTISSAGE

Dire les 3 mots groupés, un par seconde, face au malade en articulant bien.
Accorder 20 secondes pour la réponse.

Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai.

Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été bien enregistrés.

Maximum : 6 essais.

ATTENTION ET CALCUL

Il faut donner au sujet le maximum de chances, car il s'agit d'une épreuve difficile même pour des sujets témoins. Pour cela, on donnera la consigne suivante : "**maintenant, je vais vous demander de compter en arrière de 7 en 7 à partir de 100 : Combien font 100 – 7 ?**". Si la réponse est incorrecte, le point n'est pas accordé et on corrige le sujet : "**non, c'est 93. Et maintenant, combien font 93-7 ?**"; et ainsi de suite, pour les 5 soustractions.

** Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct : **ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.**

RAPPEL

Accorder 10 secondes pour répondre.

Compter 1 point par réponse correcte.

Aucune tolérance n'est admise, puisque l'encodage a été contrôlé lors de l'enregistrement.

LANGAGE

D'une façon générale : compter 1 point par réponse correcte et accorder 10 seconde pour chaque réponse.

22- Il faut montrer un crayon (**et non un stylo ou un stylo à bille**). **Aucune réponse autre que crayon n'est admise.**

23- **Aucune autre réponse que montre ou montre-bracelet n'est admise.**

24- La phrase doit être prononcée à haute voix, bien distinctement, face au malade ; ne compter & point que si la répétition est entièrement correcte.

25-26-27- Compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire : "**faites ce que je vous ai dit**".

29- Compter 1 point si la phrase comprend **un sujet et un verbe**, sans tenir compte des fautes d'orthographe ou de syntaxe. Accorder 30 secondes.

PRAXIES CONSTRUCTIVES

Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents. On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.

Mini Mental State Examination (M.M.S.E.) de FOLSTEIN

Cachet du médecin

Nom du/de la patient(e) : _____
Date : _____

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

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

1- En quelle année sommes-nous ?	0 ou 1	4- Quel jour du mois ?	0 ou 1
2- En quelle saison ?	/		/
3- En quel mois ?	/	5- Quel jour de la semaine ?	/

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

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

APPRENTISSAGE

- * Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

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

ATTENTION ET CALCUL

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

14-	(93)	/
15-	(86)	/
16-	(79)	/
17-	(72)	/
18-	(65)	/

- * Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ** : E D N O M (ne pas noter)

RAPPEL

- * Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter.

19- Cigare	ou	Citron	ou	Fauteuil	/
20- Fleur		Clé		Tulipe	/
21- Porte		Ballon		Canard	/

LANGAGE

* Montrer un crayon	0 ou 1	* Montrer votre montre	0 ou 1
22- Quel est le nom de cet objet ?*	/	23- Quel est le nom de cet objet ?**	/

24- Ecoutez bien et répétez après moi : "PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET"***

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

* Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : "FERMEZ LES YEUX" et dire au sujet :
28- "Faites ce qui est écrit" /

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

LANGAGE

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander
30- "Voulez-vous recopier ce dessin ?" /

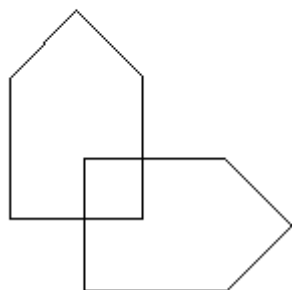
TOTAL / 30 /

9°

« FERMEZ LES YEUX »

10° Écrire une phrase

11° Copier le dessin



TEST DE RETENTION VISUELLE DE BENTON (Formes avec dessin)

Le Test de Rétention Visuelle Révisé est destiné à l'examen de la perception visuelle, de la mémoire visuelle et des aptitudes visuo-constructives.

Le mode d'administration choisi est le mode A : chaque dessin est présenté pendant **10 secondes** puis reproduit immédiatement de mémoire par le patient.

Deux formes parallèles sont disponibles (formes C, D) avec une bonne fidélité test-retest. La **forme C** sera administrée aux **consultations C1, C3 et C5**, et la **forme D** aux **consultations C2 et C4**. Chacune de ces formes consiste en 10 dessins sur lesquels une ou plusieurs figures ont été dessinées. L'administration d'une forme avec dessin dure environ 5 minutes.

On donne au patient des feuilles de papier blanc, de mêmes dimensions que les cartes sur lesquelles sont imprimés les dessins (environ 13,5 x 21 cm), et un crayon avec une gomme. On lui dit qu'on va lui montrer une carte sur laquelle il y a une figure ou plus, qu'il pourra examiner la carte pendant 10 secondes, et que, lorsque la carte sera retirée, il devra dessiner ce qu'il a vu. Il peut arriver, au premier dessin, que le patient commence à dessiner avant que les 10 secondes se soient écoulées. Il doit être arrêté et invité à examiner la carte pendant tout le temps qu'elle est exposée. L'examineur peut faire un commentaire tel que : "Je sais que ce dessin est facile, mais les autres sont plus difficiles, et je désire que vous preniez l'habitude de regarder la carte pendant toute la durée des 10 secondes". Chaque carte est présentée sans commentaire, sauf la Carte 3 (qui est la première comportant deux figures principales et une figure périphérique) ; avant de la présenter, l'examineur doit dire : "N'oubliez pas de dessiner tout ce que vous verrez". Si le patient omet la petite figure périphérique dans sa reproduction de la Carte 3, l'examineur devra faire la même remarque avant de présenter la Carte 4. Le patient est autorisé à gommer et à faire des corrections. Aucun compliment spontané n'est fait, mais on peut rassurer le patient s'il s'inquiète de la qualité de son travail.

Notation

Un premier score sera constitué par le **nombre de dessins corrects** (chaque dessin étant noté en tout-ou-rien et crédité de 1 ou 0 point) (chapitres III et IV). Le deuxième système de correction retenu, appelé "**note d'erreur**" tient compte des types particuliers d'erreurs faites par le patient et permet d'obtenir un indice d'efficacité générale.

Six catégories principales d'erreurs peuvent se présenter : omissions, déformations, persévérations, rotations, déplacements, erreurs de dimensions. On distingue de plus les erreurs droites, gauches et centrales. Il y a 63 erreurs spécifiques décrites entrant dans ces six catégories. Cependant, en pratique, la limite supérieure du total des erreurs est voisine de 24.

La notation détaillée sera faite sur la partie du cahier d'observation relative aux tests neuropsychologiques. Le principe de cette notation et des exemples figurent dans le manuel du Test de Benton (chapitres III et IV)

TEST DE RETENTION VISUELLE DE A.L BENTON FEUILLLE DE NOTATION

FORME : _____

Dessin	Rép.	Note	Erreurs			
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
Dessins corrects (TOTAL)			Nombre d'erreurs			
CATEGORIES D'ERREUR						
Omission	Déform.	Persév.	Rotation			
Déplac.	Dimen.	Gauche	Droite			

FORME : _____

Dessin	Rép.	Note	Erreurs			
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
Dessins corrects (TOTAL)			Nombre d'erreurs			
CATEGORIES D'ERREUR						
Omission	Déform.	Persév.	Rotation			
Déplac.	Dimen.	Gauche	Droite			

OBSERVATIONS :

INTERPRETATION :

TEST DE FLUENCE VERBALE

INSTRUCTIONS

Ce test comprend trois épreuves successives à effectuer chacune en 1 min.

On demande au patient de dire en 1 min le plus grand nombre possible de mots commençant par une lettre déterminée (d'utilisation fréquente dans la langue française, comme 1ère lettre d'un mot).

Tous les mots sont acceptés à l'exception des noms propres, des prénoms et des mots apparentés de même famille d'un mot déjà cité.

Par exemple, si le patient dit char, il n'est pas autorisé à poursuivre par chariot, charrette, charreton, charrier, etc...

On précise au patient qu'on utilise une lettre différente à chaque épreuve.

Les lettres choisies sont les suivantes :

- **A B N à la consultation C1**
- **P E G à la consultation C2**
- **M T O à la consultation C3**
- **R L V à la consultation C4**
- **D F I à la consultation C5**

On ne signale pas au patient les réponses erronées au fur et à mesure, mais on peut rappeler les règles du test avant chaque épreuve.

Le nombre total de mots justes exprimés en 1 min constitue le score à chaque épreuve.

Le score total sera calculé par le service de biométrie.

FLUENCE VERBALE

Date : / / /

Nom prénom patient :

Numéro patient : /___/___/___/

[illegible]

Psychologue : Signature :

8.8 ANNEXE N°8 : TEST GROBER ET BUSCHKE

GROBER ET BUSCHKE 16 ITEMS

NOM
PRENOM
NUMERO SUJET

DATE : / __ / __ / ____ /

APPRENTISSAGE

CATEGORIES SEMANTIQUES

Poisson
Vêtement
Jouet
Fleur
Profession
Fruit
Métal
Instrument de musique
Oiseau
Arbre
Sport
Légume
Danse
Maladie
Meuble
Ce qu'on apprend à l'école

ITEMS CIBLES

hareng
gilet
domino
jonquille
dentiste
groseille
cuivre
harpe
mésange
tilleul
judo
céleri
valse
rougeole
tabouret
géographie

EPREUVE DE RAPPEL

ITEMS CIBLES	1ER RAPPEL		2EME RAPPEL		3EME RAPPEL		RAPPEL DIFFERE	
	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE	LIBRE	INDICE
HARENG								
GILET								
DOMINO								
JONQUILLE								
DENTISTE								
GROSEILLE								
CUIVRE								
HARPE								
MESANGE								
TILLEUL								
JUDO								
CELERI								
VALSE								
ROUGEOLE								
TABOURET								
GEOGRAPHIE								

INTRUSIONS : / ____ /

PERSEVERATIONS : / ____ /

REMARQUES :

EPREUVE DE RECONNAISSANCE

PLOMBIER		CORBEAU		ROUGEOLE	
GILET		HARENG		ABRICOT	
CLARINETTE		CAVE		TRACTEUR	
HELICOPTERE		MATHEMATIQUE		PLATANE	
DOMINO		DENTISTE		MESANGE	
SOLEIL		GEOGRAPHIE		AIL	
JUDO		TASSE		CUIVRE	
COLONEL		EQUITATION		TANGO	
DOIGT		ANGINE		HARPE	
SARDINE		CHALET		EPINARD	
TRAIN		TABOURET		CELERI	
DIVAN		LAIT		TILLEUL	
PUZZLE		ALUMINIUM		MUGUET	
GROSEILLE		FORCHETTE		MAZOUT	
VALSE		TENAIL		SABRE	
BOUTEILLE		JONQUILLE		BONNET	

NOMBRE TOTAL DE REPONSES CORRECTES : /___/16

NOMBRE TOTAL DE FAUSSES REPONSES ASSOCIES
SEMANTIQUEMENT : /___/

NOMBRE TOTAL DE FAUSSES REPONSES NEUTRES : /___/

8.9 ANNEXE N°9 : ECHELLE DE DEPRESSION GDS

ECHELLE DE DEPRESSION (GDS)		
	OUI	NON
1. Etes-vous satisfait de votre vie	π	π
2. Avez-vous abandonné un grand nombre de vos intérêts	π	π
3. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide	π	π
4. Vous ennuyez-vous souvent	π	π
5. Avez-vous de l'espoir quant au futur	π	π
6. Etes-vous assailli par des pensées dont vous ne pouvez vous débarrasser	π	π
7. Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps	π	π
8. Craignez vous que quelque catastrophe ne vous arrive	π	π
9. Etes-vous content la plupart du temps	π	π
10. Eprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance	π	π
11. Vous sentez vous souvent agité	π	π
12. Préférez vous rester chez vous plutôt que sortir et essayer du nouveau	π	π
13. Vous faites vous beaucoup de soucis pour le futur	π	π
14. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la plupart des gens	π	π
15. Etes-vous heureux de vivre, aujourd'hui	π	π
16. Vous sentez vous souvent déprimé et mélancolique	π	π
17. Avez-vous le sentiment que vous n'êtes plus bon à rien	π	π
18. Vous préoccupez vous beaucoup du passé	π	π
19. Trouvez vous que la vie est belle	π	π
20. Avez vous du mal à vous lancez dans de nouveaux projets	π	π
21. Vous sentez vous plein(e) d'énergie	π	π
22. Pensez-vous que votre situation est sans espoir	π	π
23. Pensez-vous que la plupart des gens sont plus favorisés	π	π
24. Etes vous souvent contrarié(e) par des petites choses	π	π
25. Avez-vous souvent envie de pleurer	π	π
26. Avez-vous du mal à vous concentrer	π	π
27. Etes-vous content de vous lever le matin	π	π
28. Préférez-vous éviter les contacts sociaux	π	π
29. Vous est-il facile de prendre des décisions	π	π
30. Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois	π	π

8.10 ANNEXE N°10 : ECHELLE DE MAC NAIR

Voici la liste des phrases décrivant des difficultés que chacun peut rencontrer dans la vie quotidienne.

Mettez une croix dans la colonne correspondant à la fréquence avec laquelle vous avez rencontré ces difficultés au cours des 3 dernières années.

	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Très souvent 4
▪ Quand je suis interrompu(e) dans une lecture, j'ai du mal à retrouver où j'en suis	☐	☐	☐	☐	☐
▪ Quand je fais des courses, j'ai besoin d'une liste écrite	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'oublie des engagements, de me rendre à des rendez-vous, des réunions	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'oublie de rappeler quand on m'a téléphoné	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'ai du mal à mettre une clef dans une serrure	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'oublie en cours de route des courses que j'avais projeté de faire	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'ai des difficultés pour me rappeler le noms des gens que je connais	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'ai des difficultés pour me concentrer sur un travail ou une occupation	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'ai des difficultés à raconter une émission que je viens de voir à la télévision	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'ai des difficultés à exprimer clairement ce que je voudrais dire	☐	☐	☐	☐	☐
▪ Il m'arrive de ne pas reconnaître des gens que je connais	☐	☐	☐	☐	☐
▪ Il m'arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'ai des difficultés à comprendre ce que je lis	☐	☐	☐	☐	☐
▪ J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'aient été présentés	☐	☐	☐	☐	☐

	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Très souvent 4
■ Je perds le fil de mes idées lorsque j'écoute quelqu'un d'autre	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'ai des difficultés à boutonner mes vêtements ou à tirer une fermeture éclair	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'oublie quel jour de la semaine nous sommes	☐	☐	☐	☐	☐
■ Je fais des erreurs en écrivant ou en faisant des calculs	☐	☐	☐	☐	☐
■ Il m'est difficile de fixer mon esprit sur quelque chose	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'ai du mal à coudre, à raccommoder, à faire des paquets, à effectuer des petites réparations	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'oublie immédiatement ce que les gens viennent de dire	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'oublie de payer des notes, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster le courrier	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'ai par moment l'impression d'avoir la tête vide	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'oublie quel jour du mois nous sommes	☐	☐	☐	☐	☐
■ J'ai des difficultés à utiliser des outils, des ciseaux, un tire-bouchon, un ouvre-boîtes	☐	☐	☐	☐	☐
Ne pas remplir	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
Réservé au Médecin	0	1	2	3	4
Total de la colonne	/ _ _ / x 0	/ _ _ / x 1	/ _ _ / x 2	/ _ _ / x 3	/ _ _ / x 4
	= 0	=	=	=	=
Score Total	(>15)	/ _ _ _ /			

8.11 ANNEXE N°11 : ECHELLE D'EVALUATION DES PRAXIES

	OUI	NON
• Praxie mélokinétique :		
- pianotage (G, D, bilatéral)	π	π
• Praxie réflexive :		
- former un « V » avec les deux mains	π	π
- former 2 anneaux séparés	π	π
- former 2 anneaux entrecroisés	π	π
• Praxie idéatoire :		
- repasser du linge	π	π
- enfoncer un clou	π	π
- se brosser les dents	π	π
- se peigner les cheveux	π	π
• Praxie idéomotrice :		
- signe d'adieu	π	π
- signe d'approche	π	π
- salut militaire	π	π
- signe de croix	π	π
• Praxie bucco-faciale :		
- ouvrir la bouche	π	π
- se mordre les lèvres	π	π
- tirer la langue	π	π
- siffler	π	π
- claquer la langue	π	π

Psychologue : Signature :

8.12 ANNEXE 12 : RESUME DU PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE ADELAHYDE II

Contexte : Le rôle de l'hypertension artérielle et des altérations vasculaires dans le développement du déclin cognitif est une question majeure, à la fois dans la recherche et la pratique clinique. Dans une étude transversale portant sur la cohorte « ADELAHYDE » et publiée récemment (Kearney-Schwartz, Rossignol et al. 2009), chez des patients hypertendus âgés avec plaintes mnésiques, nous avons montré l'association d'altérations artérielles (rigidité et hypertrophie artérielles, dysfonction endothéliale) avec les fonctions cognitives et/ou les hypersignaux de la substance blanche en IRM. Une étude longitudinale est le seul moyen pour confirmer le rôle des facteurs vasculaires dans l'évolution cognitive et l'apparition d'une démence.

Objectifs : i) Principal : Déterminer, dans la cohorte « ADELAHYDE », la relation entre les altérations artérielles évaluées lors de l'étude transversale (hypertrophie et rigidité artérielles, dysfonction endothéliale) et l'évolution des fonctions cognitives (critère principal de jugement) après une période de 8 ans.

ii) Secondaires a) Etudier l'évolution de la substance blanche en IRM (critère secondaire de jugement) en fonction de l'état vasculaire périphérique et plus particulièrement de la fonction endothéliale. b) Déterminer le rôle des facteurs génétiques et biologiques du stress oxydant (à partir de la DNAtèque et de la biothèque constituées au cours de la première visite) dans l'évolution des fonctions cognitives et des hypersignaux de la substance blanche.

Méthodes : Etude prospective monocentrique longitudinale. L'ensemble des patients (378 sujets) ayant participé à l'étude transversale conduite entre 2001 et 2005, sera reconvoqué au CIC de Nancy. Les **critères d'inclusion** étaient : patients âgés de 60 à 85 ans, antécédents d'hypertension découverte depuis plus d'un an et traitée depuis au moins un mois par au moins un agent antihypertenseur et présentant une plainte mnésique subjective en l'absence de dépression ou de démence. Comme lors de l'étude transversale, seront étudiés à nouveau, dans cette phase longitudinale : vitesse d'onde de pouls (VOP), échographie carotidienne, vasodilatation dépendante du flux sanguin, IRM cérébrale avec semi-quantification des hypersignaux de la substance blanche, tests psychométriques et mesure des différents marqueurs de la fonction endothéliale.

Durée totale de l'étude : 3 ans, dont 6 mois pour la mise en place, 2 ans pour les examens des sujets inclus et 6 mois pour les analyses et l'écriture des publications.

Retombées attendues : Un avantage majeur de ce projet est que cette cohorte a déjà été explorée au niveau cognitif, artériel et neuro-vasculaire (IRM). Ainsi, la reconvocation programmée dans ce projet en 2011, nous permettra de cerner le rôle des déterminants vasculaires dans l'évolution des fonctions cognitives de la leucoaraïose de cette population à haut risque de démence sur, au moins, une période de 8 ans. Enfin, elle pourrait ouvrir la voie à d'autres investigations, notamment des études de prévention, visant à réduire ou à retarder l'apparition d'une démence en agissant sur « le facteur » vasculaire, qui est potentiellement modifiable.

8.13 ANNEXE 13 : ETUDE TRANSVERSALE « ADELAHYDE I »

Entre 2001 et 2005, le Centre d'Investigations Cliniques de Nancy a réalisé une étude transversale portant sur la contribution relative des altérations artérielles (macro-vasculaires : étude de la structure et la fonction artérielle, micro-vasculaires : fonction endothéliale, hypersignaux de la substance blanche) sur le déclin cognitif chez une population à haut risque de remodelage cardiovasculaire et/ou de démence. Il s'agissait de 378 patients âgés hypertendus traités présentant des plaintes mnésiques subjectives mais sans démence.

Les critères d'inclusion étaient :

- hommes et femmes âgés de 60 à 85 ans,
- antécédents d'hypertension, découverte depuis plus d'un an et traitée depuis au moins un mois par au moins un agent anti-hypertenseur,
- patients présentant une plainte mnésique subjective définie par un score de Mac Nair supérieur ou égal à 15 (version révisée française à 26 items). Ce score a été mesuré chez des patients exprimant une plainte mnésique ou une plainte exprimée par l'entourage.

Les critères d'exclusion étaient :

- HTA secondaire connue
- HTA sévère (PAS>200 mmHg, ou PAD>120 mmHg) ou HTA maligne
- Créatinine plasmatique>25mg/l
- ASAT et ALAT au dessus de deux fois la valeur normale du laboratoire
- Index de corpulence > 40 kg/m²
- antécédent d'accident vasculaire cérébral
- insuffisance cardiaque de stade NYHA (New York Heart Association) ≥III
- cancer ou maladie de système
- antécédents de pathologie psychiatrique ou neurologique évolutive
- démence connue (définie selon les critères du DSM IV)
- suspicion de pathologie démentielle (MMSE≤24, si niveau d'éducation bas ou 26 si haut niveau d'éducation Mini Mental State Examination version Greco)
- suspicion de dépression (Geriatric Depression Scale GDS >10)
- consommation d'alcool ou de drogue
- traitement pouvant influencer les fonctions cognitives (antiépileptiques, antipsychotiques...)

Les résultats de cette étude : dans la sous-population de 198 patients ayant eu un phénotypage vasculaire complet (dont évaluation de la rigidité artérielle) ont été publiés récemment :

Après ajustement aux différents facteurs de risque cardio-vasculaires, la rigidité artérielle, dans la population masculine était corrélée de manière significative et indépendante aux troubles de mémoire. On ne mettait en évidence aucune association entre les scores de mémoire et les paramètres artériels chez les femmes.

La sévérité des hypersignaux de la substance blanche était associée d'une part, à l'augmentation d'EIM et à la rigidité artérielle évalué par l'Alx, et d'autre part, à l'âge et à l'augmentation des concentrations plasmatiques de facteur von Willebrand .

Les patients âgés hypertendus étaient sélectionnés sur la base d'une plainte mnésique subjective, et ces patients bénéficiaient d'un contrôle tensionnel satisfaisant ainsi qu'en témoigne les valeurs de pression artérielle moyenne (PAS= 129 ± 12 mmHg; PAD= 75 ± 8 mmHg), par ailleurs ce « contrôle tensionnel » était aussi confirmé par la valeur moyenne des mesures ambulatoires de pression artérielle sur 24 heures.

8.14 ANNEXE 14 : INVENTAIRE APATHIE - IA SOIGNANT

Nom :

date :

Emoussement affectif : Le patient se montre-t-il affectueux ? Manifeste-t-il des émotions ?

0 absence de trouble

1

2 Trouble modéré

3

4 trouble majeur

Perte d'initiative: Le patient engage-t-il une conversation de manière spontanée ? Prend-il des décisions ?

0 absence de trouble

1

2 Trouble modéré

3

4 trouble majeur

Perte d'intérêt : Le patient a-t-il des intérêts ? S'intéresse-il aux activités et aux projets de autres ? Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?

0 absence de trouble

1

2 Trouble modéré

3

4 trouble majeur

SCORE TOTAL (sur 12)

Eléments utiles à la cotation du score d'observation

Pour un patient ambulatoire (consultation, HDJ, accueil de jour)

Emoussement Affectif : Tenir compte :

- de la mimique faciale, des gestes accompagnant le discours
- des capacités du patient à exprimer une réaction émotionnelle au cours d'une conversation avec un thème humoristique, ou au contraire à l'évocation de quelque chose de triste
- de sa réaction à l'évocation du diagnostic ou de résultats d'examens complémentaires
- des capacités du patient à exprimer une réaction émotionnelle quand on lui propose une récompense (par exemple dans une situation de test quand ils sont réalisés au cours de la consultation, l'HDJ...)

Perte d'initiative : Tenir compte :

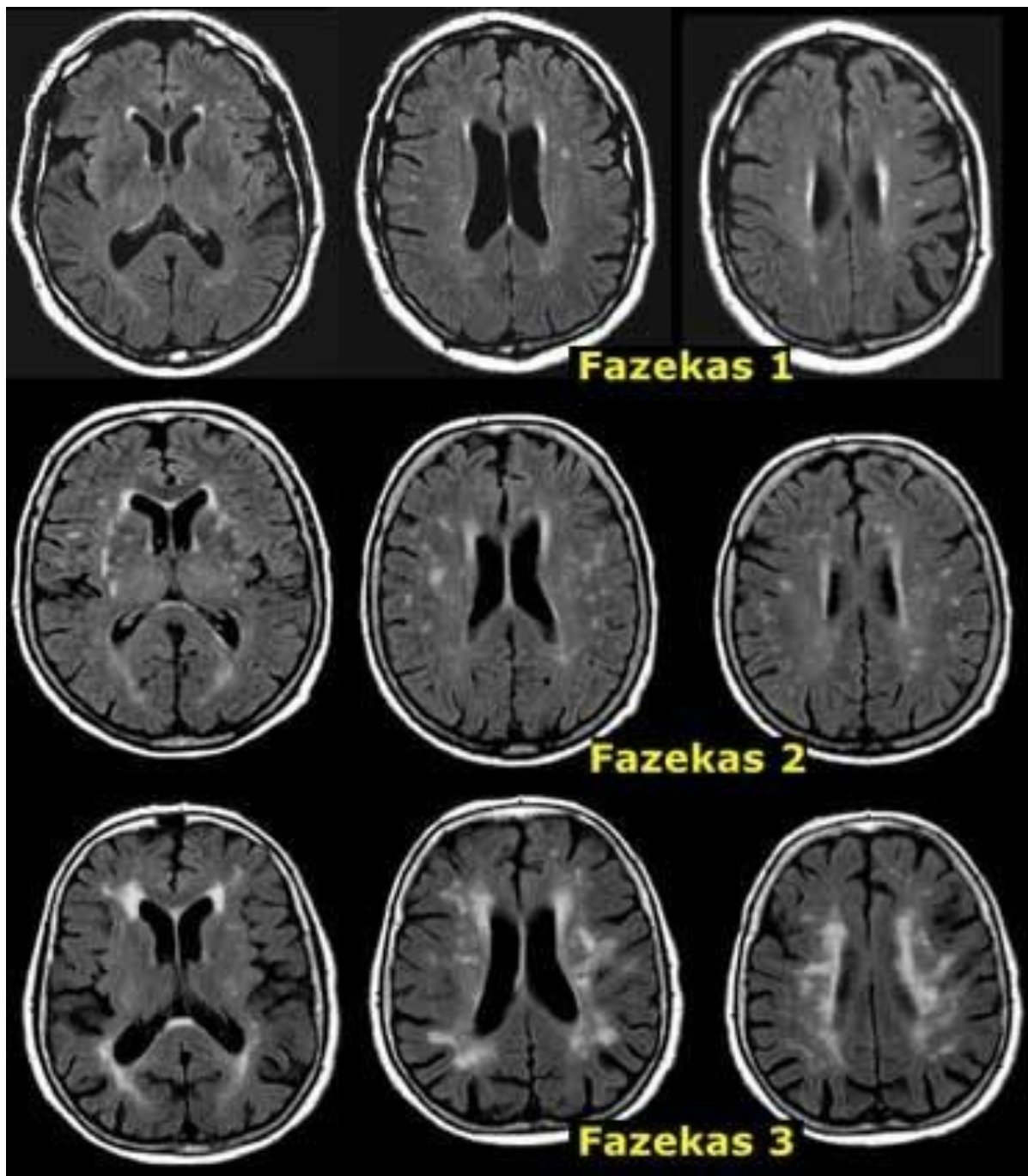
- des capacités spontanées de prendre la parole, de s'intégrer à la conversation, de demander des précisions, des relations avec l'accompagnant quand il est présent (quand on pose directement une question au patient, tourne-t-il la tête vers son accompagnant, lui demande-t-il de répondre)
- des capacités d'initiative du patient au moment d'entrer dans la salle de consultation ou au moment d'en sortir, de sa réponse à des propositions d'activité (le fait de réaliser une activité uniquement après avoir été stimulé indique une perte de spontanéité dans l'initiative et doit être pris en compte dans l'évaluation)
- des performances à des tests cognitifs évaluant les capacités d'initiative.

Perte d'intérêt : Tenir compte :

- de l'intérêt que porte le sujet à la situation d'entretien : mimique, attention, contact visuel
- de la quantité et la qualité des détails fournis par le patient lors de l'évocation de ses intérêts personnels
- du nombre d'intérêts évoqués lors d'un test explorant d'une manière objective ses intérêts

8.15 ANNEXE 15 : GRADE DE FAZEKAS

Voici l'illustration, sur une imagerie par résonance magnétique cérébrale, des grades 1 à 3 de la leucoaraïose (130)



8.16 ANNEXE 16: ECHELLE ADL DE KATZ (ACTIVITY OF DAILY LIVING)

ACTION		JJ/MM/AA	JJ/MM/AA
Se laver	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Habillement	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Aller aux toilettes	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Transferts et déplacements	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Alimentation	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Continence urinaire	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Continence fécale	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Comportement, orientation	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		

TOTAL sur 24

Interprétation : 0 : dépendance 24 : autonomie

ECHELLE (SIMPLIFIEE) D'ACTIVITES INSTRUMENTALES DE LA VIE COURANTE

Date

Nom du patient

Entourer la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet
(une seule réponse par item).

1 - Capacité à utiliser le téléphone

- 0 : Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros
- 1 : Je compose un petit nombre de numéros bien connus
- 1 : Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas
- 1 : Je suis incapable d'utiliser le téléphone

2 - Capacité à utiliser les moyens de transport

- 0 : Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)
- 1 : Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus
- 1 : Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)
- 1 : Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)
- 1 : Je ne me déplace pas du tout

3 - Responsabilité pour la prise des médicaments

- 0 : Je m'occupe moi-même de la prise: dosage et horaire
- 1 : Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
- 1 : Je suis incapable de les prendre de moi-même

4 - Capacité à gérer son budget

- 0 : Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures)
- 1 : Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)
- 1 : Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Score aux 4 IADL = somme item téléphone+transport+médicaments+budget

SCORE TOTAL (0 à 4)

9 LISTE DES ABREVIATIONS

ADELAHYDE	Analyse des déterminants génétiques et environnementaux de la leucoaraïose dans une population de sujets âgés hypertendus présentant des troubles cognitifs débutants
ADL	Activities of daily living
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT	Alanine amino-transférase
ARC	Attaché de recherche clinique
ASAT	Aspartate amino-transférase
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCTIRS	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIC	Centre d'investigation clinique
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPP	Comité de protection des personnes
DRI	Direction de la recherche et de l'innovation
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
ECT	Electro-convulsivo-thérapie
EIM	Epaississement intima média
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GDS	Gériatric depression scale
HDJ	Hospitalisation de jour
HTA	Hypertension artérielle
IADL	Instrumental activities of daily living
ICH	International conference on harmonization
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRS	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
MADRS	Echelle de depression de Montgomery et Asberg
MMSE	Mini mental state examination
NYHA	New York heart association

PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PHRC	Protocole hospitalier de recherche clinique
TMT	Trail making test
VOP	Vélocité d'onde de pouls

VU

NANCY, le **15 octobre 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **15 octobre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

PROFESSEUR J.P. KAHN

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/5061

NANCY, le **22 octobre 2012**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

La « dépression vasculaire » est un concept donnant lieu à de nombreux débats en ce qui concerne ses critères diagnostiques. Les critères les plus communément reconnus sont la présence d'une dépression d'apparition tardive, dominée par un ralentissement psychomoteur, résistante aux traitements antidépresseurs, chez les sujets âgés de plus de 65 ans, ayant des antécédents cardiovasculaires, notamment de l'hypertension artérielle. Il est également retrouvé des troubles des fonctions exécutives aux tests psychométriques et des hyperintensités de la substance blanche à l'IRM cérébrale.

L'étude prospective, réalisée sur 8 mois, au Centre d'Investigation Clinique de Nancy, dans le cadre du Protocole Hospitalier de Recherche Clinique ADELAHYDE II, regroupait 39 sujets âgés de plus de 65 ans et hypertendus. La cohorte a été divisée en 2 groupes en fonction de la présence (Score à l'échelle GDS $\geq$ 10 et/ou score à l'échelle d'apathie de Robert $\geq$ 4) ou de l'absence de dépression. L'objectif de l'étude était de comparer entre les 2 groupes la présence de lésions cérébro-vasculaires (leucoaraïose, infarctus, lacunes) à l'IRM.

Dans le groupe avec dépression, comprenant 9 sujets, 89% présentent des lésions cérébro-vasculaires. Dans le groupe sans dépression, comprenant 30 sujets, 47% des sujets présentent des lésions cérébro-vasculaires. La différence est considérée comme significative avec $p=0.025$.

Les lésions cérébro-vasculaires, induites par l'hypertension artérielle, représentent un facteur de plus grande vulnérabilité à développer une dépression d'apparition tardive chez les personnes âgées. La validation des critères diagnostiques de la « dépression vasculaire » permettra la création de protocoles de soins adaptés à cette vulnérabilité.

TITRE EN ANGLAIS

VASCULAR DEPRESSION : Evaluation of link between late-onset depression and cerebrovasculars lesions in the elderly, with hypertension and treated

THESE : PSYCHIATRIE – ANNEE 2012

MOTS CLES : Dépression, vasculaire, personne âgée, leucoaraïose, lésion cérébro-vasculaire, hypertension artérielle

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
