



HAL
open science

Relations entre dépression, symptômes dépressifs et démences chez le sujet âgé : rôle de la pression artérielle

Hermine Barei Moniri Barei Moniri - Lenoir

► To cite this version:

Hermine Barei Moniri Barei Moniri - Lenoir. Relations entre dépression, symptômes dépressifs et démences chez le sujet âgé : rôle de la pression artérielle. Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA11T035 . tel-01124047

HAL Id: tel-01124047

<https://theses.hal.science/tel-01124047>

Submitted on 6 Mar 2015

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

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

UNIVERSITE PARIS SUD XI
FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

Année 2012

N° attribuée par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS SUD XI

Champ disciplinaire : EPIDEMIOLOGIE ET INTERVENTION EN SANTE PUBLIQUE

Ecole doctorale de rattachement : **ED 420 « Santé Publique »**

Présentée et soutenue publiquement par

Hermine BAREI MONIRI-LENOIR

Le 12 Novembre 2012

**Relations entre dépression, symptômes dépressifs et démences
chez le sujet âgé : rôle de la pression artérielle**

Directeur de thèse : Dr Christophe TZOURIO

JURY :

Mr Jean BOUYER
Pr Sandrine ANDRIEU
Pr Hugues CHABRIAT
Pr Jacques HUGON
Dr Christophe TZOURIO

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse

UNIVERSITE PARIS SUD XI
FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

Année 2012

N° attribuée par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS SUD XI

Champ disciplinaire : EPIDEMIOLOGIE ET INTERVENTION EN SANTE PUBLIQUE

Ecole doctorale de rattachement : **ED 420 « Santé Publique »**

Présentée et soutenue publiquement par

Hermine BAREI MONIRI-LENOIR

Le 12 Novembre 2012

**Relations entre dépression, symptômes dépressifs et démences
chez le sujet âgé : rôle de la pression artérielle**

Directeur de thèse : Dr Christophe TZOURIO

JURY :

Mr Jean BOUYER
Pr Sandrine ANDRIEU
Pr Hugues CHABRIAT
Pr Jacques HUGON
Dr Christophe TZOURIO

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse

LISTE DES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publications

Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetière P, Hanon O, Ritchie K, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens* 2008; 26 :1765-1772

Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe JM, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C. Depression History, Depressive Symptoms, and Incident Dementia: The 3C Study. *J Alzheimer's Dis* 2011; 26: 27-38

Communication à des congrès nationaux et internationaux

Communications orales

27èmes Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gériologie 2006, Paris

H Lenoir, JM Lacombe, K Ritchie, JF Dartigues, A Alperovitch, C Tzourio. Pression artérielle et dépression : résultats de l'étude de cohorte Française 3C (3Cités).

7^{ème} Congrès International Francophone de Gériatrie Gériologie (CIFGG) 2006, Québec

H Lenoir, JM Lacombe, K Ritchie, JF Dartigues, A Alperovitch, Olivier Hanon, C Tzourio. Pression artérielle et dépression : résultats de l'étude de cohorte Française 3C (3Cités).

28èmes journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et de Gériologie 2007, Paris

H Lenoir, O Godin, JM Lacombe, K Ritchie, JF Dartigues, A Alperovitch, C Tzourio. Analyse longitudinale de l'association entre symptômes dépressifs et démences : résultats de l'étude 3C (3 Cités).

West European Societies of Biological Psychiatry 2007, Strasbourg

H Lenoir, O Godin, JM Lacombe, K Ritchie, JF Dartigues, A Alperovitch, C Tzourio. Longitudinal analysis of the relationship between depressive symptomatology and incident dementia.

XIV World Congress of Psychiatry 2008, Pragues

H Lenoir, O Godin, JM Lacombe, K Ritchie, JF Dartigues, A Alperovitch, C Tzourio. Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and dementia: The Three City (3C) Study.

XIV World Congress of Psychiatry 2008, Pragues

H Lenoir, JM Lacombe, K Ritchie, JF Dartigues, A Alperovitch, Olivier Hanon, C Tzourio. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The 3-City (3C) Study.

Communications affichées

4th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society 2006, Genève

Lenoir H, Lacombe JM, Ritchie K, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C. Blood pressure and depression : results from the French population based 3C (3Cities) study.

ICAD 2011- Paris

Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe JM, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C. Depression History, Depressive Symptoms, and Incident Dementia: The 3C Study.

RESUME

La dépression (caractérisée ou subsyndromique) est fréquente tout au long de la vie et les démences sont des pathologies fréquentes du sujet âgé. Une association longitudinale entre la dépression ou les symptômes dépressifs et la démence a été rapportée. Cependant, le sens de cette association demeure incertain et ses mécanismes pathogéniques selon l'âge de l'apparition des manifestations dépressives sont largement méconnus. Les facteurs de risque vasculaires sont associés à la démence et une comorbidité vasculaire est également retrouvée chez le sujet âgé dépressif. L'hypothèse qu'un ou des facteurs de risque cardiovasculaires constitue(nt) l'ultime dénominateur commun des troubles de l'humeur et de démences devrait être vérifié. L'objectif de cette thèse était d'étudier les liens entre la pression artérielle, la dépression et la démence. Dans un échantillon de 9294 sujets âgés de 65 ans et plus (Etude 3C), non institutionnalisés, suivis pendant 4 ans, nous avons retrouvé une association entre les symptômes dépressifs sévères à l'inclusion et le risque de démence (en particulier vasculaire) incidente. A l'opposé, les individus ayant des antécédents dépressifs n'avaient pas un risque plus élevé de démence incidente comparés aux sujets exempts d'antécédents dépressifs. Nos analyses transversales retrouvaient une pression artérielle plus basse chez les sujets dépressifs comparés aux sujets non dépressifs. Pour terminer, l'association entre les symptômes dépressifs sévères et la démence n'était pas médiée par l'hypertension artérielle. Selon nos résultats, les symptômes dépressifs semblent constituer une expression non cognitive de la phase prodromale de la démence plutôt que d'en être un facteur de risque. L'explication d'une pression artérielle plus basse chez les sujets dépressifs comparés aux sujets non dépressifs n'est pas univoque. Une pression artérielle basse pourrait conduire à une hypoperfusion cérébrale qui semble associée à l'apparition et l'aggravation des lésions de la substance blanche dans les régions les plus sensibles aux modifications du flux sanguin cérébral et dont l'altération est associée aux manifestations dépressives et cognitives. Ce travail offre de nouvelles perspectives de définition des groupes de population à haut risque de démence, et des perspectives de recherche sur les mécanismes biologiques liant la pression artérielle et la dépression. D'un point de vue méthodologique, il met l'accent sur la nécessité des méthodes d'évaluation fiables et précises des cas pathologiques (dépressifs et déments), lesquels influencent réciproquement l'évaluation de chacun.

Mots clés: Epidémiologie, cohorte, transversale, dépression, symptômes dépressifs, démence, maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, dépression vasculaire, pression artérielle, hypotension, facteurs vasculaires, sujets âgés

TITLE: Depression, depressive symptoms, and dementia: mediation of blood pressure

ABSTRACT

Depression is highly common throughout the life course and dementia is common in late life. Depression has been linked with dementia, yet the direction and pathological mechanisms of this association (whether depression is a prodromal feature or consequence of, or a risk factor for dementia) remains unclear. Vascular risk factors are associated to the risk of incident cognitive impairment and dementia and comorbid vascular disease is a feature of depression in late life. Therefore, the hypothesis that vascular risk factors are the ultimate denominator of psychological perturbations and dementia is to be verified. The aim of this work was to study the links between blood pressure, depression and dementia. In a cohort of 9294 community-dwelling elderly individuals aged 65 years and over, participating to the longitudinal population-based 3 City Study, followed up for 4 years, we found an association between baseline depressive symptoms' severity and the incident dementia risk (particularly of vascular type). Conversely, we found no association between history of depression and incident dementia. Moreover, our cross sectional analyses exhibited an inverse association between systolic and diastolic blood pressure values and depression. Overall, the association between depressive symptoms and dementia was not mediated by hypertension. These results indicate that depression is rather a prodromal symptom of vascular dementia than a risk factor for it. The explanation for the lower blood pressure values in depressive individuals compared to non depressive ones is not straightforward. Low blood pressure may lead to cerebral hypoperfusion found to be associated with white matter lesions in cerebral areas vulnerable to alterations of cerebral blood flow, and associated with cognitive impairment and depression. This work offers the opportunity for the definition of group of populations at high risk to develop dementia, vascular one in particular. It also gives the perspective of research on the biological mechanisms linking blood pressure and depression. From a methodological point of view, it emphasizes the need for instruments assessing precisely and thoroughly these two conditions which influence the assessment of each other.

Key words: Epidemiology, cohort, cross sectional, depression, depressive symptoms, dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, vascular depression, blood pressure, hypotension, vascular factors, elderly.

**INSERM U708 (NEUROEPIDEMIOLOGIE)
Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, Paris Cedex 13
Et 146, Rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex**

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Monsieur le Docteur Christophe Tzourio, mon directeur de thèse, pour son accueil dans l'unité INSERM qu'il dirige et pour son soutien indéfectible ; qu'il reçoive ici le témoignage de ma profonde admiration pour son intelligence professionnelle et humaine et sa grande rigueur scientifique ;

Monsieur Jean Bouyer, pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury, mais avant tout pour ses encouragements incessants et pour le « féminisme » de son Ecole Doctorale sans lequel je n'aurais pu achever ce travail tout en menant carrière professionnelle et maternités successives.

Je suis honorée de compter dans ce jury, Madame le Professeur Sandrine Andrieux et Monsieur le Professeur Hugues Chabriat qui ont généreusement accepté d'être rapporteurs de cette thèse et ont contribué à son amélioration ;

Je remercie vivement Monsieur le Professeur Jacques Hugon d'avoir accepté de juger ce travail ;

Je tiens également à remercier :

Monsieur Jean-Marc Lacombe et Madame Carole Dufouil pour leur contribution aux analyses statistiques ;

Madame le Professeur Anne-Sophie Rigaud de m'avoir accueillie dans son Service de Gériatrie et pour la confiance qu'elle m'accorde tous les jours ;

Monsieur le professeur Olivier Hanon pour son précieux enseignement des maladies cardiovasculaires du sujet âgé et son aide lors de mes débuts en Gériatrie ;

Mes parents pour leurs leçons de courage ;

Mes frères pour leurs encouragements ;

Mon époux et mes enfants pour leur soutien inestimable et leur patience.

A mon père

Pour Albert, Edouard et Justine

TABLE DES MATIERES

Chapitre	Page
INTRODUCTION.....	15
1. Démences : Définition.....	15
2. Différentes variétés cliniques de démences.....	16
2.1. Maladie d'Alzheimer.....	16
2.1.1. Caractéristiques neuropathologiques.....	17
2.1.1.1. Sur le plan macroscopique.....	17
2.1.1.2. Sur le plan microscopique.....	17
2.1.1.2.1. Les dépôts amyloïdes.....	17
2.1.1.2.2. La pathologie neurofibrillaire.....	18
2.1.1.2.3. La perte neuronale.....	18
2.1.1.2.4. La perte synaptique.....	18
2.1.1.3. Les lésions vasculaires associées.....	18
2.1.2. Facteurs de risque.....	19
2.1.2.1. Facteurs génétiques.....	19
2.1.2.1.1. Formes héréditaires à transmission autosomique dominante.....	19
2.1.2.1.2. Formes sans transmission Mendélienne, rôle de l'APOE.....	19
2.1.2.2. Autres facteurs de risque non modifiables ; Age et sexe...	20
2.1.2.3. Facteurs de risque modifiables.....	22
2.1.2.3.1. Faible niveau d'études.....	22
2.1.2.3.2. Facteurs de risque cardiovasculaires.....	23
2.1.2.3.2.1. Hypertension artérielle.....	23
2.1.2.3.2.2. Hypercholestérolémie.....	24
2.1.2.3.2.3. Diabète.....	25
2.1.2.3.2.4. Tabagisme.....	25
2.1.2.3.2.5. Obésité, faible indice de masse corporelle...	26
2.1.2.3.3. Maladies cardiovasculaires : Athérosclérose, coronaropathie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque.....	26
2.1.2.4. Dépression.....	27
2.1.2.5. Autres facteurs de risque.....	28
2.1.3. Facteurs de protection.....	28
2.1.3.1. Activités intellectuelles et sociales.....	28
2.1.3.2. Activité physique.....	28
2.1.3.3. Facteurs nutritionnels.....	29
2.1.3.3.1. Vitamines B12, B6, B9 (folates), et homocystéine..	29
2.1.3.3.2. Antioxydants.....	30
2.1.3.3.3. Acides gras.....	31
2.1.3.3.4. Consommation d'alcool.....	32
2.1.3.3.5. Prise en compte globale de la nutrition.....	32
2.1.4. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	33
2.1.4.1. Diagnostic de démence d'Alzheimer en pratique clinique	33
2.1.4.2. Maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel, concept de MCI.....	35
2.1.4.3. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer.....	36
2.2. Altération cognitive vasculaire, démence vasculaire, démence mixte...	36

2.2.1. Evolution terminologique.....	38
2.2.2. Critères de diagnostique clinique de la démence vasculaire.....	38
2.2.3. Facteurs de risque des démences vasculaires et de l'atteinte cognitive vasculaire.....	39
2.2.3.1. Age, Sexe.....	39
2.2.3.2. Niveau d'études.....	39
2.2.3.3. APOE-ε4.....	39
2.2.3.4. Les autres facteurs de risque cardiovasculaires.....	39
2.2.3.5. L'inflammation, C-réactive protéine.....	40
3. Epidémiologie des démences.....	40
3.1. Données de prévalence et d'incidence en Europe et en France.....	41
3.2. Données de prévalence et d'incidence mondiale.....	43
4. Dépression : Définition.....	43
4.1. Particularités cliniques de la dépression chez le sujet âgé.....	43
4.2. Critères diagnostiques.....	44
4.3. Particularités diagnostiques de la dépression chez le sujet âgé.....	47
4.4. Dépression : Eléments d'épidémiologie.....	48
4.4.1. Prévalence de la dépression en population générale.....	48
4.4.2. Prévalence de la dépression chez le sujet âgé.....	49
4.5. Facteurs prédictifs et étiopathogéniques de la dépression.....	49
4.5.1. Rôle des facteurs sociodémographiques.....	50
4.5.1.1. Age.....	50
4.5.1.2. Sexe.....	51
4.5.1.3. Niveau d'études.....	52
4.5.2. Rôle des facteurs psychosociaux.....	53
4.5.2.1. Support social.....	53
4.5.2.2. L'activité professionnelle.....	53
4.5.2.3. Revenus.....	54
4.5.3. Rôle des facteurs environnementaux.....	54
4.5.3.1. Evènements traumatiques et stress.....	54
4.5.3.2. Substances iatrogènes ; alcool et médicaments.....	54
4.5.4. Rôle des facteurs biologiques.....	55
4.5.4.1. Théorie monoaminergique de la dépression.....	55
4.5.4.2. Rôle des facteurs neurotrophes.....	56
4.5.4.3. Axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénale (axe HPA), circuits de réponse au stress.....	56
4.5.4.4. Altération du rythme circadien.....	57
4.5.4.5. Statut hormonal.....	57
4.5.4.6. Rôle des cytokines.....	57
4.5.5. Rôle des facteurs génétiques.....	57
4.5.6. Rôle des facteurs cliniques.....	58
4.5.6.1. Etat de santé physique.....	58
4.5.6.2. Facteurs vasculaires.....	59
4.6. Déterminants et étiopathogénie de la dépression chez le sujet âgé : notions de « dépression tardive » et de « dépression vasculaire ».....	61
4.7. Evolution et pronostic de la dépression du sujet âgé.....	63
4.7.1. Dépression, facteur de vulnérabilité à diverses affections somatiques.....	64
4.7.2. Dépression et risque de démence incidente.....	65
4.7.2.1. Dépression tardive et risque de démence.....	66

4.7.2.2. Dépression d'apparition précoce et démence incidente.....	67
OBJECTIFS.....	68
MATERIEL ET METHODES.....	69
5. L'étude des Trois Cités.....	69
5.1. Population d'étude, inclusion.....	69
5.2. Recueil des données et mesures réalisées à l'entrée de l'étude et au cours du suivi.....	69
5.3. Evaluation de l'anxiété, de la dépression et des symptômes dépressifs.....	71
5.4. Diagnostic des cas prévalents et incidents des démences.....	72
6. Traitement des variables d'intérêt et des covariables.....	74
6.1. Variables de la dépression.....	74
6.2. Variable « démence ».....	74
6.3. Covariables.....	74
RELATIONS ENTRE PRESSION ARTERIELLE ET DEPRESSION (ETUDE TRANSVERSALE).....	77
7. Matériel et méthodes.....	77
7.1. Constitution de l'échantillon d'analyses.....	77
7.2. Traitement spécifique des variables de dépression.....	78
7.3. Méthodes statistiques.....	80
8. Résultats.....	81
8.1. Caractéristiques générales de l'échantillon à l'inclusion.....	81
8.2. Facteurs associés au statut dépressif à l'inclusion.....	83
8.3. Analyse de l'impact des traitements antihypertenseurs et psychotropes sur la relation dépression et pression artérielle.....	85
8.4. L'effet de l'âge sur la relation pression artérielle-dépression.....	91
8.5. Analyses de sensibilité.....	95
9. Discussion.....	98
10. Forces et limites de l'étude.....	104
11. Conclusion.....	105
RELATIONS ENTRE DEPRESSION, SYMPTOMES DEPRESSIFS ET DEMENCES (ETUDE LONGITUDINALE).....	106
12. Matériel et méthodes.....	106
12.1. Constitution de l'échantillon d'analyses.....	106
12.2. Traitement spécifique des variables de la dépression.....	109
12.3. Méthodes statistiques.....	109
13. Résultats.....	111
13.1. Caractéristiques de l'échantillon d'analyse à l'inclusion selon le sexe.....	111
13.2. Facteurs associés aux différents marqueurs de dépression à l'inclusion.....	113
13.3. Facteurs associés à la démence incidente	115
13.4. Relations entre le statut dépressif à l'inclusion selon les différents marqueurs et le risque de démence incidente.....	117
13.5. Rôle des facteurs associés à la démence dans la relation entre symptômes dépressifs et démence incidente.....	119
13.6. Analyse des relations entre symptômes dépressifs à l'inclusion et le	

risque de survenue des différents types de démence	121
14. Discussion.....	122
15. Forces et limites de l'étude.....	129
16. Conclusion.....	131
 EN RESUME.....	 133
 DISCUSSION GENERALE.....	 135
 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	 139
 REFERENCES.....	 142
 ANNEXES.....	 190
 Tableau A. Etudes cas-témoins et longitudinales portant sur la dépression tardive et risque de démence incidente.....	 191
 Tableau B. Etudes cas-témoins et longitudinales portant sur la dépression précoce et risque de démence incidente.....	 194
 Tableau C. Etudes transversales sur la pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs.....	 196
 Tableau D. Etudes longitudinales sur la pression artérielle (basse ou hypertension artérielle) et le risque de dépression incidente.....	 203
 Tableau E. Etudes longitudinales sur dépression et hypertension artérielle ou élévation de la pression artérielle incidentes.....	 205
 Tableau F. Etudes longitudinales sur dépression et hypotension ou baisse de la pression artérielle incidentes.....	 210
 Mini Mental State Examination.....	 212
Questionnaire Instrumental Activities of Daily Living (Lawton).....	213
Critères diagnostiques de la démence d'Alzheimer selon NINCDS-ADRDA.....	214
Critères diagnostiques de la démence d'Alzheimer selon DSM-IV.....	215
Critères diagnostiques de démence vasculaire selon NINDS-AIREN.....	216
Score Ischémique de Hachinski pour le diagnostic de démence vasculaire.....	217
Critères de l'Episode Dépressif selon CIM-10.....	218
Critères de l'Episode Dépressif Majeur selon DSM-IV.....	219
Mini International Neuropsychiatric Interview (Module Episode Dépressif Majeur).....	220
CES-D, Center for Epidemiologic Studies- Depression Scale.....	222

Liste des Figures

Figure 1 : Prévalence des démences chez les hommes et chez les femmes.....	41
Figure 2 : Incidence des démences (Etude EURODEM).....	42
Figure 3 : Constitution de l'échantillon d'analyse transversale sur les relations entre pression artérielle et dépression.....	77
Figure 4 : Relation entre pression artérielle systolique et différents marqueurs dépressifs chez les hommes selon la consommation ou non d'antihypertenseurs.....	90
Figure 5 : Pression artérielle et dépression : rôle de l'âge.....	94
Figure 6 : Pression artérielle systolique et marqueurs dépressifs : analyses de régression multiple ajustée selon les différentes variables et selon la variable « traitement ou hospitalisation pour pathologie somatique grave dans les deux ans précédant l'inclusion ».....	96
Figure 7 : Pression artérielle systolique et marqueurs dépressifs : analyses de régression multiple ajustée selon les différentes variables et selon la variable « antécédents d'insuffisance cardiaque ».....	97
Figure 8 : Constitution de l'échantillon d'analyse des relations entre dépression, symptômes dépressifs et démences.....	107

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe selon différentes études en population.....	21
Tableau 2 : Définition et répartition des trois groupes de sujets « dépressifs ».....	79
Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion (N 9294) (Etude transversale)...	82
Tableau 4 : Facteurs associés au statut dépressif selon le sexe.....	84
Tableau 5 : Pression artérielle et dépression selon le marqueur dépressif.....	85
Tableau 6 : Pression artérielle et dépression : stratification selon la consommation d'agents antihypertenseurs et psychotropes (N 7914).....	87

Tableau 7 : Pression artérielle et dépression : stratification selon la consommation d'agents antihypertenseurs selon le sexe.....	89
Tableau 8 : Pression artérielle et dépression : stratification selon la consommation de psychotropes selon le sexe.....	92
Tableau 9 : Relation entre pression artérielle et dépression : stratification sur l'âge.....	93
Tableau 10 : Comparaison des participants à l'entrée de l'étude selon la disponibilité ou non d'au minimum un examen de suivi (Etude longitudinale).....	108
Tableau 11 : Caractéristiques de l'échantillon d'analyse longitudinale à l'inclusion selon le sexe (N 7989).....	112
Tableau 12 : Facteurs associés à la dépression selon les différents marqueurs dépressifs..	114
Tableau 13 : Facteurs associés à la démence incidente (N 8085).....	116
Tableau 14 : Hazard Ratios (et Intervalles de Confiance à 95%) du risque de démence incidente selon le statut dépressif à l'inclusion.....	118
Tableau 15 : Symptômes dépressifs sévères à l'inclusion et risque de démence incidente : stratification selon les déterminants habituels des démences.....	121

LISTE ALPHABETIQUE DES ABREVIATIONS UTILISEES

APOE	Apolipoprotéine E
APP	Amyloid Precursor Protein
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
CAP-BEP	Certificat d'Aptitude Professionnelle- Brevet d'Etudes Professionnelles
CES-D	Center for Epidemiologic Studies- Depression scale
CIM	Classification Internationale des Maladies
DNF	Dégénérescences neurofibrillaires
DS	Déviation standard
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDM	Episode Dépressif Majeur
HDL	High density lipoprotein
HPA	Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (axis)

HR	Hazards ratio
HSB	Hypersignaux de la substance blanche
HTA	Hypertension artérielle
5-HTT	5-Hydroxyltryptamine transporter
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire
LDL	Low density lipoprotein
MCI	Mild Cognitive Impairment
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
3C	3 Cités (Etude)
VCI	Vascular Cognitive Impairment
vs	<i>Versus</i>

INTRODUCTION

La population mondiale s'accroît et les progrès en matière de santé au cours du siècle dernier ont contribué à ce que les individus vivent plus longtemps et vieillissent en meilleure santé. A titre d'exemple, en France depuis 15 ans, l'espérance de vie progresse de l'ordre d'un trimestre chaque année tant chez les hommes que chez les femmes (78,2 ans et 84,8 ans respectivement en 2011).¹ Cependant, ce succès est contrebalancé par l'accroissement du nombre de personnes souffrant de pathologies neurodégénératives incluant les démences. Bien que les démences affectent particulièrement les personnes âgées, elles ne sont pas inhérentes au vieillissement normal. La démence est un syndrome de nature habituellement chronique et d'évolution progressive, causé par une variété de pathologies cérébrales pouvant altérer l'intellect, le comportement et l'affect. Elle est la conséquence de changements structuraux du cerveau que l'on peut observer à l'œil nu et au microscope, à l'examen *post mortem*. Du fait de la perte d'autonomie qu'elle engendre, la démence est l'une des causes majeures d'incapacité et de dépendance, notamment chez le sujet âgé, à travers le monde. Elle accable non seulement la personne qui en est atteinte mais également ses aidants et sa famille.

En outre, l'impact financier de la maladie est majeur. Le coût total de la prise en charge de la démence dans le monde en 2010 était estimé à 604 milliards de dollars US dont 16% pour la prise en charge médicale.² Les projections de prévalence et d'incidence indiquent que le nombre de personnes souffrant de démences continuera, en l'absence de traitement curatif, à s'accroître de façon majeure dans les prochaines décennies, et que la fraction la plus âgée de la population en subira la croissance la plus large.

Caractériser les facteurs susceptibles de favoriser le développement de cette pathologie est par conséquent un enjeu majeur.

1. DEMENCES : Définition

La démence est un syndrome comportant une atteinte de multiples fonctions supérieures du cortex cérébral, incluant selon le type de démence, la mémoire et les capacités d'apprentissage, l'orientation temporo-spatiale, la pensée abstraite, le jugement, le calcul, le langage, et/ou la capacité à utiliser les objets. Elle survient en dehors de tout accès de confusion ou d'altération de la vigilance. Ces troubles cognitifs sont habituellement précédés ou accompagnés d'une altération du contrôle émotionnel, du comportement social, et de la motivation. Elles peuvent dans certains cas et selon le stade de la maladie s'accompagner de

symptômes psychiques (dépression, anxiété, jovialité, agressivité, agitation, hallucinations, délires, désinhibition verbale et/ou comportementale, troubles du sommeil ou troubles alimentaires...) et de symptômes somatiques tels que troubles de posture, de l'équilibre et de la marche, hypotension orthostatique, troubles de déglutition, troubles sphinctériens (incontinence urinaire et/ou fécale).

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus commune de démence et contribue probablement à près de 70% des cas. Les autres pathologies démentielles les plus fréquentes sont la démence vasculaire, la démence à Corps de Lewy diffus, et une famille de pathologies contribuant au groupe des dégénérescences lobaires frontotemporales. Des chevauchements entre les différents types de démences sont possibles et des formes mixtes peuvent souvent coexister chez le même individu,² notamment pour la maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires.³

Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement curatif des démences dont l'évolution est fatale en quelques années du fait notamment des complications somatiques qui en jalonnent l'évolution (chutes, dénutrition et troubles de déglutition, pneumopathies d'inhalation, infections, immobilisation et ses conséquences ; sarcopénie, escarres, accidents vasculaires cérébraux, crises comitiales, accidents iatrogènes notamment liés à l'usage des psychotropes...).

2. Différentes variétés cliniques des démences

2.1. Maladie d'Alzheimer

C'est la cause la plus fréquente de démence,^{4,5} dont la définition clinique a été faite la première par un médecin allemand éponyme, Alois Alzheimer en 1901.

La manifestation inaugurale de la maladie d'Alzheimer est presque toujours un trouble insidieux de la mémoire antérograde épisodique (difficultés à mémoriser de nouvelles informations et à se souvenir des événements récents).⁶ Rapidement, apparaissent également une altération des fonctions exécutives (planification, pensée abstraite, jugement, attention, concentration, flexibilité mentale, contrôle mental inhibiteur, vitesse d'exécution des tâches mentales) et secondairement des troubles d'orientation temporo-spatiale, une aphasie (troubles du langage dominés par un manque du mot) et des troubles des praxies (capacités à utiliser les objets, à faire des gestes symboliques, ...) et des gnosies (reconnaissance d'objets ou de visages).

Les troubles moteurs ou de la marche n'apparaissent qu'en fin d'évolution, alors que le déclin cognitif est très sévère. Les convenances sociales sont longtemps préservées, mais les stades plus sévères de la maladie se compliquent fréquemment de troubles comportementaux. La maladie évolue progressivement sur environ 8 à 12 ans en moyenne, avec des extrêmes de 2 à 20 ans selon l'âge de début.⁷

2.1.1. Caractéristiques neuropathologiques

2.1.1.1. Sur le plan macroscopique

Les travaux de neuropathologie montrent une diminution du volume cérébral au cours de la maladie d'Alzheimer. Cette atrophie n'est cependant pas homogène et concerne principalement la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle basal du lobe temporal.⁸ L'atrophie du cortex porte non seulement sur la substance grise mais elle intéresse également la substance blanche (où passent les axones et les dendrites des neurones situés dans la substance grise). L'atrophie corticale est associée à une dilatation souvent modérée des ventricules. Cette dilatation ventriculaire observée au scanner a une mauvaise sensibilité ($46 \pm 20\%$) mais une relativement bonne spécificité ($90 \pm 7\%$) vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer.⁹

À cet égard, aucune des modifications macroscopiques constatées au cours de la maladie d'Alzheimer ne peut être considérée comme spécifique de la pathologie. Seul l'examen microscopique du cerveau permet d'affirmer le diagnostic.

2.1.1.2. Sur le plan microscopique

L'étude de la maladie d'Alzheimer a été rendue possible par la visualisation des lésions au moyen des techniques argentiques, développées à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle.¹⁰ Les lésions de la maladie d'Alzheimer sont réparties de façon stéréotypée mais très hétérogène dans le cerveau. Ces lésions peuvent être classées dans 3 catégories : les dépôts de peptide A β ,¹¹ la pathologie neurofibrillaire, et les pertes neuronales et synaptiques.

2.1.1.2.1. Les dépôts amyloïdes (ou de peptide A β), observés dans le centre de la plaque sénile (agrégats de protéines extraneuronales) et dans la paroi des vaisseaux, sont constitués d'un peptide de 40 à 42 acides aminés, le peptide A β (ou β -amyloïde), issu d'un précurseur protéique transmembranaire, l'APP (« *amyloïde precursor protein* »). L'apparition des dépôts β amyloïdes dans le cerveau est actuellement considérée comme le premier et principal événement neurotoxique. L'accumulation du peptide A β dans

les plaques amyloïdes peut être la conséquence d'un échappement aux divers systèmes biologiques d'élimination, enzymatiques ou cellulaire ou résulter de l'augmentation d'autres activités enzymatiques (β et γ secrétases) responsables du clivage séquentielle de l'APP.¹²

2.1.1.2.2. La pathologie neurofibrillaire comprend les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) retrouvées à l'intérieur des neurones, la couronne des plaques séniles et les fibres tortueuses retrouvées à l'intérieur des dendrites,¹³ toutes caractérisées par l'accumulation de paires hélicoïdales de filaments appariés immunomarquées par des anticorps dirigés contre les protéines tau anormalement phosphorylées. Si les DNF ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer, leur association à une pathologie amyloïde et leur distribution topographique dans le cerveau sont spécifiques.

2.1.1.2.3. La perte neuronale est un phénomène tardif par rapport à la pathologie neurofibrillaire. La perte neuronale est particulièrement marquée dans les régions où les DNF sont nombreuses ce qui suggère qu'elle pourrait être provoquée par les DNF elles-mêmes.¹⁴

2.1.1.2.4. La perte synaptique ne semble pas liée à l'accumulation de peptide A β ,¹⁵ et n'est sans doute pas le meilleur corrélât des troubles cognitifs.¹⁶

2.1.1.3. Les lésions vasculaires associées

Des études *post-mortem* des cerveaux en population, telle que « *Nun's study* » aux Etats-Unis où toutes les participantes ont accepté de passer des tests cognitifs de façon prospective et ont accepté d'être autopsiées à leur décès,¹⁷ et l'étude MRC-CFAS³ en Angleterre font état d'un grand nombre de lésions vasculaires et mentionnent la fréquence des plaques séniles et des DNF chez des sujets considérés comme intellectuellement normaux, ou peu affectés. Dans l'étude MRC-CFAS, cette fréquence des lésions vasculaires est de 27 % dans le groupe sans démence, et 16 % dans le groupe avec démence.

Pour certains auteurs, il existerait un lien causal entre les lésions vasculaires et celles de la maladie d'Alzheimer.¹⁸ Il a, en revanche, été montré qu'à déficit cognitif égal, la densité des lésions d'Alzheimer était plus basse lorsque des lésions vasculaires y étaient associées, ce qui suggère un abaissement du seuil symptomatique par les lésions vasculaires.^{19,20}

2.1.2. Facteurs de risque

La prédisposition à développer une maladie d'Alzheimer dépend de l'interaction de facteurs d'ordres génétiques et environnementaux.

2.1.2.1. Facteurs génétiques

2.1.2.1.1. Formes héréditaires à transmission autosomique dominante

Il est bien établi que les cas familiaux et d'apparition précoce (avant 60 ans) et très précoce (avant 40 ans) de la maladie sont de transmission dominante autosomique et liés à des mutations monogéniques sur les chromosomes 1, 14, ou 21. Mais, ces formes ne représenteraient que moins de 1 % des cas de maladie d'Alzheimer.²¹

2.1.2.1.2. Formes sans transmission mendélienne, rôle de l'APOE

L'existence d'antécédents familiaux de démence est un facteur de risque établi de la maladie d'Alzheimer. Au-delà des formes familiales monogéniques, il peut exister une agrégation familiale de la maladie d'Alzheimer (environ 5-8 % des cas). L'existence d'antécédents familiaux pour ces formes est alors associée à une augmentation du risque de 2 à 5 fois de développer la maladie d'Alzheimer.^{22,23} En revanche, pour plus de 90 % des cas de maladie d'Alzheimer, essentiellement à début tardif (au-delà de 65 ans), aucune agrégation familiale n'est connue. Ces formes sont définies comme « sporadiques » dans lesquelles des facteurs génétiques sont également impliqués.

Dès 1993, il a été mis en évidence l'impact majeur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'Apolipoprotéine E (APOE4), situé sur le chromosome 19, sur le risque du développement de la maladie d'Alzheimer, aussi bien dans les cas familiaux que dans les cas sporadiques.^{24,25} Le gène de l'APOE4 serait ainsi associé à un peu moins de 20 % des cas de maladie d'Alzheimer.²⁶

L'APOE est une lipoprotéine de transport du cholestérol. Dans le cerveau, elle est associée aux cellules gliales de support du cortex. Trois allèles du gène APOE sont connus: APOE epsilon 2, 3 et 4. C'est l'allèle $\epsilon 3$ qui est le plus fréquent dans les populations caucasiennes (de l'ordre de 80 %). Les allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 4$ sont plus rares (respectivement de 8 % et 12 %). Il existe une relation dose-effet entre le nombre de copies d'allèles $\epsilon 4$ présent chez un individu et le risque de développer l'affection : les individus hétérozygotes pour l'APOE- $\epsilon 4$ (porteurs d'une copie de cet allèle) voient leur risque de développer la maladie

d'Alzheimer se multiplier par trois à quatre, alors que les sujets homozygotes voient ce risque se multiplier par huit.²⁷

De plus, l'âge d'apparition de la maladie diminue en fonction du nombre d'allèles $\epsilon 4$. Les individus homozygotes $\epsilon 4/\epsilon 4$ débutent la maladie plus précocement que les individus ne possédant pas d'allèle $\epsilon 4$, les individus hétérozygotes présentant un âge de début de maladie intermédiaire.²⁸ Enfin, à l'inverse de l'effet délétère de l'allèle $\epsilon 4$, l'allèle $\epsilon 2$ a été décrit comme protecteur vis-à-vis de la maladie.²⁷

La nature d'implication de la protéine APOE dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer n'est toujours pas élucidée. L'absence de l'APOE- $\epsilon 4$ chez des souris transgéniques « *knock-out* » pour ce gène (ne l'exprimant pas) prévient la formation des plaques amyloïdes, ce qui suggère que l'épsilon 4 faciliterait l'agrégation β -amyloïde²⁹ ou en inhiberait les processus de clairance et d'élimination.^{30,31}

Plusieurs facteurs modulent l'impact du gène de l'APOE dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer parmi lesquels l'âge, le sexe, et la race :

L'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la maladie d'Alzheimer diminuerait ainsi dès 70 ans,^{27,32} et des études indiquent que l'allèle $\epsilon 4$ prédit davantage l'âge de survenue de la maladie (en fonction d'autres facteurs génétiques) que le risque même de sa survenue.³³

Par ailleurs, des études indiquent qu'aussi bien dans les cas familiaux tardifs³⁴ que dans des cas sporadiques,²⁷ le risque de développer la maladie est plus élevé chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de sexe féminin que de sexe masculin.

En ce qui concerne le rôle modulateur de la race, l'impact de l'allèle $\epsilon 4$ est le plus élevé chez les Japonais, la plus faible dans certaines populations Arabes et quasi nul chez les africaines du Niger.^{35,36} De telles variations pourraient être expliquées par la présence de facteurs environnementaux différents ou d'un patrimoine génétique (encore mal documenté) variable entre ces populations, favorisant ou au contraire minimisant l'effet de l'allèle $\epsilon 4$.

2.1.2.2. Autres facteurs de risque non modifiables : Age et sexe

Comme nous le verrons plus loin dans le chapitre portant sur des données d'incidence et de prévalence des démences, l'âge est le premier facteur de risque de démence et de maladie d'Alzheimer. Globalement, la prévalence de la maladie d'Alzheimer est près de 7-10% chez les personnes de plus de 65 ans. La prévalence double tous les 5 ans après l'âge de 65 ans et atteint presque 40% après l'âge de 80 ans (Tableau 1). La similitude des Odds Ratios entre l'âge et la maladie d'Alzheimer dans différents pays, suggère l'existence de

processus biologiques associés à l'âge, éléments essentiels au développement de la maladie d'Alzheimer influencés par des facteurs génétiques et environnementaux. Il pourrait s'agir de l'accumulation intracellulaire de substances toxiques (radicaux d'oxygène) à un âge avancé responsables de destruction de protéines et la perte de fonction. Une hypothèse alternative est celle du déclin lié à l'âge des processus biologiques nécessaires pour un fonctionnement neuronal normal; ce déclin pouvant être accéléré par des facteurs environnementaux ou par une prédisposition génétique.³⁷

Tableau 1 Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe selon différentes études en population

D'après Lobo et Coll. 2000,⁴ Ramarason et Coll. 2003,⁵ Fitzpatrick et Coll. 2004,³⁸ et De Ronchi et Coll., 2005.³⁹

Tranche d'âge	EURODEM (Europe) (Lobo et Coll.)⁴	PAQUID (France) (Ramarason et Coll.)⁵	Faenza et Granarolo (Italie) (De Ronchi et Coll.)³⁹	CHS (USA) (Fitzpatrick et Coll.)³⁸
HOMMES				
65 – 69	1,6	-	0,76	13,7
70 – 74	2,9	-	1,8	
75 – 79	5,6	7,7	5,6	15,4
80 – 84	11,0	12,5	15,0	33,3
> 85	18,0	23,9	23,8	42,9
FEMMES				
65 – 69	1,0	-	1,2	10,4
70 – 74	3,1	-	3,2	
75 – 79	6,0	5,7	6,0	20,6
80 – 84	12,6	16,6	13,1	32,6
> 85	25,0	38,4	34,6	50,9

Des données de prévalence indiquent une plus grande fréquence de la maladie d'Alzheimer chez les femmes que chez les hommes (Tableau 1). Cette observation pourrait être liée à une durée de la maladie plus longue chez les femmes (par exemple du fait d'une espérance de vie globale plus élevée chez les femmes) ou à la plus forte fréquence de facteurs de risque chez les femmes (par exemple un bas niveau d'éducation), facteurs qui sont alors

des facteurs de confusion dans l'association maladie d'Alzheimer-sexe. La possibilité d'une relation plus complexe entre le sexe et le risque de maladie d'Alzheimer a été suggérée par l'étude américaine « *Cache County Study* ». ⁴⁰ Dans cette étude, la corrélation entre la maladie d'Alzheimer et le sexe féminin n'a été retrouvée que pour celles ayant le génotype APOE-ε4. ⁴⁰

Cependant, deux méta-analyses ont montré une incidence plus élevée de la maladie chez les femmes que chez les hommes bien que ce résultat soit modulé selon l'âge des sujets. ^{41,42} Ainsi, dans l'étude PAQUID, l'incidence plus élevée chez les femmes n'est observée qu'après 80 ans, ⁴³ et dans la méta-analyse de Jorm et coll. uniquement à des âges avancés. ⁴⁴ L'étude prospective de Rotterdam portant sur 7046 sujets de 55 ans et plus, retrouve une incidence presque identique des démences dans les deux sexes. ⁴⁵ En revanche, après l'âge de 90 ans, l'incidence de la maladie d'Alzheimer décline chez les hommes mais pas chez les femmes (sexe ratio: 5,79; IC 95%: 1,40-23,90). ⁴⁵ Les raisons pour lesquelles les femmes auraient plus de risque d'être atteintes de la maladie d'Alzheimer que les hommes restent incertaines. Des facteurs biologiques liés au sexe comme les désordres auto-immuns, une participation hormonale, et des biais liés aux tests neuropsychologiques de diagnostic sont parmi les hypothèses avancées.

2.1.2.3. Facteurs de risque modifiables

2.1.2.3.1. Faible niveau d'études

Le bas niveau d'études (faible nombre d'années d'éducation formelle) est très fréquemment associé à un risque majoré de développer une maladie d'Alzheimer dans les études de cohorte. ^{46,47} L'étude française PAQUID montre un risque accru pour les sujets n'ayant pas obtenu le certificat d'étude. ⁴³ Ces résultats ont conduit à l'hypothèse selon laquelle les individus ayant un niveau d'étude élevé ont une plus grande capacité de réserve cérébrale ou de réserve cognitive en lien avec un réseau neuronal synaptique et dendritique plus dense et une meilleure vascularisation cérébrale qui leur permettraient d'exprimer leur maladie différemment (performances meilleures dans les tâches intellectuelles exécutives) et d'en retarder l'expression clinique. ^{48,49}

2.1.2.3.2. Facteurs de risque cardiovasculaires

2.1.2.3.2.1. Hypertension artérielle

Hypertension artérielle, définition et notions générales

L'augmentation du risque de morbidité-mortalité cardio-vasculaire est directement liée à l'élévation de pression artérielle selon une relation continue, à partir de 115/75 mmHg. Au-delà de 50 ans, la pression artérielle systolique (PAS) est un facteur pronostique du risque cardio-vasculaire plus important que la pression artérielle diastolique (PAD), d'autant plus chez les sujets les plus âgés. Cette relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardio-vasculaire ne permet pas de déterminer un seuil précis d'hypertension artérielle (HTA).

L'HTA est définie de façon consensuelle par une PAS \geq 140 mmHg et/ou une PAD \geq 90 mmHg, mesurées au cabinet médical et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois.

Petrovitch et coll. dans une étude de cohorte (« *Honolulu Heart Program/Honolulu-Asia aging Study* ») sur 243 individus suivis en moyenne pendant 36 ans, retrouvent une association positive entre une pression artérielle systolique élevée (PAS \geq 160 mmHg) à l'âge moyen de la vie et un faible poids cérébral ainsi qu'un nombre plus important de plaques amyloïdes dans le néocortex et l'hippocampe à l'examen *post mortem* du cerveau. Une augmentation de la pression artérielle diastolique (PAD \geq 95 mmHg) était associée dans cette étude à une plus grande densité de dégénérescences neurofibrillaires dans l'hippocampe.⁵⁰ Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreuses études longitudinales rapportant une pression artérielle plus élevée chez les individus qui ont un déclin cognitif ou qui développent une démence⁵¹⁻⁵⁴ dont une maladie d'Alzheimer 15 à 20 ans plus tard.^{55,56} Ce risque est plus élevé en l'absence de traitement antihypertenseur.

Skoog et Coll. ont également montré que la pression artérielle mesurée à l'âge de 70 ans était plus élevée chez ceux qui développent une démence entre 79 et 85 ans que chez ceux qui n'en sont pas atteints.⁵⁷ A l'inverse, ces patients voient leur pression artérielle diminuer dans les années qui précèdent la survenue de la démence.

L'analyse des données d'études longitudinales en population par Qiu et Coll. met aussi en évidence un effet différent de l'hypertension artérielle sur le fonctionnement cognitif et le

risque de démences selon la période de la vie considérée :⁵⁸ pour les études où la pression artérielle est estimée en période plus tardive de la vie, les résultats sont contradictoires et indiquent soit l'absence d'association,⁵⁹ soit une augmentation du risque de déclin cognitif ou de maladie d'Alzheimer,⁶⁰⁻⁶² soit une courbe en U.⁶³⁻⁶⁵ Une étude chez des sujets de plus de 75 ans a porté sur la pression pulsée (à savoir, le différentiel entre pressions artérielle systolique et diastolique) et montre une augmentation du risque de démence et de maladie d'Alzheimer dans le tertile supérieur de la population, mais aussi chez les sujets ayant les valeurs les plus basses par rapport au tertile médian.⁶⁶

Les hypothèses expliquant cette association en courbe en U entre la valeur de la pression pulsée et le risque de déclin cognitif ou de démence incidente comprennent la rigidification artérielle et l'athérosclérose pour les pressions pulsées élevées et la diminution de la perfusion cérébrale pour les pressions pulsées basses. Dans la même cohorte,⁶⁷ est décrite une diminution de la pression artérielle dans les 3 ans précédant le diagnostic de démence. Cette baisse pourrait être en lien avec l'inactivité physique et une baisse de l'indice de masse corporelle accompagnant l'entrée dans la démence.

L'étude Syst-Eur,⁶⁸ le premier essai thérapeutique randomisé avec un antihypertenseur (nitrendipine), avait montré une diminution de l'incidence des démences chez des sujets ayant une hypertension artérielle systolique isolée et âgés d'au moins 60 ans à l'inclusion. Chez des sujets âgés de l'étude PROGRESS avec des antécédents d'accident vasculaire cérébral constitué ou d'accident ischémique cérébral transitoire, une réduction significative du risque de déclin cognitif mais pas de démence est observée chez les sujets traités (perindopril ou indapamide).⁶⁹ Dans l'étude SCOPE, l'administration d'un traitement par candesartan chez des sujets âgés avec une HTA modérée, n'a aucun impact significatif sur le score au test cognitif « *Mini Mental State Examination* » ou sur l'évolution de ces scores.⁷⁰ En résumé, le bénéfice d'un traitement antihypertenseur est indéniable pour les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux mais pour la cognition il pourrait dépendre de l'âge du sujet et du type de traitement.

2.1.2.3.2.2. Hypercholestérolémie

Le cholestérol est un composant essentiel du cerveau, et son rôle dans la formation des plaques amyloïdes est souvent évoqué.⁷¹ Les nombreuses études épidémiologiques portant sur le lien entre le niveau de cholestérol et la maladie d'Alzheimer sont toutefois contradictoires.⁷² Comme pour l'hypertension artérielle, un niveau élevé de cholestérol (> 6,5 mmol/l) en milieu de vie multiplierait par 2 le risque de démence au cours du vieillissement.

L'effet préventif sur le déclin cognitif d'un traitement hypolipémiant par les statines a été étudiée dans des études longitudinales⁷³⁻⁷⁵ ou des études d'intervention thérapeutique randomisées avec des statines *versus placebo*^{76,77} mais les résultats de ces études ne sont pas en faveur d'un effet protecteur de ce type de traitement dans la survenue de troubles cognitifs.

2.1.2.3.2.3. Diabète

L'incidence des troubles cognitifs apparaît plus élevée chez des patients diabétiques. Brands et Coll. dans une revue de 33 études longitudinales rapportent une augmentation du risque d'atteinte cognitive (portant sur les fonctions exécutives et non pas la mémoire) chez des patients diabétiques de type I, insulino-dépendants.⁷⁸ Une autre revue de 14 études longitudinales rapporte une augmentation de ce risque (risques relatifs compris entre 1,5 et 2) avec le diabète de type II, tant pour les démences vasculaires que la maladie d'Alzheimer.⁷⁹

Cette atteinte cognitive dans le diabète pourrait être liée à la vasculopathie d'origine diabétique, responsable de lésions macro ou microvasculaires cérébrales,⁸⁰ mais le diabète pourrait aussi favoriser directement (effet neurotoxique de l'hyperglycémie ou le rôle de l'enzyme de dégradation de l'insuline) la survenue des lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer comme le suggère l'étude de Den Heijer et Coll. montrant une association entre le diabète de type 2 et l'atrophie hippocampique à l'IRM cérébrale indépendamment de la pathologie vasculaire.⁸¹ De plus, les données issues de 216 autopsies dans l'étude « *Honolulu-Asia Aging Study* » indiquent une densité plus marquée de plaques amyloïdes hippocampiques et de dégénérescences neurofibrillaires corticales et hippocampiques chez les diabétiques de type 2, porteurs de l'allèle APOE-ε4 en comparaison aux individus non diabétiques.⁸⁰ Ce travail ainsi que d'autres plaident en faveur de l'existence d'une interaction entre diabète et APOE-ε4 dans la régulation du métabolisme de la protéine β-amyloïde.^{82,83}

Un effet bénéfique du traitement antidiabétique sur l'évolution des fonctions cognitives a été mis en évidence chez des sujets de plus de 60 ans suivis 2 ans.⁸⁴

2.1.2.3.2.4. Tabagisme

Les premières études (en général de type cas-témoins) évoquaient un rôle protecteur du tabac,^{85,86} mais elles étaient probablement entachées par le biais de survie sélective car ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite.⁸⁷ En effet, l'analyse de données longitudinales montre un risque accru de démence ou de maladie d'Alzheimer incidente chez les fumeurs.^{42,88,89} Une relation dose-effet entre l'exposition tabagique à l'âge moyen de la vie et

le risque de démence incidente a été démontrée chez 3734 participants de l'étude « *Honolulu-Asia Aging Study* ». ⁹⁰ Dans cette étude, l'examen anatomopathologique *post mortem* de 218 hommes, retrouvait une association dose dépendante entre la quantité du tabagisme et la densité des plaques amyloïdes indépendamment du statut pour APOE. Une autre étude de grande envergure ayant suivi 9209 sujets pendant 2-3 ans rapporte une relation dose-dépendante entre l'accélération du déclin cognitif chez des sujets non déments et le nombre de paquets-années de tabagisme. ⁹¹

2.1.2.3.2.5. Obésité, faible indice de masse corporelle

La relation entre l'indice de masse corporelle (IMC : poids/taille²) et le risque de démence, notamment de la maladie d'Alzheimer dépend en partie de l'âge au moment duquel les mesures sont réalisées. ⁹² Ainsi, des travaux récents soulignent une relation positive entre l'obésité à l'âge moyen de la vie et le risque de survenue d'une démence des années plus tard; ces données suggèrent l'implication des facteurs vasculaires dans l'apparition de la démence et de la maladie d'Alzheimer. ⁹³⁻⁹⁵

De plus, une étude longitudinale réalisée chez 290 femmes vivant en Suède montre une association entre un IMC élevé et l'atrophie temporale mesurée au scanner. ⁹⁶ A l'opposé, de nombreuses études indiquent qu'une perte de poids précède de peu d'années la survenue d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer suggérant qu'il s'agirait d'un signe précoce de la maladie, ⁹⁷⁻⁹⁹ et enfin d'autres considèrent qu'un IMC bas est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer. ¹⁰⁰

2.1.2.3.3. Maladies cardiovasculaires : Athérosclérose, coronaropathie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque

Des travaux récents se sont intéressés à la place des pathologies cardiovasculaires parmi les facteurs de risque de démence, avec la mise en évidence d'une augmentation du risque aussi bien pour les démences vasculaires que la maladie d'Alzheimer, en présence d'antécédents d'insuffisance cardiaque, ¹⁰¹ de maladies coronariennes, ¹⁰² de fibrillation atriale, ^{103,104} ou d'athérosclérose notamment carotidienne. ^{105,106} Pour expliquer l'association de ces différentes cardiopathies avec la maladie d'Alzheimer, diverses hypothèses ont été évoquées, parmi lesquelles la plus importante est l'hypoperfusion cérébrale chronique. ¹⁰⁷

2.1.2.4. Dépression

La dépression est associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer même s'il est difficile de préciser si elle représente un véritable facteur de risque ou un état prodromal de la maladie. Les symptômes dépressifs sont en effet extrêmement fréquents dans la maladie d'Alzheimer et en particulier dans les stades débutants.^{108,109} Les études de cohorte (Tableaux A et B, Annexe, pages 192-196) révèlent des résultats discordants notamment en raison de la variabilité des outils de dépistage de la dépression. L'association entre dépression et démence a été confirmée par le groupe EURODEM analysant 4 études cas-témoins avec un risque relatif combiné de 1,8.¹¹⁰ Jorm et Coll. ont également démontré l'existence de cette association par deux méta-analyses quantitatives.^{111,112} La première de ces méta-analyses reprenant des études cas-témoins conclut à un risque relatif de 1,16 à 3,50 pour une maladie d'Alzheimer d'apparition tardive chez des patients dépressifs traités chimiquement.¹¹¹ Dans sa méta-analyse de 2000, Jorm reprend en outre six autres études prospectives et conclut à un risque relatif de survenue de maladie d'Alzheimer de 1,08 à 3,20.¹¹²

Jorm propose six hypothèses pour expliquer la relation entre l'occurrence de la maladie d'Alzheimer et la dépression. D'après l'auteur : 1) il existe peu d'arguments en faveur du rôle accélérateur des traitements antidépresseurs dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer ; 2) il existe aussi peu d'arguments en faveur de facteurs de risque communs à ces deux pathologies ; 3) il est possible que la dépression soit un symptôme prodromal de la maladie d'Alzheimer ; 4) la dépression pourrait également être une réaction précoce au déclin cognitif signant l'entrée progressive dans la démence ; 5) il est également possible que la dépression conduisant à une prise en charge médicale permette dès lors un diagnostic plus précoce d'un éventuel déclin cognitif ; 6) pour terminer, Jorm émet l'hypothèse que la dépression joue un rôle direct dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. L'un des mécanismes possibles serait la voie glucocorticoïde, dans laquelle, une sécrétion prolongée de glucocorticoïdes en réponse aux stress répétés provoquerait une atrophie de l'hippocampe.¹¹²

Une méta-analyse récente réalisée par Ownby et coll., portant sur 20 études (dont 9 études cas-témoin, 6 études de cohorte prospective, et 5 études de cohorte rétrospective) publiées entre 1985 et 2005, sur un effectif total de 102 172 individus, suggère que la dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de la démence, en particulier de la maladie d'Alzheimer (Etudes de cohorte : OR 1,90 ; IC 95 % 1,55-2,33).¹¹³

Aujourd'hui, il existe peu d'arguments en faveur d'un traitement préventif de la démence ou de la possibilité d'en ralentir l'évolution avec des traitements antidépresseurs.

2.1.2.5. D'autres facteurs de risque possibles sont les traumatismes crâniens sévères et certaines expositions aux toxiques industriels comme les pesticides, des solvants industriels et l'aluminium.

2.1.3. Facteurs de protection

2.1.3.1. Activités intellectuelles et sociales

Différents facteurs, dont le point commun est qu'ils sont très liés au mode de vie, apparaissent comme des facteurs protecteurs face à la survenue d'une démence. Ainsi, différentes activités de loisir (lecture, jeux, danse, jardinage, bricolage, voyages) sont associées à un risque moindre de maladie d'Alzheimer ou d'autres démences comme l'indique une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux États-Unis.^{114,115}

Plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer ces constatations : 1) à l'instar d'une scolarisation avancée, la richesse des activités intellectuelles tout au long de la vie augmenterait la densité des connections synaptiques et la capacité de réserve cérébrale permettant ainsi de retarder l'expression de la maladie ; 2) cet effet protecteur pourrait aussi être lié à une augmentation du flux sanguin cérébral qui aurait un rôle protecteur ; 3) il est également possible que la clairance du peptide amyloïde soit influencée par l'activité neuronale.¹¹⁶

A l'inverse, des études indiquent que des activités moins stimulantes comme regarder la télévision ou l'absence d'activité stimulante seraient associées à un risque accru d'altération cognitive.¹¹⁷ Cependant, on peut difficilement écarter l'hypothèse d'un arrêt des activités stimulantes dans les stades pré-symptomatiques de la maladie conduisant à surestimer l'effet de ces facteurs. Ainsi, une étude récente a évalué l'effet du niveau d'activité sociale chez 2513 hommes à l'âge moyen de la vie et plus tard dans la vie, au cours de la période «*latelife*». Les auteurs rapportent que le niveau d'activité à l'âge moyen seul n'est pas associé au risque de démence, ce qui pourrait être en faveur d'un changement dans le comportement des sujets en phase pré-déméntielle.¹¹⁸

Le statut marital pouvant être un témoin de la richesse du réseau social, des travaux ont montré qu'il pourrait jouer un rôle protecteur dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.^{4,119}

2.1.3.2. Activité physique

Des études de cohorte longitudinale suggèrent que l'inactivité physique serait un facteur de risque de démence et de maladie d'Alzheimer et qu'à l'inverse une activité physique aérobie pourrait ralentir le déclin cognitif et protéger contre l'apparition de la

démence.^{120,121} Il a en outre été démontré qu'une activité physique régulière était corrélée à un volume hippocampique plus élevé, une réduction de la perte de la substance grise liée à l'âge et à l'amélioration de la connectivité neuronale.¹²¹ Cette protection conférée par l'activité physique pourrait être en lien avec un meilleur contrôle des facteurs de risque cérébrovasculaire.¹²¹

2.1.3.3. Facteurs nutritionnels

La nutrition est un facteur d'exposition quotidienne et déterminante dans la survenue des pathologies telles que l'hypertension, la dyslipidémie, le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires qui, comme nous l'avons vu, sont étroitement associées au risque de survenue de la maladie d'Alzheimer. Le vieillissement est associé à une réduction des apports tant en micro- qu'en macro-nutriments mais aussi à des modifications dans l'absorption et le métabolisme des nutriments. En outre, le déclin des fonctions cognitives est souvent à l'origine de changements dans les comportements alimentaires et, par conséquent, à l'origine de déficiences nutritionnelles.

2.1.3.3.1. Vitamine B12, B6, B9 (folates) et homocystéine

L'absorption de la vitamine B12 et de folates est réduite chez les personnes âgées. Les résultats des études sur l'association entre une carence en vitamine B12, en vitamine B6 ou en folates (vitamine B9) et le risque de déclin cognitif, de démence, ou de maladie d'Alzheimer incidents sont discordants.¹²²⁻¹²⁷

Des études chez l'animal suggèrent que le déficit en folates pourrait être à l'origine d'une amyloïdogénèse.¹²⁸ En outre, le déficit en vitamines du groupe B telles que la vitamine B6, cofacteur de la re-méthylation de l'homocystéine s'accompagne d'une élévation des concentrations plasmatiques de cette dernière.¹²⁹ L'homocystéine est un acide-aminé sulfaté et dont les concentrations élevées sont associées au stress oxydatif et à l'accumulation de radicaux libres, ainsi qu'à un risque cardiovasculaire ou cérébrovasculaire plus élevé.¹³⁰ L'étude de Framingham portant sur 1092 sujets indemnes de démence à l'inclusion, indiquait que l'hyper-homocystéinémie était un facteur de risque indépendant – de l'âge, du sexe, d'autres facteurs de risque vasculaire et du génotype ApoE - de la maladie d'Alzheimer.¹³¹ Les hypothèses concernant les mécanismes par lesquels l'homocystéine pourrait favoriser l'apparition de maladie d'Alzheimer sont une toxicité vasculaire directe sur les cellules endothéliales ou leur altération fonctionnelle conduisant à une perte de fonction de la barrière hémato-encéphalique, ou encore une neurotoxicité directe.¹³²

Une méta-analyse des études randomisées en double aveugle - et prenant en compte les différents facteurs de confusion - n'apportait aucun argument sur un éventuel effet sur la cognition ou l'humeur de l'apport oral de la vitamine B6 *versus placebo* chez des patients âgés.¹³³ De même, une étude randomisée en double aveugle *versus placebo* sur les effets de la supplémentation en vitamine B12, seule ou en association avec les folates sur la cognition des sujets âgés de 70 ans et plus non déments retrouvait l'absence de bénéfice d'une telle supplémentation.¹³⁴ A l'inverse, une seule autre étude randomisée contrôlée retrouvait une efficacité significative d'une supplémentation par la vitamine B9 (folates) sur la baisse de l'homocystéinémie et sur les fonctions mnésiques dans une population de sujets âgés de 50 à 70 ans.¹³⁵

2.1.3.3.2. Antioxydants

De nombreuses études suggèrent l'existence d'une association entre l'accroissement du stress oxydatif avec l'âge, la destruction des éléments lipidiques et protéiniques cellulaires y compris l'ADN nucléaire et mitochondrial par l'accumulation de radicaux libres, l'altération de l'homéostasie du calcium neuronal et le développement de la maladie d'Alzheimer.^{136,137} La protéine β - amyloïde pourrait conduire directement à l'augmentation de la production des radicaux libres de l'oxygène, impliqués dans les phases précoces de la maladie d'Alzheimer en favorisant l'agrégation de la protéine Tau en filaments neurofibrillaires et la peroxydation lipidique -notamment des membranes cellulaires riches en acides gras polyinsaturés à longues chaînes-, sources de dégénérescence neuronale.¹³⁸ Des micro-nutriments ayant des effets antioxydants permettraient donc potentiellement de lutter contre ce dernier mécanisme.¹³⁹

Ces molécules aux effets antioxydants sont les vitamines E (tocophérols α , β , γ , et δ), C (ascorbate), les caroténoïdes (alpha-carotène, bêta-carotène, lycopène, lutéine, bêta-cryptoxanthine), le sélénium et le zinc, présents dans de nombreux aliments et essentiellement dans les fruits et légumes. Plusieurs études indiquent l'existence de corrélations positives entre des concentrations sanguines élevées en ces micro-nutriments et une meilleure performance dans des tâches cognitives chez des sujets âgés non déments (mémoire, attention, pensée abstraite...).^{140,141} En outre, plusieurs études épidémiologiques de cohorte ont montré une relation entre l'apport en antioxydants et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif, cependant avec des discordances.¹⁴²⁻¹⁴⁷ A titre d'exemple, deux études de cohorte en 2002 indiquaient qu'un régime alimentaire riche en vitamine E et/ou en vitamine C et en β -carotènes serait protecteur vis à vis de la maladie d'Alzheimer chez des sujets âgés d'au moins 55 ans.^{143,144} Les études d'observation sur les suppléments en vitamines A, E ou C ou

en oligoéléments (zinc, sélénium) sont beaucoup plus contradictoires et comportent des biais importants d'indication et de sélection des populations. Les résultats des essais randomisés chez le sujet âgé sain ou avec une maladie d'Alzheimer ou un MCI ne sont pas encore suffisamment convaincants pour préconiser la prise d'antioxydants en prévention du vieillissement cérébral. L'étude randomisée *versus placebo* de Sano et coll. montrant un effet bénéfique de la vitamine E et de la Sélégiline sur la progression de la maladie d'Alzheimer à un stade modérément évolué n'a pas été confirmée dans une autre population de maladie d'Alzheimer.^{148,149} De même, aucun effet de la prise de fortes doses de vitamine E sur la conversion vers la démence après 3 ans de suivi de sujets ayant des troubles cognitifs légers n'a été mis en évidence.¹⁵⁰ L'association de vitamines E, C et β -carotène avec zinc et cuivre n'a eu aucun effet sur le fonctionnement cognitif des sujets de l'étude AREDS.¹⁵¹

2.1.3.3.3. Les acides gras

Un des composants essentiels des phospholipides membranaires dans le cerveau est un acide gras n-3 poly-insaturé (la famille des oméga-3); l'acide docosahexaénoïque (DHA ; 22 :6n-3) retrouvé dans les régions cérébrales les plus actives sur le plan métabolique (cortex cérébral, mitochondries, synaptosomes).¹⁵² Le DHA est sélectivement accumulé dans le cerveau durant la vie fœtale et pendant le développement cérébral de l'enfant. Toutefois, un régime adapté pourrait accroître les acides gras n-3 polyinsaturés du cerveau, bien après les phases précoces du développement cérébral.¹⁵³

Le DHA est également synthétisé au terme d'un processus de désaturation et d'élongation de ses précurseurs ; acide α -linoléique et acide eicosapentaénoïque (EPA). Le poisson, les fruits de mer ainsi que les mammifères marins sont une source alimentaire de DHA. L'effet protecteur de concentrations plasmatiques élevées en acides gras poly-insaturés oméga-3 - par une augmentation significative de HDL-cholestérol, une réduction des triglycérides et du rapport cholestérol total/HDL - vis à vis des maladies cardiovasculaires a été déjà rapporté.^{154,155} L'effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence est décrit chez des sujets âgés dans la *Rotterdam Study*,¹⁵⁶ dans l'étude PAQUID en France,¹⁵⁷ et dans l'étude CHAP.^{158,159} Une autre étude Hollandaise, la *Doetinchem Study*, a rapporté un effet protecteur sur le déclin cognitif chez des adultes d'âge moyen, à la fois de la consommation de poisson et d'acides gras polyinsaturés oméga 3 à longues chaînes (EPA et DHA).¹⁶⁰ A l'inverse, l'étude américaine WHICAP (*Washington Heights Inwood Columbia Aging Project*) n'a identifié aucune association entre une consommation d'acides gras

polyinsaturés et le risque de maladie d'Alzheimer.¹⁶¹ Dans cette étude, un effet délétère de l'apport énergétique total et de la quantité de lipides ingérés chez les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E a été retrouvé.¹⁶¹ Cette dernière étude soulève le problème des interactions complexes entre l'apport nutritionnel et les caractéristiques génétiques, en particulier pour les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et leur transport.

2.1.3.3.4. Consommation d'alcool

C'est à partir des travaux de l'étude PAQUID (conduite auprès d'une population de la région d'Aquitaine) sur le caractère protecteur d'une consommation modérée de vin que se sont développés de multiples travaux lesquels globalement montrent un effet plutôt protecteur d'une consommation modérée d'alcool,¹⁶² et pas spécifiquement du vin, vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer.^{163,164} Parmi les explications avancées : la consommation modérée d'alcool serait associée à un mode de vie protecteur vis-à-vis de la maladie, à une diminution du risque cardiovasculaire, à une action directe de l'alcool sur le métabolisme de l'acétylcholine dans les hippocampes ou à son action directe sur l'agrégation plaquettaire, et plus spécifiquement pour le vin, à un rôle protecteur antioxydant du resveratrol et des composés flavonoïdes.¹⁶⁵

2.1.3.3.5. Prise en compte globale de la nutrition

Plusieurs travaux épidémiologiques suggèrent un rôle protecteur de certains facteurs nutritionnels vis à vis de l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cependant, ces études posent des problèmes méthodologiques. En effet, les habitudes alimentaires recueillies en général par des questionnaires de fréquence de consommation de tel ou tel autre aliment reflètent des profils nutritionnels complexes où l'analyse de l'effet d'un seul micro-nutriment sur l'apparition tardive de maladie devient difficile. En outre, l'équilibre des apports entre nutriments antioxydants et pro-oxydants tels que les matières grasses pourrait avoir son importance et ne sont parfois pas pris en compte. Les effets des nutriments anti-oxydants sont probablement synergiques et non indépendants. Par ailleurs, les sujets ayant une alimentation riche en vitamines ou en acides gras poly-insaturés sont ceux qui ont un niveau socio-éducatif plus élevé, ce qui pourrait induire d'autres biais.

La notion de profil alimentaire plutôt que l'étude de tel ou tel micronutriment est à privilégier comme axe de recherche sur le vieillissement. Des travaux convergents montrent une diminution du risque de maladies cardiovasculaires et de la mortalité avec un régime méditerranéen qui favorise des apports élevés en légumes, fruits et céréales, en graisses

insaturées (huile d'olive), modérément élevés en poisson, et des apports moyens en produits laitiers et faibles en viandes et volailles, ainsi qu'une consommation modérée de vin. Une publication dans une population New-Yorkaise montre que chez des individus ayant un régime proche du régime méditerranéen, le risque de maladie d'Alzheimer est significativement diminué.¹⁶⁶

2.1.4. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

2.1.4.1. Diagnostic de démence d'Alzheimer en pratique clinique

On estime que près de 50% des cas de démences ne sont pas diagnostiqués, probablement du fait de l'attribution erronée des troubles cognitifs au vieillissement normal. Le diagnostic étiologique d'une démence quelle qu'elle soit repose sur une démarche en deux étapes avec, dans un premier temps, la démonstration d'un syndrome démentiel puis, secondairement, la mise en évidence d'arguments en faveur d'une étiologie en particulier :

Le diagnostic d'un syndrome démentiel repose tout d'abord sur des éléments de l'interrogatoire (du patient et de son entourage) et sur une évaluation neuropsychologique de dépistage. L'interrogatoire permet de déterminer l'ancienneté des troubles et leur mode d'apparition (insidieuse dans la maladie d'Alzheimer, brutale en générale dans une démence vasculaire), leur mode évolutif (aggravation progressive dans l'Alzheimer *versus* par à-coups dans les démences vasculaires), la nature des troubles cognitifs (atteinte précoce de la mémoire épisodique dans 75% des cas de maladie d'Alzheimer, atteinte précoce d'autres fonctions cognitives possibles dans d'autres démences), leur association à d'éventuels troubles du comportement ou des modifications de la personnalité, et leur retentissement sur l'autonomie du malade. La discordance entre l'absence ou le peu de plainte exprimée par le patient qui minimise ses troubles et celle de son entourage est très évocatrice de la maladie d'Alzheimer.

L'évaluation neuropsychologique de dépistage peut se faire de manière standardisée par le Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE)¹⁶⁷ (Annexe, page 212) et des tests de passation rapide évaluant la mémoire épisodique et le langage.

Une évaluation très rapide de la perte éventuelle de l'autonomie du patient en comparaison à son état antérieur peut être réalisée en interrogeant l'entourage par des échelles telles que l'échelle « *Instrumental Activities of Daily Living* » de Lawton (Annexe, page 213).¹⁶⁸ Cette échelle évalue l'autonomie dans 8 domaines de la vie quotidienne : utilisation du téléphone, les transports en commun ou conduite de la voiture, gestion du budget, gestion

des documents administratifs, prise des médicaments, préparation des repas, courses. Dans les démences dégénératives comme la maladie d'Alzheimer, au début, les activités les plus complexes sont perturbées et on note une restriction des activités sociales et de loisirs. L'autonomie se dégrade au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie.

La détection d'anomalies à ce court bilan doit conduire à une exploration neuropsychologique approfondie, ainsi qu'à un examen somatique et des examens paracliniques. Les tests neuropsychologiques évaluant de manière exhaustive les différents domaines cognitifs et tenant compte du niveau d'études du patient et de ses éventuels handicaps sensoriels (vision, audition) sont réalisés par une neuropsychologue, en général dans les consultations spécialisées. Ils sont complétés par une évaluation psychosomatique afin de détecter un syndrome anxiodépressif pouvant parfois être à l'origine de troubles cognitifs ou y être associés et en aggraver l'expression clinique.

L'examen somatique comprend notamment un examen cardiovasculaire et un examen neurologique permettant une orientation étiologique.

Les examens complémentaires comprennent habituellement des examens sanguins standards et un examen neuroradiologique. Le bilan sanguin permet non seulement d'éliminer certaines causes d'altération cognitive (exemple, une hypothyroïdie sévère) mais aussi de révéler d'éventuelles carences (carences vitaminiques, dénutrition protéique) ou pathologies associées (anémie). L'examen neuroradiologique comprend au minimum un scanner (tomodensitométrie) cérébral et au mieux une IRM (examen d'imagerie par résonance magnétique nucléaire) cérébrale. Dans la maladie d'Alzheimer, le scanner peut être normal ou montrer une atrophie cortico-sous-corticale qui n'est pas spécifique de la maladie. Un examen normal permet d'éliminer des causes neurochirurgicales de démence (hydrocéphalie à pression normale, tumeur, hématome sous-durale chronique), et la présence de lésions vasculaires pouvant être responsables des troubles ou en constituer un facteur aggravant. L'imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire (IRM) apporte des arguments en faveur d'une maladie d'Alzheimer à un stade précoce, en permettant une étude des volumes des régions cérébrales impliquées dans les processus de mémorisation et les premières atteintes dans la maladie d'Alzheimer ; la région médiane du lobe temporal comprenant le cortex entorhinal, les hippocampes, le complexe amygdalien et des structures limbiques. Cette atrophie hippocampique qui est corrélée au degré d'atteinte mnésique, s'étend ensuite à d'autres régions (cortex temporal externe, gyrus cingulaire postérieur, cortex temporopariétal), en accord avec la distribution et l'expansion régionale des dégénérescences neurofibrillaires. La démyélinisation et la perte axonale dans la maladie d'Alzheimer

concernent la substance blanche et sont responsables d'une atrophie sous corticale visible à l'imagerie par une dilatation ventriculaire. En outre, l'examen IRM permet de détecter des microhémorragies cérébrales en lien avec l'angiopathie amyloïde et dont le nombre serait corrélé au stade évolutif de la maladie.

2.1.4.2. Maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel, concept de MCI

Dans la maladie d'Alzheimer, les premières lésions cérébrales sont présentes plusieurs décennies avant l'apparition des premiers symptômes. Cette longue phase pré-symptomatique, où les lésions s'installent à bas bruit, précède une phase de transition où des symptômes apparaissent sans atteindre un niveau de sévérité suffisant pour retentir sur les activités socioprofessionnelles ou altérer l'autonomie et communément appelée MCI, « *Mild Cognitive Impairment* » (déclin cognitif léger). Le MCI est un syndrome défini par l'association d'une plainte cognitive, d'un trouble cognitif objectivé par une évaluation neuropsychologique contrastant avec une autonomie préservée dans la vie quotidienne. Sa prévalence chez les adultes de plus de 65 ans varie de 3 à 19%. Plus de 50% de ces patients progresseront vers une maladie d'Alzheimer à un stade démentiel dans les 5 ans.¹⁶⁹

Mais tous les patients étiquetés « MCI » n'évoluent pas vers une démence de type Alzheimer. Certains restent stables ou s'améliorent, d'autres progressent vers d'autres maladies neurodégénératives ou non neurodégénératives. Enfin, les études épidémiologiques révèlent que les performances cognitives de 44% de ces patients se normalisent à un an de suivi.¹⁶⁹

En 2003, deux sous types de MCI sont distingués : le MCI amnésique (sous-type évoluant habituellement vers une démence d'Alzheimer) et le MCI non amnésique.¹⁷⁰ Cependant, les taux de conversion vers une maladie d'Alzheimer diffèrent selon les études qui utilisent la même définition du MCI amnésique.¹⁷⁰ Par ailleurs, seulement 70% des patients présentant un MCI amnésique évoluant vers une démence de type Alzheimer, ont les critères neuropathologiques après autopsie.

En 2007, dans l'étude PréAl portant sur 251 patients MCI suivis tous les 6 mois pendant 3 ans, Sarazin et coll. caractérisent le syndrome amnésique de type temporal médial (appelé hippocampique) spécifique à ceux des patients MCI dit amnésiques qui souffrent d'une maladie d'Alzheimer à un stade pré-démontiel avec une spécificité à 91,8% et une sensibilité à 71,2%.¹⁷¹

Au stade MCI, des troubles psycho-comportementaux (tels que dépression, anxiété, irritabilité, apathie) peuvent s'associer à l'atteinte cognitive. Cette association semble avoir

une valeur pronostique pour une évolution vers une maladie d'Alzheimer à un stade démentiel. Palmer et coll. ont ainsi démontré que 83,3% des patients présentant un MCI associé à des troubles anxieux, développent une maladie d'Alzheimer à un stade démentiel à 3 ans contre 40,9% des MCI non anxieux et 6,1% des sujets intacts de troubles cognitifs.¹⁷²

2.1.4.3. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Bien que l'étude de la maladie d'Alzheimer ait débuté depuis plus d'un siècle, l'effort scientifique pour la définition de ses critères diagnostiques est un phénomène assez récent. La maladie d'Alzheimer a longtemps été considérée comme une affection dégénérative du *presenium* (avant 65 ans) par opposition à la « démence sénile » de la personne âgée. Ce n'est que dans les années 1960 qu'a été reconnue l'unicité de la maladie d'Alzheimer quel que soit l'âge de début. De nombreux critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer ont été proposés. Les principaux sont les critères du NINCDS-ADRDA (« *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* ») (Annexe, page 214),¹⁷³ de la CIM-10,¹⁷⁴ et du DSM-IV (Annexe, page 215).¹⁷⁵ Tous s'appuient sur l'existence d'une altération progressive d'au moins deux fonctions cognitives dont la mémoire, l'absence de troubles de conscience, le retentissement des troubles sur l'autonomie et l'élimination de toute autre pathologie pouvant être responsable de l'apparition d'un syndrome démentiel. Ces critères ont une sensibilité globalement satisfaisante (80 % en moyenne sur l'ensemble des études) mais une spécificité moindre (de l'ordre de 70 %) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation *post mortem*. L'utilisation des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer a fait l'objet de recommandations pratiques par la Haute Autorité de Santé.¹⁷⁶

2.2. Altération cognitive vasculaire, démence vasculaire, démence mixte

En dépit de la dichotomie imposée longtemps dans la littérature médicale entre démences vasculaires et la maladie d'Alzheimer, les progrès de la neuroimagerie nous éclairent sur l'intrication de la pathologie neurovasculaire et neurodégénérative. En effet, les données issues d'études en neuroimagerie¹⁷⁷ et histopathologiques *post mortem* cérébrales^{178,179} indiquent que près d'un tiers des patients atteints de démence d'Alzheimer ont une pathologie vasculaire cérébrale et qu'à l'inverse, des lésions dégénératives de maladie d'Alzheimer sont présentes dans les mêmes proportions chez les patients ayant une démence

vasculaire. Cette comorbidité vasculaire-dégénérative est particulièrement fréquente chez le sujet âgé.

En outre, le peptide A β , l'un des marqueurs de la maladie d'Alzheimer induit chez l'homme comme dans les modèles animaux, une vasoconstriction artérielle,^{180,181} diminue la vasodilatation endothéliale par la production des radicaux libres d'oxygène,¹⁸² et ce en l'absence de dépôts A β vasculaires. Les médicaments anticholinestérasiques qui font partie des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, augmentent le débit sanguin cérébral régional aussi bien chez des patients atteints de démence d'Alzheimer que ceux souffrant de démences vasculaires.¹⁸³

De plus, les démences vasculaire et d'Alzheimer partagent des facteurs de risque cardiovasculaire communs tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme.

Différentes hypothèses sous-tendent ces observations : 1) les maladies vasculaires et cérébrovasculaires sont des facteurs « précipitant » de la maladie d'Alzheimer en favorisant et en accélérant l'apparition des lésions dégénératives ; 2) c'est l'effet additif ou synergique des deux pathogénies Alzheimer et vasculaire qui explique les symptômes cliniques du déclin cognitif ; 3) il existe des facteurs de risque communs entre pathologies cérébrovasculaires et maladie d'Alzheimer ; 4) des lésions vasculaires le plus souvent de type hémorragique pourraient être favorisées par les dépôts amyloïdes dans la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux (angiopathie amyloïde) ; 5) les démences classées maladie d'Alzheimer seraient souvent des démences vasculaires (erreurs de classification) dans la mesure où une grande partie de la pathologie cérébrovasculaire est asymptomatique sur le plan neurologique somatique.

Les lésions vasculaires à l'origine des troubles cognitifs sont variées. Le « *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* » (NINDS-AIREN) en a identifié six types : 1) les infarctus corticaux larges (interruption soudaine de l'apport sanguin dans une région cérébrale sans réseau collatéral efficace) ; 2) les infarctus multiples ; 3) les infarctus lacunaires (occlusion d'une artériole terminale perforante responsable d'un infarctus profond de petite taille appelé lacune) ; 4) les petits infarctus dans des régions stratégiques sous corticales (ex. *thalami*) ; 5) maladies des petits vaisseaux de la substance blanche sous corticale ; 6) les diverses combinaisons possibles de ces différents facteurs.¹⁸⁴

2.2.1. Evolution terminologique

Il y a une trentaine d'années était proposé le terme de « Démence Multi-Infarct » pour désigner les patients souffrant d'un syndrome démentiel consécutif à des infarctus cérébraux multiples ou parfois unique.¹⁸⁵ Plus récemment, le terme « Démence Vasculaire » a été proposé pour désigner un syndrome démentiel consécutif à une pathologie vasculaire cérébrale indépendamment du mécanisme étiologique ; ischémique ou hémorragique, multiple ou unique.^{184,186,187}

La pathologie cérébrovasculaire pourrait être également à l'origine de troubles cognitifs légers n'atteignant pas le seuil de démence ; ce qui équivaldrait le concept de « MCI » d'origine vasculaire.

Ainsi, le terme « *Vascular Cognitive Impairment* », VCI (troubles cognitifs vasculaires) a été proposé pour représenter 1) le spectre de sévérité, allant de la phase prodromale (troubles cognitifs vasculaires sans démence) jusqu'au tableau clinique complet de la démence vasculaire et 2) le spectre neuropathologique, allant de la maladie d'Alzheimer « pure », jusqu'à la démence vasculaire « pure » en passant par différents degrés de comorbidité vasculaire (démence mixte).¹⁸⁸ La forme la plus sévère de VCI correspondrait donc à la démence vasculaire.

2.2.2. Critères de diagnostic clinique de « Démence Vasculaire »

De nombreux critères diagnostiques de la démence vasculaire ont été proposés : les critères de NINDS-AIREN (Annexe, page 216),¹⁸⁴ du DSM-IV,¹⁷⁵ du CIM-10,¹⁷⁴ ainsi que le Score Ischémique de Hachinski (Annexe, page 217).¹⁸⁵ Ces critères ne sont cependant pas interchangeables et ont des sensibilités et des spécificités variables. Le Score Ischémique de Hachinski ne permet pas de distinguer une démence vasculaire pure et une maladie d'Alzheimer avec lésions vasculaires mais exclut une pathologie cérébrovasculaire associée. La spécificité du score pour les formes mixtes est faible (entre 17 et 29%). La meilleure spécificité est obtenue en combinant le score d'Hachinski et les critères NINDS-AIREN (0,94).

Les critères de NINDS-AIREN sont les seuls qui requièrent une imagerie cérébrale. Le diagnostic clinique de « Démence Vasculaire » selon le NINDS/AIREN (Annexe, page 216) repose sur l'association 1) d'une démence objectivée par des tests neuropsychologiques ; 2) d'un antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral ou l'objectivation de lésions vasculaires cérébrales par la neuroimagerie ; 3) la probabilité d'une relation de causalité entre

les deux critères précédents par l'existence d'une relation temporelle cohérente entre l'apparition des lésions et la survenue de la démence (jusqu'ici définie de façon arbitraire); et, 4) un début brutal des symptômes ou une évolution fluctuante ou par à coups.¹⁸⁴ Les déficits cognitifs dans les démences vasculaires sont mieux révélés par les épreuves qui évaluent précisément les différents domaines cognitifs, et notamment les fonctions exécutives ; les fonctions mnésiques pouvant être préservées.¹⁸⁹

Sur la base de l'observation de l'intrication intime et de la relation synergique de la pathologie cérébrovasculaire et de la maladie d'Alzheimer, de nouveaux critères diagnostiques sont proposés pour la prochaine édition du DSM (DSM-V).¹⁸⁹

2.2.3. Facteurs de risque des démences vasculaires et de l'atteinte cognitive vasculaire

2.2.3.1. Age, Sexe

D'après la méta-analyse des études européennes EURODEM, la prévalence de la démence vasculaire chez les sujets âgés de plus de 65 ans était estimée à 1,6%.⁴ Cette prévalence s'accroît avec l'âge, elle est de 0,3% dans la tranche d'âge 65-69 ans et atteindrait 5,2% à l'âge de 90 ans.⁴ L'augmentation de la prévalence après 90 ans est incertaine.

Selon certaines études, la prévalence de la maladie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.^{38,45} Cependant, l'étude EURODEM ne retrouve pas cette différence d'après les analyses de taux d'incidence.¹⁹⁰

2.2.3.2. Niveau d'études

Un bas niveau d'étude a été associé à une augmentation du risque de démence vasculaire expliquée par des facteurs de confusion liés à un mode de vie peu sain en termes d'alimentation, tabagisme et d'exercice physique.¹⁹¹

2.2.3.3. APOE-ε4

L'Apolipoprotéine ε4 associé à une augmentation du risque cardiovasculaire et à la maladie d'Alzheimer, ne semble pas être un facteur de risque de démence vasculaire.^{192,193}

2.2.3.4. Les autres facteurs de risque cardiovasculaire

L'obésité, notamment à l'âge moyen de la vie est associée à un risque plus élevé de démence vasculaire et la relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la démence

vasculaire a un aspect en « U » à l'instar de l'association entre l'IMC et maladie d'Alzheimer.¹⁹⁴ Ainsi les sujets se situant dans les deux extrêmes de la distribution de la courbe de l'IMC ont un risque majoré de démence vasculaire en comparaison aux sujets ayant un IMC normal.¹⁹⁴ Tout comme pour la maladie d'Alzheimer, une perte de poids à un âge tardif est associée à la survenue d'une démence vasculaire.¹⁹⁵

L'hypertension artérielle,⁵⁵ le diabète,⁸⁰ le syndrome métabolique,¹⁹⁶ le tabagisme, et l'hypercholestérolémie à l'âge moyen de la vie,¹⁹⁷ ainsi que les pathologies cardiovasculaires (coronaropathies, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, hypertrophie ventriculaire gauche, hypotension orthostatique)¹⁹⁸ sont associés à une augmentation du risque de démence vasculaire incidente. A l'inverse, une activité physique régulière est associée à une diminution de ce risque.¹⁹⁹

2.2.3.5. L'inflammation, C-réactive protéine

Une élévation des concentrations plasmatiques des protéines de l'inflammation comme la C-réactive protéine a été positivement corrélée à la survenue d'une démence vasculaire incidente.²⁰⁰

3. Epidémiologie des démences

3.1. Données de prévalence et d'incidence en Europe et en France

L'estimation de prévalence et d'incidence des démences est basée sur une recherche systématique des cas, grâce notamment à des études longitudinales en population. En effet, dans de nombreux pays comme la France, il n'y a pas de registre permettant un recensement exhaustif des cas.

En épidémiologie, la démence pose des problèmes spécifiques de repérage et de validation des cas. La plupart des études en population ont adopté une stratégie en 2 temps, avec une première étape de dépistage (« *screening* ») utilisant des tests permettant le repérage des sujets suspects de démence, et une phase diagnostique où les personnes repérées ont un examen clinique (somatique et neuropsychologiques) complété par des outils paracliniques nécessaires éventuels (dont l'imagerie cérébrale) et un contact avec un informant permettant de faire un éventuel diagnostic de démence et de son étiologie. Tout comme en pratique clinique, parmi les multiples tests de repérage, le MMSE (*Mini Mental State Examination*) est celui le plus fréquemment choisi dans de nombreuses études.¹⁶⁷ Cette procédure en deux étapes pose toujours le problème majeur de la sensibilité et de la spécificité des outils ou

algorithmes de repérage des cas suspects, mais c'est celle qui est la plus couramment utilisée pour des raisons de faisabilité, d'acceptabilité et de coût.²⁰¹ Il est également à noter, qu'en épidémiologie, il n'est pas toujours aisé de réunir l'ensemble des informations nécessaires (notamment les examens paracliniques) pour préciser le diagnostic étiologique des cas.

La source principale des données de prévalence et d'incidence en France est l'étude de cohorte PAQUID (Personnes âgées Aquitaine ou QUID des personnes âgées), menée depuis 1989 en population générale chez des sujets âgés de plus de 65 ans, en Gironde et en Dordogne.²⁰² Selon cette étude, seule une démence sur deux est diagnostiquée, tous stades confondus, et des résultats similaires ont été rapportés par différents pays.^{203,204}

La prévalence des démences augmente avec l'âge (Figure 1) et double à chaque tranche de 5 ans après l'âge de 65 ans. Les chiffres obtenus dans l'étude PAQUID lors du recrutement des sujets en 1988-1989 sont représentés sur la figure 1,²⁰² la prévalence en 1989 chez les plus de 75 ans étant égale à 7,7 %. Dans cette étude, la prévalence en 1999 était à la hausse (du fait notamment de l'amélioration et de la généralisation du diagnostic) et estimée à 17,8 % pour ces sujets de plus de 75 ans, 13,2 % pour les hommes et 20,5 % pour les femmes.⁵ La maladie d'Alzheimer représente 70% des cas de ces démences et la démence vasculaire, au second rang des démences après la maladie d'Alzheimer dans les pays occidentaux, représente 20% des cas. Comme la maladie d'Alzheimer, la prévalence de la démence vasculaire s'accroît avec l'âge.

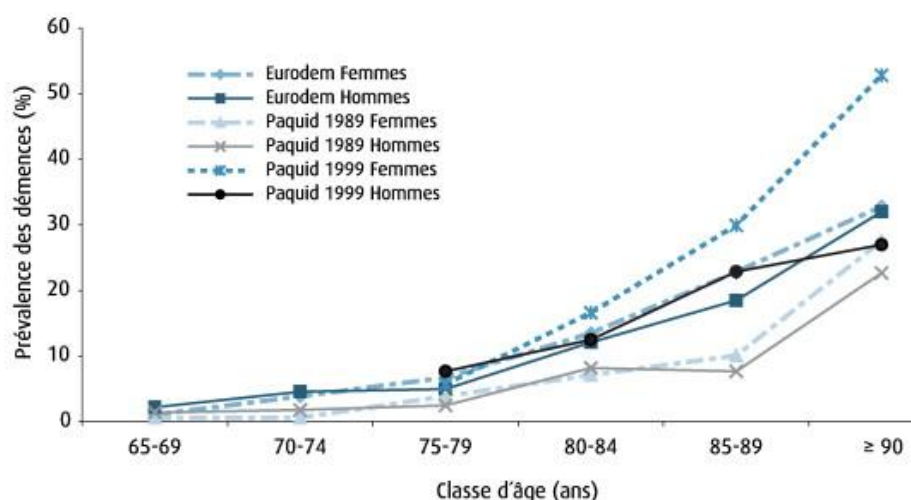


Figure 1 Prévalence des démences chez les hommes et chez les femmes

Données de la méta-analyse EURODEM sur des études des années 1990.⁴

Données initiales de l'étude PAQUID (1988-1989).²⁰²

Données lors du suivi à 10 ans de l'étude PAQUID (1998-1999).⁵

Les résultats de la méta-analyse des études européennes du groupe EURODEM (Figure 1), indiquent un taux estimé de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans à 6,4 % soit 4,4% pour la maladie d'Alzheimer et 1,6% pour les démences vasculaires (maladie d'Alzheimer représente 70% des démences dans cette étude, les démences vasculaires 10% et les démences mixtes 20%).⁴

A partir des données de 8 études européennes, l'étude EURODEM 2000 rapporte un taux d'incidence moyen de démence augmentant fortement avec l'âge, soit 2/1 000 personnes/année entre 65 et 69 ans à 70/1 000 personnes/année après 90 ans (Figure 2).²³ En France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas annuels est estimé à 225000.

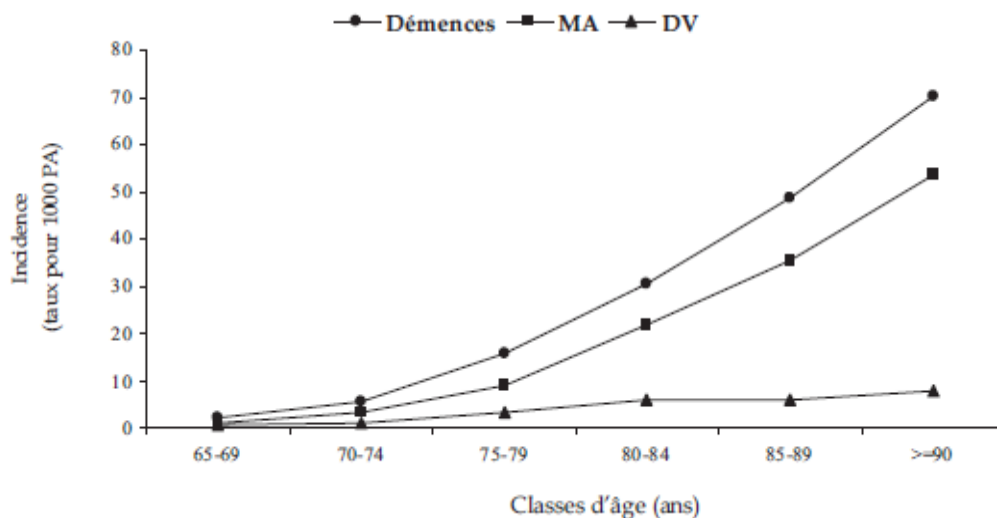


Figure 2 Incidence des démences

Données de l'étude EURODEM.²³

(Taux pour 1 000 personnes/année, par tranche d'âge)

MA : maladie d'Alzheimer ; DV : démences vasculaires ; PA : personnes/année

3.2. Données de prévalence et d'incidence mondiale

Les estimations démographiques indiquent qu'en 2050, la population mondiale des sujets âgés de plus de 60 ans sera de l'ordre de 2 milliard.²⁰⁵ Selon différentes estimations, seulement 2 à 10% des démences, toutes causes confondues débutent avant l'âge de 65 ans. Le nombre de personnes souffrant de démences à travers le monde est estimé à 35,6 millions

d'individus en 2010 et ce nombre devrait presque doubler tous les 20 ans pour atteindre 65,7 millions d'individus en 2030 et 115,4 millions en 2050.² Le nombre total de nouveaux cas de démence apparaissant chaque année dans le monde est estimé à près de 7,7 millions ce qui équivaldrait à un nouveau cas toutes les 4 secondes.

Une réduction de l'ordre de 10% d'exposition aux facteurs de risque modifiables des démences, pourrait conduire à prévenir 250 000 nouveaux cas par an (3,3%) à travers le monde.²⁰⁶

4. DEPRESSION : Définition

La dépression, dont le terme vient du latin *depressio* (enfouissement) est un trouble de l'humeur. La littérature médicale décline le terme de dépression sous diverses appellations : « trouble dépressif », « dépression nerveuse », « dépression clinique », « dépression unipolaire », « épisode dépressif » ou encore « syndrome dépressif ».

La dépression caractérise essentiellement un état de perte de motivation ou d'élan vital souvent associée à une perte d'espoir et de pessimisme, de l'envie et d'estime de soi. D'autres signes peuvent survenir, tels que l'anxiété, l'asthénie, la tristesse, des pensées négatives, des idées noires, des intentions suicidaires et dans certains cas graves, des hallucinations.

La dépression est liée à un ensemble de facteurs génétiques, biologiques, environnementaux et somatiques interagissant les uns avec les autres. Elle peut s'associer à d'autres troubles psychiatriques ou à une affection organique. La durée du trouble est variable, allant de quelques jours à quelques mois avec la possibilité d'épisodes répétés s'étalant sur plusieurs années.

Il n'existe aucun marqueur biologique de la dépression clinique, et le diagnostic repose sur un entretien permettant d'appréhender le vécu du patient.

Le traitement du trouble dépressif fait appel essentiellement à des médicaments symptomatiques psychotropes souvent associés à diverses formes de psychothérapie.

4.1. Particularités cliniques de la dépression chez le sujet âgé

La présentation clinique de la dépression du sujet âgé est souvent atypique et les symptômes classiques du syndrome dépressif sont atténués.²⁰⁷ Ainsi, la tristesse et la douleur morale sont moins souvent verbalisées que chez le sujet jeune. A l'inverse, l'on rencontre plus fréquemment que chez les sujets jeunes dépressifs des troubles du comportement (agressivité, irritabilité, opposition, colère, délire, repli sur soi, isolement) ainsi qu'une perte

d'intérêt, une indifférence affective, une anhédonie (incapacité à prendre du plaisir) et des sentiments de vide intérieur, d'inutilité et d'incompétence.²⁰⁸⁻²¹⁰ Certains symptômes tels que troubles du sommeil, perte d'appétit, asthénie, ralentissement psychomoteur pourraient être attribués à tort au vieillissement physiologique.^{211,212}

La plainte somatique remplace fréquemment la plainte de l'humeur chez le sujet âgé dépressif, d'autant plus que les comorbidités et les handicaps sont souvent présents à cet âge. Ainsi, 60,0 à 66,0% des sujets dépressifs âgés ont des plaintes somatiques prédominantes et dans 30,0 % des cas la somatisation est le symptôme initial de la maladie.²¹²⁻²¹⁴ Il peut s'agir de plaintes mnésiques ou de difficultés de concentration, de désordres gastro-intestinaux, de douleurs ostéoarticulaires et musculaires, des céphalées ou de troubles cardio-vasculaires.

La comorbidité anxiété-dépression est fréquente.²¹⁴ L'anxiété peut être majeure, masquer la dépression,²¹⁵ et être responsable d'une perte d'autonomie et de dépendance vis-à-vis de l'entourage.²¹⁶

Les formes régressives sont fréquentes dans les cas sévères avec un désinvestissement global y compris des besoins vitaux.

Pour terminer, 20,0% des dépressions du sujet âgé s'accompagnent de troubles cognitifs et cette co-occurrence des troubles est retrouvée parmi 25% des sujets âgés de plus de 85 ans.^{217,218} Il existe des similitudes entre démence et dépression sur le plan comportemental (apragmatisme, ralentissement psychomoteur), cognitif (difficultés de concentration, d'attention, baisse de la vitesse de traitement des tâches, troubles de mémoire) et affectif (troubles émotionnels, désinvestissement des activités habituelles, perte des intérêts), rendant le diagnostic différentiel entre les deux maladies difficile.^{217,219-221} Certains de ces troubles cognitifs persisteront au-delà de la rémission de la dépression gériatrique et ce dysfonctionnement cognitif est parfois dû à un syndrome démentiel sous-jacent.²²²

4.2. Critères diagnostiques

La dépression est une pathologie psychiatrique à part entière pour laquelle aucun marqueur biologique diagnostique n'est disponible. En pratique clinique, le diagnostic de la dépression repose sur un entretien entre le patient et un psychiatre ou un psychologue clinicien. Il est basé sur une réflexion psychopathologique visant à préciser la nature de la dépression dans ses fondements structurels et mettre à jour le contexte du fonctionnement psychique global et dynamique et la trajectoire de vie du patient.

En 1980, l'« *American Psychiatric Association* » dans la troisième édition du « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* » (DSM) à laquelle a succédé en 1994 une quatrième édition (DSM-IV),¹⁷⁵ ainsi qu'en 1993, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),¹⁷⁴ dans sa dixième édition de la classification internationale des maladies (CIM-10) proposèrent un modèle de diagnostic « athéorique » et exclusivement syndromique des troubles mentaux. Cela signifie que les maladies mentales sont repérées et définies par leurs manifestations (les symptômes), sans faire le lien entre ces manifestations et leurs causes, ou même la « nature » de ces maladies.

Les deux classifications DSM et CIM des maladies mentales et en particulier le DSM-IV sont les plus utilisées aujourd'hui dans les travaux scientifiques et épidémiologiques à travers le monde, en raison notamment de la fiabilité des algorithmes diagnostiques proposés.

Le recueil des symptômes par ces instruments d'évaluation permet d'établir la présence ou l'absence d'une catégorie de maladie mentale (approche dite « catégorielle »).

Dans ces deux classifications, le trouble dépressif le plus courant est l'« épisode dépressif », parfois appelé « épisode dépressif majeur » ou « épisode dépressif caractérisé ». Si les symptômes ne sont pas assez nombreux, intenses ou durables pour qu'un épisode dépressif soit diagnostiqué, on parle d'« état dépressif subsyndromique ». Une fois qu'un épisode dépressif est repéré, il peut être qualifié de « léger », « moyen » ou « sévère », selon le nombre de symptômes présents. Quand, pour un même sujet, plusieurs épisodes dépressifs surviennent, avec entre ces épisodes des phases de rémission, le terme utilisé est « trouble dépressif récurrent ». Enfin, quand l'épisode dépressif dure longtemps, sans phases de rémission, il s'agit d'un « trouble dépressif chronique ».

Le trouble psychique correspondant à la dépression dans la CIM-10 est l'« épisode dépressif » (Annexe, page 218).

L'équivalent de l'« épisode dépressif » de la CIM-10 dans le DSM-IV est l'« épisode dépressif majeur » (Annexe, page 219). Il est à souligner que le terme « majeur » signifie « caractérisé » (symptômes suffisamment prononcés et durables pour que l'état de la personne soit considéré comme pathologique ou syndromique) et non pas « sévère ». L'épisode dépressif majeur ou caractérisé peut être plus ou moins sévère. En cela, l'« épisode dépressif » de la CIM-10 et l'« épisode dépressif majeur » du DSM-IV sont équivalents et repérés à partir des mêmes symptômes. Ces symptômes sont l'humeur dépressive (ou tristesse), la perte d'intérêt (ou anhédonie), la perte d'énergie, les troubles de l'appétit, les troubles du sommeil, le ralentissement ou l'agitation psychomotrice, le sentiment

d'infériorité, la culpabilité inappropriée, les difficultés de concentration, les idées noires, et enfin les pensées morbides.

Dans les deux classifications, ces symptômes doivent durer au moins deux semaines, être présents quasiment tous les jours et durer presque toute la journée. À partir de ces symptômes, les deux classifications procèdent selon un algorithme pour émettre le diagnostic de l'épisode dépressif.

En santé mentale, il existe un continuum entre le normal et le pathologique et les classifications catégorielles du DSM et de la CIM figent un peu la représentation de ce qui est pathologique.²²³ Néanmoins, en épidémiologie et même en pratique clinique, l'entretien clinique avec un spécialiste des troubles mentaux a perdu du terrain et profitant de ces classifications ont été élaborés des guides et des questionnaires auto- ou hétéro-administrés d'entretiens structurés permettant de recueillir, sur le terrain et par des enquêteurs non-cliniciens, une information susceptible d'aboutir à des diagnostics compatibles avec les algorithmes diagnostiques du DSM ou de la CIM.

Parmi ces questionnaires, deux sont couramment utilisés en épidémiologie : il s'agit du questionnaire MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*)²²⁴ et le CES-D (*Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale*)²²⁵ pour lesquels des versions en langue Française existent.^{226,227}

Le questionnaire MINI est un outil d'entretien diagnostique structuré, conçu à la fin des années 1980 en partenariat entre une équipe française et une équipe américaine, pour être utilisé par un non-clinicien. La définition de l'épisode dépressif (Annexe, page 220) y est celle de la CIM-10 ou du DSM-IV et les symptômes déclarés correspondent exactement à la définition donnée par ces classifications. Cependant, ce questionnaire est élaboré pour une passation courte. Les réponses sont uniquement duales (oui ou non). Cela peut induire des défauts de spécificité, notamment pour les symptômes principaux : humeur dépressive, perte d'intérêt et fatigue excessive. En effet, pour ces symptômes, les critères de fréquence et de durée sont très importants.²²⁸ Ainsi, pour l'humeur dépressive, la question est la suivante :

« Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) triste, cafardeux (se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours ? ». Une personne ayant éprouvé ce symptôme, mais seulement un jour sur deux ou la moitié de la journée, sera tentée de répondre « oui », puisqu'elle n'a pas d'autres modalités pour exprimer son mal-être. La préparation et la formation de l'enquêteur apparaissent donc primordiales.²²⁸

Le questionnaire CES-D, outil mis en place aux États-Unis à la fin des années 1970 et adapté en France à la fin des années 1980 (Annexe, page 222),²²⁷ envisage la dépression dans

une perspective « dimensionnelle » et non catégorielle. Autrement dit, la population se répartit le long d'une échelle de dépressivité, selon un continuum de gravité qui s'étendrait d'un état de bien-être psychologique total à un état dépressif grave. Le score total varie entre 0 et 60. Il est calculé à partir de 20 questions admettant des réponses graduées de 0 (jamais) à 3 (fréquemment).

On retrouve parmi les items, certains symptômes communs à la CIM-10 et au DSM-IV. La période de référence, en revanche, est plus courte : une semaine contre deux pour les grandes classifications. Des seuils à partir desquels le score de dépressivité traduit des syndromes dépressifs ont été déterminés.²²⁷ Ce seuil varie selon les études. Dans leur validation de la version française de l'échelle CES-D (Annexe, page 222), Fuhrer et Rouillon choisissent un seuil de repérage plus élevé pour les femmes (23) que les hommes (17),²²⁷ car dans toutes les enquêtes, et quel que soit l'outil utilisé, les femmes présentent plus de risque de vivre un épisode dépressif que les hommes en partie en raison d'une sous-déclaration masculine des symptômes de l'épisode dépressif, source potentiel de biais de déclaration. Les hommes auraient plus de mal à reconnaître (dans les deux sens du terme) des états comme la tristesse, une perte d'intérêt ou le manque de confiance en soi.²²⁹

Il est à noter que l'accord diagnostique entre des questionnaires destinés à être administrés par des enquêteurs non cliniciens et les véritables entretiens cliniques est jugé faible. De plus, les algorithmes diagnostiques proposés ne déterminent pas si un sujet est un « cas clinique » nécessitant une prise en charge par la médecine psychiatrique ; les études réalisées par des enquêteurs non-cliniciens aboutissant ainsi le plus souvent à un surdiagnostic des troubles mentaux légers.²³⁰

4.3. Particularités diagnostiques de la dépression chez le sujet âgé

Le diagnostic du syndrome dépressif chez la personne âgée n'est pas toujours aisé. En effet, certains symptômes de la dépression pourraient être, de façon erronée, attribués au vieillissement physiologique comme nous l'avons souligné dans le paragraphe précédent. Une autre difficulté réside dans l'existence de tableaux atypiques de dépression dans cette population ne figurant pas dans les classifications DSM et CIM.^{210,212} Ainsi, la classification du DSM-IV (Annexe, page 219) minore l'estimation des troubles dépressifs du sujet âgé.

De même, l'utilisation des différentes échelles d'auto- ou d'hétéro-évaluation de dépression a deux limites dans cette population. D'une part, la personne âgée a une baisse de l'aptitude à reconnaître sa propre souffrance ou a tendance à sous-estimer ses troubles

dépressifs, d'où une moindre propension à déclarer les symptômes permettant de repérer la dépression par des questionnaires d'autoévaluation. D'autre part, les échelles utilisées chez le sujet jeune qu'il s'agisse d'instruments d'hétéroévaluation comme l'échelle de dépression de Hamilton (« *Hamilton Depression Rating Scale* »),²³¹ l'échelle de « *Montgomery et Asberg* »,²³² ou d'instruments d'auto-évaluation comme l'échelle de Beck (« *Beck Depression Inventory* »),²³³ accordent une valeur trop importante à certains items somatiques tels que des modifications de l'appétit ou du sommeil qui existent chez la personne âgée en dehors de la dépression et parfois en dehors de toute pathologie.

Différentes échelles ont été élaborées spécifiquement pour le sujet âgé déprimé. En particulier, le questionnaire « *The Geriatric Depression Scale* » comporte des items permettant d'apprécier la baisse de l'efficacité cognitive;²³⁴ les items portant sur les troubles de la libido sont supprimés et ceux portant sur les troubles somatiques ont un poids moindre que dans les échelles de dépression de l'adulte jeune.^{235,236}

4.4. Eléments d'épidémiologie

4.4.1. Prévalence de la dépression en population générale

La dépression est une cause majeure de morbidité à travers le monde et constitue la pathologie mentale la plus fréquente dans les pays occidentaux et celle qui a l'impact social, économique et personnel le plus important.²³⁷ En 2000, les troubles dépressifs se plaçaient au quatrième rang des causes de morbidité dans le monde, représentant 11,9% d'années de vie en incapacité.²³⁸

En Amérique du Nord, la prévalence d'épisodes dépressifs majeurs chez les adultes durant une période d'un an s'élève à 6,7% (8,1% chez les femmes et à 5,2 % chez les hommes) dont 30,4% de forme sévère.²³⁹ La prévalence d'un épisode dépressif majeur durant la vie entière chez les adultes dans la même population est estimée à 16,2%, soit 33 millions d'adultes.²⁴⁰

En France, d'après l'enquête européenne « *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* » (ESEMeD) réalisée dans la période 2001-2003,²⁴¹ la prévalence de l'épisode dépressif majeur, mesurée par le WMH-CIDI,²⁴² « *The World Mental Health-Composite International Diagnostic Interview* » était estimée à 6,0% au cours des douze derniers mois et à 21,4% sur toute la vie.²⁴³ De plus, entre 1999 et 2005, trois enquêtes en population générale en France ont apporté leur contribution à la mesure statistique des troubles dépressifs : l'enquête Santé mentale en population générale (SMPG, 1999-2003),²⁴⁴

l'enquête décennale Santé (2002-2003),²⁴⁵ et l'enquête Baromètre Santé (2004-2005).²⁴⁶ La prévalence de l'épisode dépressif chez les personnes âgées de 18 à 75 ans, selon les enquêtes SMPG et Baromètre Santé ayant adopté une approche catégorielle de mesure de la dépression, reposant respectivement sur les critères de la CIM-10 et du DSM-IV (avec recueil des symptômes par le MINI et le « *Composite International Diagnostic Interview Short-Form* », CIDI-SF respectivement) était de 11,1% et de 7,9% respectivement. Dans l'enquête Décennale Santé ayant eu recours à une évaluation dimensionnelle de la dépression (score de « dépressivité » selon le CES-D), la prévalence de l'épisode dépressif majeur est de 8,8%.

Selon l'enquête « ANADEP 2005 »,²⁴⁷ la prévalence de l'Episode Dépressif Majeur chez les Français âgés de 15 à 75 ans était de 5,0% au cours d'une période d'un an, dont une prévalence de 2,4% pour les formes légères à modérées et 2,6% pour les formes sévères.²⁴⁷

Cependant, il faut noter que les estimations des épisodes dépressifs « vie entière » en population générale, sur la base d'un seul interrogatoire sont variables selon l'âge du sujet interrogé au moment de l'enquête et sont sujettes à des biais de rappel.^{248,249}

4.4.2. Prévalence de la dépression chez le sujet âgé

Dans une étude longitudinale récente, l'étude ESPRIT,²⁵⁰ réalisée en 2006 chez des sujets de 65 ans et plus (âge moyen 73 ans) non-institutionnalisés en France, la prévalence de l'épisode dépressif majeur (évalué par le MINI et validé selon les critères du DSM-IV) était de 3,1 % pour l'épisode actuel et de 26,5% pour la vie entière avec un âge moyen du premier épisode de 45 ans. Dans cette étude, pour 17% des sujets, le premier épisode dépressif est survenu après l'âge de 60 ans.

La prévalence de la dépression du sujet âgé est bien plus élevée dans la population médicalisée ; près de 40% des sujets de 65 ans et plus hospitalisés ou résidant en institution contre 8 à 15% de ceux résidant dans la communauté.²⁵¹

4.5. Facteurs prédictifs et étiopathogéniques de la dépression

Les études réalisées sur les facteurs étiogéniques de la dépression suggèrent l'existence d'interactions complexes entre vulnérabilité multigénique, facteurs développementaux et facteurs de risque biologiques, environnementaux ou sociaux.²⁵² Les pistes de recherche dans ce domaine ont rencontré de nombreux obstacles d'ordre nosologique et méthodologique :

Sur le plan nosologique par exemple, il n'existe aucun consensus sur la question de savoir si une symptomatologie dépressive transitoire ou subsyndromique, une dépression mineure ou une dépression majeure sont des pathologies distinctes ou représentent des variations dimensionnelles d'un seul et même syndrome. De plus, des études suggèrent que les dépressions apparaissant à différentes périodes de la vie (en particulier dans l'adolescence ou chez les sujets âgés) pourraient constituer des entités distinctes de la maladie impliquant des facteurs de risque différents. Pour d'autres chercheurs, les symptômes dépressifs ne constitueraient pas une entité nosologique mais un mécanisme adaptatif du cerveau en réponse à des facteurs de stress et d'agression extrinsèques.^{253,254} Mais, ces théories n'ont pas été validées.

Sur un plan méthodologique, les études génétiques, environnementales ou cliniques sur les troubles psychiatriques, et notamment la dépression, restent relativement isolées et explorent souvent des hypothèses portant sur des groupes d'âge spécifiques (par exemple, rôle des facteurs hormonaux à certains moments de la vie reproductive ou expression des facteurs génétiques à l'âge adulte). Mais, il n'y a actuellement aucune base de données qui intègre l'ensemble de ces facteurs de risque tout au long de la vie.

De manière schématique, les facteurs de risque de la dépression pourraient être classés selon deux catégories :

- 1) facteurs extrinsèques : sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'éducation), psychosociaux (support social, activités professionnelles et sociales, statut marital), ou environnementaux (événements traumatiques et stress, alcool, médicaments...);
- 2) facteurs intrinsèques : facteurs biologiques (équilibre des neuromédiateurs monoaminergiques, axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien, troubles du rythme circadien, hormones stéroïdes, ...), génétiques (gènes codant pour les protéines impliquées dans le métabolisme de la sérotonine, comme le transporteur de la sérotonine, 5-HTT, tryptophane hydroxylase, ou monoamine oxydase), ou cliniques (comorbidités, facteurs de risque vasculaire...).

4.5.1. Rôle des facteurs sociodémographiques

4.5.1.1. Age

L'enquête européenne ESEMed, rapporte un pic de prévalence des troubles dépressifs (épisode dépressif majeur et dysthymie) sur un an pour la tranche d'âge des 18-24 ans (6,1%)

avec une prévalence plus élevée pour la même tranche d'âge en France (12,9%). La prévalence la moins élevée s'observe pour les personnes âgées de 65 ans et plus (3,2%).²⁴¹

Dans les trois enquêtes sur la santé mentale en population générale réalisée en France entre 1999 et 2005 (enquêtes SMPG, décennale santé, Baromètre Santé),²⁴⁴⁻²⁴⁶ la prévalence de l'épisode dépressif est supérieure à la moyenne pour les 18-29 ans (autour de 13%). Entre 18 et 50 ans, l'âge semble avoir peu d'impact sur le risque de vivre un épisode dépressif d'après ces enquêtes. Dans ces trois enquêtes, après 50 ans, le risque d'épisode dépressif diminue plus vite pour les hommes que pour les femmes. A sexe, formation, situation conjugale et professionnelle identiques, les personnes âgées de 60 à 75 ans sont moins vulnérables aux troubles dépressifs que les plus jeunes.²⁴⁴⁻²⁴⁶ Cette observation mérite cependant d'être nuancée, car les personnes vivant en institution (maison de retraite ou structures médicalisées) sont peu ou pas représentées dans les échantillons étudiés. Or, cette partie de la population, croissante avec l'âge, est potentiellement plus fragile et davantage susceptible d'être exposée à des situations d'isolement familial et/ou social. Dans l'enquête Décennale Santé et dans l'enquête SMPG, la prévalence de l'épisode dépressif croît de nouveau à partir de 80 ans (prévalence supérieure à 11%), particulièrement chez les femmes.^{244,245} Cette information ne peut pas être confirmée par le baromètre Santé, car la limite d'âge des personnes interrogées est de 75 ans.²⁴⁶

4.5.1.2. Sexe

Dans toutes les enquêtes de prévalence en population générale, et quel que soit l'outil utilisé, les femmes présentent plus de risque de vivre un épisode dépressif que les hommes. A titre d'exemple, pour les trois enquêtes réalisées en France entre 1999 et 2005 et précédemment citées, à âge, formation, situation conjugale et professionnelle identiques, une femme présente entre 1,5 et 2 fois plus de risque qu'un homme de vivre un épisode dépressif. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'autres enquêtes ou études.^{241,255} Parmi les hypothèses envisagées dans la littérature, l'on retrouve une plus grande vulnérabilité des femmes par rapport aux hommes face aux événements stressants de la vie, ou encore le poids des facteurs hormonaux chez celles-ci.²⁵⁶

Cet écart entre hommes et femmes face aux troubles dépressifs doit cependant être nuancé en raison d'un éventuel biais de sous-déclaration masculine des symptômes de dépression. Les hommes auraient plus de mal à reconnaître (dans les deux sens du terme) des états comme la tristesse, une perte d'intérêt ou le manque de confiance en soi. Dans l'enquête SMPG, un tiers des hommes juge qu'une personne dépressive est « responsable de sa

dépression », contre un quart des femmes.²⁴⁴ Cela viendrait appuyer l'idée qu'il est plus dévalorisant pour un homme de se reconnaître soi-même comme dépressif.

De ce fait, pour obtenir une morbidité proche entre hommes et femmes, il faut choisir des critères moins contraignants pour le diagnostic masculin. Cette dernière option est celle choisie par Fuhrer et Rouillon dans leur validation de la version française de l'échelle CES-D où le seuil de repérage est plus élevé pour les femmes.²²⁷ En outre, l'enquête Santé montre que l'écart entre les hommes et les femmes est sensible à la manière dont l'épisode dépressif est repéré. En effet, cette enquête propose deux outils permettant de compter les personnes souffrant d'épisodes dépressifs. La première méthode repose sur les déclarations spontanées de maladie, recodées selon la CIM-10: suivant cette approche, le pourcentage de femmes déclarant un trouble dépressif est trois fois plus élevé que celui des hommes (la déclaration porte sur l'année écoulée). La seconde, consiste à utiliser l'échelle CES-D, où l'épisode dépressif est repéré à partir du score de dépressivité (construit à l'aide de 20 items portant sur la présence des symptômes sur la semaine écoulée). Cette méthode, aboutit à une différence de genre moins prononcée : le pourcentage de femmes pour lesquelles un épisode dépressif est repéré est deux fois plus élevé que celui des hommes.

Autrement dit, l'écart entre hommes et femmes se réduit lorsque l'on utilise un questionnaire médiat (en l'occurrence l'échelle CES-D), moins sensible au biais de sous-déclaration. On peut dès lors supposer qu'après un examen clinique, l'écart entre hommes et femmes serait encore inférieur.²²⁹

4.5.1.3. Niveau d'études

Le risque d'épisode dépressif diminue avec le niveau d'étude dans les enquêtes en population générale SMPG et Décennale Santé réalisées en France et l'enquête européenne ESEMeD.^{241,244,245} Toutes choses égales par ailleurs, le risque d'avoir un épisode dépressif est de 1,3 à 1,4 fois plus élevé chez un titulaire du seul baccalauréat que chez un diplômé de l'enseignement supérieur. L'écart est du même ordre entre une personne sans diplôme et un bachelier. Cette corrélation entre troubles dépressifs et niveau d'études n'est toutefois pas confirmée par le baromètre Santé.²⁴⁶

4.5.2. Rôle des facteurs psychosociaux

4.5.2.1. Support social

Le risque d'épisode dépressif est fortement corrélé à la situation conjugale. Les trois enquêtes Françaises précédemment citées, mettent en lumière une gradation nette entre l'isolement familial et le risque d'épisode dépressif.²⁵⁷ Les personnes les moins exposées sont celles qui vivent en couple et *a fortiori* les personnes mariées. Toutes choses égales par ailleurs, le risque pour un célibataire de vivre un épisode dépressif est entre 1,5 et 2,4 fois plus élevé que pour une personne mariée ; les sujets divorcés, séparés ou veufs ont un risque intermédiaire.

Selon le baromètre Santé et l'enquête SMPG, ne pas vivre en couple est un facteur de risque moins important pour les plus jeunes (18-29 ans) et les plus âgés (plus de 60 ans).^{244,246} De plus, toutes choses égales par ailleurs (y compris la situation conjugale), habiter seul multiplie le risque d'épisode dépressif respectivement par 1,2 et 1,5 dans l'enquête SMPG et l'enquête Décennale Santé, mais n'a pas d'effet significatif dans le Baromètre Santé.²⁵⁷

Le tissu relationnel proche apparaît donc important pour prévenir les troubles dépressifs.

4.5.2.2. L'activité professionnelle

Comme la situation conjugale, la situation professionnelle est étroitement liée au risque d'épisode dépressif. En effet, l'activité professionnelle n'est pas seulement un moyen de subsistance, elle est aussi une instance d'intégration, productrice de lien social.²⁵⁸ A sexe, âge, situation conjugale et formation donnés, les chômeurs sont, selon les enquêtes, de 1,4 à 2,1 fois plus exposés au risque d'épisode dépressif que les actifs occupés.

Toutes choses égales par ailleurs, le risque d'épisode dépressif est de 3 à 4,4 fois plus élevé pour les hommes inactifs que pour ceux qui occupent un emploi. Pour les femmes, l'Odds ratio varie de 1,3 à 1,6. Etre inactif (au sens socioprofessionnel du terme) recouvre toutefois des situations très variées. Pour les femmes, il s'agit principalement de personnes au foyer, tandis que, parmi les hommes, l'inactivité correspond plus souvent à des conditions de vie précaires (handicap, maladie, problèmes de santé mentale).

Parmi les personnes qui n'occupent pas d'emploi, les retraités apparaissent comme les moins exposés aux troubles dépressifs. Le travail est donc associé à un risque moins élevé d'épisode dépressif avec cependant des inégalités selon différentes catégories socioprofessionnelles : les cadres, les personnes exerçant des professions intellectuelles

supérieures et celles exerçant des professions intermédiaires étant moins exposés aux troubles dépressifs que les employés et les ouvriers, y compris en tenant compte du sexe, de l'âge et de la formation.²⁵⁷

4.5.2.3. Revenus

Les personnes vivant dans des ménages à bas revenus souffrent plus souvent d'épisodes dépressifs que les autres. Mais, en tenant compte du revenu dans un modèle logistique (au même titre que le sexe, l'âge, la situation conjugale et la formation), être chômeur ou inactif reste associé, dans l'enquête Décennale Santé et l'enquête SMPG, à un risque plus important de vivre un épisode dépressif.

4.5.3. Rôle des facteurs environnementaux

4.5.3.1. Evènements traumatiques et stress

Le projet ESPRIT, indique qu'à âge, sexe, niveau d'études, présence de pathologies associées identiques, l'existence d'un antécédent d'évènement de vie traumatique est associée à un risque significativement plus élevé de développer une pathologie psychiatrique dont un épisode dépressif majeur 40 ans après la survenue du traumatisme (OR 2,3).²⁵⁹ Dans l'enquête décennale santé de l'INSEE, un tiers des sujets ayant été confronté à un évènement de vie traumatique (décès ou accident grave d'un proche, difficultés professionnelles ou scolaires, problèmes financiers, immigration, rupture personnelle) au cours de l'année écoulée présente des symptômes dépressifs.²⁴⁵

Dans une étude longitudinale réalisée chez des jumeaux des deux sexes, 88,1% des cas d'épisodes dépressifs majeurs étaient associés à un facteur de stress (veuvage, problèmes du couple, conflits interpersonnels, difficultés financières, préoccupations de santé).²⁶⁰

4.5.3.2. Substances iatrogènes ; alcool et médicaments

L'alcoolisme ou une très forte consommation d'alcool se rencontrent fréquemment dans le contexte d'épisodes dépressifs. Mais, des études longitudinales récentes rapportent en outre, une augmentation du risque de survenue d'un épisode dépressif majeur significativement plus élevé chez les sujets alcooliques.^{261,262}

Une littérature médicale abondante fait état d'un rôle dépressogène de nombreux médicaments. Pour la plupart, il s'agit d'études de cas ou de petits échantillons. Pour d'autres, la validité des instruments diagnostiques et la prise en compte des facteurs de confusion

potentiels (ex. pathologie sous-jacente) font défaut. Pour la majorité des médicaments ainsi incriminés, les analyses longitudinales n'ont pas confirmé l'existence d'une augmentation du risque de survenue ou d'aggravation des troubles dépressifs liées à leur consommation. Les quelques médicaments potentiellement dépressogènes chez une minorité de patients incluent certains agents anticonvulsivants (barbituriques, vigabatrine, topiramate), les corticostéroïdes, l'interféron- α , un inhibiteur calcique antimigraineux (flunarizine), et des agents anti-infectieux (mefloquine, efavirenz).²⁶³

Leurs effets pourraient être directs, par la perturbation des concentrations des neurotransmetteurs du système nerveux central. Ils pourraient aussi être indirects, causés par la fatigue, une baisse de l'appétit, un effet sédatif, ou d'autres effets secondaires conduisant à l'apparition de symptômes dépressifs plus ou moins sévères.²⁶³

Certaines études rapportent l'existence d'une association indépendante entre une consommation précoce (avant l'âge de 18 ans) de cannabis et la survenue d'une dépression à l'âge adulte.²⁶⁴

4.5.4. Rôle des facteurs biologiques

4.5.4.1. Théorie monoaminergique de la dépression

L'hypothèse monoaminergique de la dépression est un des premiers modèles biochimiques étiologiques formulés dans les années 1960 et a été particulièrement mise en avant dans l'explication des épisodes dépressifs majeurs, dits « endogènes », c'est-à-dire survenant en l'absence de facteurs extrinsèques.²⁶⁵ Selon cette hypothèse, la dépression serait le résultat d'une dysrégulation des mécanismes de l'homéostasie des neurotransmetteurs monoaminergiques cérébraux (essentiellement la sérotonine et la norépinephrine et dans une moindre mesure la dopamine).

Ces neurotransmetteurs participent à la régulation de l'activité émotionnelle, l'anxiété, l'humeur, la réaction au stress, la régulation des cycles du sommeil, l'appétit et la sexualité.²⁶⁶

Les antidépresseurs ont une action sur les concentrations et la régulation de la biodisponibilité et de l'équilibre de ces neurotransmetteurs. L'hyperactivité d'une enzyme (monoamine-oxydase) dégradant la noradrénaline ou la sérotonine dans la fente synaptique a été démontrée chez certains sujets dépressifs grâce à une étude en scintigraphie cérébrale.²⁶⁷ Une autre hypothèse monoaminergique serait une altération du nombre ou de la sensibilité des récepteurs post-synaptiques sièges de la fixation de ces neuromédiateurs.²⁶⁸

La plupart des médicaments antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase) participent à l'augmentation des concentrations des monoamines dans la synapse. Certains (en particulier, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la sérotonine-noradrénaline) agissent sur les récepteurs neuronaux de ces neurotransmetteurs.

Quoiqu'il en soit, ce qui est à l'origine de la rupture de l'homéostasie des neurotransmetteurs monoaminergiques n'est pas connu. Selon certains, il s'agirait d'un mécanisme adaptatif du cerveau aux contingences de l'environnement, source de stress au sens large.²⁶⁹

4.5.4.2. Rôle des facteurs neurotrophes

D'autres mécanismes biochimiques dans la dépression impliquent certains facteurs neurotrophiques (molécules favorisant la régénération et la différenciation des neurones). A titre d'exemple, l'on observe chez les individus dépressifs, une diminution des concentrations du BDNF (« *Brain Derived Neurotrophic Factor* »), participant à l'état physiologique, à la neurogénèse (en particulier hippocampique) et à la modulation de la stimulation de diverses structures cérébrales.²⁷⁰⁻²⁷³

4.5.4.3. Axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénale (axe HPA), circuits de réponse au stress

Comme nous l'avons vu, le stress chronique est une des composantes importantes de la dépression même si ce facteur n'est ni suffisant ni nécessaire. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (« *HPA axis* »), un circuit neuroendocrine essentiel pour la gestion du stress dans l'organisme, a fait l'objet de nombreuses recherches dans le domaine de la dépression.²⁷⁴ L'hypothèse d'une implication de cet axe dans le syndrome anxiodépressif s'appuie sur l'observation clinico-biologique que son hyperactivation est responsable d'une hypercortisolémie impactant les fonctions neurocomportementales de nombreuses régions cérébrales,²⁷⁵ et sur des résultats en laboratoire démontrant des effets délétères (atrophie dendritique, mort neuronale par apoptose, et possible inhibition de la neurogénèse adulte) d'une exposition prolongée (et non aiguë) aux glucocorticoïdes sur diverses structures cérébrales dont les hippocampes.^{276,277} En revanche, l'inhibition médicamenteuse de cet axe s'est révélée d'une efficacité décevante.²⁷⁶

4.5.4.4. Altération du rythme circadien

Les troubles de la régulation du cycle veille-sommeil contrôlée par l'horloge interne circadienne (située essentiellement dans les noyaux supra-chiasmatisques de l'hypothalamus) sont d'importants aspects des troubles de l'humeur.²⁷⁵ A titre d'exemple, il est globalement admis qu'une exposition insuffisante à la lumière, nécessaire à l'animation du rythme circadien, serait un facteur causal dans le développement des troubles de l'humeur à caractère saisonnier.^{278,279}

De même, une dysrégulation du cycle nyctéméral de veille/sommeil, de la température centrale du corps, de la pression artérielle, et de nombreuses fonctions endocrines, tous soumis à l'horloge interne circadienne, constitue une facette importante des affections de l'humeur.^{280,281}

Cependant, les mécanismes moléculaires de ces phénomènes sont à l'heure actuelle largement méconnus, même si des liens potentiels entre le rythme circadien et le système monoaminergique ont été évoqués. Le rétablissement des rythmes biologiques chez les individus dépressifs apparaît comme une voie thérapeutique prometteuse.

4.5.4.5. Statut hormonal

La capacité des hormones stéroïdiennes à moduler les systèmes neurotransmetteurs a contribué à émettre l'hypothèse de leur influence sur les troubles dépressifs. Cette hypothèse est corroborée par une plus forte prévalence de la dépression chez les femmes. On sait par ailleurs que les fluctuations endocrines, par exemple au cours du cycle menstruel, en post-partum, ou à la ménopause, pourraient s'accompagner d'une variation de la vulnérabilité aux troubles dépressifs, du moins parmi une sous-catégorie de femmes.²⁸²

4.5.4.6. Rôle des cytokines

Pour terminer, des mécanismes de nature inflammatoire impliquant les cytokines ont été proposés.²⁸³

4.5.5. Rôle des facteurs génétiques

La participation des facteurs génétiques dans la genèse des manifestations dépressives a été étudiée à partir du constat de l'existence d'agrégats et d'histoires familiaux de cas dépressifs.²⁸⁴ Le poids de ces facteurs génétiques, estimé à 30-50%,^{285,286} serait d'autant plus important que l'expression de la maladie dépressive est sévère et sa survenue précoce.²⁸⁷

Les gènes identifiés à ce jour et qui présentent des polymorphismes dans la population générale, sont ceux codant pour les protéines impliquées dans le métabolisme de la sérotonine (monoamine oxydase, tryptophane hydroxylase) ou le transport de la sérotonine (5-hydroxytryptamine transporter ou 5-HTT).^{288,289}

Ce polymorphisme génétique n'aurait d'influence sur la survenue d'un épisode dépressif qu'en présence d'évènements traumatiques ou d'autres facteurs de stress extrinsèques y compris vasculaires et serait en partie responsable de l'hétérogénéité de l'expression clinique de la pathologie dépressive.^{289,290} Cependant, cette hypothèse reste à confirmer.^{289,290} En effet, une récente méta-analyse de 14 études comparables ne met en évidence aucun rôle du génotype du transporteur de sérotonine seul ou en association avec des évènements traumatiques de la vie ou des facteurs de stress dans la survenue de la dépression.²⁹¹

4.5.6. Rôle des facteurs cliniques

4.5.6.1. État de santé physique

Approximativement 10 à 20% des patients souffrant de pathologies cardiaques aiguës, de diabète, d'insuffisance rénale ou de cancer souffrent concomitamment d'un épisode dépressif majeur et encore plus nombreux sont ceux qui souffrent de symptômes dépressifs sub-syndromiques.²⁹²⁻²⁹⁵

Dans l'Enquête Décennale Santé,²⁴⁵ l'auto-questionnaire qui comprend 36 questions sur différents aspects de la santé, a permis de construire un score indicateur de la santé physique des participants. La comparaison de cet indicateur avec le score de dépressivité montre qu'une très mauvaise santé physique est associée à une mauvaise santé mentale. Toutes choses égales par ailleurs, les 20 % de personnes dont la santé physique est la plus dégradée ont un risque de vivre un épisode dépressif multiplié par 3 par rapport aux autres individus.²⁴⁵

Le risque d'une dépression majeure augmente aussi en cas d'accident vasculaire cérébral, de maladie de Parkinson, de sclérose en plaques ou de maladie d'Alzheimer.²⁹⁶

Il est aisé de comprendre que la dépression soit secondaire à l'altération de l'état somatique et liée à l'handicap. Inversement, la dépression peut constituer un facteur de vulnérabilité à différentes affections somatiques par exemple par l'adoption progressive d'habitudes de vie (alimentation, observance thérapeutique, activité physique) non saines.²⁹⁷

4.5.6.2. Facteurs vasculaires (voir aussi la théorie de la « dépression vasculaire » au prochain paragraphe)

Malgré une co-occurrence observée de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, obésité...) et de troubles dépressifs,²⁹⁸⁻³⁰² il existe peu d'arguments en faveur du rôle étiologique indépendant de ces facteurs dans l'apparition de troubles dépressifs. A titre d'exemple, les quelques études en population n'ont trouvé aucune association entre l'hypertension artérielle et la dépression,^{303,304} y compris dans les échantillons à haut risque vasculaire.³⁰⁵ Seule une étude longitudinale dans une cohorte de 964 sujets âgés en moyenne de 71 ans, suivis pendant 2 ans, retrouvait une association entre une hypertension artérielle, auto-déclarée par le participant (et non mesurée) à l'inclusion, et une dépression évaluée par l'échelle CES-D avec un OR de 2,3 (IC 95%, 1,39-3,70).³⁰⁶ A l'opposé, une étude longitudinale retrouvait même une corrélation entre une pression artérielle diastolique basse et une augmentation du risque de dépression incidente.³⁰⁷

En revanche, le rôle des facteurs psychologiques (anxiété, dépression, ou troubles de la personnalité) dans l'apparition de l'hypertension artérielle a été évoqué par de nombreuses études épidémiologiques probablement en raison de facteurs liés au mode de vie (consommation alcool-tabagique, réduction de l'activité physique, moindre observance thérapeutique).^{297,308-310} D'autres études ont attribué l'origine du lien apparent unissant l'hypertension artérielle et la dépression (et/ou les troubles psychologiques) à l'effet dépressogène des médications antihypertensives,³¹¹ ou aux répercussions psychologiques de la conscience d'être hypertendu et de se considérer malade, un phénomène appelé « effet d'étiquetage ».³¹² En effet, quelques données suggèrent que le fait d'être étiqueté « hypertendu » pourrait accroître l'activité adrénergique sympathique (elle-même responsable de l'augmentation de la pression artérielle) au cours d'un stress psychologique, ce qui en partie pourrait expliquer les associations constatées entre l'hypertension artérielle et troubles de l'humeur.^{313,314} Ce phénomène ne se limite pas aux liens entre l'hypertension artérielle et la dépression et devrait être pris en compte lors de l'étude des pathologies mentales dans le contexte de nombreuses autres maladies somatiques.³¹⁵

Il existe également une littérature abondante sur la comorbidité dépression-maladies cardio- ou cérébrovasculaires (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral). L'incidence de la dépression augmente après un infarctus du myocarde dont elle multiplie la mortalité de manière indépendante par 3,5 dans les 6 mois qui suivent.³¹⁶⁻³¹⁹ De même, la dépression qui suit un accident vasculaire cérébral est une entité bien connue avec une prévalence de 20 à 65% selon les études.^{320,321}

Dans le même temps, des études transversales et prospectives ont montré que la dépression contribue à un accroissement de la morbi-mortalité chez les patients souffrant de coronaropathie et d'insuffisance cardiaque (quelle qu'en soit l'étiologie),^{322,323} indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels.³²⁴ L'impact de la dépression sur la pathologie cardiovasculaire pourrait être lié à des modifications du comportement de l'individu en matière de santé. Mais, il a été rapporté que certains déterminants de la pathologie dépressive, en particulier ceux en lien avec un stress aigu ou chronique, pourraient conduire également à des troubles vasculaires parmi lesquels, l'athérosclérose, troubles de l'agrégation plaquettaire, ou le dysfonctionnement de la paroi endothéliale microvasculaire.³²⁵

Des études récentes apportent de plus en plus d'arguments en faveur d'une vulnérabilité partagée bidirectionnelle entre dépression et maladies cardiovasculaires, et de l'impact sur l'humeur des pathologies cardiovasculaires,³²⁶ notamment par l'action de facteurs génétiques communs.³²⁷

Les gènes candidats potentiels dans ce domaine sont peu à peu identifiés sur la base des multiples mécanismes directs ou indirects supposés constituer les substrats potentiels de l'interaction dépression-pathologie cardiovasculaire.^{327,328} Parmi eux, l'on retrouve l'hyperactivité sympathique noradrénergique et l'axe HPA,³²⁹ la réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque, l'ischémie myocardique et l'instabilité ventriculaire en réponse au stress psychologique, la contractilité musculaire lisse vasculaire et l'agrégation plaquettaire toutes les deux sérotonine-dépendantes,²⁶⁶ ainsi que l'athérogenèse d'origine inflammatoire.^{329,330} La relation entre ces différents facteurs est multidirectionnelle et probablement modulée par d'autres facteurs de risque communs aux deux pathologies cardiovasculaire et dépressive : réduction de l'activité physique, consommation de tabac, cardiotoxicité de certains antidépresseurs.³³¹ Dans la mesure où ces divers mécanismes, y compris la réaction aux facteurs extrinsèques environnementaux sont génétiquement régulés, il est plausible d'admettre qu'une vulnérabilité commune génétique pourrait constituer un facteur explicatif important de l'association observée entre dépression et pathologie cardiovasculaire.³²⁸

4.6. Déterminants et étiopathogénie de la dépression chez le sujet âgé : Notions de « dépression tardive » et de « dépression vasculaire »

L'âge ne constitue pas *per se* un facteur prédictif pour la survenue d'un syndrome dépressif. Cependant, différentes variétés de dépression ont été investiguées à travers le prisme de l'âge de survenue.³³²⁻³³⁶ Comme cela a été détaillé dans le précédent chapitre, des facteurs de vulnérabilité psycho-biologico-génétiques prédisposent les individus à la dépression. Mais, le poids de certains facteurs psychosociaux (solitude et l'isolement social, décès de proches, entrée en institution, hospitalisation et, selon certaines études, le veuvage et le départ à la retraite) ainsi que celui de la polypathologie somatique, plus fréquente avec le vieillissement, sont certainement plus importants dans la dépression d'apparition tardive (après 65 ans) que dans les formes plus précoces (avant 60-65 ans)³³⁷ :

Une revue de la littérature portant sur 78 articles publiés entre 1993 et 2004 traitant de la prévalence et les facteurs associés à la dépression chez le sujet âgé, avait identifié comme des déterminants d'un épisode dépressif caractérisé ou de symptômes dépressifs, le sexe féminin (OR 1,3-3,4), la présence et la sévérité des pathologies somatiques chroniques (RR 1,4-11,5), le déclin de l'autonomie d'origine somatique (RR 2,4-4,0), le veuvage (pour les hommes notamment, avec un OR à 2,0), et l'institutionnalisation.³³⁸

De plus, dans la dépression de survenue tardive (après 50, 60 ou 65 ans selon les auteurs), l'histoire psychiatrique familiale et les troubles de la personnalité joueraient un rôle moins important que dans les formes à début précoce (avant 50 ans et surtout avant 25 ans).^{335,339}

Cependant, d'autres études n'ont trouvé aucune différence significative entre la dépression tardive et celle à début précoce sur le plan des facteurs étiopathogéniques.^{333,334}

Selon Alexopoulos et coll., la dépression tardive est une entité hétérogène,³³² soumise à l'influence de divers facteurs,³⁴⁰ ce qui expliquerait la divergence entre les études. De plus, l'utilisation de l'âge de survenue comme un facteur de différenciation clinique et étiologique a ses limites, spécialement chez les patients âgés ayant déjà souffert d'épisodes précoces parfois plus légers.³⁴¹ En outre, une dépression tardive pourrait être en lien avec des mécanismes étiopathogéniques différents de ceux d'épisodes plus précoces chez le même individu. Malgré ces limites, la notion de dépression tardive a servi de base à de nombreuses hypothèses pathogéniques. Le pool des personnes ayant une dépression tardive inclut probablement deux sous groupes de patients ayant des altérations structurelles cérébrales :

1) *Altérations neurovasculaires* : s'inscrivant au cœur du concept de « dépression vasculaire » (voir encadré, page 64) et de celui plus récent de « dépression sous-corticale ischémique »³⁴² ;

L'application de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) à l'étude de la dépression a permis de révéler, qu'à âge égal, les sujets souffrant de troubles dépressifs majeurs avaient plus fréquemment des lésions de la substance blanche que les non dépressifs,^{343,344} notamment au cours de la dépression tardive.³⁴⁵ Ces lésions de la substance blanche ayant un lien putatif avec la pathologie vasculaire, se révèlent comme des hypersignaux dans les séquences pondérées T2 à l'IRM cérébrale. Elles sont classiquement caractérisées selon leurs tailles et leurs localisations.³⁴⁶ Bien que les hypersignaux de la substance blanche puissent se rencontrer chez l'adulte sain des deux sexes à l'âge moyen de la vie, des corrélations positives entre ces hypersignaux, et l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabagisme),^{22,347,348} le sexe féminin,³⁴⁹ les altérations cognitives de type plutôt dysexécutives,³⁵⁰ et le risque de démences incidentes,³⁵¹ notamment de démence vasculaire, ont été rapportées.^{352,353}

2) *et/ou altérations neurodégénératives* : dans ce sous-groupe l'on retrouve une prévalence plus élevée de sujets ayant des troubles cognitifs (incluant des troubles de la consolidation mnésique et du langage) et un taux d'incidence plus élevé de démence de type Alzheimer au cours du suivi comparé aux sujets dépressifs à expression précoce.³³² Les modifications neuroradiologiques rencontrées généralement dans ce groupe sont plutôt des atrophies des structures hippocampiques et amygdaliennes, du lobe temporal,^{354,355} et du noyau caudé.³⁵⁶ Parmi ces sujets, la fréquence de l'allèle epsilon-4 de l'Apolipoprotéine E est proche de celle des patients souffrant de maladie d'Alzheimer tandis que la fréquence de cet allèle dans la population de sujets à dépression à début précoce n'est pas différente de celle de la population générale.³⁵⁷ Ce résultat suggère que ce sous-groupe de sujets à « dépression tardive » pourrait courir un risque accru de maladie d'Alzheimer.

Hypothèse de « Dépression Vasculaire »

L'hypothèse de dépression vasculaire a été formulée en 1997, suite à l'analyse des observations cliniques et neuroradiologiques d'une prévalence élevée de cas de dépression chez une fraction de sujets âgés souffrant de pathologies vasculaires, ou ayant des facteurs de risque vasculaire, et des lésions ischémiques cérébrales.^{358,359} Le postulat de cette hypothèse est que « *la maladie cérébrovasculaire pourrait prédisposer à, accélérer, ou entretenir un syndrome dépressif* » chez un sous-groupe de personnes âgées.^{358,359}

Cette hypothèse a été corroborée par plusieurs observations: 1) Une dépression est fréquemment associée ou fait suite à un accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire, de même qu'à des infarctus silencieux des petits vaisseaux cérébraux;³⁵⁹⁻³⁶⁶ 2) la dépression tardive est associée à des lésions périventriculaires et sous corticales de la substance blanche et de la substance grise profondes, y compris en l'absence d'une pathologie cérébrovasculaire cliniquement symptomatique;³⁶⁶⁻³⁶⁸ 3) la dépression a été associée à l'existence de lésions d'athérosclérose périphérique,^{369,370} et à la rigidité artérielle.³⁷¹

De plus, la présentation clinique de la « dépression vasculaire » a été caractérisée ; elle semble comparable à celle du syndrome du lobe médian frontal avec une prédominance du ralentissement psychomoteur, une apathie, difficultés dans la prise de décision, une grande perte d'autonomie,^{342,372,373} et une résistance aux antidépresseurs classiques.³⁷⁴

L'hypothèse de la dépression vasculaire a donné lieu à des travaux sur la densité puis les localisations neuroanatomiques des lésions vasculaires (en particulier de la substance blanche) conduisant à la dépression.^{367,375-378} Une atteinte des systèmes préfrontaux du cortex ou une désafférentation de ce système par l'interruption des circuits neuronaux sous corticaux responsables de leur modulation, par une lésion unique ou par une accumulation de lésions, seraient à la base du mécanisme de la dépression vasculaire.³⁵⁸

4.7. Evolution et pronostic de la dépression du sujet âgé

Les données épidémiologiques concernant le pronostic global des épisodes dépressifs varient selon le type de recrutement des échantillons (population générale *versus* séries de patients dans les centres de santé), leurs caractéristiques géographiques et ethniques, la sévérité de l'épisode dépressif (dépression majeure *versus* subsyndromique), les modalités de prise en charge thérapeutique, les comorbidités somatiques prises en compte, et la proportion de patients perdus de vue lors du suivi au sein des cohortes.

L'épisode dépressif majeur non traité peut durer entre 6 et 10 mois. Les individus dépressifs en phase de rémission sont des sujets à risque de rechutes (réapparition des symptômes avant 6 mois) et de récurrences. En tenant compte de l'efficacité thérapeutique modérée des différents agents antidépresseurs et/ou de psychothérapies, 50% des patients souffrant de trouble dépressif majeur, quelque soit leurs groupes d'âge, ne parviendront pas à atteindre la rémission (période d'au moins 2 mois durant laquelle le sujet est asymptomatique)³⁷⁹ suite à un premier traitement,³⁸⁰ et entre 20 et 30% n'y parviendront pas malgré multiples interventions thérapeutiques.³⁸¹ En outre, en population générale, les sujets souffrant d'épisodes dépressifs majeurs ont un risque de mortalité hors suicide multiplié par 2,6.^{382,383}

A traitement conventionnel identique, la rémission et la guérison sont plus lentes chez l'individu dépressif âgé comparé à l'adulte plus jeune, et les récurrences (au minimum deux épisodes dépressifs majeurs) plus fréquentes.^{384,385}

De plus, chez le sujet âgé, les rechutes dépressives sont observées d'autant plus fréquemment qu'il existe des épisodes dépressifs antérieurs, que la dépression est sévère, qu'il existe des événements de vie marquants (des pertes) et des comorbidités somatiques notamment chroniques.^{386,387} Dans cette population, une dépression d'évolution chronique est notée chez 18 à 40% des patients.³⁸⁸

4.7.1. Dépression, facteur de vulnérabilité à diverses affections somatiques

En population générale, la comorbidité dépression et pathologie somatique est fréquente et la dépression constitue un facteur de mauvais pronostic pour ces pathologies associées. Des études longitudinales indiquent que la dépression est un facteur de risque indépendant qui multiplierait par 3 voire 4, le risque de coronaropathie et d'infarctus de myocarde chez le sujet sain.^{319,323}

L'existence d'une comorbidité dépression- accident vasculaire cérébrale a été démontrée,³⁸⁹ et le « *Almeda Count Study* » a montré que les symptômes dépressifs sont un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral fatal et qu'ils en augmenteraient le risque de 50% dans un suivi de 29 ans.³⁹⁰

En dehors de ses liens bidirectionnels avec la pathologie vasculaire, la dépression est associée à d'autres pathologies somatiques dont elle obère les possibilités de récupération fonctionnelle et dont elle altère le pronostic.³⁹¹⁻³⁹³ A titre d'exemple, la dépression est

associée à une baisse de la densité osseuse, facteur favorisant la survenue de l'ostéoporose,³⁹⁴ ou à une augmentation du risque de survenue d'un syndrome métabolique et d'une insulino-résistance.³⁹⁵ La comorbidité dépression-pathologies somatiques est particulièrement prégnante chez le sujet âgé et concerne des pathologies variées telles que les broncho-pneumopathies chroniques obstructives,³⁹⁶ l'insuffisance rénale chronique,³⁹¹ et la fracture du col fémoral.³⁹⁷

Les mécanismes responsables de l'impact négatif des troubles dépressifs sur la prévalence et le pronostic des affections somatiques sont multiples : adoption d'une mauvaise hygiène de vie (réduction de l'activité physique, carence ou mauvais équilibre alimentaire, consommation alcool-tabagique), mauvaise observance thérapeutique, retard dans le recours aux structures de soins ou l'inadaptation des structures de soin à la prise en charge des troubles somatiques en cas de comorbidité dépressive/psychiatrique.³⁹⁸ La contribution de mécanismes biologiques a également été évoquée, tels que dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou mécanismes pro-inflammatoires.³⁹⁹

4.7.2. Dépression et risque de démence incidente (voir aussi introduction démences et paragraphe sur dépression vasculaire)

A partir du constat d'une comorbidité fréquente entre dépression et démence, différents auteurs se sont intéressés à l'hypothèse d'un risque d'« évolution démentielle » de la dépression. Selon certains auteurs, les personnes âgées souffrant de dépression d'apparition tardive, et notamment ceux ayant une altération cognitive associée transitoire, développeront une démence de type Alzheimer,^{332,400-402} ou vasculaire dans les années qui suivent le début des symptômes.^{352,353} D'autres auteurs n'ont pas retrouvé une telle association,⁴⁰³ ou alors ne l'ont constatée que parmi les femmes âgées,^{404,405} ou parmi les sujets dépressifs porteurs de stigmates vasculaires ou de lésions cérébrovasculaires révélées à l'imagerie cérébrale.^{375,406}

Plusieurs mécanismes explicatifs de la relation entre dépression et démences ont été proposés : 1) la dépression pourrait être un symptôme psychologique (non cognitive) de la pathologie démentielle (un épisode dépressif majeur est présent parmi 20% à 40% des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et jusqu'à 50% des patients souffrant de démence vasculaire) ;^{352,353,407,408} 2) la dépression pourrait être une réaction psychologique à la prise de conscience par l'individu de son propre déclin cognitif ; 3) la dépression pourrait s'exprimer par des symptômes cognitifs (troubles d'attention, altération de la mémoire de travail, ralentissement idéomoteur) et une altération du fonctionnement social et de l'autonomie,

similaires à ceux rencontrés au cours de la pathologie démentielle, conférant ainsi une expression « pseudo-démentielle » à la dépression;^{409,410} 4) la dépression pourrait être un facteur de risque ou un symptôme prodromal et précoce de la démence.⁴¹¹

Les mécanismes physiopathologiques à la base de ces différentes observations pourraient varier selon que la dépression est envisagée dans son expression tardive ou qu'il s'agit d'une dépression d'apparition précoce. La plupart des études ayant étudié la relation entre dépression et démences ont pris surtout en compte la dépression d'expression tardive ; survenant après l'âge de 60 ans (Tableaux A et B, Annexe, pages 192-196). Des études permettant d'étudier l'association temporelle de la dépression et de la démence en prenant en compte simultanément les épisodes dépressifs précoces et tardifs, permettraient de mieux appréhender si la dépression est un facteur de risque de démence ou en est-elle plutôt un état prodromal.

4.7.2.1. Dépression tardive et risque de démence

Six des 13 études de cohorte récentes (Tableau A, Annexe, pages 191-193) investigant les liens entre dépression tardive et démence incidente suggèrent que la dépression tardive multiplie par 2 à 5 le risque de démence incidente,⁴¹²⁻⁴¹⁷ une autre retrouve un accroissement du risque de démence de 20% pour chaque symptôme dépressif additionnel,⁴¹⁸ 3 études confirment cet accroissement du risque mais uniquement dans certains sous groupes selon le sexe ou le niveau d'études,⁴¹⁹⁻⁴²¹ et trois ne confirment pas ce résultat.^{403,422,423} Selon une étude, le risque de démence incidente augmente avec la sévérité de la dépression.⁴¹⁷

Cependant, l'on note une grande variabilité parmi ces travaux en ce qui concerne la durée de l'étude (1 à 17 ans) et donc de l'intervalle de temps séparant l'investigation de la dépression et le diagnostic de la démence incidente. De plus, le nombre et la durée de chaque épisode dépressif n'ont pas été renseignés dans ces études, ne permettant pas de savoir si les symptômes dépressifs correspondent à une phase prodromale de la démence, une conséquence de sa survenue, ou en constituent-ils un facteur de risque. Les discordances entre les diverses études pourrait être aussi en rapport avec des différences méthodologiques telles que les procédures d'échantillonnage et le taux d'attrition, définition des cas de dépression, mais aussi aux différences culturelles entre les diverses études, ou des différences des sous-populations (par exemple, inclusion des vétérans, du clergé, des hommes japo-américains).

4.7.2.2. Dépression d'apparition précoce (avant l'âge de 60 ans) et démence incidente

Les études cas-témoins et de cohorte menées au cours de ces dernières années (Tableau B, Annexe, pages 194-195), investigant le risque de démence associé à la dépression ou aux symptômes dépressifs survenant avant l'âge de 60 ans, suggèrent un accroissement du risque de démence des années après des épisodes dépressifs précoces.^{405,424-427} Dans les études longitudinales, la dépression précoce ainsi que le nombre d'épisodes dépressifs et leur durée semblaient multiplier le risque de démence incidente par un facteur 2 à 4.⁴²⁵⁻⁴²⁷ L'étude longitudinale qui retrouvait un accroissement par 4 du risque de maladie d'Alzheimer chez les individus ayant eu des épisodes dépressifs précoces (avant l'âge de 60 ans), et *a contrario* n'ayant pas vécu des épisodes dépressifs tardifs, semblait manquer de puissance statistique (486 participants suivi pendant 6 ans).⁴²⁶

Les études de Dal Forno et coll. et de Dotson et coll., ont considéré les symptômes dépressifs comme une covariable temps-dépendant.^{425,427} Les résultats de la première étude retrouvaient un accroissement du risque de démence par deux aussi bien lorsque le temps séparant l'épisode dépressif du diagnostic de démence était court que lorsqu'il dépassait 4 ans ; cependant ce résultat ne s'observait que chez les hommes.⁴²⁵ Dotson et coll., dans leur étude longitudinale avec une durée médiane de suivi de 24 ans et incluant 1239 individus âgés de 50 ans et plus, retrouvaient une forte association « dose-dépendante » entre nombre cumulé d'épisodes dépressifs et le risque de démence.⁴²⁷

L'étude de Barnes et coll. retrouvait un accroissement du risque de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire chez les sujets ayant des symptômes dépressifs à l'âge moyen de la vie (40-50 ans). Le risque de maladie d'Alzheimer était multiplié par un facteur 2 chez les sujets souffrant de dépression tardive (après 60 ans) uniquement ou en sus d'une dépression à l'âge moyen, et le risque de démence vasculaire était multiplié par un facteur 3,5 chez ceux souffrant à la fois de symptômes tardifs et à l'âge moyen.⁴²⁸ Ces données suggèrent que la dépression au cours de la vie est associée à un risque accru de démence vasculaire, tandis que le risque de maladie d'Alzheimer serait plus sous l'influence des épisodes dépressifs tardifs.

OBJECTIFS

Comme nous venons de le voir, la dépression tardive - celle du sujet âgé - est une maladie multifactorielle avec la possibilité d'une évolution péjorative vers une démence.

Quinze ans après « l'hypothèse de dépression vasculaire » énoncée par Alexopoulos et Krishnan,^{358,359} il y a suffisamment de données empiriques sur le fait que la pathologie cérébrovasculaire confère une vulnérabilité à une variété de syndromes incluant la dépression, les symptômes dépressifs, l'altération cognitive, et les démences.^{356,375} Il est probable que la pathologie cérébrovasculaire soit le dénominateur commun de l'association entre dépression et démence.⁴²⁹ Cependant, le rôle des facteurs de risque cardiovasculaire dans l'étiopathogénie de cette association n'est pas totalement élucidé.

L'objectif de ce travail était d'examiner en premier, le rôle éventuel de la pression artérielle dans la pathologie dépressive du sujet âgé et d'explorer ensuite les liens entre les antécédents de pathologie dépressive ou les symptômes dépressifs chez ces sujets et la survenue ultérieure de démence, en prenant en compte les facteurs de risque cardiovasculaire dont l'hypertension artérielle, facteur de risque incontesté de la pathologie cardio- et cérébrovasculaire et très probablement de la démence du sujet âgé.

MATERIEL ET METHODES

5. L'ETUDE DES TROIS CITES

5.1. Population d'étude - Inclusion

Les données de ce travail sont issues de l'étude de cohorte nationale des Trois Cités également appelée Etude 3C.⁴³⁰ Il s'agit d'une étude prospective multicentrique en population générale dont le principal objectif était d'étudier les liens entre les facteurs de risque ou pathologies vasculaires et la survenue de démences et d'estimer la part du risque de démence attribuable aux facteurs vasculaires. Les participants ont été recrutés par tirage au sort sur les listes électorales de Bordeaux, Dijon et Montpellier. Les personnes éligibles devaient être âgées de 65 ans et plus, vivre à leur domicile et ne pas avoir l'intention de déménager dans les 4 ans.

Entre mars 1999 et mars 2001, 9693 personnes ont été recrutées, parmi lesquels, 399 sujets ont été exclus en raison du refus de l'entretien médical (n 392) ou de leur âge inférieur à 65 ans à l'inclusion (n 7). La cohorte 3C était donc initialement constituée de 9294 personnes (taux de participation, 37%). Conformément au protocole de l'étude, environ 50% des participants ont été recrutés à Dijon (4931) et environ 25% dans chacun des autres centres (2104 à Bordeaux et 2259 à Montpellier).

Le protocole de l'étude dont le promoteur était l'INSERM a été approuvé par le CCPRB de l'Hôpital Kremlin Bicêtre. Le consentement écrit de chaque participant a été recueilli, ce dernier ayant la liberté de refuser une ou certaines investigations de l'étude (IRM cérébrale ou prélèvements biologiques). Les participants ont été examinés à 2 ans (2001-2002), à 4 ans (2003-2004), à 6 ans (2005-2006) et à 8 ans (2007-2008) de leur inclusion dans l'étude. Pour le travail présenté dans cette thèse, les données de suivi se sont limitées à celles des visites de suivi à 2 et 4 ans à partir de la date de l'inclusion.

5.2. Recueil des données et mesures réalisées à l'entrée de l'étude et au cours du suivi

A l'inclusion, comme à chacun des examens de suivi, un entretien en face à face conduit par des enquêteurs (infirmier(e)s ou psychologues) spécialement formés a permis de recueillir par un questionnaire standardisé des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, le niveau d'études et socioéconomique, les différentes professions

exercées au cours de la vie, la consommation d'alcool et de tabac, les habitudes alimentaires (uniquement à l'inclusion), l'activité physique, les facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents médico-chirurgicaux, notamment vasculaires des participants. Ce questionnaire général incluait la liste des médicaments consommés au moment ou dans le mois précédent l'entretien. Les médicaments ont été identifiés par les participants à partir des boîtes et des prescriptions médicales, puis codés selon la traduction française de la classification ATC (Anatomical Therapeutical Chemical) de l'OMS.⁴³¹ Le dosage et la durée des traitements n'ont pas été recueillis (www.theriaque.org).

Un examen neuropsychologique comportant une évaluation des fonctions cognitives (mnésiques, exécutives, et phasiques) et des échelles et questionnaires évaluant les symptômes anxiodépressifs ou les antécédents dépressifs était également réalisé. La plainte mnésique était évaluée en interrogeant le sujet sur son sentiment subjectif d'oublis dans les activités de la vie quotidienne ou de difficultés à se rappeler d'informations récemment apprises. L'autoperception de sa santé était évaluée par une simple question et classée en 4 catégories allant de « très mauvais » à « excellent ». Afin d'évaluer l'autonomie fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne, l'échelle IADL (« *Instrumental Activities of Daily Living* ») de Lawton a été utilisée.¹⁶⁸

A l'inclusion, un prélèvement sanguin, accepté par 90% des sujets, a permis de recueillir des données biologiques (glycémie à jeun, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycéride, homocystéine) et de constituer une sérothèque et une banque d'ADN. Le génotypage de l'Apolipoprotéine E (APOE) a été réalisé par le Genopole de Lille (<http://www.genopole-lille.fr/spip/>).

Des données anthropométriques ont été réalisées (poids, taille) et des mesures de pression artérielle systolique et diastolique ont été effectuées selon un protocole très précis : 2 mesures avec un tensiomètre digital électronique validé (OMRON M4 ; OMRON Corp., Kyoto, Japon) après 5 minutes de repos en position assise, le bras droit posé sur la table.

A l'inclusion, les participants âgés de moins de 80 ans étaient invités à subir une Imagerie cérébrale par Résonance Magnétique nucléaire (IRM). Le taux d'acceptation était de 75% et 3442 IRM ont ainsi pu être effectuées.

Le protocole général des examens de suivi a été globalement identique à celui de l'inclusion (données recueillies en entretien face à face, tests cognitifs, mesures physiques, bilan approfondi en cas de diminution des performances cognitives). Lors du suivi à 4 ans, un second examen IRM a été réalisé dans les centres de Bordeaux et de Dijon (2000 examens environ).

5.3. Evaluation de l'anxiété, de la dépression et des symptômes dépressifs

L'évaluation de l'anxiété et de la dépression a été réalisée grâce à des questionnaires validés. L'évaluation de l'anxiété a été effectuée grâce à la traduction Française⁴³² de l'Inventaire de l'anxiété Etat-Trait (Forme Y) de Spielberger.⁴³³ L'inventaire d'anxiété état-trait (« *State Trait Anxiety Inventory* » ou STAI) est destiné à évaluer d'une part l'anxiété-trait et d'autre part l'anxiété-état au travers de 20 items qui ne concernent que les aspects psychologiques et non somatiques de l'anxiété. La version Y a été développée pour éliminer des items davantage liés à la dépression. C'est l'une des échelles d'autoévaluation de l'anxiété les plus utilisées.

L'évaluation des antécédents dépressifs a été réalisée par deux méthodes :

1) A l'inclusion, les participants étaient interrogés sur l'existence ou non durant leur vie, d'au moins un épisode de dépression traitée par des médicaments (variable « Antécédents d'Episode Dépressif Traité ») ;

2) L'existence ou non d'épisodes dépressifs majeurs actuels (i.e. au cours des deux dernières semaines) ou passés (i.e. au cours de la vie) a été évaluée grâce au module Episode Dépressif Majeur de la version Française du questionnaire Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).^{224,226}

Le MINI est un questionnaire d'entretien structuré à visée diagnostique comprenant plusieurs modules, correspondant chacun à une catégorie diagnostique répondant aux critères d'épisodes actuels ou passés de troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-IV.¹⁷⁵ Il a été validé en population générale,²²⁶ et largement utilisé dans des études cliniques et épidémiologiques de par le monde. Le module Episode Dépressif Majeur du MINI comprend 11 questions ; 2 pour des épisodes passés (la vie durant) et 9 pour l'épisode actuel. Un algorithme diagnostique permet de détecter les cas cliniques de dépression majeure. Dans l'un des 3 centres (Dijon) de l'étude des 3 Cités, le questionnaire MINI était uniquement réalisé dans le centre d'examen au cours d'une seconde étape d'évaluation. De ce fait, ce questionnaire manque systématiquement chez les 1290 sujets âgés de 85 ans et plus qui n'étaient pas conviés au centre d'examen pour cette seconde évaluation selon le protocole de l'étude.⁴³⁰

L'existence de symptômes dépressifs à l'inclusion a été évaluée grâce à la version Française de l'échelle « *Center for Epidemiological Studies Depression scale* » (CES-D).²²⁵ Cette échelle est un questionnaire auto-administrable composé de 20 items permettant la

cotation de la fréquence des symptômes dépressifs ressentis par l'individu (l'humeur dépressive, sentiments de culpabilité ou d'inutilité, sentiments d'impuissance ou de désespoir, troubles du sommeil) de 0 à 3 (0, rarement ; 1, parfois ; 2, occasionnellement ; 3, la plupart du temps) durant la semaine écoulée. Le score total est de 60 ; plus ce score est élevé, plus les symptômes dépressifs ressentis sont considérés comme sévère et plus la probabilité de la présence d'un cas de dépression clinique est élevée. Cette échelle dimensionnelle est largement utilisée dans les études épidémiologiques aussi bien pour mesurer l'intensité des symptômes dépressifs ressentis par l'individu que pour identifier les cas de dépression clinique probable.²²⁵ Elle a été validée par des études incluant des sujets âgés,⁴³⁴⁻⁴³⁷ y compris atteints de démence.⁴³⁸

5.4. Diagnostic des cas prévalents et incidents de démences

Le diagnostic de démence était basé sur une procédure en trois étapes.^{430,439} Le dépistage des cas possibles de démence était fondé sur les scores du participant au MMSE de Folstein et au Set Test d'Isaacs.^{167,440} Le MMSE est un questionnaire composé de 30 items évaluant l'orientation temporo-spatiale, la capacité d'apprentissage, la mémoire de rappel, l'attention, le calcul mental, et les capacités praxiques et du langage: le score total varie de 0 à 30 ; plus le score global est faible plus l'atteinte cognitive est importante. Il est largement utilisé dans les études épidémiologiques mais aussi dans le cadre clinique comme outil de dépistage de la démence ou des déficits cognitifs.

Le Set Test d'Isaacs raccourci à 15 secondes évalue les capacités d'évocation lexicale et la vitesse de production verbale (fluences verbales). Le sujet examiné doit produire une liste de mots (maximum 10) appartenant à une catégorie sémantique spécifique en 15 secondes. Quatre catégories sémantiques successives ont été utilisées (villes, fruits, animaux, et couleurs). Le score global varie de 0 à 40.

Les critères de dépistage positif pour la démence incidente étaient : 1) Une baisse du score total du MMSE d'au minimum un point depuis l'inclusion ou MMSE manquant, quelque soit le niveau d'étude du participant, ou 2) Pour les sujets de bas niveau d'études (niveau fin d'études primaires ou plus bas), un score global au MMSE inférieur à 25 ou MMSE manquant ET un score total au Set Test d'Isaacs à 15 secondes inférieur à 33 (/40), ou Set Test d'Isaacs manquant, ou 3) Pour les participants au niveau d'études plus élevé que le certificat d'études primaires, un score global au MMSE inférieur à 28 ou un score MMSE manquant, ET un score total au Set Test d'Isaacs à 15 secondes inférieur à 33 (/40) ou score

au Set Test manquant. Ces critères ont été précédemment validés dans une étude de cohorte de sujets âgés avec une sensibilité et une spécificité de l'algorithme de dépistage respectivement à 0,88 et 0,72.⁴⁴¹

Les participants dépistés positifs pour la démence étaient ensuite évalués de façon plus exhaustive par une batterie de tests neuropsychologiques (évaluant les fonctions mnésiques, exécutives et phasiques) et examinés par un médecin neurologue ou gériatre de l'étude 3C.^{430,439} Pour terminer, un panel de 5 experts neurologues qualifiés et indépendants de l'étude ont, par consensus, validé ou infirmé le diagnostic retenu à l'issue de l'étape précédente. Pour cela, ils disposaient des antécédents vasculaires des sujets, des résultats des tests neuropsychologiques, des éléments d'anamnèse recueillis auprès d'un aidant éventuel, notamment le retentissement des troubles cognitifs sur l'autonomie du sujet dans les activités de la vie quotidienne, des données de leur examen neurologique, et des données d'exams d'imagerie cérébrale (IRM réalisées dans le cadre de l'étude et/ou scanners et ou IRM cérébraux réalisés en dehors de l'étude).

Les critères diagnostiques de démence étaient ceux du DSM-IV (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition).¹⁷⁵ Les experts ont également classé les cas de démence selon leur étiologie dont les trois les plus fréquents étaient : Maladie d'Alzheimer selon les critères NINCDS-ADRDA (« *the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria* »),¹⁷³ démence vasculaire, et démence mixte selon les scores de Hachinski,⁴⁴² et les critères de NINDS-AIREN.¹⁸⁴ Les cas de démence vasculaire incluaient les sujets chez qui un antécédent d'expression clinique de pathologie cérébrovasculaire authentifiée éventuellement par des rapports de tomodensitométrie ou d'IRM cérébrales (recueillies au sein des dossiers médicaux d'hospitalisation ou ceux réalisés dans le cadre de l'étude 3C), était considéré comme la seule cause ou la cause principale d'altération cognitive sur la base d'une relation temporelle. L'origine mixte de la démence était supposée par la présence à la tomodensitométrie ou à l'IRM cérébrales, lorsqu'elles étaient disponibles, de lacunes, de lésions de leucoaraïose, et/ou par l'existence d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux y compris transitoires associés à l'évolution clinique typiquement progressive et insidieuse d'une maladie d'Alzheimer.

Il est à souligner que, dans leur très grande majorité, les cas de démence n'avaient pas été diagnostiqués avant que les personnes soient examinées dans le cadre de l'étude 3C à l'inclusion ou lors des visites du suivi à 2 et à 4 ans, et ce, sans qu'il y ait de précision sur la

date réelle de conversion vers la démence notamment dans l'intervalle des deux ans (ou des 4 ans pour les sujets non examinés lors de la visite des 2 ans) entre les visites du suivi.

6. Traitement des variables d'intérêt et des covariables

6.1. Variables de la dépression

Les variables « Antécédents d'Episode Dépressif Traité » et « d'Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés » ont été traitées en tant que variable dichotomique (oui/non). Pour les symptômes dépressifs, le score issu du CES-D a été traité en tant que variable catégorielle (sévère *versus* léger) sur la base des seuils définis par une étude de validation en population Française, à savoir un score > 22 chez les femmes et > 16 chez les hommes indiquant la probabilité de l'existence d'une dépression clinique caractérisée.²²⁷

6.2. Variable démence

La variable d'intérêt démence a été étudiée en variable binaire (dément *versus* non dément) et nous avons également étudié la démence selon son étiologie en considérant les 3 origines les plus fréquentes dans cette cohorte, à savoir, la démence d'Alzheimer, la démence vasculaire et la démence mixte.

6.3. Covariables

L'âge a été étudié en variable continue (en années) ou en deux classes selon la médiane (< 75 ans et 75 ans et plus) ou en trois classes après catégorisation en tertiles (\leq 71 ans, 72-77 ans, > 77 ans). Le niveau d'études a été classé en 4 niveaux ordonnés : I (Le plus faible : primaire ou non scolarisé), II (CAP-BEP), III (baccalauréat ou études techniques longues), IV (Le plus élevé : supérieur au baccalauréat) ou en deux classes (niveau d'études élevé pour niveau baccalauréat et plus). La consommation en g d'alcool pur par jour étudiée en variable continue a été obtenue en multipliant le nombre de verres consommés par jour par le nombre de millilitres d'alcool contenus dans 1 verre (selon le type de boisson alcoolique) multiplié par 0,8. La consommation tabagique a été étudiée en trois catégories : Non fumeur, Ex fumeur (tabagisme sevré), Fumeur actuel.

Pour les analyses portant sur la pression artérielle, la moyenne des deux mesures a été considérée. Elle a été traitée en variable continue. Par ailleurs, les participants ont été considérés comme ayant une hypertension artérielle si leur pression artérielle systolique (PAS) était supérieure ou égale à 140 mmHg ou leur pression artérielle diastolique (PAD)

était supérieure ou égale à 90 mmHg ou s'ils consommaient des médicaments antihypertenseurs, selon la définition des sociétés savantes. Les sujets prenant des traitements antihypertenseurs étaient considérés comme ayant une hypertension artérielle contrôlée si leur PAS était inférieure à 140 mmHg et leur PAD inférieure à 90 mmHg selon les recommandations des Sociétés Savantes de Cardiologie et de la Haute Autorité Sanitaire. Des mesures de pression artérielle systolique et diastolique manquaient pour 26 (0,28%) sujets. L'information sur les antécédents d'hypertension artérielle était manquante pour 13 (0,14%) personnes.

L'antécédent de diabète traité en variable binaire a été défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/l ou consommation d'antidiabétiques oraux ou injectables. L'antécédent d'hypercholestérolémie également traité en catégorie a été défini par une cholestérolémie supérieure ou égale à 6,20 mmol/l (soit 2,40 g/l) ou consommation de médicaments hypolipémiants. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) traité en variable continue a été calculé en divisant le poids mesuré (en Kg) par le carré de la taille mesurée (en m). Son unité est le Kg/m². Lorsque les valeurs de la taille et/ou de poids étaient manquantes leurs valeurs déclarées ont été prises en compte. L'activité physique a été classée en 4 niveaux ordonnés (jamais, de temps en temps, régulièrement, et souvent).

Les antécédents d'évènements cardiovasculaires incluaient les antécédents rapportés d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine (angor), de chirurgie des coronaires (coronaroplastie ou d'angioplastie coronaire), chirurgie d'artérite des membres inférieurs, ou d'accident vasculaire cérébral. L'antécédent d'insuffisance cardiaque rapporté par le sujet était considéré en variable binaire.

Le polymorphisme de l'Apolipoprotéine E a été étudié en trois classes selon le nombre d'allèles ε4 présents (0,1, 2).

L'autoperception de sa santé (« santé subjective ») a été classée en 5 niveaux ordonnés (excellent, bonne, moyenne, mauvaise, et très mauvaise). Pour les besoins des analyses, les catégories « bonne » et « excellente » de cette variable ont été regroupées en une seule classe.

Les participants étaient considérés comme dépendants s'ils avaient une perte d'autonomie pour au moins l'une des activités de la vie quotidienne parmi les 5 pour les hommes ou parmi les 8 pour les femmes au questionnaire des activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton (soit IADL \geq 1).

La variable « médicaments psychotropes » incluait les antidépresseurs non-tricycliques et tricycliques, les benzodiazépines, les hypnotiques (sommifères), autres anxiolytiques, et les neuroleptiques.

Les agents antihypertenseurs comprenaient les classes pharmaceutiques suivants: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ou Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II, β -bloquants, Inhibiteurs calciques, et diurétiques.

RELATIONS ENTRE PRESSION ARTERIELLE ET DEPRESSION (ETUDE TRANSVERSALE)

7. Matériel et méthodes

7.1. Constitution de l'échantillon d'analyses

La figure 3 ci-dessous représente la constitution de l'échantillon pour les analyses transversales.

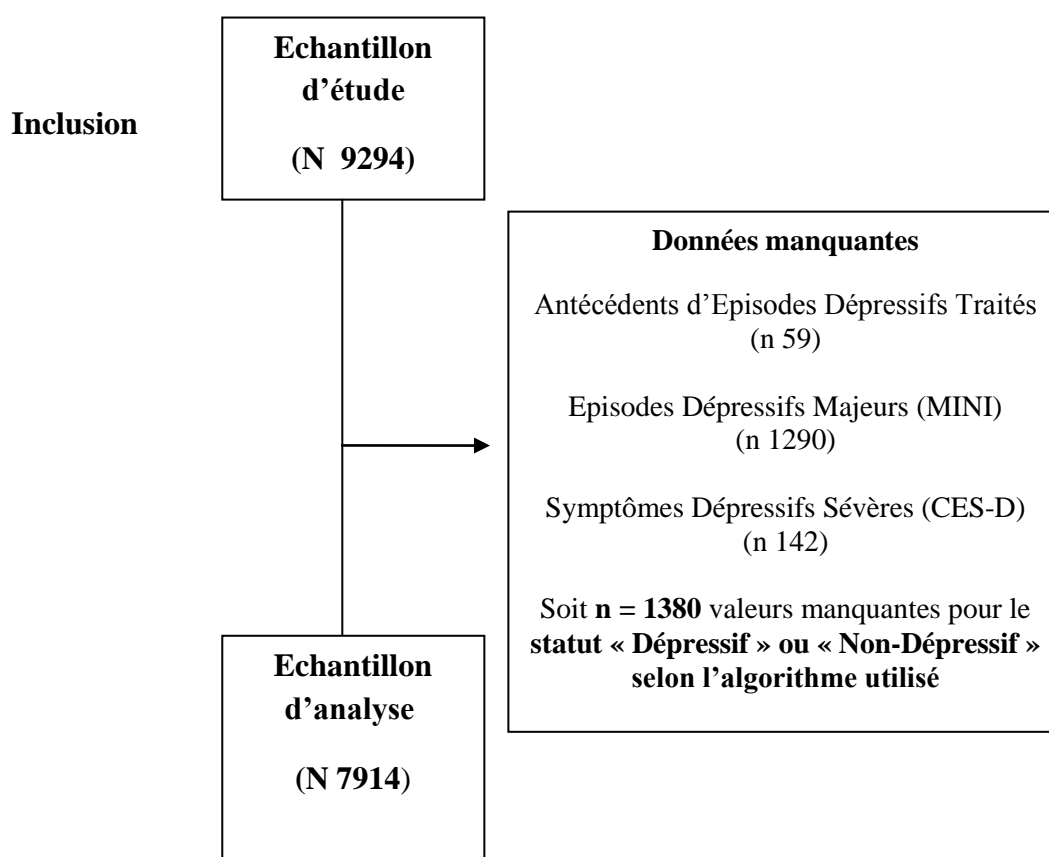


Figure 3 Constitution de l'échantillon d'analyse transversale sur les relations entre pression artérielle et dépression

Parmi les 9294 sujets inclus dans la cohorte 3C, 142 participants avaient des données manquantes pour l'échelle CES-D et 59 participants n'avaient pas renseigné la question concernant leur « Antécédent d'Episode Dépressif Traité ». De plus, 1290 sujets n'ont pas eu d'évaluation pour leurs antécédents « d'Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés, notamment parce que le montage de l'étude prévoyait que dans l'un des centres 3C (Dijon), seuls les sujets de moins de 85 ans devaient se rendre au centre d'examen pour certaines

investigations dont la passation du questionnaire Mini International Neuropsychiatric Interview. Pour certains participants deux parmi les trois, voire les trois variables dépressifs étaient manquantes.

7.2. Traitement spécifique des variables de dépression

Dans nos analyses transversales sur les relations entre la pression artérielle et la dépression, nous avons, à partir des trois marqueurs de dépression précédemment décrits (antécédents déclarés d'épisode dépressif traité, symptômes dépressifs à l'entrée de l'étude, épisodes actuels ou passés de dépression majeure), défini 3 groupes de sujets dépressifs (tableau 2); 1) un premier groupe ayant des « Antécédents d'Épisodes Dépressifs Traités », à l'exclusion des sujets ayant vécu des « Épisodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés et des sujets ayant des « Symptômes Dépressifs Sévères » (selon CES-D) à l'inclusion (soit 5,6% des hommes et 12,1% des femmes de l'échantillon global) ; 2) un groupe de sujets (7,7% des hommes et 16,4% des femmes) ayant souffert « d'Épisodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés quelque soit leur distribution pour les variables « Antécédent d'Épisodes Dépressifs Traités » et de « Symptômes Dépressifs Sévères » ; et 3) un dernier groupe (9,3% des hommes et 8,5% des femmes) souffrant à l'entrée de l'étude de « Symptômes Dépressifs Sévères » en excluant ceux aux antécédents « d'Épisodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés.

Au total, 706 (22,6%) hommes et 1773 (37%) femmes « Dépressifs » appartenant au moins à l'un des groupes définis précédemment ont ainsi été identifiés. Les sujets « Non-Dépressifs » étaient définis comme ceux n'appartenant à aucun des groupes précédemment mentionnés. Le statut « Dépressif » ou « Non-Dépressif » n'a pu être renseigné pour 1380 (14,9%) participants en raison de 1290 données manquantes pour « Episode Dépressif Majeur », 59 pour « Antécédents d'Épisodes Dépressifs Traités », et 142 pour « Symptômes Dépressifs Sévères ».

Les analyses ont donc porté sur les 7914 individus (3126 hommes et 4788 femmes) pour qui le statut « Dépressif » ou « Non-Dépressif » était valide. Les participants pour qui cette information manquait étaient en moyenne plus âgés [âge moyen (ans) \pm DS, hommes $77,5 \pm 7,5$ vs $73,6 \pm 5,0$; femmes $77,7 \pm 7,4$ vs $73,8 \pm 5,0$] et de niveau d'études plus faible que ceux pour qui les données étaient disponibles. Ces participants avaient également plus souvent des antécédents d'hypertension artérielle (hommes, 83% vs 81% ; femmes, 77,4% vs 73,7%), d'évènements cardiovasculaires (hommes, 22,6% vs 16,7% ; femmes, 9,9% vs

4,6%), et d'insuffisance cardiaque (hommes, 10,7% vs 6,3% ; femmes, 6,9% vs 4,9%), et ils prenaient plus souvent des antihypertenseurs (hommes, 52,3% vs 48,6% ; femmes, 55% vs 48,4%) et des agents psychotropes (hommes, 26,2% vs 24,1% ; femmes, 39,6% vs 35,4%) que ceux pour qui ces données étaient disponibles.

Tableau 2 Définition et répartition des trois groupes de sujets « dépressifs » (N 7914)

Sujets « Dépressifs »					
(N 7914)					
Sexe					
Groupes	Hommes (n = 706)	Femmes (n = 1773)	Antécédent d'Episode Dépressif Traité ^a	Episode Dépressif Majeur actuel ou passé ^b	Symptômes Dépressifs Sévères ^c
I	175	578	+	-	-
II	240	786	+/-	+	+/-
III	291	409	+/-	-	+

a Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités autodéclarés ; b Episodes Dépressifs Majeurs selon le MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) ; c Symptômes Dépressifs Sévères selon le score au CES-D avec les seuils considérés (soit > 16 pour les hommes et > 22 pour les femmes)

7.3. Méthodes statistiques

Les analyses transversales de la relation entre pression artérielle systolique et diastolique (variables explicatives) et dépression (variable à expliquer) ont porté sur 7914 sujets pour qui le statut dépressif a pu être défini. La plupart des analyses ont été réalisées séparément chez les hommes et les femmes, compte-tenu des différences bien établies de certaines variables de santé entre les sexes, incluant la pression artérielle. Dans les analyses univariées, la comparaison des moyennes et des pourcentages a été réalisée classiquement par des tests de *Student* et de χ^2 respectivement. Des modèles de régression linéaire multiple et de régression logistique ont été conduits pour évaluer la relation entre le statut dépressif (variable catégorielle dichotomique) ou chacun des trois marqueurs de dépression considéré (variables catégorielles) et des variables démographiques ou de santé (pour le codage des variables se reporter page 75) incluant la moyenne des pressions artérielles systoliques et diastoliques. Les analyses ont été ajustées sur des variables explicatives potentielles reconnues (sur la base de la littérature) pour être associées soit avec la dépression (sexe, âge, niveau d'études, consommations d'alcool et de tabac, IMC, antécédents de diabète et d'évènements cardiovasculaires, consommation de psychotropes, activité physique, hospitalisation pour pathologie grave non traumatique, anxiété) soit avec la pression artérielle (sexe, âge, consommations d'alcool et de tabac, IMC, antécédents de diabète, d'hypercholestérolémie, d'évènements cardiovasculaires, consommation d'antihypertenseurs), mais aussi sur des variables associées à ces paramètres à l'issue des analyses bivariées (avec un risque de premier espèce de 10%). Une recherche de multicollinéarité a été effectuée. Les variables ont été introduites dans les modèles selon la méthode de régression pas à pas descendante, en éliminant successivement les variables ayant le niveau d'association le plus faible avec la variable à expliquer (niveau limite p 15%). L'adéquation des modèles a été testée par le test d'Akaike (indice AIC : Akaike Information Criterion).⁴⁴³ Au final, les facteurs de confusion comprenaient âge, centre, niveau d'études, IMC, consommations d'alcool et de tabac, antécédents d'évènements cardiovasculaires.

Afin d'examiner le rôle des agents antihypertenseurs ou des médicaments psychotropes sur la relation entre la pression artérielle et les variables de dépression, nous avons réalisé des analyses stratifiées sur la consommation de ces médicaments et les interactions respectives entre le statut dépressif ou les marqueurs dépressifs et la consommation des traitements antihypertenseurs ou celle de psychotropes ont été vérifiées pour la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique pour l'ensemble de

l'échantillon (hommes et femmes). Pour terminer, afin de tester un éventuel effet de l'âge sur la relation entre pression artérielle et les marqueurs de dépression, nous avons réalisé des analyses stratifiées sur l'âge, considéré en 3 strates selon sa distribution en tertiles) [71 ans et moins, 72 à 77 ans, et plus de 77 ans]. Le choix de ce découpage plutôt que la définition d'autres strates a été fait en l'absence de seuil d'âge *a priori* pertinent sur le plan clinique ou physiopathologique ayant un impact sur la distribution du statut dépressif ou sur la pression artérielle.

Une valeur de *p* inférieur ou égal à 0,05 a été considérée statistiquement significative.

8. Résultats

8.1. Caractéristiques générales de l'échantillon à l'inclusion (N 9294)

Le tableau 3 résume les caractéristiques des participants à l'étude 3C à l'inclusion pour l'ensemble de la cohorte et aussi selon le sexe. La cohorte était composée de près de 61% de femmes. A l'inclusion, l'âge moyen des participants était de 73,7 (5,0) ans. Il y avait, comme attendu, des différences significatives entre les hommes et les femmes pour les variables sociodémographiques (niveau d'études) et de la santé (IMC, consommation d'alcool et de tabac, distribution des facteurs de risque cardiovasculaire mais aussi d'antécédents cardiovasculaires).

Onze pourcent (11%) de l'échantillon [786 (13,9%) femmes et 240 (6,6%) hommes] avait des antécédents récents (dans les deux dernières semaines) ou passés (au cours de la vie) « d'Episodes Dépressifs Majeurs », près de 21% de l'échantillon [1518 (26,9%) femmes et 458 (12,6%) hommes], un « Antécédent d'Episode Dépressif Traité » au cours de la vie et 13,8% de l'échantillon [804 (14,2) femmes et 477 (13,1) hommes] souffrait de « Symptômes Dépressifs Sévères » (soit un score > 16 pour les hommes et > 22 pour les femmes à l'échelle CES-D) à l'inclusion.

Tableau 3 Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion (N 9294)

	Total (N 9294)	Hommes (n 3650)	Femmes (n 5644)	<i>p</i> *
Age (années), moyenne (DS)	73,7 (5,0)	73,6 (5,0)	73,8 (5,0)	0,02
Niveau d'études, %				
I (Le plus faible)	26,2	23,5	27,9	
II	35,4	29,9	38,9	<0,0001
III	19,8	19,0	20,5	
IV (Le plus élevé)	18,6	27,6	12,7	
IMC (Kg/m ²), moyenne (DS)	25,7 (4,1)	26,2 (3,4)	25,3 (4,4)	<0,0001
Consommation d'alcool (g/jour), moyenne (DS)	12,9 (14,9)	21,4 (18,2)	7,4 (8,7)	<0,0001
Tabagisme, %				
Jamais	61,4	30,4	81,4	
Passé	33,0	61,5	14,7	<0,0001
Actuel	5,6	8,1	3,9	
Antécédents de				
Hypertension artérielle, %	77,2	82,0	74,6	<0,0001
Hypercholestérolémie, %	36,1	32,2	38,7	<0,0001
Diabète, %	9,8	13,3	7,5	<0,0001
Evènements cardiovasculaires, %	9,8	16,6	5,3	<0,0001
Insuffisance cardiaque, %	5,5	6,5	4,9	0,002
PAS (mmHg), moyenne (DS)	146,6(21,8)	150,8 (21,9)	143,9 (21,4)	<0,0001
PAD (mmHg), moyenne (DS)	82,2 (11,4)	84,0 (11,7)	81,0 (11,0)	<0,0001
Consommation d'antihypertenseurs, %	49,5	49,4	49,5	0,97
Consommation de psychotropes, %	27,6	19,0	33,1	<0,0001

DS, déviation standard ; IMC, Indice de masse corporelle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique

* Calculés par comparaison des pourcentages et des moyennes par des tests de χ^2 et de Student.

8.2. Facteurs associés au statut dépressif à l'inclusion

Comme précédemment décrit dans le chapitre Méthodes, nous avons, à partir des trois marqueurs de dépression dont nous disposions (« Antécédents déclarés d'Episodes Dépressifs Traités », « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'entrée de l'étude, et « Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés) défini 3 groupes de sujets « Dépressifs » (tableau 2).

Le tableau 4 résume les caractéristiques démographiques et les paramètres de santé des sujets « Dépressifs » en comparaison aux sujets « Non-Dépressifs » dans les deux sexes.

Les variables associées au statut « Dépressif » différaient quelque peu selon le sexe. Les femmes dépressives étaient en moyenne plus jeunes, de niveau d'études plus faible, plus souvent d'anciennes fumeuses ou fumeuses actuelles et avaient un IMC moyennement plus élevé que les femmes non-dépressives, alors que chez les hommes ces variables n'étaient pas associées au statut dépressif.

A l'opposé, les antécédents d'évènements cardiovasculaires étaient associés au statut dépressif chez les hommes mais pas chez les femmes. Un antécédent d'insuffisance cardiaque était plus fréquemment retrouvé chez les sujets dépressifs des deux sexes comparés aux sujets non dépressifs. Naturellement, les sujets dépressifs des deux sexes prenaient plus fréquemment des psychotropes que les sujets non dépressifs.

En ce qui concerne la pression artérielle, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, les valeurs de la PAS et de la PAD étaient en moyenne plus faibles chez les sujets dépressifs que chez les autres participants (Δ PAS dépressifs vs non dépressifs, hommes, - 3,6 mmHg ; femmes, - 3 mmHg et Δ PAD dépressifs vs non dépressifs, hommes, - 1,7 mmHg ; femmes, - 0,7 mmHg). De même, les hommes et les femmes dépressifs avaient moins fréquemment des antécédents d'hypertension artérielle que les participants non-dépressifs du même sexe (Tableau 4).

Tableau 4 Facteurs associés au statut dépressif selon le sexe

	Hommes (n 3126)			Femmes (n 4788)		
	Non- Dépressifs (n 2420)	Dépressifs (n 706)	<i>p</i>	Non- Dépressifs (n 3015)	Dépressifs (n 1773)	<i>p</i>
Age (années), Moyenne (DS)	73,6 (5,0)	73,6 (5,0)	0,99	74,0 (5,1)	73,5 (5,0)	0,03
Niveau études, %						
I (plus faible)	23,2	22,8		26,9	28,6	
II	30,0	30,1	0,65	37,8	39,8	0,0007
III	19,6	19,2		21,5	19,8	
IV (plus élevé)	27,2	27,9		13,8	11,7	
IMC (Kg/m ²), moyenne (DS)	26,3 (3,2)	26,2 (3,5)	0,58	25,3 (4,3)	25,5 (4,4)	< 0,03
Consommation d'alcool (g/jour), moyenne (DS)	21,6 (17,7)	20,9 (19,4)	0,31	7,6 (8,7)	7,4 (8,6)	0,46
Tabagisme, %						
Jamais	31,0	28,1		82,7	79,9	
Passé	61,0	63,7	0,18	14,0	15,3	0,02
Actuel	8,0	8,2		3,3	4,8	
Antécédents d'évènements cardiovasculaires, %	15,3	18,1	0,02	4,9	4,2	0,38
Antécédents d'insuffisance cardiaque, %	5,2	7,4	0,005	4,10	5,60	0,004
Antécédents d'hypertension artérielle, %	83,1	78,8	< 0,04	75,8	71,6	0,004
Hypertendus contrôlés, %	55,2	58,6	0,68	70,1	72,8	0,29
PAS (mmHg), moyenne (DS)	151,8 (21,6)	148,2 (21,5)	< 0,002	144,7 (21,4)	141,7 (20,7)	<0,0001
PAD (mmHg), moyenne (DS)	84,7 (11,4)	83,0 (12,0)	0,003	81,4 (10,8)	80,7 (10,9)	< 0,02
Consommation d'antihypertenseurs, %	49,3	47,9	0,82	48,9	47,8	0,91
Consommation de psychotropes, %	12,6	35,7	<0,0001	22,2	48,6	<0,0001

DS, déviation standard; IMC, Indice de masse corporelle; Evènements cardiovasculaires comprend infarctus du myocarde, chirurgie coronaire ou angioplastie, chirurgie d'artérite, ou accident vasculaire cérébral; PAS, Pression artérielle systolique; PAD, pression artérielle diastolique. Antécédents d'hypertension artérielle définie par une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg et/ou sujets prenant des antihypertenseurs à l'inclusion; Hypertendus contrôlés définis par des sujets prenant des antihypertenseurs et ayant une PAS < 140 mmHg et une PAD < 90 mmHg. Les valeurs indiquées dans ce tableau correspondent à des moyennes (\pm DS) et des pourcentages non ajustés.

Les valeurs de *P* ont été calculés par des modèles de régression linéaires multiples et des régressions logistiques ajustés pour centre, âge, niveau d'études, IMC, consommations d'alcool et de tabac, et pour les antécédents d'évènements cardiovasculaires.

Les analyses de la relation entre pression artérielle et chacun des trois marqueurs de dépression considérés séparément montraient des résultats similaires (Tableau 5), même-si, cette association inverse semblait plus marquée pour la variable « Antécédent d'Episodes Dépressifs Traités » que pour les « Episodes Dépressifs Majeurs » et l'existence de « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion.

Tableau 5 Pression artérielle et dépression selon le marqueur dépressif

		Non- Dépressifs (n = 5435)	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités (n 753)	Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés ^a (n 1026)	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^b (n 700)
Total échantillon (N 7914)	PAS (mmHg)	147,9 (21,8)	142,4 (21,2)*	142,7 (20,8)***	146,0 (21,3)**
	PAD (mm Hg)	82,9 (11,2)	81,2 (11,3)**	80,8 (11,1)***	82,1(11,6)
	n	2420	175	240	291
Hommes (n 3126)	PAS (mmHg)	151,8 (21,6)	145,0 (19,7)*	146,8 (22,3)	151,2 (21,6)
	PAD (mmHg)	84,7 (11,4)	81,2 (11,6)*	82,7 (11,5)	84,3 (12,5)
	n	3015	578	786	409
Femmes (n 4788)	PAS (mmHg)	144,7 (21,4)	141,7 (21,6)*	141,5 (20,2)	142,2 (20,2)**
	PAD (mmHg)	81,4 (10,8)	81,2 (11,2)	80,3 (10,9)	80,6 (10,6)***

PAS, pression artérielle systolique; PAD, pression artérielle diastolique; a, selon le questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview); b, Soit un score > 16 pour les hommes et > 22 pour les femmes à l'échelle CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression scale).

La définition des trois marqueurs de dépression est donnée dans le chapitre méthodes.

Les données sont des moyennes (\pm Déviations standards) ajustées pour centre, âge, niveau d'études, IMC, consommations d'alcool et de tabac, et pour antécédents d'événements cardiovasculaires.

* $p \leq 0,0001$; ** $p \leq 0,01$; *** $p < 0,05$.

8.3. Analyse de l'impact des traitements antihypertenseurs et psychotropes sur la relation entre dépression et pression artérielle

Afin d'explorer le rôle des traitements antihypertenseurs dans la relation entre la pression artérielle et la dépression, nous avons réalisé des analyses stratifiées sur la variable « consommation d'antihypertenseurs » (Tableau 6). Aussi bien chez les consommateurs

d'agents antihypertenseurs que chez les non consommateurs, les PAS et PAD étaient en moyenne plus basses chez les « Dépressifs » que chez les individus « Non-Dépressifs ». Cette relation inverse semblait plus marquée chez les individus non consommateurs d'antihypertenseurs que chez ceux qui prenaient des antihypertenseurs, et l'interaction quantitative entre le statut dépressif et la consommation de traitement antihypertenseur était statistiquement significative (p ajusté de l'interaction traitement antihypertenseur x « Dépressif » pour l'ensemble de l'échantillon : PAS, $p < 0,0001$; PAD, $p < 0,0001$).

Il est à noter que les valeurs de la pression artérielle des sujets ayant des « Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés ou ayant des « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion étaient plus proches des valeurs de la pression artérielle des sujets « Non-Dépressifs » que de celles des sujets aux « Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités ».

Tableau 6 Pression artérielle et dépression: stratification selon la consommation d'agents antihypertenseurs et psychotropes (N 7914)

		Non-dépressifs (n 5435)	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités (n 753)	Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés ^a (n 1026)	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^b (n 700)	<i>p</i> ^c
		n	2768	397	558	338
Non (n 4697)	PAS (mmHg)	144,2 (21)	138,4 (20,3)*	138,4 (19,3)*****	142,4 (19,4)*****	<0,0001
	PAD (mmHg)	82,2 (10,8)	80,4 (10,6)**	80,1 (10,6)	80,9 (11,0)	0,0008
		n	2667	356	468	362
Consommation d'agents anti-hypertenseurs Oui (n 4597)	PAS (mmHg)	151,7 (21,9)	147,0 (21,4)***	147,9 (21,4)	149,3 (22,3)*****	0,003
	PAD (mmHg)	83,6 (11,5)	82,1 (12,1)	81,8 (11,6)	83,3 (12,0)	0,04
		n	4461	397	577	393
Non (n 6732)	PAS (mmHg)	148,1 (21,7)	142,6 (21,9)	142,5 (20,6)*****	147,3 (21,9)	0,0004
	PAD (mmHg)	83,2 (11,2)	81,8 (11,7)*****	80,7 (10,8)	82,4 (11,7)	0,001
		n	974	356	449	307
Consommation de psychotropes Oui (n 2562)	PAS (mmHg)	146,7 (22,2)	142,2 (20,6)**	143,0 (21,1)	144,2 (20,3)	< 0,007
	PAD (mmHg)	81,5 (11,1)	80,5 (10,8)	81,0 (11,4)	81,7 (11,4)	0,25

PAS, pression artérielle systolique; PAD, pression artérielle diastolique. a, selon le questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview); b, Soit un score >16 pour les hommes et > 22 pour les femmes à l'échelle CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression scale). La définition des trois marqueurs de dépression est donnée dans le chapitre méthodes.

Les données sont des moyennes (\pm Déviations standards). c Valeurs ajustées (à centres, âge, sexe, niveau d'études, IMC, consommations d'alcool et de tabac, et antécédents d'évènements cardiovasculaires) des différences de pression artérielle entre dépressifs et non dépressifs. * $p \leq 0,0001$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; **** $p \leq 0,05$.

Les analyses stratifiées selon le sexe montraient le même type de résultats (Tableau 7). Les hommes « Dépressifs » ne prenant pas d'antihypertenseurs avaient des valeurs de pression artérielle en moyenne plus basses que les hommes « Non-Dépressifs » de ce groupe (PAS, 142,0 mmHg vs 148,4 mmHg ; $p = 0,0002$). L'interaction quantitative entre le statut dépressif et la consommation de traitement antihypertenseur était statistiquement significative chez les hommes (p ajusté de l'interaction traitement antihypertenseur x « Dépressif »: PAS, $p < 0,0001$; PAD, $p < 0,0001$).

En considérant les différents marqueurs de dépression, chez les hommes prenant des agents antihypertenseurs, seulement ceux ayant des « Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités » avaient des pressions artérielles en moyenne plus basses que les sujets « Non-Dépressifs » (PAS, 148,5 mmHg vs 155,2 mmHg ; $p = 0,03$) (Figure 4).

Chez les femmes, les valeurs de la PAS des individus « Dépressifs » étaient en moyenne plus basses que celles des femmes « Non-Dépressives » aussi bien chez les consommatrices (PAS, 144,9 mmHg vs 148,8 mmHg ; $p = 0,02$) que chez les non-consommatrices (PAS, 137,5 mmHg vs 140,9 mmHg ; $p < 0,003$) d'agents antihypertenseurs (Tableau 7).

Compte-tenu de l'effet potentiellement hypotenseur de certains psychotropes, notamment les antidépresseurs tricycliques, nous avons également exploré le rôle de ce type de médicaments dans l'association inverse entre pression artérielle et dépression. Les antidépresseurs représentaient 26,5% de l'ensemble des psychotropes consommés par les participants. Parmi ces médicaments, la classe des tricycliques représentait seulement 7% des psychotropes. Les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique des participants, hommes ou femmes, étaient comparables pour les différentes classes de psychotropes. Nous avons toutefois réalisé des analyses stratifiées selon la consommation de psychotropes et nous avons une nouvelle fois trouvé que les valeurs de la PAS et de la PAD des sujets « Dépressifs » étaient en moyenne plus basses que celles des sujets « Non-Dépressifs » aussi bien chez les consommateurs que chez les non consommateurs de psychotropes (Tableau 6). Cette relation inverse entre PA et dépression était plus marquée chez les non consommateurs de psychotropes en comparaison avec les consommateurs de psychotropes, mais aucune interaction statistiquement significative entre traitement psychotrope et « dépression » n'a pu être mise en évidence (pour l'ensemble de l'échantillon, p ajusté de l'interaction traitement antidépresseur x « Dépressif »: PAS, $p = 0,32$; PAD, $p = 0,54$).

Tableau 7 Pression artérielle et dépression: stratification selon la consommation d'agents antihypertenseurs et selon le sexe

		Consommation d'agents antihypertenseurs									
		Non (n 4697)					Oui (n 4597)				
		Non- Dépressifs (n 2768)	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités (n 397)	Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés ^a (n 558)	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^b (n 338)	<i>p</i> ^c	Non- Dépressifs (n 2667)	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités (n 356)	Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés ^a (n 468)	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^b (n 362)	<i>p</i> ^c
Hommes (n=3650)	n	1227	92	139	137		1193	83	100	154	
	PAS (mmHg)	148,4 (20,3)	141,9 (19,4)*	141,1(22,5) §	146,7 (18,5)	0,0002	155,2 (22,4)	148,5(19,6) §	154,8 (19,5)	155,3 (23,3)	0,42
	PAD (mmHg)	83,9 (10,9)	80,2 (10,3) †	80,9 (11,1)	82,3 (11,2)	0,0005	85,6 (12,0)	82,3(12,9) §	85,2 (11,5)	86,0 (13,4)	0,44
Femmes (n=5644)	n	1541	305	419	201		1474	273	367	208	
	PAS (mmHg)	140,9 (21,0)	137,3 (20,5) †	137,5 (18,0)	139,4 (19,6)	<0,003	148,8 (21,0)	146,5 (21,9)	146,0 (21,5)	144,9(20,5) §	0,002
	PAD (mmHg)	80,8 (10,6)	80,5 (10,7)	79,8 (10,4)	79,9 (10,7)	0,12	82,1 (10,9)	82,0 (11,8)	80,9 (11,5)	81,3 (10,4)	0,06

PAS, pression artérielle systolique; PAD, pression artérielle diastolique. a, selon le questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview); b, Soit un score >16 pour les hommes et > 22 pour les femmes à l'échelle CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression scale). La définition des trois marqueurs de dépression est détaillée dans le chapitre méthodes. Les données sont des moyennes (± Déviations standards). cValeurs ajustées (à centres, âge, niveau d'études, IMC, consommations d'alcool et de tabac, et antécédents d'évènements cardiovasculaires) des différences de pression artérielle entre les non-dépressifs et l'ensemble des groupes des non dépressifs.

**p* = 0,03 ; † *p* = 0,004 ; § *p* ≤ 0,04.

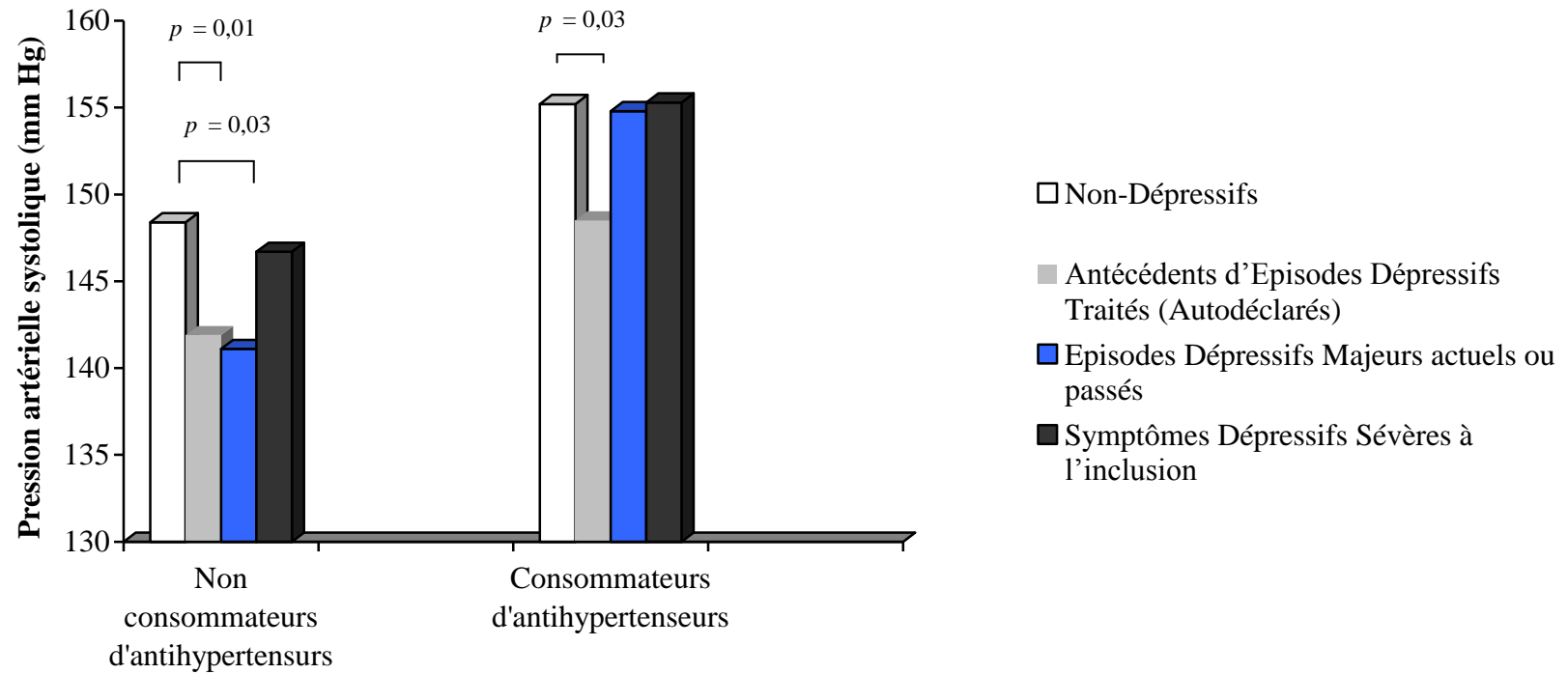


Figure 4 Relation entre pression artérielle systolique et différents marqueurs dépressifs chez les hommes selon la consommation ou non d'antihypertenseurs

Les analyses stratifiées selon le sexe ont révélé les mêmes types de résultats (Tableau 8). Les hommes « Dépressifs » avaient des valeurs de PA en moyenne plus faibles que les hommes « Non- Dépressifs » chez les non consommateurs de psychotropes (PAS, 147,2 mmHg vs 151,8 mmHg ; $p < 0,03$). Chez les hommes consommant des psychotropes, seuls ceux qui avaient des « Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités » avaient des valeurs de PA en moyenne plus basses que les hommes « Non-Dépressifs » (PAS, 143,3 mmHg vs 151,6 mmHg ; $p = 0,05$). Chez les femmes, seules les valeurs de la PAS étaient en moyenne plus faibles chez les « Dépressives » en comparaison aux « Non-Dépressives », chez les non consommatrices de psychotropes (PAS, 141,3 mmHg vs 144,8 mmHg ; $p < 0,005$) (Tableau 8).

8.4. L'effet de l'âge sur la relation entre dépression et pression artérielle

Afin d'explorer l'effet éventuel de l'âge sur la relation inverse pression artérielle-dépression, nous avons effectué des analyses stratifiées selon l'âge. Comme attendu, nous avons retrouvé une augmentation des valeurs de la PAS et à l'opposé, une diminution des valeurs de la PAD avec l'âge (Tableau 9). Les valeurs de la PAS et de la PAD étaient en moyenne plus faibles chez les sujets « Dépressifs » que chez les « Non-Dépressifs » dans les trois classes d'âge (≤ 71 ans, 72-77 ans, > 77 ans) (Figure 5) (PAS : ≤ 71 ans, 138,3 mmHg vs 144,9 mmHg, $p = 0,0001$; 72-77 ans, 144,2 mmHg vs 148,0 mmHg, $p = 0,01$; > 77 ans, 146,2 mmHg vs 152,3 mmHg, $p = 0,005$). Cependant, les sujets ayant des « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion, avaient des valeurs de PA en moyenne plus proches de celles des sujets « Non-Dépressifs » (et donc plus élevées) que ceux ayant des « Antécédents d'Episodes Dépressifs traités » ou ceux ayant des « Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés (Tableau 9). Pour l'ensemble de l'échantillon (hommes et femmes), l'interaction âge-dépression était non significative aussi bien pour la pression artérielle systolique (p ajusté = 0,17) que pour la pression artérielle diastolique (p ajusté = 0,76).

Tableau 8 Pression artérielle et dépression: stratification selon la consommation de psychotropes et selon le sexe

		Consommation de psychotropes									
		Non (n 6732)					Oui (n 2562)				
		Non- Dépressifs (n 4461)	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités (n 397)	Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés ^a (n 577)	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^b (n 393)	<i>p</i> ^c	Non- Dépressifs (n 974)	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités (n 356)	Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés ^a (n 449)	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^b (n 307)	<i>p</i> ^c
Hommes (n=3650)	n PAS (mmHg)	2115 151,8 (21,6)	108 146,2 (18,9)*	153 146,1 (12,1)	194 151,2 (22,0)	< 0,03	305 151,6 (22,1)	67 143,2(21,0) §	87 148,1 (24,2)	97 151,2 (20,9)	0,06
	PAD (mmHg)	84,9 (11,5)	82,1 (11,4) †	83,0 (10,6)	83,7 (12,7)	< 0,02	83,8 (11,1)	79,6 (11,9) §	82,2 (12,9)	85,4 (12,1)	0,12
Femmes (n=5644)	n PAS (mmHg)	2346 144,8 (21,2)	289 141,3 (22,8) †	424 141,3 (20,2)	199 143,4 (21,1)	<0,005	669 144,5 (21,9)	289 142,0 (20,5)	362 141,8 (20,1)	210 141,0 (19,3)	0,06
	PAD (mmHg)	81,7 (10,7)	81,7 (11,9)	79,9 (10,8)	81,1 (10,4)	0,10	80,5 (10,9)	80,7 (10,6)	80,7 (11,0)	80,1 (10,7)	0,80

PAS, pression artérielle systolique; PAD, pression artérielle diastolique. a, selon le questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview); b, Soit un score >16 pour les hommes et > 22 pour les femmes à l'échelle CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression scale). La définition des trois marqueurs de dépression est donnée dans le chapitre méthodes. Les données sont des moyennes (± Déviations standards). cValeurs ajustées (à centres, âge, niveau d'études, IMC, consommations d'alcool et de tabac, et antécédents d'évènements cardiovasculaires) des différences de pression artérielle entre les non-dépressifs et l'ensemble des groupes des non dépressifs. **p* < 0,02 ; † *p* = 0,01 ; §*p* ≤ 0,05.

Tableau 9 Relation entre pression artérielle et dépression : stratification sur l'âge

Classes d'âge (an)		Non-Dépressifs (n 5435)	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités (n 753)	Episodes Dépressifs Majeurs actuels ou passés ^a (n 1026)	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^b (n 700)	<i>p</i> ^c
	n	2051	314	469	226	
≤ 71	PAS (mmHg)	144,9 (21,2)	138,3 (20,9)*	139,3 (20,0)§	143,7 (21,6)	0,0001
	PAD (mmHg)	83,9 (11,1)	81,5 (10,7) †	81,5 (10,7)	82,7 (11,8)	<0,02
	n	2060	266	351	281	
72-77	PAS (mmHg)	148,0 (21,0)	144,6 (20,5)§	143,7 (20,1)¶	146,0 (22,0)	0,01
	PAD (mmHg)	82,5 (11,1)	81,6 (11,7)	80,2 (11,2) §	82,5 (11,9)	0,005
	n	1324	173	206	193	
> 77	PAS (mmHg)	152,3 (23,0)	146,5(21,8) †	148,9 (22,2)	148,5 (19,5)§	0,03
	PAD (mmHg)	82,0 (11,4)	80,1 (11,9)¶	80,3 (11,7)	80,8 (10,6)	0,0001

PAS, pression artérielle systolique; PAD, pression artérielle diastolique. a, selon le questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview); b, Soit un score >16 pour les hommes et > 22 pour les femmes à l'échelle CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression scale).

La définition des trois marqueurs de dépression est donnée dans le chapitre méthodes.

Les données sont des moyennes (± Déviations standards).

cValeurs ajustées (à centres, âge, sexe, niveau d'études, IMC, consommations d'alcool et de tabac, et antécédents d'évènements cardiovasculaires) des différences de pression artérielle entre les non-dépressifs et l'ensemble des groupes des dépressifs.

**p* < 0,0001 ; † *p* = 0,005 ; § *p* ≤ 0,03 ; ¶ *p* = 0,05.

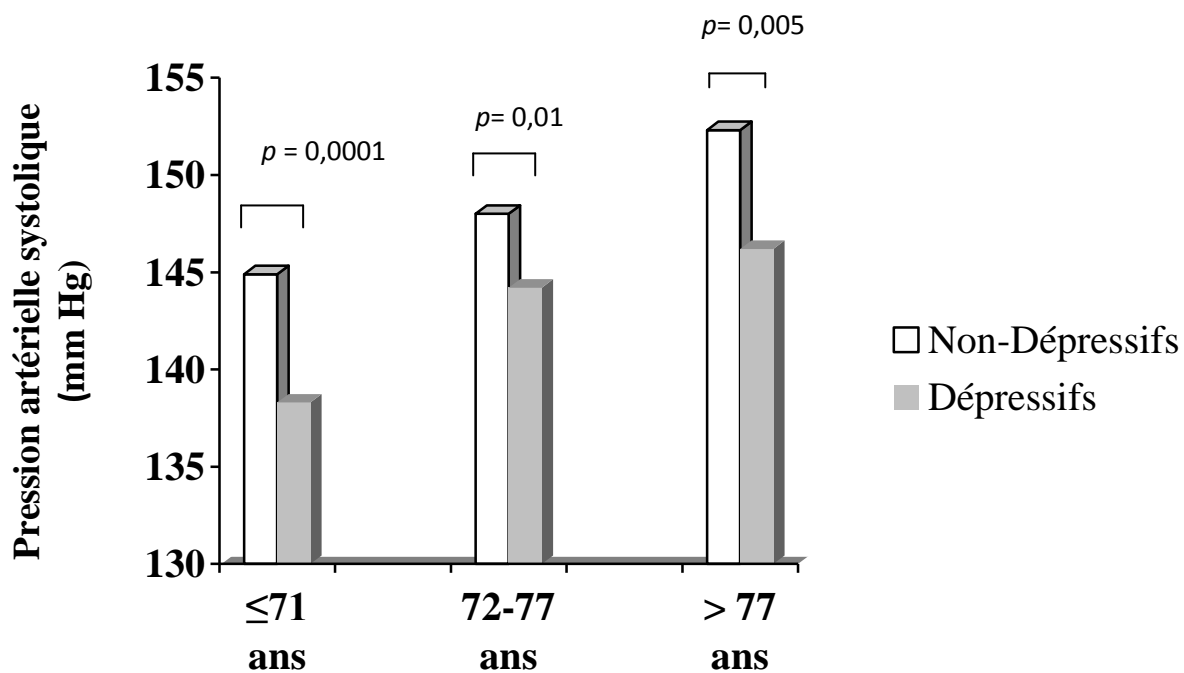


Figure 5 Pression artérielle et dépression : rôle de l'âge

La définition des sujets « Dépressifs » et « Non-Dépressifs » est précisée dans la section Méthodes du document.

Valeurs de P à partir des analyses de régression logistique ajustées sur âge, sexe, centre, niveau d'étude, IMC, consommations d'alcool et de tabac, et antécédents d'évènements cardiovasculaires.

8.5. Analyses de sensibilité

Nous avons effectué une série d'analyses de sensibilité dans le but d'évaluer la robustesse de nos résultats :

Souvent, l'existence de symptômes dépressifs chez le sujet âgé est liée à des comorbidités somatiques, lesquelles pourraient aussi être responsable d'une baisse de la pression artérielle. Nous avons donc repris les analyses de régression linéaire multiple en incluant la variable «traitement ou hospitalisation pour une pathologie non traumatique grave dans les deux ans précédant l'inclusion » aux précédentes variables de confusion, bien que cette variable ne soit ni associée au statut dépressif (χ^2 0,26 ; $p = 0,6$) ni à la pression artérielle (pour la PAS, Student's t Test 0,27 ; $p = 0,79$). Nous avons retrouvé que quel que soit le marqueur dépressif considéré, les valeurs de PAS et de PAD étaient toujours en moyenne plus basses chez les « Dépressifs » que chez les « Non-Dépressifs » dans les deux sexes (Figure 6).

Dans notre étude, l'antécédent d'insuffisance cardiaque était corrélé au statut dépressif dans les deux sexes. De plus, les hommes ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque avaient des valeurs de PAS et de PAD en moyenne plus faibles que ceux n'ayant pas d'antécédent d'insuffisance cardiaque (PAS 147,0 mmHg vs 151,2 mmHg, $p = 0,003$; PAD 80,1 mm Hg vs 84,4 mmHg, $p = 0,0004$). Nous avons donc ajouté l'antécédent d'insuffisance cardiaque aux autres facteurs de confusion mais ceci n'a modifié ni la force des associations retrouvées ni leur précision (Figure 7).

Les données de la littérature indiquent l'existence d'une corrélation positive entre anxiété et pression artérielle (les sujets anxieux auraient des valeurs de pression artérielle plus élevées que les sujets non anxieux). En outre, l'anxiété est très corrélée à la dépression et aux symptômes dépressifs. Dans notre échantillon, l'anxiété était positivement corrélée à la dépression mais inversement corrélée à la pression artérielle. L'inclusion de cette variable dans la liste des covariables n'a pas modifié nos résultats.

Nous avons évalué l'impact de la définition de l'HTA sur nos résultats en utilisant un seuil différent, soit une PAS ≥ 160 mmHg ou une PAD ≥ 95 mmHg (ou la prise d'un traitement antihypertenseur). Les analyses réalisées avec cette nouvelle définition ne modifiaient ni le sens, ni la force, ni la précision des associations retrouvées.

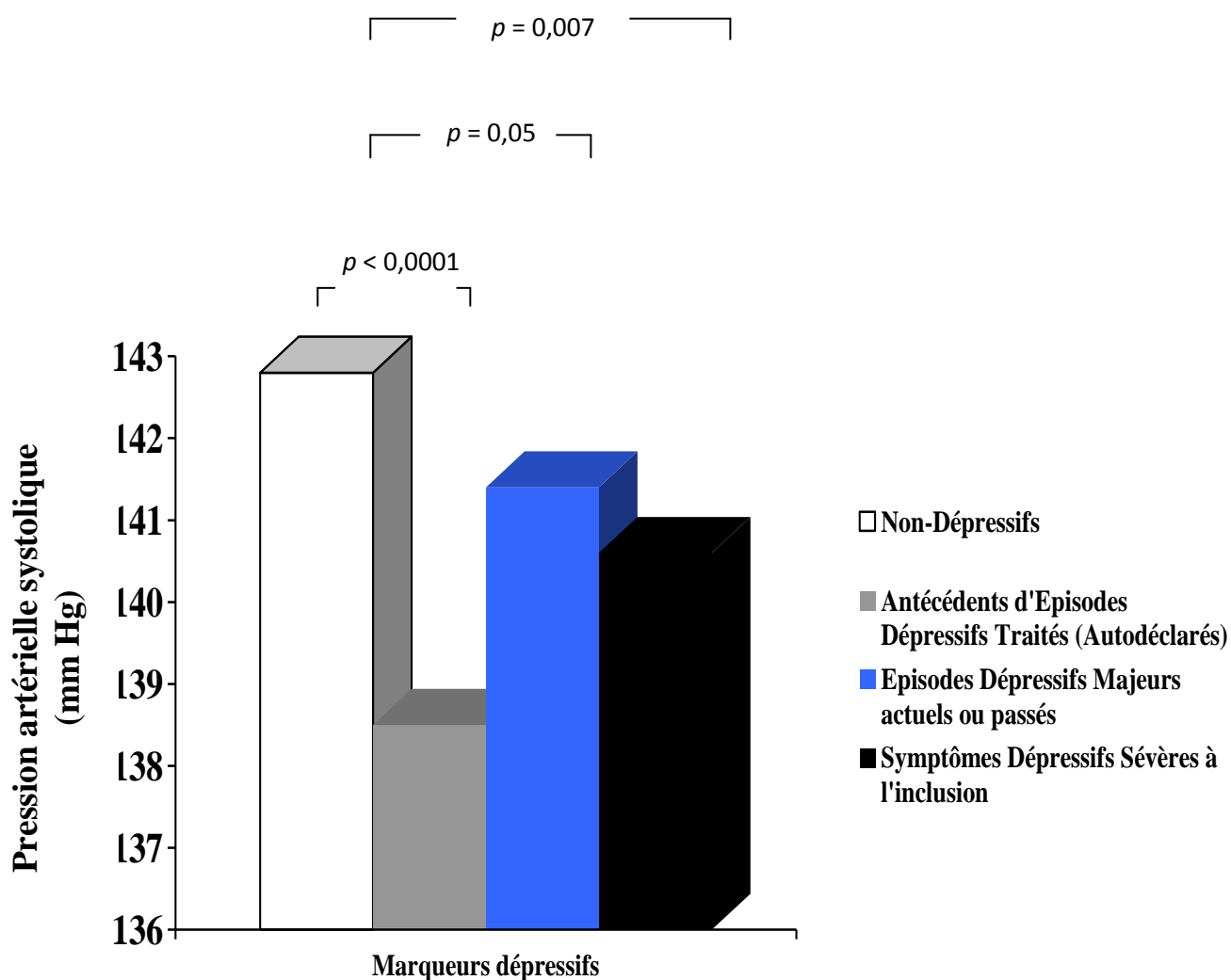


Figure 6 Pression artérielle systolique et marqueurs dépressifs : analyses de régression multiples ajustés selon sexe, âge, niveau d'études, centres, indice de masse corporelle, consommations d'alcool et de tabac, antécédents d'évènements cardiovasculaires et traitement ou hospitalisation pour pathologie somatique grave dans les deux ans précédant l'inclusion.

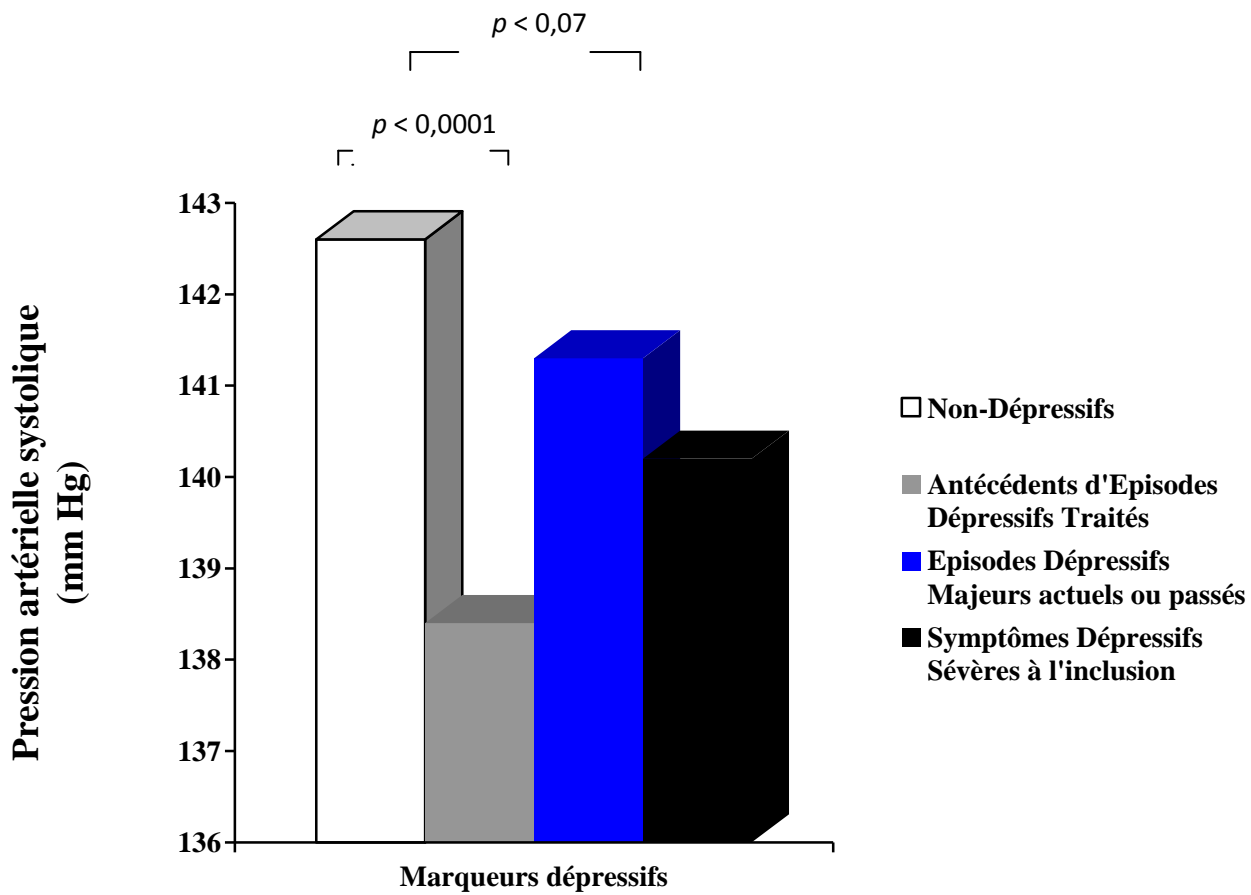


Figure 7 Pression artérielle systolique et marqueurs dépressifs : analyses de régression multiples ajustés selon sexe, âge, niveau d'études, centres, indice de masse corporelle, consommations d'alcool et de tabac, antécédents d'évènements cardiovasculaires et antécédents d'insuffisance cardiaque.

9. Discussion

Dans une large étude transversale en population générale, au sein d'un échantillon de 9294 sujets âgés en moyenne de 74 ans, nous avons constaté des valeurs de pression artérielle systolique et de pression artérielle diastolique plus basses chez les sujets dépressifs en comparaison aux sujets non dépressifs, quel qu'ait été l'indicateur de dépression parmi les trois investigués. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études transversales (Tableau C, Annexe, pages 196-202) en population de sujets âgés, utilisant des méthodes standardisées de mesure et d'évaluation de la dépression,⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷ ainsi qu'avec ceux d'une très large étude menée parmi 60 799 individus âgés de 20 à 89 ans et une récente étude parmi 2981 sujets âgés de 16 à 65 ans.^{448,449} Ils confortent également les résultats d'études européennes plus anciennes évoquant la possibilité de l'existence d'un « syndrome hypotensif » (défini par des plaintes d'asthénie physique et psychique, de faiblesse, et de malaise assimilés à l'expression clinique d'un syndrome dépressif),⁴⁵⁰⁻⁴⁵² cependant critiqués par les auteurs anglo-saxons pour qui ce syndrome constituait une « non maladie » et les résidus d'une médecine « préscientifique ».^{453,454}

En revanche, d'autres études transversales dans les échantillons de tranche d'âge plus large ou de sujets âgés n'ont mis en évidence aucune association entre la pression artérielle basse ou élevée et la dépression ou les symptômes psychologiques.^{303,305,455-457} Plusieurs autres auteurs rapportent une association transversale entre l'hypertension artérielle et la dépression ou les symptômes dépressifs aussi bien chez des sujets âgés,^{300,304,458,459} que chez des plus jeunes.^{460,461} A titre d'exemple, dans une étude portant sur 4803 sujets âgés de 50 ans et plus, le risque de dépression paraît augmenté chez les sujets hypertendus de grade 2 avec un OR ajusté de 1,37 (IC 95%, 1,03-1,81).⁴⁵⁹

La grande majorité des études longitudinales dans ce domaine ont investigué le rôle de la dépression ou d'autres troubles psychologiques (anxiété, troubles de la personnalité, hostilité, colère, stress) dans la survenue d'une hypertension artérielle incidente (Tableau E, Annexe, pages 205-209).^{308-310,462-469} Les résultats de ces études sont discordants probablement en raison des différences méthodologiques (variables psychologiques traitées et les méthodes d'évaluation employées, durées de suivi, taille de l'échantillon, sexe, définition de l'hypertension, composition ethnique, variables de confusion incluses). Certaines d'entre elles n'ont retrouvé aucune association entre dépression et hypertension artérielle incidente ou augmentation de la pression artérielle au cours d'un suivi allant de un à quatorze ans.^{467,469,470}

A l'inverse, de nombreuses études en population chez des sujets jeunes ou de tranche d'âge plus large rapportent une légère augmentation du risque d'hypertension artérielle incidente avec divers facteurs psychologiques,^{464,465} dont l'existence d'une dépression ou de symptômes dépressifs 5 à 16 ans plus tôt.^{308-310,466,468} A titre d'exemple, Patten et coll., dans une large étude portant sur 12 270 individus non hypertendus à l'inclusion et âgés de plus de 12 ans, suivis pendant 10 ans, constatent une augmentation du risque d'hypertension artérielle incidente avec un Hazard ratio ajusté sur les facteurs de confusion de 1,6 (IC 95%, 1,2-2,2 ; p 0,002).⁴⁶⁸ Deux études indiquent également que ce risque s'élève avec la récurrence des épisodes dépressifs.^{297,310} Cependant, pour l'une d'entre elles, l'hypertension artérielle était investiguée par une simple auto-déclaration par le participant et non par la mesure de la pression artérielle.³¹⁰

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'accroissement du risque d'hypertension artérielle chez les dépressifs : 1) Une hyperactivité adrénérgique responsable d'une élévation de la pression artérielle a été retrouvée chez le sujet dépressif;^{471,472} 2) la mauvaise observance des règles hygiéno-diététiques chez le sujet dépressif (plus grande fréquence de consommation alcoolique et/ou tabagique, consommation plus élevée de sel, prise de poids et augmentation de l'indice de masse corporelle, réduction de l'activité physique, mauvaise observance thérapeutique) ;⁴⁷³ 3) l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HPA) observée chez les sujets dépressifs conduisant à une hypersecrétion du cortisol qui favorise à long terme le développement d'un syndrome métabolique (incluant l'hypertension artérielle) bien que ce mécanisme n'ait pu expliquer la survenue d'une hypertension artérielle indépendamment des autres composants du syndrome métabolique ;⁴⁷⁴ 4) la diminution dans le liquide céphalorachidien des concentrations de l'acide 5-hydroxyindoleacetic (5-IHAA), métabolite principal de la sérotonine, ayant des propriétés vasoconstrictives favorisant l'hypertension artérielle ;⁴⁷⁵ 5) le rôle hypertenseur de certains traitements antidépresseurs (notamment des tricycliques) ;⁴⁴⁹ et 6) le rôle de facteurs génétiques communs à la dépression et à l'hypertension artérielle.⁴⁷⁴

Hildrum et coll. et Paterniti et coll. sont, à notre connaissance, les seuls auteurs des 25 dernières années à avoir investigué de façon prospective la corrélation entre dépression et baisse de la pression artérielle.^{307,476,477} Les résultats de ces études sont discordants (Tableau F, Annexe, pages 210-211). Hildrum et coll., dans une cohorte de 36 530 sujets âgés de 20 à 78 ans suivis pendant 11 ans, retrouvent chez les sujets dépressifs une baisse de la pression artérielle systolique (<10^e percentile) au cours du suivi avec un OR de 1,30 (IC 95%, 1,08-

1,57).⁴⁷⁶ Ces résultats ont été confirmés au sein de la même cohorte lors d'un suivi plus long (22 ans).⁴⁷⁷ Paterniti et coll. n'ont pas mis en évidence une telle association.³⁰⁷

Malgré l'existence d'une littérature abondante portant sur l'hypothèse de dépression vasculaire, seules 2 études prospectives se sont directement penchées sur le rôle de l'hypertension artérielle parmi d'autres facteurs de risque vasculaire dans la survenue de la dépression (Tableau D, Annexe, pages 203-204).^{304,306} Anstey et coll., dans un échantillon de 2530 sujets âgés de 40 à 44 ans et 2551 sujets âgés de 60 à 64 ans, bien qu'ayant observé une association transversale entre hypertension artérielle et dépression parmi les sujets de la tranche d'âge la plus âgée, n'ont mis en évidence aucune corrélation entre l'hypertension artérielle à l'inclusion et l'apparition d'une dépression après un suivi de 4 ans.³⁰⁴ Zimmerman et coll. à l'opposé ont retrouvé une multiplication par un facteur 2 du risque de dépression chez les sujets hypertendus dans une étude de cohorte ayant inclus 2489 Mexicains Américains (données disponibles pour 964 sujets), âgés en moyenne de 72 ans (± 6) et suivis pendant 2 ans (OR 2,3 ; IC 95% 1,39-3,70, $p < 0,001$).³⁰⁶ Cependant, le questionnaire utilisé pour le diagnostic de dépression n'était pas validé au sein de la population de l'étude et l'hypertension n'était définie que par une autodéclaration et non par une mesure de la pression artérielle.³⁰⁶ Paterniti et coll. trouvaient par ailleurs qu'une pression artérielle diastolique basse prédisposait à un risque élevé de dépression incidente, alors que Gilmore et coll. n'ont pu confirmer ces résultats au sein d'un échantillon de sujets âgés de plus de 65 ans suivis pendant 3 ans.^{307,478}

L'interprétation d'une association inverse entre pression artérielle et dépression n'est pas univoque et plusieurs hypothèses pourraient être envisagées. La première est l'existence d'un facteur commun à la dépression et à la baisse de la pression artérielle. En effet, la plupart des symptômes dépressifs de la personne âgée sont liés à la comorbidité somatique et peuvent être aussi responsables d'une baisse de la pression artérielle.⁴⁷⁹ Notre étude n'a pas directement investigué cet écueil, mais nous avons réalisé des analyses supplémentaires de robustesse, en ajoutant la variable « Traitement ou hospitalisation pour une maladie grave d'origine non-traumatique dans les deux ans précédant l'inclusion » aux autres facteurs de confusion, bien que cette variable ne fut associée ni à la dépression (χ^2 0,26 ; $p = 0,6$), ni à la pression artérielle (PA Systolique, t Test 0,27 ; $p = 0,79$). Les résultats de ces analyses étaient similaires (PAS moyenne ajustée chez les dépressifs avec les différents marqueurs de dépression : « Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités » 138,5 mmHg, « Episode Dépressif Majeur » 141,4 mmHg, « Symptômes Dépressifs Sévères » 140,6 mmHg vs PAS moyenne

ajustée chez les « Non-Dépressifs » : 142,8 mmHg; p ajustés $p < 0,0001$; $p = 0,05$; $p = 0,007$ respectivement).

Dans notre étude, l'antécédent d'insuffisance cardiaque était associé à la dépression dans les deux sexes. De plus, les hommes ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque avaient des valeurs de PAS et de PAD en moyenne moins élevées que ceux n'en ayant pas (PAS 147,0 vs 151,2 mmHg ; $p = 0,003$; PAD 80,1 vs 84,4 mmHg ; $p = 0,0004$). Toutefois, l'adjonction de cette variable aux autres facteurs de confusion dans les analyses de régression linéaire multiple ne modifiait pas nos précédents résultats (PAS moyenne ajustée chez les dépressifs avec les différents marqueurs de dépression : « Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités » 138,4 mmHg, « Episode Dépressif Majeur » 141,3 mmHg, « Symptômes Dépressifs Sévères » 140,2 mmHg vs PAS moyenne ajustée chez les non dépressifs : 142,6 mmHg; p ajustés $p < 0,0001$; $p = 0,07$; $p = 0,005$ respectivement).

Une autre explication possible à l'observation d'une pression artérielle plus basse des sujets dépressifs en comparaison aux non dépressifs pourrait être l'effet dépressogène de certains agents antihypertenseurs,^{480,481} ou l'effet hypotenseur de certains médicaments psychotropes. Mais, nos analyses stratifiées sur la consommation de ces traitements ont montré que non seulement l'association inverse pression artérielle-dépression était indépendante des médications mais qu'elle était encore plus forte dans la strate des sujets non médiqués. De plus, l'effet dépressogène des antihypertenseurs rapportés dans quelques études cas-témoins et sur de petites séries n'a pas été confirmé par une méta-analyse récente.²⁶³

Une autre hypothèse est celle de mécanismes comportementaux conduisant les sujets dépressifs, possiblement plus anxieux pour leur santé, à consulter davantage le corps médical et voir ainsi leur pression artérielle mieux surveillée, une éventuelle hypertension artérielle plus rapidement détectée, traitée et mieux contrôlée. Cependant, dans notre échantillon, les sujets dépressifs consommaient moins souvent des antihypertenseurs que les non dépressifs et les résultats des analyses stratifiées selon la consommation de tels agents ne permettent pas d'imputer à ce type de biais la relation inverse dépression-pression artérielle.

Plusieurs études ayant montré l'existence d'un chevauchement significatif d'ordre neurobiologique,⁴⁸² psychopathologique,⁴⁸³ et psychométrique,⁴⁸⁴ entre anxiété et dépression, nous avons ajouté la variable anxiété (évaluée par la traduction Française de l'échelle de l'anxiété de Spielberger) aux autres variables confondantes. L'anxiété était associée à la dépression et inversement associée à la pression artérielle, mais son adjonction aux autres variables de confusion ne changeait ni le sens de la relation entre pression artérielle et dépression ni la force de leur association.

Pour terminer, des mécanismes biologiques pourraient expliquer la relation inverse entre pression artérielle et dépression.

La constatation d'une pression artérielle plus faible chez les individus dépressifs comparés aux sujets non dépressifs dans cette population de sujets âgés ne semble pas corroborer à première vue l'hypothèse de « dépression vasculaire »,³⁵⁸ tant le rôle des facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'hypertension artérielle, dans l'apparition des lésions vasculaires cérébrales subsyndromiques et celle de l'ischémie cérébrale corrélées à la dépression et aux troubles cognitifs, est généralement admis.³⁷⁷

Toutefois, des études d'anatomopathologie chez les sujets atteints des formes tardives de dépression ainsi que des études animales ont mis en évidence la contribution de la baisse de la pression artérielle et de l'hypoperfusion cérébrale, au développement des lésions ischémiques cérébrales, notamment des lésions de la substance blanche qui sont corrélées à l'apparition de la dépression.^{361,377} De plus, des travaux récents indiquent qu'une baisse de la pression artérielle systolique en position debout et une hypotension orthostatique (définie par un Δ PAS couchée-debout à 1 minute ≥ 20 mmHg et/ou Δ PAD couchée-debout ≥ 10 mmHg) sont associées à la dépression tardive et aux lésions de la substance blanche visibles à l'IRM.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁸

En effet, à l'état physiologique le cerveau est perfusé de façon continue et passive, à débit relativement élevé lors de la phase systolique et diastolique de la contraction cardiaque. L'autorégulation cérébrovasculaire soumise au système nerveux autonome maintient en général un flux sanguin cérébral relativement constant pour protéger le cerveau vis-à-vis des variations soudaines de la pression artérielle périphérique et de la pression de perfusion cérébrale.⁴⁸⁹ Or, avec le vieillissement, la pression artérielle systolique s'élève du fait de la rigidification des gros troncs artériels et la pression artérielle diastolique baisse conduisant à l'élévation de la pression pulsée (Δ PAS-PAD), facteur de risque indépendant de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral par un effet de remodelage de la paroi des microvaisseaux cérébraux et une augmentation de leur rigidité.⁴⁹⁰ La pression pulsée a en effet été corrélée à une augmentation de la prévalence et de la sévérité des lésions de la substance blanche.³⁴⁸ Ceci expose le cerveau de l'individu âgé au risque d'une hypoperfusion et une relative ischémie en cas d'hypotension intermittente, et ce particulièrement au niveau de la substance blanche périventriculaire, région dont les lésions sont le mieux corrélées à la détérioration cognitive, au risque de démence incidente, et à la dépression.^{359,489}

Ces observations semblent pouvoir être confortées par le travail tout récent de Direk et coll. qui dans une étude longitudinale incluant 1494 sujets âgés de 65 ans et plus, exempts de

dépression, de démence et d'accident vasculaire cérébral à l'inclusion, ont mesuré par échodoppler transcrânien, le débit de l'artère cérébrale moyenne.⁴⁹¹ Tous les participants ont été évalués de façon répétée par l'échelle CES-D de dépressivité au cours du suivi. Les résultats de cette étude indiquent que les débits sanguins cérébraux étaient inversement associés au risque de survenue de symptômes dépressifs (OR 0.74, IC 95% 0.60-0,91) et de dépression clinique définie par un score au CES-D ≥ 16 (OR 0.83, IC 95% 0,53-0,83, $p < 0,001$). Les auteurs concluent au rôle prédisposant de la baisse du flux sanguin cérébral, indiquant une réduction du métabolisme cérébral au développement de la dépression et des symptômes dépressifs.⁴⁹¹

A l'inverse, Scuteri et coll., dans un échantillon de 135 sujets âgés en moyenne de 78 ans, retrouvent que les symptômes dépressifs sont accompagnés par un abaissement moindre de la pression artérielle nocturne que les sujets non-dépressifs.⁴⁹²

Il est à noter que dans notre échantillon, les valeurs moyennes de la pression artérielle des sujets dépressifs sont de point de vue des objectifs tensionnels soit dans les normes soit relativement élevés. Nous n'avons pas investigué le rôle de l'hypotension orthostatique ni pris en compte la pression artérielle au repos en strates (variable catégorielle) ce qui aurait permis de vérifier l'impact de l'hypotension sur le risque de dépression ou même peut-être montrer une relation en courbe J ou U entre pression artérielle et les indicateurs de la dépression. De plus, dans cette étude, nous n'avons pas pris en compte les données d'imagerie cérébrale et par conséquent, d'éventuelles lésions vasculaires cérébrales qui auraient pu être associées aux variables de la dépression.

Une autre voie étiopathogénique de la baisse de la pression artérielle dans le développement ou l'expression d'un syndrome dépressif chez le sujet âgé impliquerait de façon complexe et non encore totalement élucidée, un acide aminé présent dans le système nerveux central (hypothalamus, hippocampes et amygdales) ; le neuropeptide Y, responsable à la fois de la régulation des émotions, de l'anxiété et de la dépression et ayant un effet sympatholytique et hypotenseur.⁴⁹³⁻⁴⁹⁵

Une pression artérielle basse chronique pourrait aussi être à l'origine de symptômes somatiques tels que fatigue ou sensations de vertiges conduisant à une perturbation psychologique et éventuellement à la dépression.⁴⁹⁶

10. Forces et limites de l'étude

Comparé aux travaux précédents, l'une des forces de notre étude réside dans la grande taille de l'échantillon et la disponibilité d'une large gamme de données cliniques et sociodémographiques, nous permettant de prendre en compte divers facteurs de confusion potentiels. De plus, la pression artérielle était mesurée avec un appareil automatique ce qui réduisait les variations inter-observateurs, et la dépression était évaluée selon différents marqueurs.

En revanche, le caractère transversal de l'étude pose deux types de problèmes : 1) l'évaluation psychologique unique et la mesure de la pression artérielle à une seule occasion pourraient altérer la fiabilité des diagnostics posés, compte-tenu de la possibilité des variations temporelles des symptômes psychologiques et de la pression artérielle; 2) le sens du lien temporel et un éventuel lien de causalité entre dépression et valeurs de la pression artérielle n'ont pu être examinés. De plus, comme nous l'avons précédemment souligné, la pression artérielle a été traitée en tant que variable continue et bien qu'aucune valeur seuil ne soit communément admise pour définir l'hypotension artérielle, nous n'avons pas pu examiner les rapports entre la dépression et les différentes strates de la pression artérielle de façon à révéler une éventuelle association non linéaire en courbe J ou U.

De plus, l'information concernant la survenue du premier épisode dépressif n'était pas toujours documentée chez les participants de l'étude 3C et n'a pu faire l'objet d'investigation. En effet, les mécanismes étiopathogéniques de la dépression et des symptômes dépressifs pourraient diverger selon leur âge de survenue, y compris chez le même individu.

A l'instar de beaucoup d'autres études épidémiologiques dans des cohortes larges, la dépression était évaluée sur la base d'un questionnaire structuré avec un investigateur formé mais non spécialiste et non sur la base d'un entretien clinique avec un spécialiste. Cependant, les trois marqueurs substitués d'évaluation de la dépression que nous avons considérés ont produit le même type de résultats et il paraît peu probable que l'association inverse entre la pression artérielle et la dépression soit en rapport avec un manque de précision diagnostique.

Pour terminer, le pourcentage élevé de valeurs manquantes (près de 15%) pour le statut dépressif, notamment en raison de l'absence de données sur les antécédents d'épisodes dépressifs majeurs chez les sujets âgés de plus de 85 ans dans l'un des centres, en sus d'un taux de participation à l'étude 3C des sujets âgés de 65 ans et plus potentiellement éligibles assez faible (37%), rend difficile la généralisation des résultats à la population de sujets âgés vivant en communauté et a pu induire des biais dans les modèles employés. Une correction

des modèles par la méthode d'imputation multiple, en remplaçant les données manquantes permettant d'obtenir un échantillon complété aurait permis d'améliorer la robustesse de nos résultats.

11. Conclusion

Le principal et surprenant résultat de notre étude est que la pression artérielle était plus basse chez les sujets dépressifs (de l'ordre de 3,6/2 mmHg) indépendamment de l'âge, du sexe, des principaux facteurs de risque ou de pathologies cardiovasculaires. Bien que les mécanismes de cette association ne puissent à ce stade être clarifiés, cette association semble robuste à travers les nombreuses analyses stratifiées ayant exclu l'effet des médicaments antidépresseurs ou antihypertenseurs.

RELATIONS ENTRE DEPRESSION, SYMPTOMES DEPRESSIFS ET DEMENCES (ETUDE LONGITUDINALE)

12. Matériel et méthodes

12.1. Constitution de l'échantillon d'analyses

Parmi les 9294 participants de l'étude de cohorte 3C à l'inclusion, 215 sujets chez qui un diagnostic de démence avait été retenu sur la base des critères du DSM-IV ont été exclus de l'échantillon d'analyse (Figure 8). Parmi les 9079 participants non atteints de démence, 7920 ont pu être examinés lors de la première visite de suivi deux ans plus tard (2001-2002), 216 étaient décédés, 947 ont refusé de poursuivre l'étude ou étaient perdus de vue. Lors de la seconde visite de suivi, 4 ans après l'inclusion (2003-2004), 7055 participants étaient examinés. Durant ces 4 années de suivi, le nombre total de sujets décédés était de 552 et 1472 individus ont refusé de poursuivre l'étude ou étaient perdus de vue. Au total, 8085 participants (soit 89,1% de l'échantillon initial) ont participé au minimum à une visite de suivi.

Le tableau 10 compare les caractéristiques à l'inclusion des sujets ayant eu au minimum un examen de suivi au cours des 4 ans de l'étude à ceux n'ayant pu être suivis (sujets décédés, refusant de participer, ou perdus de vue). Comparés aux sujets ayant participé aux visites de suivi, ceux qui n'y ont pas participé étaient en moyenne plus âgés, plus fréquemment des hommes, et de niveau d'études plus faible (Tableau 10). Ces sujets avaient aussi plus fréquemment des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète) ou des antécédents d'évènements cardiovasculaires que ceux ayant bénéficié des visites de suivi. Ils souffraient également plus souvent de « Symptômes Dépressifs Sévères », et prenaient plus fréquemment des agents psychotropes. Parallèlement, ces participants avaient des scores initiaux au MMSE en moyenne plus faibles et souffraient plus fréquemment d'incapacités dans les activités de la vie quotidienne que ceux qui avaient bénéficié des visites de suivi.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes pour leur antécédent « d'Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés selon le MINI (Tableau 10).

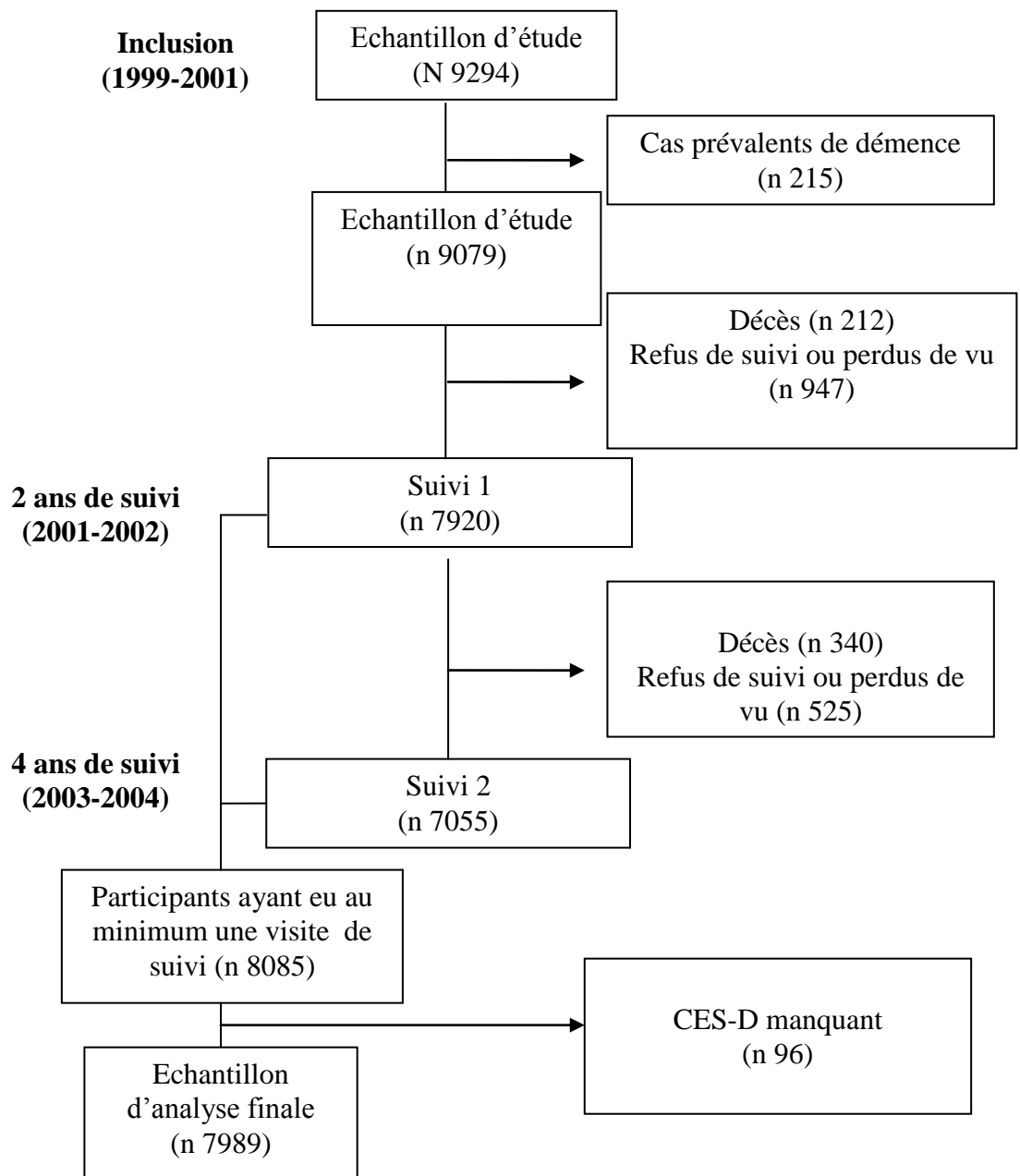


Figure 8 Constitution de l'échantillon d'analyse pour les relations entre dépression et démences

Tableau 10 Comparaison des participants à l'entrée de l'étude selon la disponibilité ou non d'au minimum un examen de suivi

	Suivi à 2 ou à 4 ans		<i>p</i> ^a
	Non (n 994)	Oui (n 8085)	
Age en années, moyenne (DS)	76,1 (6,2)	74 (5,4)	<0,0001
Sexe féminine, %	56,7	61,4	0,004
Niveau d'études, %			
I (le plus faible)	34,1	24,6	<0,0001
II	33,6	36	
III	19,1	20,2	
IV (le plus élevé)	13,1	19,3	
Hypertension, %	80,4	77,1	0,02
Diabète, %	14,2	9,8	0,0004
Antécédents d'évènements cardiovasculaires, %	12,0	9,1	0,003
Symptômes dépressifs sévères, %	18,0	12,7	<0,0001
Episode (actuel/passé) de Dépression Majeur, %	14,0	12,5	0,11
Consommation de psychotropes, %	32,9	26,3	<0,0001
Plainte mnésique, %	20,1	19,9	0,87
Score MMSE, moyenne (DS)	26,7 (2,3)	27,5 (1,9)	<0,0001
IADL \geq 1, %	18,3	8,5	<0,0001

DS, Déviation Standard; Hypertension définie par une pression artérielle \geq 140/90 mmHg et/ou consommation d'antihypertenseurs ; Diabète défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/l ou consommations d'antidiabétiques oraux ou injectables ; Evènements cardiovasculaires inclue antécédents rapportés d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine (angor), de chirurgie des coronaires (coronaroplastie ou d'angioplastie coronaire), chirurgie d'artérite des membres inférieurs, ou d'accident vasculaire cérébral ; Symptômes dépressifs (évalués par le Center for Epidemiological Studies-Depression Scale) sévères si score > 16 pour les hommes et > 22 pour les femmes ; Episode actuel/passé de Dépression Majeure évaluée par le module EDM du Mini International Neuropsychiatric Interview ; MMSE, Mini Mental State Examination (score total/30) ; IADL, Instrumental Activities of Daily Living de Lawton (Incapacité si score \geq 1)

Test de χ^2 pour les variables quantitatives, analyse de variance pour les variables continues, ajustés sur sexe, âge, et centre.

Parmi les 8085 participants ayant bénéficié d'au minimum une visite de suivi, 96 ne disposant pas de données initiales à l'échelle CES-D ont été exclus des analyses. Ces participants étaient en moyenne plus âgés que ceux pour qui cette donnée était disponible mais ne différaient pas sur d'autres variables sociodémographiques ou de santé de ceux pour qui l'information était disponible (résultats non présentés). L'échantillon final d'analyse a donc inclus 7989 participants.

12.2. Traitement spécifique des variables de dépression

Trois différents marqueurs de dépression ont été examinés : 1) antécédents déclarés « d'Episodes Dépressifs Traités » durant la vie, 2) antécédents « d'Episodes Dépressifs Majeurs » actuels (durant les deux dernières semaines) ou passés (durant la vie) selon le module Episode Dépressif Majeur du « *Mini International Neuropsychiatric Interview* » (MINI) et 3) présence de « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion sur la base d'un score > 16 chez les hommes et > 22 chez les femmes à l'échelle « *Center for Epidemiological Studies Depression scale* », (CES-D).

Selon l'âge de survenue du premier épisode, les participants ayant des antécédents d'Episode Dépressif Majeur (EDM) ont été répartis en 4 catégories : (a) absence d'antécédent d'EDM (b) âge du premier épisode < 30 ans, (c) âge du premier épisode entre 31 et 59 ans, (d) âge du premier épisode \geq 60 ans. De plus, afin d'explorer l'effet potentiel de la récurrence des Episodes Dépressifs Majeurs sur le risque de survenue de démence, le nombre de ces épisodes a été classé en 0, 1, 2, ou plus de 2 épisodes.

Afin d'éviter les biais de sélection, nous avons considéré les données manquantes (1216 données manquantes pour le MINI) comme une catégorie pour toutes les variables générées à partir du MINI.

12.3. Méthodes statistiques

Les analyses longitudinales ont porté sur 7989 sujets (Figure 8). Les caractéristiques générales de l'échantillon selon le sexe ont été exprimées par des moyennes pour des variables continues et par des pourcentages pour des variables catégorielles. Une analyse descriptive des données démographiques et des variables de santé pour chaque marqueur de dépression a été réalisée. Un test de χ^2 ou un test de *Student* était utilisé pour les comparaisons des pourcentages et des moyennes dans les tests bivariés. Les mêmes types d'analyses ont été réalisés pour les variables associées à la démence incidente.

Dans l'étude 3C, comme dans la plupart des études de cohorte portant sur la démence, la date exacte de survenue de l'évènement d'intérêt, en l'occurrence la démence, ne pouvait être connu de manière exacte et seule l'indication de sa survenue entre la dernière visite où le sujet était sain (c'est-à-dire soit à l'inclusion, soit à la visite du suivi à 2 ans) et la visite de diagnostic de démence (c'est-à-dire soit à 2 ans, soit à 4 ans de suivi) était disponible. Le délai de survenue de la maladie est donc censuré par intervalle. Nous avons imputé la date de survenue de la maladie au milieu de l'intervalle séparant les deux visites successives.

L'association entre chaque indicateur de dépression et le risque de démence incidente était examinée en utilisant des modèles de régression de Cox à entrée retardée avec l'âge des participants comme échelle de temps dans la mesure où l'incidence de la démence est fortement déterminée par l'âge et non par la durée de suivi.⁴⁹⁷

Les modèles de Cox étaient ajustés dans un premier modèle selon le sexe, le niveau d'études, et le centre d'examen (modèle 1) et dans un second modèle étaient en sus pris en compte, les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, indice de masse corporelle), les antécédents d'évènements cardiovasculaires, le génotype APOE, la consommations de psychotropes, le score au MMSE à l'inclusion, la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, la plainte mnésique subjective, et l'auto-estimation de l'état de santé (modèle 2). Il est à préciser que pour cette étude longitudinale, pour les variables d'exposition dépendantes du temps (variables de dépression, les incapacités dans les activités de la vie quotidienne, le score au MMSE, et la plainte mnésique), seules leurs valeurs à l'inclusion ont été prises en compte dans les analyses.

L'analyse finale s'est focalisée sur la « Sévérité des Symptômes Dépressifs » en relation avec la démence. Nous avons réalisé des analyses distinctes par type de démence. Au final, nous avons effectué des analyses stratifiées pour déterminer si l'impact des symptômes dépressifs sur l'incidence des démences était influencé par certains facteurs habituellement corrélés au risque de démence (âge, sexe, score initial au MMSE considéré en deux classes selon le score seuil de 26/30, plainte mnésique, et génotype de l'APOE) soit parce qu'ils en constituent un facteur de risque selon les données de la littérature (âge, sexe, génotype de l'APOE), soit parce qu'ils peuvent être le reflet d'une altération cognitive du stade prodromal de la démence (score au MMSE, plainte mnésique, score IADL, consommation de psychotropes). Nous avons également testé l'interaction entre les symptômes dépressifs et ces facteurs au regard du risque de démence incidente, mais aucune n'était significative ($p < 0,20$).

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SAS (*SAS statistical package release 9.1 ; SAS Institute Inc., Cary, NC*).

13. Résultats

13.1. Caractéristiques de l'échantillon d'analyse à l'inclusion selon le sexe

Le tableau 11 résume les caractéristiques de l'échantillon d'analyse à l'inclusion pour l'ensemble des participants et selon le sexe. L'âge moyen des participants dont 61% étaient des femmes, était de 74 ans. Les participants étaient majoritairement (77%) hypertendus et la prévalence des autres facteurs de risque cardiovasculaire parmi eux était aussi relativement élevée. Néanmoins, la majorité des participants avait une bonne ou très bonne perception de sa santé (près de 61%).

De plus, le fonctionnement cognitif des participants évalué par le MMSE paraissait en moyenne satisfaisant avec un score moyen à 27/30. Les femmes plus fréquemment que les hommes avaient une plainte mnésique (13,5% des femmes vs 9,5% des hommes) malgré un score au MMSE superposable à celui des hommes (tableau 11). Elles avaient deux fois plus fréquemment que les hommes des « Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités » ou « d'Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés et consommaient deux fois plus que les hommes des médicaments antidépresseurs. Les « Symptômes Dépressifs Sévères » étaient aussi légèrement plus présents chez les femmes à l'inclusion que chez les hommes.

Tableau 11 Caractéristiques de l'échantillon d'analyse à l'inclusion selon le sexe (N 7989)

Caractéristiques ^a	Total (N 7989)	Hommes (n 3089)	Femmes (n 4900)
Age (années), moyenne (DS)	74,0 (5,4)	72,8 (5,4)	74,4 (5,4)
Niveau d'études IV (le plus élevé), n (%)	1899 (23,8)	1007 (32,6)	892 (18,2)
IMC (Kg/m ²), moyenne (DS)	25,7 (4,0)	26,2 (3,4)	25,3 (4,3)
Hypertension, n (%)	6179 (77,3)	2529 (81,9)	3650 (74,5)
Diabète, n (%)	779 (9,8)	402 (13,0)	377 (7,7)
Hypercholestérolémie, n (%)	3035 (38,0)	1053 (34,1)	1982 (40,4)
Evènements cardiovasculaires, n (%)	719 (9,0)	481 (15,6)	238 (4,9)
Score MMSE, moyenne (DS)	27,4 (1,9)	27,5 (1,8)	27,4 (2,0)
Plainte mnésique, n (%)	945 (11,8)	284 (9,2)	661 (13,5)
Santé subjective bonne/très bonne, n (%)	4845 (60,6)	2025 (65,6)	2820 (57,6)
Incapacités (IADL \geq 1), n (%)	665 (8,3)	185 (6,0)	480 (9,8)
Allèle APOE ϵ 4 \geq 1, n (%)	1597 (20,0)	646 (20,9)	951 (19,4)
Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités, ^b n (%)	1672 (21,0)	368 (12,0)	1304 (26,7)
Episodes Dépressifs Majeurs actuels/passés, ^c n (%)	898 (12,7)	198 (7,2)	700 (16,2)
Symptômes Dépressifs Sévères (inclusion), ^d n (%)	1053 (13,2)	377 (12,2)	676 (13,8)
Consommation psychotropes, n (%)	2129 (26,6)	536 (17,4)	1593 (32,5)
Consommation antidépresseurs, n (%)	526 (6,6)	105 (3,4)	421 (8,6)

DS, Déviation standard; IMC, Index de masse corporelle; MMSE, Mini Mental State Examination ; IADL, Instrumental Activities of Daily Living Scale; APOE, Apolipoprotéine E.

a Pour les définitions de ces variables se reporter à la section Méthodes du document.

b Données manquantes pour 34 sujets. c Selon le Mini International Neuropsychiatric Interview. Données manquantes pour 921 participants. d Evalués par The Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale, et définie par un score > 16 pour les hommes et un score > 22 pour les femmes.

13.2. Facteurs associés aux différents marqueurs de dépression à l'inclusion

Le tableau 12 indique les caractéristiques des participants selon leur statut pour les trois marqueurs de dépression. Les différences du profil vasculaire entre les participants non dépressifs et les participants dépressifs variaient selon le marqueur de dépression. Alors que les sujets aux « Antécédents d'Épisodes Dépressifs Traités » ou ayant des « Épisodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés étaient plus jeunes, moins souvent hypertendus ou diabétiques et avaient moins souvent des antécédents d'évènements cardiovasculaires que leurs témoins respectifs non-dépressifs, les participants ayant des « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion étaient à l'inverse plus âgés, plus fréquemment hypertendus ou diabétiques, et avaient plus fréquemment des antécédents d'évènements cardiovasculaires que les sujets non-dépressifs (Tableau 12).

Le fait d'être porteur de 1 allèle ou 2 allèles $\epsilon 4$ de l'APOE n'était associé à aucun des trois marqueurs de dépression.

Comme attendu, les sujets aux antécédents dépressifs ou ceux souffrant de symptômes dépressifs à l'inclusion, avaient une perception subjective plus défavorable de leur propre santé que les sujets non dépressifs. Ils avaient également plus fréquemment une plainte mnésique, une incapacité dans les activités instrumentales de la vie quotidienne et de moins bonnes performances cognitives (selon leur score au MMSE) que les sujets non dépressifs.

Tableau 12 Facteurs associés à la dépression selon les différents marqueurs dépressifs

Variables ^a	Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités			Episodes Dépressifs majeurs actuels ou passés ^b			Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion ^c		
	No (n 6283)	Yes (n 1672)	<i>p</i> ^d	No (n 6170)	Yes (n 898)	<i>p</i> ^d	No (n 6936)	Yes (n 1053)	<i>p</i> ^d
Age (années), moyenne (DS)	74,1 (5,5)	73,3 (5,1)	< 0,0001	73,7 (4,9)	72,8 (4,9)	< 0,0001	73,8 (5,4)	74,6 (5,4)	< 0,0001
Sexe masculin, n (%)	2702 (43,0)	368 (22,0)	< 0,0001	2542 (41,2)	198 (22,0)	< 0,0001	2712 (39,1)	377 (35,8)	0,04
Niveau d'études IV (le plus élevé), n (%)	1583 (25,2)	308 (18,4)	< 0,0001	1512 (24,5)	185 (20,6)	0,01	1692 (24,4)	207 (19,7)	0,008
IMC (kg/m ²), moyenne (DS)	25,7 (4,0)	25,7 (4,3)	0,44	25,8 (4,0)	25,6 (4,0)	0,27	25,7 (4,0)	25,7 (4,3)	0,71
Hypertension, n (%)	4940 (78,6)	1212 (72,5)	< 0,0001	4794 (77,7)	641 (71,4)	0,002	5363 (77,3)	816 (77,5)	0,13
Diabète, n (%)	635 (10,1)	140 (8,4)	0,05	598 (9,7)	85 (9,5)	0,90	659 (9,5)	123 (11,7)	0,03
Hypercholestérolémie, n (%)	2350 (37,4)	669 (40,0)	0,06	2382 (38,6)	354 (39,4)	0,66	2630 (37,9)	405 (38,5)	0,68
Evènements cardiovasculaires, n (%)	605 (9,6)	110 (6,6)	0,0003	561 (9,1)	53 (5,9)	0,002	604 (8,7)	115 (10,9)	0,02
Consommation de psychotropes, n (%)	1239 (19,7)	880 (52,6)	< 0,0001	1388 (22,5)	381 (42,4)	< 0,0001	1628 (23,5)	501 (47,6)	< 0,0001
Consommation d'antidépresseurs, n (%)	148 (2,4)	376 (22,5)	< 0,0001	296 (4,8)	159 (17,7)	< 0,0001	332 (4,8)	194 (18,4)	< 0,0001
Score MMSE, moyenne (DS)	27,4 (1,9)	27,3 (2,0)	0,002	27,5 (1,9)	27,3 (1,0)	0,005	27,5 (1,9)	27,0 (2,2)	< 0,0001
Plainte mnésique, n (%)	641 (10,2)	298 (17,8)	< 0,0001	703 (11,4)	140 (15,6)	< 0,0001	706 (10,2)	239 (22,7)	< 0,0001
Santé subjective bonne/très bonne, n (%)	4027 (64,1)	799 (47,8)	< 0,0001	3881 (62,9)	473 (52,7)	< 0,0001	4491 (64,7)	354 (33,6)	< 0,0001
Incapacités (IADL ≥ 1), n (%)	459 (7,3)	199 (11,9)	< 0,0001	419 (6,8)	69 (7,7)	0,79	493 (7,1)	172 (16,3)	< 0,0001
Allèles APOE ε4 ≥ 1, n (%)	1256 (20,0)	331 (19,8)	0,86	1253 (20,3)	180 (20,0)	0,83	1391 (20,0)	206 (19,6)	0,77

DS, Déviation standard; IMC, Index de masse corporelle; MMSE, Mini Mental State Examination ; IADL, Instrumental Activities of Daily Living Scale; APOE, Apolipoprotéine E.

a Pour les définitions de ces variables se reporter à la section Méthodes du document. b Selon le Mini International Neuropsychiatric Interview. Données manquantes pour 921 participants. c Evalués par The Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale, et définie par un score > 16 pour les hommes et un score > 22 pour les femmes. d Valeurs de P pour des testes de χ^2 pour les variables catégorielles et tests de Student's pour les variables continues.

13.3. Facteurs associés au risque de démence incidente

Le nombre de cas incidents de démences après un suivi de 4 ans était de 276. Le tableau 13 résume les caractéristiques à l'inclusion de ces sujets parmi les 8085 participants ayant bénéficié d'au moins l'une des deux visites de suivi. A l'inclusion, les sujets qui ont converti à une démence au cours du suivi étaient plus âgés et de niveau d'études plus faible que ceux n'ayant pas converti. Comme attendu, ils avaient plus fréquemment une plainte mnésique et des incapacités dans les activités instrumentales de la vie quotidienne et des scores plus faibles au MMSE que les sujets non atteints de démence au cours du suivi. Ils consommaient également plus fréquemment des psychotropes (déments *vs* non déments, 42,1% *vs* 25,8%, $p < 0,0001$) ou des antidépresseurs (déments *vs* non déments, 14,1% *vs* 6,5%, $p < 0,0001$) que ceux qui n'ont pas converti vers la démence (Tableau 13).

Parmi les 276 sujets ayant une démence incidente, 182 (65,2%) sujets souffraient de maladie d'Alzheimer possible ou probable, 24 (8,7%) sujets souffraient de démence vasculaire, et 29 (10,5%) de démence mixte. Les 43 autres individus souffrant d'autres types de démences ont été exclus des analyses suivantes en raison des effectifs respectifs faibles de chaque type de démence.

Tableau 13 Facteurs associés à la démence incidente (N 8085)

Variab ^a	Non déments (n= 7809)	Déments (n= 276)	<i>p</i> ^b
Age (an), Moyenne (DS)	73,8 (5,4)	78,2 (5,8)	< 0,0001
Sexe féminin, %	61,4	59,4	0,48
Niveau d'études, %			
I (le plus faible)	24,0	39,9	
II	36,4	24,6	< 0,0001
III	20,3	17,1	
IV (le plus élevé)	19,3	18,5	
Hypertension, %	76,9	82,0	< 0,05
Diabète, %	9,6	17,1	0,0003
Antécédents d'évènements cardiovasculaires, %	8,9	15,6	0,0001
Allèles APOE ε4 (≥ 1), %	19,6	32,2	< 0,0001
Incapacités (IADL ≥ 1), %	7,9	26,2	< 0,0001
Plainte mnésique, %	19,5	31,9	< 0,0001
Score MMSE, Moyenne (DS)	27,5 (1,9)	25,8 (2,2)	< 0,0001

DS, deviation standard ; APOE, Apolipoprotéine E; IADL, The Instrumental Activities of Daily Living; MMSE, Mini Mental State Examination.

a Pour les définitions de ces variables se reporter à la section Méthodes du document.

b Valeurs de *p* pour des testes de χ^2 pour les variables catégorielles et tests de Student's pour les variables continues.

13.4. Relations entre le statut dépressif à l'inclusion selon les différents marqueurs et le risque de démence incidente

Les analyses multivariées par le modèle de Cox à entrée différée n'ont montré aucune association entre le risque de démence incidente et les « Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités » (Tableau 14). De même, il n'existait aucune association entre « Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés (EDM) et démence incidente après ajustement sur l'ensemble des facteurs de confusion du modèle 2.

De plus, ni la récurrence des EDM (HR, 0,7 ; $p = 0,38$), ni la survenue du premier de ces épisodes avant l'âge de 60 ans, voire de 30 ans n'étaient associées à une augmentation du risque de démence (Tableau 14). A l'opposé, le risque de démence incidente était multiplié presque par 2 chez les individus ayant des « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion (Modèle 1 ; ajustement sur âge, sexe, niveau d'études, et centre). Cette estimation de risque de démence incidente, bien que plus faible après des ajustements complémentaires (Modèle 2) demeurait statistiquement significative.

Tableau 14 Hazard Ratios (et Intervalles de Confiance à 95%) du risque de démence incidente selon le statut dépressif à l'inclusion

	Nombre d'évènements /Personne-Années	Modèle 1 ^b (IC 95%)	Modèle 2 ^c (IC 95%)
Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités			
Non	211/21657	1[Référence]	1[Référence]
Oui	63/5712	1,3 (1,0-1,7)	1,1 (0,8-1,5)
Episode Dépressif Majeur (EDM) actuel/passé			
Non	185/21409	1[Référence]	1[Référence]
Oui	27/3073	1,2 (0,8-1,9)	1,1 (0,7-1,7)
EDM passé			
Non	190/21988	1[Référence]	1[Référence]
Oui	22/2494	1,3 (0,8-2,1)	1,2 (0,8-2,0)
EDM actuel			
Non	208/24063	1[Référence]	1[Référence]
Oui	4/418	1,1 (0,4-3,1)	0,7 (0,3-2,0)
L'âge au 1^{er} EDM			
Aucun EDM	185/21409	1[Référence]	1[Référence]
≤ 30 ans	3/494	0,9 (0,3-2,1)	0,7 (0,2-2,3)
31-60 ans	11/1248	1,3 (0,7-2,4)	1,2 (0,7-2,3)
> 60 ans	5/414	1,0 (0,4-2,6)	1,2 (0,5-3,0)
Symptômes Dépressifs Sévères^a			
Non	211/23965	1[Référence]	1[Référence]
Oui	65/3521	1,9 (1,5-2,6)	1,5 (1,2-2,2)*

IC, Intervalle de Confiance; EDM, Episodes Dépressifs Majeurs.

^aSymptômes dépressifs sévères sur la base des scores au CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression scale), soit un score > 16 pour les hommes et > 22 pour les femmes.

^bAnalyses avec le modèle de régression de Cox ajusté pour âge, sexe, niveau d'études, centre.

^cAnalyses avec le modèle de régression de Cox ajusté pour âge, sexe, niveau d'études, centre, score au Mini Mental State Examination à l'inclusion, Indice de Masse Corporelle, hypertension, hypercholestérolémie, antécédents d'évènements cardiovasculaires, consommation de psychotropes, plainte mnésique, santé subjective, incapacités dans les Activités Instrumentales de la vie quotidienne (selon IADL de Lawton), et le génotype de l'Apolipoprotéine E.

* $p = 0,01$.

13.5. L'exploration du rôle des facteurs associés à la démence dans la relation entre symptômes dépressifs et démence incidente

Afin d'explorer l'influence de facteurs habituellement associés au risque de démence sur la corrélation « Symptômes Dépressifs Sévères »-démence incidente, nous avons réalisé des analyses stratifiées sur ces facteurs (Tableau 15). Il y avait des différences minimales des Hazards Ratio entre les deux bras de chaque strate pour ces variables, mais aucune des interactions testées n'était statistiquement significative (p de l'interactions entre chacun de ces facteurs pris en compte séparément et symptômes dépressifs au regard du risque de démence $< 0,20$), même si une interaction statistiquement poche du significatif a été retrouvée pour le génotype de l'APOE (p de l'interaction = 0,08). L'existence de « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion était associée à un risque élevé de démence incidente chez les sujets non porteurs de l'allèle ϵ_4 de l'Apolipoprotéine E alors qu'il ne l'était pas chez les sujets porteurs de cet allèle.

Tableau 15 « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion et risque de démence incidente : stratification selon les facteurs habituellement associés à la démence

	Symptômes Dépressifs Sévères à l'inclusion		
	Non	Oui	HR ^a (IC 95%)
	Nombre d'évènements /Personne-années	Nombre d'évènements /Personne-années	
Total échantillon	211/23965	65/3521	1,5 (1,2-2,2)
Sexe			
Homme	90/9296	22/1240	1,3 (0,8-2,3)
Femme	121/14669	43/2281	1,6 (1,1-2,4)
Age			
<75 ans	60/14229	15/1834	1,3 (0,7-2,4)
≥75 ans	151/9736	50/1686	1,5 (1,1-2,2)
Score MMSE			
<26	83/3124	32/748	1,5 (1,0-2,4)
≥26	128/20755	32/2750	1,6 (0,8-2,6)
Plainte mnésique			
Non	170/21410	44/2705	1,4 (1,0-2,0)
Oui	40/2387	21/781	1,5 (0,8-2,6)
Allèle ε4 d'APOE			
Non	128/18414	43/2701	1,9 (1,3-2,7)
Oui	65/4549	16/651	0,9 (0,5-1,5)

HR, Hazard ratio; IC, Intervalle de Confiance; MMSE, *Mini Mental State Examination*; APOE, Apolipoprotéine E.

a Calculé par des modèles de régression de Cox à entrée retardée ajustés pour âge, sexe, niveau d'études, centre, score initial au *Mini Mental State Examination*, Indice de Masse Corporelle, hypertension, hypercholestérolémie, antécédents d'évènements cardiovasculaires, consommation de psychotropes, plainte mnésique, santé subjective, incapacités dans les activités de la vie quotidienne selon IADL de Lawton, et le génotype de l'Apolipoprotéine E.

13.6. Analyse des relations entre symptômes dépressifs sévères à l'inclusion et le risque de survenue des différents types de démence

Nos analyses ont ensuite porté sur l'association entre « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion et le risque de survenue de différents types de démence. L'existence de ces symptômes n'était pas associé à une augmentation de l'incidence de maladie d'Alzheimer (HR, 1,0 ; IC 95%, 0,7-1,6). De même, les analyses stratifiées selon les variables habituellement associées au risque de démence y compris de maladie d'Alzheimer (variables du tableau 15) n'ont retrouvé aucune association entre « Symptômes Dépressifs Sévères » et maladie d'Alzheimer incidente dans aucune des strates. En revanche, l'existence de « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion multipliait par près de 5 le risque de survenue d'une démence vasculaire (HR, 4,8 ; IC 95%, 2,2-10,7). La différence des estimations de risque par HR de ces deux types de démences était statistiquement significative ($p = 0,002$).

Le risque de démence mixte (HR 1,6) n'était pas statistiquement significatif. Aucune interaction statistiquement significative n'a été retrouvée dans les analyses stratifiées pour les variables associées aux démences ni pour la démence vasculaire ni pour la démence mixte.

14. Discussion

Dans cette étude de cohorte portant sur 7989 sujets âgés exempts de démence, les sujets qui ont converti à une démence au cours du suivi étaient plus âgés et de niveau d'études plus faible que ceux n'ayant pas converti. Ils avaient également plus fréquemment des antécédents d'hypertension artérielle, de diabète ou d'évènements cardiovasculaires, et étaient plus souvent porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'APOE que les sujets qui n'ont pas converti vers une démence au cours des 4 années de suivi. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature sur les facteurs associés aux démences. Il est aussi à noter qu'à l'inclusion, les participants qui ont converti à la démence au cours du suivi, avaient plus fréquemment une plainte mnésique, une incapacité dans les activités instrumentales de la vie quotidienne (selon IADL) et des scores plus faibles au MMSE que les sujets non atteints de démence au cours du suivi. Ces constats pourraient être compatibles avec l'hypothèse d'une altération cognitive et possiblement somatique de ces individus à un stade prodromal de la démence. De plus, ces individus avaient une plus grande fréquence de consommation de psychotropes et d'antidépresseurs que les sujets qui n'ont pas converti à la démence. Ceci pourrait être en rapport avec la possibilité de présence de symptômes psychologiques non cognitifs de la démence à un stade prodromal.

Dans notre étude, les individus souffrant de « Symptômes Dépressifs Sévères » (selon les scores seuils du questionnaire CES-D) à l'inclusion, avaient indépendamment des facteurs de confusion, 2 fois plus de risque de développer une démence au cours des 4 années de suivi, comparés aux sujets n'en souffrant pas. En revanche, « l'Antécédent de Dépression Traitée » ou celui « d'Episodes Dépressifs Majeurs » actuels ou passés n'étaient pas un facteur déterminant de démence incidente. L'association temporelle proche entre l'expression des symptômes dépressifs sévères et la démence incidente suggère que la dépression accompagnerait les stades débutants de la maladie démentielle mais n'en serait pas un facteur de risque.

Ce résultat est corroboré par ceux de certains travaux antérieurs sur les relations entre la dépression tardive et le risque de démence,^{401,424} bien que la littérature médicale des dernières années rapporte des résultats discordants dans ce domaine. Certains auteurs ont mis en évidence une augmentation du risque de déclin cognitif,⁴⁹⁸ de démences,^{412,414-417} ou de maladie d'Alzheimer chez des sujets souffrant de symptômes dépressifs ou d'une dépression au cours d'une période de suivi allant de 1 à 17 ans.^{401,413,418} D'autres études prospectives ont mis en évidence ce type d'association uniquement dans des sous-groupes de population selon

le sexe,^{419,499} le niveau d'études,⁴²¹ ou le génotype APOE,⁴²⁰ ou bien n'ont trouvé aucune corrélation.^{403,422,423,500,501}

Cette disparité des observations pourrait être en lien avec les différences méthodologiques entre les études, en termes de population d'étude (population générale *versus* sous-groupe de population ou échantillon composé de patients), taille de l'échantillon, diversité des méthodes d'évaluation de la dépression (se reposant, mis à part une étude récente,⁴²⁶ sur un seul instrument diagnostique), la variable d'intérêt considérée (déclin cognitif, troubles cognitifs légers, démence ou ses différentes étiologies), ainsi que les facteurs de confusion potentiels pris en compte.

Contrairement à nos observations, le « *Rotterdam Scan Study* », incluant 486 personnes âgées de 60 ans et plus, suivis pendant 10 ans, faisait état d'une augmentation du risque de démence (de type Alzheimer) chez les sujets ayant des antécédents d'épisodes dépressifs précoces (évalués par l'interrogatoire) (HR 3,76; IC 95% 1,41-10,1), mais pas chez ceux ayant des symptômes dépressifs (CES-D \geq 16) tardifs.⁴²⁶ Cependant, la taille de l'échantillon d'analyse était relativement petite et seuls 33 cas de démence incidente (maladie d'Alzheimer) étaient observés au cours du suivi.⁴²⁶ Une large étude de cohorte (n échantillon d'analyse = 13 535) toute récente, corrobore en revanche, nos résultats sur ce point : Barnes et coll., ont évalué l'association entre l'existence d'épisodes dépressifs de la période « *midlife* », celle de la période « *latelife* » et le risque de survenue de démences de type Alzheimer et vasculaire.⁴²⁸ Leurs résultats indiquent une augmentation du risque de démence incidente plus marquée (de 70%) en cas d'épisodes dépressifs tardifs qu'en cas d'épisodes précoces (augmentation du risque de démence de 20%).⁴²⁸

Contrairement aux résultats d'une étude prospective (durée 4 ans) chez des sujets âgés Chinois (N 1254) et Britanniques (N 3341) et qui montrait une augmentation du risque de démence incidente [OR compris entre 2,1 (IC 95% 1,1-4,1) et 5,1 (1,6-16,3)] dans les cas syndromique et catégorielle de dépression (par opposition aux cas subsyndromiques),⁴¹⁵ nous avons observé cet accroissement du risque chez des individus ayant une intensité des symptômes dépressifs (selon le questionnaire CES-D) suffisamment sévère pour être considérés cliniquement significatifs, mais probablement pas suffisamment pour remplir les critères de l'Episode Dépressif Majeur. Deux autres études se sont penchées sur l'impact de la sévérité de la dépression tardive sur le risque de démence incidente.^{414,417} Byers et coll., dans leur grande étude (N 281 540) rétrospective, ont réalisé des diagnostics distincts de dysthymie (ou de dépression mineure) et de dépression majeure, selon la Classification Internationale des Maladies-9^e édition.⁴¹⁷ Leurs analyses révèlent une relation « dose-effet » entre la sévérité

du trouble dépressif et le risque de démence ; ce risque étant plus élevé pour la dépression majeure (OR 2,0 ; IC 95% 1,7-2,3) que pour la dysthymie (2,2 ; 2,1-2,3).⁴¹⁷

Dotson et coll., dans une étude prospective en population générale (N échantillon 1239, âge \geq 50 ans), d'une durée médiane de suivi de 24 ans, retrouvaient un accroissement du risque de démences, de manière « dose-dépendante », en fonction du nombre d'épisodes dépressifs (évalué par le CES-D avec un score seuil \geq 16), renforçant ainsi l'hypothèse d'une relation causale entre les deux états.⁴²⁷ De même, Kessing et Andersen ont constaté un accroissement du risque de démence en fonction du nombre d'épisodes dépressifs vécus par le sujet dans un échantillon incluant de patients hospitalisés en secteur psychiatrique.⁵⁰² Nos résultats ne confirment pas ces données. Cependant, dans cette dernière étude, la démence n'était diagnostiquée que lorsque le participant était hospitalisé pour ce motif et non sur une procédure multi-étapes comme c'est le cas dans la plupart des études, incluant la nôtre.⁵⁰² De plus, l'existence d'un biais lié à une surexposition des sujets souffrant d'épisodes dépressifs récurrents, comparés aux autres individus, à la prise en charge médicale et à l'hospitalisation (permettant alors de diagnostiquer plus aisément un éventuel syndrome démentiel) n'est pas impossible. Ces éléments, en sus de la différence entre les populations sources étudiées, rendent difficiles la comparaison des observations.

Des différences d'ordre méthodologique (validité, fiabilité, sensibilité aux changements) des outils d'évaluation et de mesure des symptômes dépressifs et de la dépression, sont probablement une source supplémentaire importante de la disparité des observations dans ce domaine à travers les différentes études. C'est la raison pour laquelle nous avons opté pour l'utilisation de trois indicateurs de dépression, car les résultats des diverses méthodes de détection des symptômes dépressifs pourraient correspondre à des entités cliniques qualitativement différentes. Cependant dans notre travail, la corrélation entre ces trois méthodes ou leur proportion d'accord observée n'a pu être analysée. En effet, le questionnaire CES-D, évaluant la fréquence et l'intensité des symptômes dépressifs vécus au cours de la semaine écoulée, pourrait être uniquement comparé aux items du module Episode Dépressif Majeur (EDM) du MINI évaluant les manifestations dépressives « actuelles », c'est-à-dire des deux semaines écoulées et non aux items évaluant les épisodes passés (au cours de la vie entière). A l'inverse, la variable « Antécédents déclarés d'Episode Dépressif Traité » ne pourrait être comparé qu'aux items évaluant les manifestations d'un EDM passé et non actuel. Or, distinguer les épisodes actuels et passés d'EDM pour l'échantillon de l'étude 3C aurait signifié une réduction de la taille des sous échantillons, affectant ainsi la puissance des résultats.

Tout comme l'étude « *the Religious Orders Study* », ⁵⁰³ ayant inclus 917 participants et montrant l'absence d'aggravation des symptômes dépressifs (CES-D) au cours de la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer, nous n'avons retrouvé aucune association entre l'existence de « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion et le risque de maladie d'Alzheimer incidente. En revanche dans notre échantillon, les individus qui souffraient de ces symptômes à l'inclusion, avaient un risque multiplié par un facteur 5 d'avoir une démence vasculaire au cours des 4 années de suivi. Cette constatation corrobore les résultats de travaux montrant que les symptômes dépressifs seraient plus fréquents et plus sévères dans la démence vasculaire qu'au cours de la maladie d'Alzheimer. ^{504,505} L'un de ces travaux, comparant 481 sujets atteints de maladie d'Alzheimer à 140 sujets atteints de démence vasculaire, retrouvait une prévalence de dépression bien plus élevée dans la démence vasculaire (21,2%) que dans la maladie d'Alzheimer (3,2%) [OR 8,2% ; IC 95% 1,7-4,2]. ⁵⁰⁵ Cette prévalence plus marquée d'épisodes dépressifs au cours de la démence vasculaire comparée à la maladie d'Alzheimer a également été signalée par d'autres études récentes avec des prévalences atteignant respectivement 50% et 20%. ^{353,407}

Peu d'études prospectives sur la relation dépression-démence incidente ont envisagé de l'explorer à travers le prisme des différentes étiologies de la démence. Ainsi, au cours des dix dernières années, 5 études prospectives en population générale, se sont penchées sur le rôle de la dépression dans le développement de la maladie d'Alzheimer, ^{403,413,418,421,426} une seule étude cas-témoin prospective s'est intéressée exclusivement à la démence vasculaire, ⁴¹² et deux ont simultanément pris en compte ces deux types de démence. ^{428,506} Köhler et coll., dans un échantillon incluant 771 sujets âgés de 55 ans et plus, non-institutionnalisés, trouvaient que les symptômes dépressifs à l'inclusion étaient, indépendamment de la pathologie vasculaire et du score au MMSE, prédictifs de la survenue d'une démence vasculaire (OR 1,11; IC 95% 1,03-1,19), mais pas d'une démence d'Alzheimer (1,04 ; 0,98-1,09) au cours des 9 années de suivi. ⁵⁰⁶

Contrairement à ces observations, Barnes et coll., dans une étude toute récente (13 535 participants), ⁴²⁸ observent un risque plus élevé pour un individu souffrant de dépression tardive (par rapport à un sujet exempt de dépression) de développer une maladie d'Alzheimer (HR 2,1 ; IC 95% 1,7-2,6) dans les 6 ans qui suivent un épisode dépressif que de développer une démence vasculaire (1,5 ; 1-2,1). ⁴²⁸ En revanche, chez un individu ayant souffert à la fois d'épisodes précoces et tardifs de la dépression, la corrélation dépression-démence s'avérait plus forte pour la démence vasculaire (HR 3,5 ; IC 95% 2,4-5,1) que pour la maladie d'Alzheimer (2,0 ; 1,5-2,7). Les corrélations entre les épisodes dépressifs d'apparition moins

tardive (épisode « *midlife* ») et ces deux types de démence n'étaient, en revanche, pas statistiquement significatives.⁴²⁸

Ces résultats discordants soulignent le caractère hétérogène de la dépression du sujet âgé avec des possibilités évolutives différentes et probablement influencées par des facteurs génétiques, environnementaux et biologiques divers.

Dans notre échantillon, la prévalence des affections ou des facteurs de risque vasculaires était plus élevée chez les individus souffrant de « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion, comparés à ceux ayant expérimenté des « Episodes Dépressifs Majeurs » (actuels/passés) ou ceux ayant déclaré avoir des antécédents « d'Episodes Dépressifs Traités » au cours de la vie entière. Ces résultats sont en accord avec ceux d'un travail mené au sein d'un échantillon de 1214 sujets de la cohorte 3 C-Dijon, ayant bénéficié d'une IRM cérébrale à l'inclusion et à 4 ans de suivi.⁵⁰⁷ Les données transversales de cette étude retrouvaient une corrélation positive et forte entre la dépression et la densité des lésions de la substance blanche ayant des liens putatifs avec les facteurs de risque cardiovasculaires.⁵⁰⁷ Les analyses longitudinales indiquaient que parmi les sujets exempts de dépression, le risque de souffrir de symptômes dépressifs sévères (évalués selon le CES-D) au cours du suivi augmentait avec la densité des lésions de la substance blanche visibles à l'IRM réalisée lors de l'inclusion (OR pour une augmentation d'une quartile, 1,3 ; IC 95% 1,1-1,7).⁵⁰⁷ D'autres études prospectives d'imagerie cérébrale, plaident en faveur de la valeur prédictive des lésions vasculaires de la substance blanche dans le développement de symptômes dépressifs.^{345,376,508} A l'inverse, comme cela a été montré dans la cohorte 3C-Dijon, les liens entre dépression et lésions de la substance blanche étaient bidirectionnels avec un accroissement de la densité des lésions de la substance blanche au cours du suivi chez les sujets dépressifs à l'inclusion comparés au sujets non dépressifs.⁵⁰⁷

Ces constatations posent le problème des mécanismes potentiels, et en particulier d'ordre vasculaire, liant dépression et démence.⁵⁰⁹ Elles semblent en accord avec le concept de « Dépression Vasculaire »,³⁵⁸ dont le postulat, nous le rappelons, est que « *la pathologie cérébrovasculaire prédispose à, accélère, ou entretient les syndromes dépressifs gériatriques* ». ⁵⁰⁹ Elles plaident également en faveur de l'hypothèse d'un continuum « maladie vasculaire-dépression-démence ». ⁴²⁹

Dans notre étude, les « Symptômes Dépressifs Sévères » n'étaient pas associés à un risque plus élevé de démence mixte incidente. Au vu des résultats de l'étude 3C-Dijon,⁵⁰⁷ et bien que nous n'ayons pas investigué les données d'imagerie cérébrale, nous pouvons supposer que : 1) la densité des lésions vasculaires cérébrales des individus atteints de

démence mixte était probablement intermédiaire entre celle des sujets atteints de maladie d'Alzheimer et celle des sujets ayant converti à une démence vasculaire au cours du suivi ; 2) cette densité n'était pas suffisamment élevée pour être cliniquement symptomatique au regard des manifestations dépressives, dont le score de gravité a échoué à franchir les valeurs seuils de l'échelle de cotation utilisée ; et pour terminer, 3) des différences éventuelles dans les localisations lésionnelles cérébrovasculaires chez les déments mixtes comparés aux déments vasculaires, pourraient être à l'origine de divergences de symptômes cliniques. Des analyses ultérieures, dans le sous-échantillon de la cohorte 3C ayant eu une IRM cérébrale, sont nécessaires pour soutenir ces hypothèses.

Dans notre échantillon, le profil « vasculaire » des sujets ayant des scores élevés au CES-D, pourrait également suggérer que ces symptômes dépressifs seraient liés aux répercussions psychologiques de la conscience d'être en moins bonne santé physique. Notre étude ne répond pas directement à cet écueil, mais nos analyses ont pris en compte la variable « perception subjective de sa propre santé » sans modifier le sens, ni la force des associations observées entre la dépression et la démence (notamment de la démence vasculaire).

Les divergences du profil vasculaire entre les sujets ayant des « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion et ceux ayant souffert « d'Episodes Dépressifs Majeurs » actuels/passés, pourraient aussi suggérer que l'échelle CES-D serait plus sensible ou reflèterait plus facilement que d'autres outils diagnostiques le stress lié aux pathologies chroniques telles que les pathologies vasculaires. En effet, d'autres recherches en dehors du champ des démences suggèrent que des questionnaires tels que CES-D seraient plus probablement une mesure du stress émotionnel que le reflet fidèle d'une dépression caractérisée.^{510,511} D'après ces travaux, à sévérité égale, le schéma type des réponses des individus souffrant de dépression caractérisée, aux questions composant le CES-D, diffère de celui des sujets ayant des symptômes dépressifs, mais ne répondant pas aux critères d'Episodes Dépressifs Majeurs du DSM ou de la CIM. Ainsi, les sujets répondant aux critères diagnostiques d'une dépression clinique auraient des scores élevés dans les items reflétant la tristesse de l'humeur, l'anhédonie et les comportements suicidaires, alors que les sujets ne répondant pas à ces critères, mais néanmoins en état de détresse psychologique, auraient des scores élevés dans les items reflétant l'hypochondrie et l'insomnie.^{510,512} D'autres études sont donc nécessaires afin d'identifier les items du CES-D les plus précisément corrélés à la démence et au déclin cognitif.

Nos analyses ne révèlent aucune association statistiquement significative entre le polymorphisme de l'APOE et les différents marqueurs dépressifs. L'allèle ε4 de l'APOE est

un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, mais son association avec la dépression est un sujet controversé. Certains auteurs ont identifié des corrélations entre le génotype $\epsilon 4$ de l'APOE et le risque de dépression tardive,⁵¹³ indépendamment des autres facteurs de risque vasculaire,^{514,515} et d'autres non.⁵¹⁶⁻⁵¹⁹ Ces résultats discordants sont probablement liés à l'hétérogénéité étiopathogénique de la dépression tardive.

Bien que l'ajustement de nos analyses sur le génotype APOE n'ait pas modifié le sens de l'association observée entre « Symptômes Dépressifs Sévères » et la démence incidente, la force de cette association était, en revanche, plus grande chez les non porteurs de l'allèle APOE $\epsilon 4$ comparés aux autres.

Plusieurs études récentes se sont penchées sur le rôle médiateur de l'APOE $\epsilon 4$ dans l'association dépression-démence.^{420,520-523} Leurs résultats indiquent soit un effet additif APOE $\epsilon 4$ -dépression sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer,⁵²⁰ soit une interaction synergique (i.e. l'effet combiné plus grand que la somme des effets indépendants) entre la dépression et le génotype d'APOE $\epsilon 4$ au regard du déclin cognitif ou de maladie d'Alzheimer.^{420,521-523}, bien que parfois dans des sous groupes de sujets selon le sexe.^{420,523} Cependant, la taille relativement petite des échantillons d'études citées et d'éventuels biais de sélection affaiblissent quelque peu leur validité. Des études prospectives de grande envergure, utilisant des méthodes d'identification adéquates de la dépression et conduites dans des populations d'origines ethniques variées, permettraient de clarifier à l'avenir le rôle modulateur du polymorphisme de l'APOE vis-à-vis de l'association dépression-démences.

La période de suivi relativement courte des observations et le score relativement plus faible au MMSE des individus ayant converti à la démence comparés au reste de l'échantillon, pourraient suggérer qu'au moins une fraction de ces individus souffrant de « Symptômes Dépressifs Sévères » à l'inclusion, avaient de façon concomitante, des troubles cognitifs légers et se trouvaient alors au stade prodromale d'une démence (stade MCI).⁵²⁴

Bassuk et Coll., au cours d'une étude de cohorte en population générale, au sein d'un échantillon de 2754 adultes âgés de 65 ans et plus, ont observé qu'un score ≥ 16 à l'échelle CES-D à l'inclusion était prédictif d'un déclin cognitif après 6 ans de suivi, mais uniquement chez ceux qui avaient en sus une altération cognitive prévalente.⁵²⁵ Plus récemment, dans leur approche épidémiologique descriptive de l'évolution temporelle des composantes cognitives et fonctionnelles de la phase prodromale de la démence, évaluées de façon itérative sur un intervalle de 14 ans au sein de la cohorte PAQUID, Amieva et coll., ont observé que contrairement aux sujets témoins, ceux au stade prodromal d'une démence, outre des déficits

cognitifs dépistés par le MMSE, présentaient des symptômes dépressifs sévères détectables par le CES-D.⁴⁰² Ils ont également retrouvé que le score à l'échelle CES-D des individus au stade prodromal de démence augmentait dans l'intervalle séparant la date de l'inclusion, de la date du diagnostic de la démence incidente, et notamment dans les 7 à 8 années précédant ce diagnostic.⁴⁰² Ces données suggèrent que les symptômes dépressifs constituent l'une des composantes de la démence évolutive et non un facteur de risque vis-à-vis de cette pathologie. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que l'intervalle de temps séparant le diagnostic de la pathologie dépressive (lorsque le score seuil des outils diagnostiques permettant leur détection est franchi) et celui de la démence est court.⁵²⁵

Cependant, la co-occurrence de troubles cognitifs (parfois transitoires) et de symptômes dépressifs peut s'observer en dehors de toute démence clinique,²¹⁹ et même en dehors de la phase prodromale de la démence.⁵²⁶ Quoi qu'il en soit, les résultats des études portant sur le rôle prédictif péjoratif joué par la dépression dans l'apparition des troubles cognitifs légers (MCI) et leur progression vers la démence semblent conflictuels. L'étude prospective « *the Italian Longitudinal Study on Aging* » montrait que la sévérité des symptômes dépressifs à l'inclusion (évaluée par l'échelle de dépression gériatrique *Geriatric Depression Scale-30 items*) n'était corrélée ni à l'incidence du MCI,⁵²⁷ ni au risque de progression du stade MCI à la démence.⁵²⁸ A l'opposé, l'étude prospective en population « *Cardiovascular Health Study* » incluant 2220 individus sans troubles cognitifs retrouvait une augmentation du risque de MCI incident en fonction de la sévérité des symptômes dépressifs à l'inclusion, évaluée par l'échelle CES-D.⁴⁹⁸

15. Forces et limites de l'étude

Les points forts de notre étude sont la source de l'échantillon d'étude (population générale) ainsi que sa grande taille, la disponibilité des données sociodémographiques et de diverses informations concernant l'état somatique des participants, notamment celles ayant trait aux facteurs vasculaires, l'évaluation de la dépression par différents indicateurs, et le spectre assez large de la variable d'intérêt (démence et ses étiologies les plus fréquentes). Ces éléments nous ont permis de prendre en compte de nombreux facteurs de confusion et de montrer que selon la méthode de diagnostic de la dépression, et selon le type de démence investigué, les conclusions sur la relation dépression-démence varient considérablement.

Notre étude comporte aussi plusieurs limites. Les participants de l'étude 3C sont des volontaires et se caractérisent à âge égal, par un meilleur niveau socioéconomique, un niveau

d'études plus élevé, et par un meilleur état de santé global que les individus de la population générale. Ceci a probablement contribué à la faible incidence de démence à 4 ans de suivi dans l'échantillon. De plus, la sélection progressive de la cohorte du fait d'un nombre non négligeable de perdus de vue au cours du suivi et de valeurs manquantes pour des marqueurs dépressifs a également pu influencer sur l'incidence de la démence et sur la force des associations. En effet, les sujets perdus de vue ou ayant refusé les examens de suivi avaient également plus fréquemment des pathologies vasculaires, une incapacité dans les activités de la vie quotidienne et de moins bonnes performances cognitives au MMSE comparés aux sujets suivis.

Comme beaucoup d'autres travaux épidémiologiques dans les échantillons de grande taille, le diagnostic de la dépression reposait sur l'utilisation d'échelles ou de questionnaires (validés) par des investigateurs non spécialistes plutôt qu'à travers un entretien clinique avec un psychiatre. Par conséquent, le statut dépressif pouvait seulement être estimé par des indicateurs de substitution dont la validité externe n'a pu être examinée, dans la mesure où aucun examen de référence (entretien clinique) n'a été réalisé dans cette étude.⁴³⁰ Cependant, il est peu probable que ceci puisse expliquer les différences du risque de démence incidente observées selon que telle ou telle autre variable de la dépression était examinée.

Le schéma de l'étude, prévoyant la réalisation d'une partie des explorations (dont le MINI) au centre d'examen plutôt qu'au domicile pour des personnes âgées de moins de 85 ans, était source de 15% de données manquantes pour ce questionnaire. Mais, ceci n'a pu induire de biais compte-tenu de l'exclusion des données pour ces individus par un critère externe. L'autre limite potentielle de notre travail est le nombre relativement faible d'évènements d'intérêt dans certaines strates pour cette variable, mais nous n'avons trouvé aucune tendance à l'accroissement du risque de démence incidente avec le nombre de récurrences d'Episodes Dépressifs Majeurs, ni même aucune association avec l'âge de survenue du premier de ces épisodes.

Compte-tenu de l'absence de données concernant les symptômes dépressifs (sur la base du CES-D) précédant l'inclusion dans l'étude, nous n'avons pu explorer l'impact de l'intervalle de temps séparant l'expression de tels symptômes de celle de la démence, sur le risque de survenue de la démence incidente. En effet comme nous l'avons déjà souligné, les symptômes dépressifs constitueraient d'autant plus un facteur de risque vis-à-vis de la démence qu'ils surviendraient longtemps avant celle-ci. A l'inverse, une relation temporelle proche suggérerait un continuum entre les deux états ; de tels symptômes constituant une expression « non-cognitive » de la pathologie démentielle.

La validité de l'auto-déclaration « d'Episodes Dépressifs Majeurs » passés ou « d'Antécédents d'Episodes Dépressifs Traités », particulièrement chez des individus à un stade prodromal de la pathologie démentielle, est critiquable en raison de la possibilité de biais de rappel. Cependant, le score relativement élevé au MMSE (≥ 27 sur 30) des participants à l'inclusion et même de ceux ayant converti à la démence dans les 4 années de suivi (MMSE $25,8 \pm 2,2$) écarte cette éventualité, même s'il ne l'exclut pas entièrement. En effet, la possibilité d'une sous-déclaration d'épisodes dépressifs antérieurs par des individus âgés et des participants en moins bonne santé physique ne peut être totalement écartée. Ceci pourrait expliquer pourquoi aucune association forte entre les deux indicateurs d'épisodes dépressifs de survenue antérieure à l'inclusion dans l'étude (EDM et « Antécédents d'Episode Dépressif Traité ») et la démence n'a pu être observée, alors que cela était le cas avec l'échelle de dépressivité CES-D, moins sensible au biais de sous-déclaration.²²⁹

Dans la mesure où, l'examen IRM n'a pas été systématiquement réalisé chez tous les participants de la cohorte 3C, l'absence d'association observée entre la démence mixte et les « Symptômes Dépressifs Sévères » pourrait être en lien avec un biais de classification affectant tout particulièrement les démences de type mixte ainsi que les démences vasculaires. En effet, la différenciation clinique entre une démence mixte et une maladie d'Alzheimer ou même une démence mixte et une démence vasculaire n'est pas toujours aisée.

Pour finir, la relation entre les symptômes dépressifs et la démence incidente pourrait avoir été exposée à des biais complexes de survie.

16. Conclusion

Malgré ses limites, l'interprétation générale de nos résultats dans le contexte de la littérature médicale des dernières années dans ce domaine pourrait ainsi être résumée : 1) avoir un antécédent d'épisode dépressif traité ou d'Episode Dépressif Majeur (actuel/passé)

ne semble pas augmenter le risque de développer une démence, ce qui est rassurant pour des sujets souffrant de ces affections ; 2) des symptômes dépressifs sévères pourraient précéder de quelques mois à quelques années la survenue d'une démence vasculaire. L'absence de corrélation entre ces symptômes et d'autres types de démences, en particulier la maladie d'Alzheimer, rend peu probable le fait qu'ils soient le simple reflet d'une réaction émotionnelle à la prise de conscience de son propre déclin cognitif.

Ainsi, nos résultats semblent indiquer que pour beaucoup d'individus, l'association dépression-démence reflèterait une manifestation non-cognitive de la perte neuronale et/ou synaptique plutôt que d'en être un facteur étiologique, et suggère l'existence d'un spectre continu entre les deux états, dans lequel la dépression serait pendant un certain temps, l'unique symptôme ou le symptôme prédominant. Une hypothèse alternative serait que les symptômes dépressifs n'affecteraient pas les processus pathologiques impliqués dans la démence mais plutôt le seuil de son expression symptomatique qui serait plus vite franchi en présence d'une pathologie dépressive.⁵²⁹

Le profil « vasculaire » des sujets souffrant de « Symptômes Dépressifs Sévères » dans cet échantillon, suggère l'existence de mécanismes communs à la « dépression vasculaire » et la « démence vasculaire ».

Ces éléments devraient encourager les cliniciens à un suivi attentif, notamment sur le plan cognitif, des sujets souffrant de symptômes dépressifs tardifs, ainsi qu'à la recherche et la prise en charge des éventuels facteurs vasculaires comorbides chez ces individus, afin de retarder au maximum l'expression clinique d'un éventuel processus pathologique démentiel.

D'un point de vue méthodologique, afin de clarifier les relations dépression-démence, les failles de notre étude mettent l'accent sur la nécessité d'une définition plus précise des « cas » dans chacune de ces pathologies qui influencent réciproquement leurs évaluations.

EN RESUME

Dans une étude transversale en population générale (l'Etude 3C), au sein d'un échantillon de 9294 sujets âgés en moyenne de 74 ans, près de 27% des participants avaient des antécédents dépressifs (antécédent autodéclaré d'épisode dépressif traité, 8% ; Episode Dépressif Majeur actuel ou passé hétéroévalué par le MINI, 11%), et/ou souffraient de symptômes dépressifs sévères (selon l'échelle dimensionnelle CES-D) à l'inclusion (7,5%). La pression artérielle moyenne des sujets était de 147/82 mmHg (Normale < 140/90 mmHg).

Dans cet échantillon, les sujets dépressifs (dépistés par au moins l'un des 3 indicateurs dépressifs), avaient des valeurs de pression artérielle systolique et diastolique en moyenne moins élevées (de l'ordre de 3/1,5 mmHg) que les individus non dépressifs, indépendamment de l'âge, du sexe, du niveau d'études, des facteurs de risque ou pathologies cardiovasculaires, et des traitements antihypertenseurs et psychotropes. Ces résultats étaient homogènes pour les trois indicateurs de dépression employés. Toutefois, les sujets souffrant de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion avaient des valeurs de pression artérielle plus proches de celles des sujets non dépressifs comparés aux deux groupes de sujets ayant des antécédents dépressifs.

Notre étude longitudinale d'une durée de suivi de 4 ans, a été effectuée au sein de la même cohorte, et portait sur un échantillon d'analyse de 7989 sujets exempts de démence, âgés en moyenne de 74 ans, avec un score au MMSE à l'inclusion de 27,5 (/30) en moyenne, et ayant dans 8,5% des cas une incapacité dans les activités de la vie quotidienne. Dans cette étude, contrairement au traitement qui a été fait dans l'étude transversale pour la variable dépression, le fait d'appartenir à une catégorie diagnostique de dépression parmi les 3 utilisés, n'était pas exclusive ou en partie exclusive des deux autres catégories. La distribution des troubles dépressifs selon les 3 marqueurs considérés était assez différente de celle de l'étude transversale (l'étude longitudinale *versus* l'étude transversale : antécédent autodéclaré d'épisode dépressif traité, 21 % *vs* 8% ; Episode Dépressif Majeur actuel ou passé hétéroévalué, 12,7% *vs* 11% ; présence de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion, 13,2% *vs* 7,5%). Cependant, nos analyses (résultats non présentés) indiquaient des résultats similaires avec la définition « plus exclusive » des 3 catégories diagnostiques de la dépression.

Comparés aux individus non dépressifs, le profil vasculaire des sujets ayant des antécédents dépressifs (antécédents déclarés d'épisodes dépressifs traités ou EDM

actuels/passés) était différent de celui des sujets souffrant de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion. En effet, alors que les premiers étaient plus jeunes, moins hypertendus, moins diabétiques, et moins sujets aux évènements cardiovasculaires que les non dépressifs, les sujets souffrant de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion étaient plus âgés, presque aussi fréquemment hypertendus, plus souvent diabétiques, plus sujets aux évènements cardiovasculaires que les non dépressifs. En résumé, l'on observe un « contexte vasculaire » chez les sujets souffrant de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion, contrairement aux sujets ayant simplement des antécédents dépressifs. En revanche, le génotype APOE ε4 n'était associé à aucun des 3 marqueurs dépressifs.

Au cours des 4 années de suivi, 276 (3,4% de l'échantillon initial) cas de démence ont été diagnostiqués, dont 65% de maladie d'Alzheimer, 8,7% de démence vasculaire, et 10,5% de démence mixte. Cette répartition est concordante avec les données de prévalence en France et en Europe. Toutefois, le nombre de cas incidents était inférieur aux prévisions faites lors du montage de l'étude 3C sur la base des données d'incidence en France.⁴³⁰

Nos analyses longitudinales ont pu identifier les déterminants habituellement admis de la démence, à savoir ; l'âge, un faible niveau d'études, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents d'évènements cardiovasculaires, le génotype APOE ε4, et des facteurs associés à la démence et qui peuvent être le reflet de ses conséquences ; les incapacités dans les activités de la vie quotidienne, une plainte mnésique et un score plus faible au MMSE à l'inclusion. En revanche, dans cet échantillon, le sexe féminin n'était pas associé à un risque accru de démence incidente.

En ce qui concerne le rôle prédictif de la dépression, seule la présence de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion conférait, toute chose égale par ailleurs, un risque de 50% de développer une démence au cours des 4 années de suivi ; le risque de démence vasculaire était multiplié par 5 chez ces individus, tandis que celui d'une maladie d'Alzheimer n'était pas augmenté de manière significative.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif principal de notre étude était d'explorer le rôle de la dépression dans le développement de la démence. Nos résultats indiquent que chez des sujets âgés de 65 ans et plus, des symptômes dépressifs sévères seraient prédictifs de la survenue d'une démence, en particulier une démence vasculaire, en l'espace de quelques mois ou années. En revanche, des antécédents d'épisodes dépressifs antérieurs à cette période n'augmenteraient pas ce risque, même dans le cas d'épisodes récurrents. Ces données corroborent la notion que la dépression tardive (s'exprimant après 65 ans) a une évolution péjorative,^{332,335,339} et ne sont pas en faveur de l'imputabilité de la démence du sujet âgé aux épisodes précoces de la dépression, comme cela a été rapporté par la littérature médicale.^{405,425-427}

L'intervalle de temps relativement court qui séparait l'expression des symptômes dépressifs sévères et le diagnostic de la démence, font de ces symptômes à expression tardive l'une des manifestations non cognitives de la phase prodromale de la démence plutôt qu'un facteur étiologique. Dans notre échantillon, les sujets souffrant de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion et à risque de démence vasculaire incidente, réunissaient les principales caractéristiques de l'entité « dépression vasculaire » ;^{358,359,429,530} à savoir, la présence d'une dépression tardive, d'un contexte vasculaire, et probablement, l'existence de lésions de la substance blanche profondes comme cela a été confirmé par des examens d'IRM cérébrale dans le sous-échantillon 3C-Dijon de la même population d'étude.⁵⁰⁷

Dans ce contexte, l'examen du rôle médiateur de la pression artérielle dans le lien qui unit la dépression à la démence était justifié. Bien que l'hypertension artérielle soit un facteur de risque de démence dans cette population, nos analyses ne plaident pas en faveur du rôle de médiation joué par l'hypertension artérielle dans ce lien. En effet, d'une part les sujets souffrant de symptômes dépressifs sévères avaient des valeurs de pression artérielle proches des celles des sujets non dépressifs et souffraient presque autant d'hypertension artérielle que les sujets non dépressifs, et d'autre part, nos analyses ajustées sur l'hypertension artérielle indiquaient l'indépendance de la relation entre les symptômes dépressifs sévères et la démence vis-à-vis de ce facteur. Ces résultats sont quelque peu en contradiction avec ceux d'une étude en population générale, dans un échantillon similaire au nôtre (N 4700, âge moyen 75 ans, 68% d'hypertendus) retrouvant une forte corrélation entre l'hypertension artérielle (PA \geq 140/90 mmHg ou traitements antihypertenseur) à l'inclusion et l'altération concomitante dans 3 domaines faisant partie d'un même « *cluster* » chez les individus âgés ;

les symptômes dépressifs (selon CES-D), l'altération cognitive (notamment dysexécutive) et le ralentissement de la vitesse de marche indépendamment de nombreux facteurs de confusion (âge, sexe, étude, IMC, tabac, accident vasculaire cérébral, diabète, insuffisance cardiaque et coronaropathie) (HR ajusté 1,29 ; IC 95% 1,01-1,66 ; p 0,04).⁵³¹ Cependant, cette association était en partie médiée par les hypersignaux de la substance blanche, et lorsque ce paramètre était pris en compte, l'hypertension artérielle n'était plus associée à l'altération de ce « cluster ». ⁵³²

Cependant, les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques telles que la dépression et la démence à des âges avancés, peuvent avoir des effets différents selon les périodes de la vie considérées,⁵³³ comme le suggèrent certaines études,⁵⁸ indiquant une augmentation du risque de démence incidente, notamment dans la période « *latelife* » en lien avec une hypertension artérielle à l'âge moyen de la vie,^{55,56} et à l'inverse une baisse de la pression artérielle dans la période « *latelife* », corrélée aux troubles cognitifs et à la démence dont elle pourrait aggraver l'expression,⁵³⁴ créant une relation non linéaire en courbe J ou U entre la pression artérielle et la démence.^{62,63} L'observation inattendue de valeurs de pression artérielle plus basses chez des sujets dépressifs (notamment celles des sujets ayant des antécédents dépressifs) comparés aux sujets non-dépressifs, indépendamment des traitements antihypertenseurs et psychotropes, aurait pu suggérer que la relation entre dépression et démence vasculaire retrouvée dans nos analyses serait médiée par une baisse la pression artérielle chez les sujets dépressifs, par le biais d'une hypoperfusion cérébrale, notamment de la substance blanche dans les régions préfrontales et de la substance grise sous corticale, les plus sensibles aux variations de la pression artérielle, et dont les lésions (visibles à l'IRM sous formes d'hypersignaux) probablement ischémiques seraient associées à l'expression clinique de symptômes dépressifs mais également à la démence par une desafférentation de circuits neuronaux.⁴⁸⁹

Mais, nos analyses longitudinales montrant que seuls ceux souffrant de symptômes dépressifs sévères à l'inclusion (globalement plus âgés, ayant plus de comorbidité vasculaire, et surtout des pressions artérielles les plus proches des non dépressifs) avaient un risque accru de démence incidente, ne corrobore pas cette hypothèse. Cependant, l'absence d'information sur l'antériorité du statut hypertensif des sujets ne permet pas de tirer des conclusions fermes sur le sens de ces observations. Nos analyses ajustées sur l'indice de masse corporelle, les incapacités, l'insuffisance cardiaque (corrélée à la fois à la baisse de la pression artérielle et à la dépression) mais aussi sur l'hospitalisation pour pathologie grave non traumatique ont permis d'éliminer des biais liés à l'existence d'une comorbidité somatique commune à la

dépression et à la baisse de la pression artérielle, bien que d'éventuels biais résiduels ne puissent être totalement éliminés.

D'un point de vue étiopathogénique, l'observation d'une pression artérielle plus basse parmi les sujets dépressifs (ou une fraction d'entre eux) comparés aux sujets non dépressifs pourrait impliquer des mécanismes biologiques tels qu'une altération des concentrations en Neuropeptide Y cérébral, contrôlant à la fois le niveau de la pression artérielle et l'humeur.^{476,477,493,494}

Au vu de ces éléments, la relation entre pression artérielle-dépression-démence ne semble pas séquentielle. Des analyses longitudinales prenant simultanément en compte la pression artérielle, la dépression et la démence pourraient mieux préciser les mécanismes de leurs liens probablement bi- ou multidirectionnels.

Dans cette perspective, les qualités métrologiques des outils diagnostiques de la dépression sont d'une importance capitale. En effet dans ce domaine, l'une des difficultés réside dans la définition de la maladie dépressive et celle de symptômes dépressifs, en somme du caractère « cliniquement significatif » d'un trouble, surtout pour des enquêteurs sans formation clinique.²²³ Par ailleurs, la validité des instruments diagnostiques chez les sujets âgés et particulièrement chez ceux dans les phases prodromales de la démence pose plusieurs problèmes :²¹³ 1) les symptômes dépressifs pourraient présenter des atypies et près de 60% des patients âgés déprimés ont des plaintes somatiques ou des troubles cognitifs ou anxieux au premier plan ;^{213,214} 2) le risque des biais de rappel et de sous déclaration d'éléments rétrospectifs lors de l'utilisation des questionnaires basés sur l'autodéclaration est plus élevé chez le sujet âgé.⁵³⁵

La démence est une pathologie touchant particulièrement le sujet âgé, mais les recherches dans ce domaine s'intéressent depuis plusieurs années non pas aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic mais plus globalement à la vie entière du sujet notamment à l'âge moyen de la vie (période dite « *midlife* »), vers 40-50 ans.⁵³³ En effet, les déterminants des affections chroniques des individus à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes plus précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci.⁵³³

Il est aussi à remarquer qu'en ce qui concerne la dépression et les symptômes dépressifs, les différents épisodes pourraient avoir des facteurs déterminants distincts chez le même individu, à divers âges de la vie.⁵³⁶ De plus, la prévalence des formes mineures de la dépression étant plus importante que celle des dépressions majeures, l'étude de la dépression du sujet âgé devrait inclure systématiquement les formes mineures, d'autant plus que les

études dans ce domaine suggèrent l'existence de facteurs de vulnérabilité et des substrats neurobiologiques communs.⁵³⁷

Pour l'ensemble de ces raisons, l'utilisation de différents marqueurs de dépression, permettant d'investiguer en même temps les liens unissant l'expression tardive (de la période « *latelife* ») ou plus précoce de la dépression, ainsi que la récurrence des épisodes dépressifs et la pathologie démentielle, est pertinente et constitue selon nous l'une des forces de cette étude. Cependant, des études longitudinales investigant à intervalle régulier et sur de longues périodes les manifestations dépressives, bien qu'alourdissant encore un peu plus les protocoles de recherche, semblent indispensables pour circonvenir les écueils que nous venons d'exposer.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Nos résultats indiquent que chez le sujet âgé, le fait d'avoir des antécédents d'épisodes dépressifs n'accroîtrait pas le risque de développer une démence, ce qui est rassurant pour des sujets souffrant de ces affections. En revanche, des symptômes dépressifs sévères pourraient constituer une expression non cognitive de la phase prodromale de la démence - en particulier de type vasculaire -, la précédant de peu d'années. Alors que dans notre étude, l'hypertension artérielle est, en accord aux données de la littérature, un facteur de risque de démence, elle ne semble pas être le médiateur du lien unissant les symptômes dépressifs à la démence.

Cependant, les symptômes dépressifs sévères semblent s'inscrire dans un contexte vasculaire, ce qui plaide néanmoins, en faveur de l'existence d'un mécanisme étiopathogénique commun d'ordre vasculaire (hormis l'hypertension artérielle et d'autres facteurs ou maladies cardiovasculaires déjà pris en compte) entre ces symptômes et la démence. Des études d'imagerie cérébrale par IRM ayant montré une forte corrélation entre les hypersignaux (lésions) de la substance blanche et de la substance grise sous corticale du sujet âgé, aussi bien avec la dépression qu'avec la démence, indépendamment de l'hypertension artérielle, les recherches à venir sur les liens dépression-démences devraient inclure des données sur la pathologie cérébrovasculaire et notamment les changements structuraux microvasculaires cérébraux pouvant constituer le facteur médiateur entre ces deux affections.

Nos résultats indiquaient aussi l'existence d'une pression artérielle plus basse chez des sujets ayant des antécédents d'épisodes dépressifs, (et uniquement dans nos analyses transversales, chez ceux souffrant de symptômes dépressifs sévères) comparés aux sujets non dépressifs. Les mécanismes potentiels expliquant cette observation sont multiples, incluant l'existence d'une comorbidité somatique dont une insuffisance cardiaque, l'effet dépressogène des agents antihypertenseurs ou les effets hypotenseurs des psychotropes, tous pris en compte dans nos analyses, sans altérer le sens ni la force de l'association inverse entre la pression artérielle et la dépression. Des mécanismes biologiques encore mal élucidés (rôle du neuropeptide Y) ont également été évoqués par certains auteurs au cours des dernières années. Pour terminer, le rôle d'une hypoperfusion cérébrale par une baisse chronique ou intermittente mais répétée de la pression artérielle dans la formation et l'aggravation de lésions de la substance blanche (notamment des régions préfrontales) et de la substance grise sous-corticale, particulièrement vulnérables aux modifications du flux sanguin cérébral, et

dont les lésions sont associées à l'expression clinique de symptômes dépressifs et de troubles cognitifs a été discuté.

Ces éléments indiquent qu'il n'existe probablement pas de continuum « baisse ou élévation de la pression artérielle-dépression-démence », bien que des relations bidirectionnelles entre les différents composants soient possibles.

En effet, la dépression semble corrélée dans de nombreux travaux à un accroissement du risque de pathologies cardio- et cérébrovasculaires incidentes,^{538,539} indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire, par des mécanismes incluant les modifications du comportement vis-à-vis des facteurs nutritionnels et d'hygiène de vie (tabac, erreurs nutritionnelles, l'inactivité physique, non observance thérapeutique), la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénal et l'hypercortisolémie responsables d'hypertension artérielle et de syndrome métabolique, des mécanismes inflammatoires, l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, et dysfonctionnement endothélial.³²⁵ Des modifications structurelles vasculaires cérébrales résultant de ces voies pathogéniques entretiennent en retour la pathologie dépressive et sont corrélées avec l'apparition d'une démence incidente.

L'absence de relations entre différents marqueurs dépressifs et la maladie d'Alzheimer dans notre étude ne remet pas en cause les observations antérieures ayant montré un accroissement du risque de maladie d'Alzheimer parmi une fraction de sujets dépressifs, le plus souvent à expression précoce. En effet, des voies neuropathologiques différentes impliquant entre autres, l'axe HPA et l'hypercortisolémie répétée, responsables d'une atrophie des structures cérébrales notamment hippocampiques (faisant partie des modifications précoces de la structure cérébrale dans la maladie d'Alzheimer) et une sur-production β -amyloïde pourraient expliquer ces observations.^{540,541} Par ailleurs, il est probable que la responsabilité des lésions vasculaires cérébrales (de la substance blanche) dans la dépression tardive étant plus importante que dans la dépression précoce,³⁴⁵ une corrélation plus forte entre l'indicateur de « dépression vasculaire » à l'inclusion (« Symptômes Dépressifs Sévères ») comparés aux indicateurs de dépression plus précoces (antécédents dépressifs) et la démence ait été retrouvée. Pour finir, des facteurs génétiques et environnementaux pourraient aussi moduler le niveau de risque pour ces différentes variétés de démence parmi les sujets dépressifs.

Sur le plan de ses implications thérapeutiques, l'ensemble de nos résultats devraient encourager les cliniciens à un suivi attentif, notamment un monitoring cognitif des sujets souffrant de symptômes dépressifs tardifs, ainsi qu'à la recherche et la prise en charge des facteurs vasculaires (facteurs de risque et maladies cardio et cérébrovasculaires) comorbides

chez ces individus, afin de retarder au maximum l'expression clinique d'un éventuel processus pathologique démentiel et le cas échéant la détecter le plus précocement possible.

D'un point de vue méthodologique, les recherches à venir devraient se concentrer sur des études prospectives en population générale, incluant une évaluation simultanée des facteurs vasculaires (y compris par l'imagerie cérébrale) et des manifestations dépressives (dépression caractérisée et ses expressions subsyndromiques) à différents moments de la vie permettant de contourner les potentiels biais de rappel afin d'explorer les effets à plus ou moins long terme de ces facteurs dans le développement d'une démence et de ses différentes variétés.

Enfin, des études d'intervention thérapeutique permettraient de vérifier les possibilités de retarder l'expression des troubles cognitifs de la démence, chez des sujets souffrant de dépression à expression tardive, notamment d'origine vasculaire par des traitements antidépresseurs éventuellement associés à des agents intervenant sur des mécanismes inflammatoires qui lient la pathologie cérébro-microvasculaire à la dépression et à la démence.

REFERENCES

1. Insee - Population - Evolution de l'espérance de vie à divers âges. Available at: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NA Tnon02229 . Accessed June 5, 2012.
2. World Alzheimer Report | Alzheimer's Disease International. Available at: <http://www.alz.co.uk/research/world-report>. Accessed June 5, 2012.
3. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*. 2001;357(9251):169–175.
4. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
5. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2003;159(4):405–411.
6. Oppenheim G. The earliest signs of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994;7(2):116–120.
7. Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(11):1248–1255.
8. Duyckaerts C, Dickson D. Neuropathology of Alzheimer's disease. In: *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel. Dickson D; 2003:47–65.
9. DeCarli C, Kaye JA, Horwitz B, Rapoport SI. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology*. 1990;40(6):872–883.
10. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde." *Clin Anat*. 1995;8(6):429–431.

11. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984;120(3):885–890.
12. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature.* 1987;325(6106):733–736.
13. Duyckaerts C, Kawasaki H, Delaère P, Rainsard C, Hauw JJ. Fibre disorganization in the neocortex of patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1989;15(3):233–247.
14. Grignon Y, Duyckaerts C, Benecib M, Hauw JJ. Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 1998;95(4):395–406.
15. Boncristiano S, Calhoun ME, Howard V, et al. Neocortical synaptic bouton number is maintained despite robust amyloid deposition in APP23 transgenic mice. *Neurobiol. Aging.* 2005;26(5):607–613.
16. Dickson DW, Crystal HA, Bevona C, Honer W, Vincent I, Davies P. Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly. *Neurobiol. Aging.* 1995;16(3):285–298; discussion 298–304.
17. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann. Neurol.* 2002;51(5):567–577.
18. de la Torre JC. Impaired brain microcirculation may trigger Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 1994;18(3):397–401.
19. Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, et al. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol.* 2002;103(5):481–487.
20. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol. Aging.* 2003;24(2):213–219.
21. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am. J. Hum. Genet.* 1999;65(3):664–670.
22. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology.* 1994;44(7):1246–1252.

23. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10–15.
24. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993;90(5):1977–1981.
25. Brousseau T, Legrain S, Berr C, Gourlet V, Vidal O, Amouyel P. Confirmation of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease. *Neurology*. 1994;44(2):342–344.
26. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J. Clin. Invest.* 2005;115(6):1449–1457.
27. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278(16):1349–1356.
28. Corder E, Basun H, Lannfelt L, Viitanen M, Winblad B. Apolipoprotein E-epsilon 4 gene dose. *Lancet*. 1995;346(8980):967–968.
29. Manelli AM, Stine WB, Van Eldik LJ, LaDu MJ. ApoE and Abeta1-42 interactions: effects of isoform and conformation on structure and function. *J. Mol. Neurosci.* 2004;23(3):235–246.
30. Rosenberg RN. The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning: the 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*. 2000;54(11):2045–2054.
31. Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000;97(6):2892–2897.
32. Bickeböller H, Campion D, Brice A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am. J. Hum. Genet.* 1997;60(2):439–446.
33. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, et al. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat. Genet.* 1998;19(4):321–322.

34. Rao VS, Cupples A, van Duijn CM, et al. Evidence for major gene inheritance of Alzheimer disease in families of patients with and without apolipoprotein E epsilon 4. *Am. J. Hum. Genet.* 1996;59(3):664–675.
35. Farrer LA, Friedland RP, Bowirrat A, Waraska K, Korczyn A, Baldwin CT. Genetic and environmental epidemiology of Alzheimer's disease in arabs residing in Israel. *J. Mol. Neurosci.* 2003;20(3):207–212.
36. Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, et al. APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann. Neurol.* 2006;59(1):182–185.
37. Henderson AS. Epidemiology of dementia disorders. *Adv Neurol.* 1990;51:15–25.
38. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(2):195–204.
39. De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, et al. Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19(2-3):97–105.
40. Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, et al. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology.* 1999;53(2):321–331.
41. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998;55(9):809–815.
42. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology.* 1999;52(1):78–84.
43. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1999;66(2):177–183.
44. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology.* 1998;51(3):728–733.

45. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol. Aging.* 2001;22(4):575–580.
46. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology.* 1991;41(12):1886–1892.
47. Hill LR, Klauber MR, Salmon DP, et al. Functional status, education, and the diagnosis of dementia in the Shanghai survey. *Neurology.* 1993;43(1):138–145.
48. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1992;32(3):371–375.
49. Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151(11):1064–1071.
50. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol. Aging.* 2000;21(1):57–62.
51. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1995;274(23):1846–1851.
52. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology.* 1999;53(9):1948–1952.
53. Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology.* 2001;56(1):42–48.
54. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005;64(2):277–281.
55. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol. Aging.* 2000;21(1):49–55.

56. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447–1451.
57. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141–1145.
58. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487–499.
59. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch. Neurol*. 2001;58(10):1640–1646.
60. Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old. Cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *Am. J. Epidemiol*. 1997;145(12):1106–1113.
61. Zhu L, Viitanen M, Guo Z, Winblad B, Fratiglioni L. Blood pressure reduction, cardiovascular diseases, and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community population of normal very old people: a three-year follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(5):385–391.
62. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003;61(12):1667–1672.
63. Okumiya K, Matsubayashi K, Wada T, Osaki Y, Doi Y, Ozawa T. J-curve relation between blood pressure and decline in cognitive function in older people living in community, Japan. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(8):1032–1033.
64. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281(5):438–445.
65. Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF, Hanlon JT, Blazer DG. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(3):424–429.
66. Qiu C, Winblad B, Viitanen M, Fratiglioni L. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke*. 2003;34(3):594–599.

67. Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke*. 2004;35(8):1810–1815.
68. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347–1351.
69. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med*. 2003;163(9):1069–1075.
70. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens*. 2003;21(5):875–886.
71. Sambamurti K, Granholm A-C, Kindy MS, et al. Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. *Curr Drug Targets*. 2004;5(6):517–528.
72. Shobab LA, Hsiung G-YR, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(12):841–852.
73. Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology*. 2004;63(9):1624–1628.
74. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Neurol*. 2005;62(7):1047–1051.
75. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(2):217–224.
76. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623–1630.
77. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch. Neurol*. 2005;62(5):753–757.

78. Brands AMA, Biessels GJ, de Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(3):726–735.
79. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64–74.
80. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1256–1262.
81. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*. 2003;46(12):1604–1610.
82. Bian L, Yang JD, Guo TW, et al. Insulin-degrading enzyme and Alzheimer disease: a genetic association study in the Han Chinese. *Neurology*. 2004;63(2):241–245.
83. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol. Aging*. 2006;27(2):190–198.
84. Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann Epidemiol*. 2003;13(5):369–376.
85. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20 Suppl 2:S48–57.
86. Van Duijn CM, Clayton DG, Chandra V, et al. Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Genet. Epidemiol*. 1994;11(6):539–551.
87. Riggs JE. Smoking and Alzheimer's disease: protective effect or differential survival bias? *Lancet*. 1993;342(8874):793–794.
88. Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, et al. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology*. 1993;43(2):293–300.

89. Cervilla JA, Prince M, Mann A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2000;68(5):622–626.
90. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol. Aging.* 2003;24(4):589–596.
91. Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology.* 2004;62(6):920–924.
92. Luchsinger JA, Patel B, Tang M-X, Schupf N, Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch. Neurol.* 2007;64(3):392–398.
93. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(13):1524–1528.
94. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2005;62(10):1556–1560.
95. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20(2):93–100.
96. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C, Skoog I. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology.* 2004;63(10):1876–1881.
97. Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(10):1147–1152.
98. Nourhashémi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues J-F, Barberger-Gateau P. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology.* 2003;60(1):117–119.
99. Stewart R, Masaki K, Xue Q-L, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch. Neurol.* 2005;62(1):55–60.
100. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;65(6):892–897.

101. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(9):1003–1008.
102. Beeri MS, Rapp M, Silverman JM, et al. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology.* 2006;66(9):1399–1404.
103. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke.* 1997;28(2):316–321.
104. de la Torre JC. How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease? *Neurol. Res.* 2006;28(6):637–644.
105. Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet.* 1997;349(9046):151–154.
106. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet.* 2004;363(9415):1139–1146.
107. Pullicino PM, Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure?: Embolism vs hypoperfusion. *Neurology.* 2001;57(11):1945–1946.
108. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *Br J Psychiatry.* 1990;157:81–86, 92–94.
109. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De-la-Cámara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995;52(6):497–506.
110. van Duijn CM, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology.* 1992;11 Suppl 1:106–113.
111. Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991;20 Suppl 2:S43–47.
112. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology.* 2000;46(4):219–227.

113. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006;63(5):530–538.
114. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(5):485–490.
115. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):343–353.
116. Friedland RP. Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(2):246–249.
117. Wang L, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch. Intern. Med*. 2006;166(10):1115–1120.
118. Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, et al. The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am. J. Epidemiol*. 2006;163(5):433–440.
119. Helmer C, Damon D, Letenneur L, et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology*. 1999;53(9):1953–1958.
120. Barnes DE, Whitmer RA, Yaffe K. Physical activity and dementia: The need for prevention trials. *Exerc Sport Sci Rev*. 2007;35(1):24–29.
121. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin. Proc*. 2011;86(9):876–884.
122. Kado DM, Karlamangla AS, Huang M-H, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am. J. Med*. 2005;118(2):161–167.
123. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005;82(3):627–635.
124. Crystal HA, Ortof E, Frishman WH, Gruber A, Hershman D, Aronson M. Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly

population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(9):933–936.

125. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;56(9):1188–1194.

126. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82(3):636–643.

127. Luchsinger JA, Tang M-X, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch. Neurol.* 2007;64(1):86–92.

128. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2002;22(5):1752–1762.

129. Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996;63(3):306–314.

130. Beilby J, Rossi E. Number 58: homocysteine and disease. *Pathology.* 2000;32(4):262–273.

131. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(7):476–483.

132. Leboeuf R. Homocysteine and Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(3):304–307.

133. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004393.

134. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84(2):361–370.

135. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9557):208–216.

136. Jeandel C, Nicolas MB, Dubois F, Nabet-Belleville F, Penin F, Cuny G. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology*. 1989;35(5-6):275–282.
137. Carney JM. Oxidative stress leading to loss of critical proteases in Alzheimer's disease. An alternative view of the etiology of AD. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;924:160–163.
138. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Aging*. 2002;23(5):795–807.
139. Carr DB, Goate A, Phil D, Morris JC. Current concepts in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am. J. Med.* 1997;103(3A):3S–10S.
140. Perrig WJ, Perrig P, Stähelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(6):718–724.
141. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on cognitive function in elderly subjects. *Nutrition*. 2001;17(9):709–712.
142. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur. J. Epidemiol.* 2000;16(4):357–363.
143. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002;287(24):3230–3237.
144. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287(24):3223–3229.
145. Helmer C, Peuchant E, Letenneur L, et al. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(12):1555–1561.
146. Berr C, Richard M-J, Gourlet V, Garrel C, Favier A. Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging--the EVA study. *Eur. J. Epidemiol.* 2004;19(2):133–138.
147. Akbaraly TN, Akbaraly NT, Hininger-Favier I, et al. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology*. 2007;18(1):52–58.

148. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 1997;336(17):1216–1222.
149. Onofrj M, Thomas A, Luciano AL, et al. Donepezil versus vitamin E in Alzheimer's disease: Part 2: mild versus moderate-severe Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(4):207–215.
150. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(23):2379–2388.
151. Yaffe K, Clemons TE, McBee WL, Lindblad AS. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2004;63(9):1705–1707.
152. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J. Lipid Res.* 1990;31(2):237–247.
153. McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience.* 1999;94(1):305–314.
154. Kris-Etherton PM. A new role for diet in reducing the incidence of cardiovascular disease: evidence from recent studies. *Curr Atheroscler Rep.* 1999;1(3):185–187.
155. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(21):2747–2757.
156. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am. J. Epidemiol.* 1997;145(1):33–41.
157. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues J-F, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 2002;325(7370):932–933.
158. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003;60(7):940–946.

159. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch. Neurol.* 2005;62(12):1849–1853.
160. Kalmijn S, van Boxtel MPJ, Ocké M, Verschuren WMM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004;62(2):275–280.
161. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2002;59(8):1258–1263.
162. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev. Neurol. (Paris).* 1997;153(3):185–192.
163. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JCM, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet.* 2002;359(9303):281–286.
164. Letenneur L, Larrieu S, Barberger-Gateau P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed. Pharmacother.* 2004;58(2):95–99.
165. Savaskan E, Olivieri G, Meier F, Seifritz E, Wirz-Justice A, Müller-Spahn F. Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology.* 2003;49(6):380–383.
166. Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer’s disease. *Ann. Neurol.* 2006;59(6):912–921.
167. 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(3):189–198.
168. Lawton MP. Scales to measure competence in everyday activities. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):609–614.
169. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367(9518):1262–1270.
170. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* 2004;256(3):183–194.

171. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. 2007;69(19):1859–1867.
172. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68(19):1596–1602.
173. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–944.
174. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. 1992.
175. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4th Edition. 1994.
176. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. 2011. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2 clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf. Accessed June 7, 2012.
177. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2000;343(7):450–456.
178. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277(10):813–817.
179. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2004;62(7):1148–1155.
180. Niwa K, Porter VA, Kazama K, Cornfield D, Carlson GA, Iadecola C. A beta-peptides enhance vasoconstriction in cerebral circulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2001;281(6):H2417–2424.
181. Paris D, Humphrey J, Quadros A, et al. Vasoactive effects of A beta in isolated human cerebrovessels and in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: role of inflammation. *Neurol. Res*. 2003;25(6):642–651.

182. Iadecola C, Zhang F, Niwa K, et al. SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Nat. Neurosci.* 1999;2(2):157–161.
183. Lojkowska W, Ryglewicz D, Jedrzejczak T, et al. The effect of cholinesterase inhibitors on the regional blood flow in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 2003;216(1):119–126.
184. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250–260.
185. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974;2(7874):207–210.
186. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology.* 1992;42(3 Pt 1):473–480.
187. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J. Neural Transm. Suppl.* 2000;59:23–30.
188. O'Brien JT, Wiseman R, Burton EJ, et al. Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002;977:436–444.
189. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672–2713.
190. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology.* 1999;53(9):1992–1997.
191. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ.* 1995;310(6985):970–973.
192. Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology.* 2005;64(9):1548–1552.

193. Kim KW, Youn J-C, Han M-K, et al. Lack of association between apolipoprotein E polymorphism and vascular dementia in Koreans. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008;21(1):12–17.
194. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9(3):204–218.
195. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch. Neurol.* 2009;66(3):336–342.
196. Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20(10):2255–2260.
197. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(1):75–80.
198. Román GC. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia. *Neurol. Res.* 2004;26(5):454–458.
199. Denking MD, Nikolaus T, Denking C, Lukas A. Physical activity for the prevention of cognitive decline: current evidence from observational and controlled studies. *Z Gerontol Geriatr.* 2012;45(1):11–16.
200. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol. Aging.* 2007;28(12):1810–1820.
201. Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. [Epidemiology of dementia]. *Presse Med.* 2007;36(10 Pt 2):1431–1441.
202. Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, et al. [Prevalence of dementia in Gironde (France)]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1993;41(2):139–145.
203. Kurz X, Scuvée-Moreau J, Salmon E, Pepin JL, Ventura M, Dresse A. Dementia in Belgium: prevalence in aged patients consulting in general practice. *Rev Med Liege.* 2001;56(12):835–839.
204. Tyas SL, Tate RB, Wooldrage K, Manfreda J, Strain LA. Estimating the incidence of dementia: the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol.* 2006;16(6):477–484.

205. United Nations. World Population Ageing. 2009. Available at: http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2009/WPA2009_WorkingPaper.pdf. Accessed June 7, 2012.
206. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819–828.
207. Pellerin J, Boiffin A. Dépression du sujet âgé. *La Revue de Gériatrie*. 1999;375–382.
208. Oxman TE, Barrett JE, Barrett J, Gerber P. Symptomatology of late-life minor depression among primary care patients. *Psychosomatics*. 1990;31(2):174–180.
209. Montfort J. The Difficult Elderly Patient: Curable Hostile Depression or Personality Disorder? *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995:95–112.
210. Thomas P, Hazif-Thomas C. Depression in elderly. *Rev Prat*. 2008;58(4):389–393.
211. Raskind MA. Depression in the elderly. *Can J Psychiatry*. 1992;37 Suppl 1:4–6.
212. Clément J, Léger J. Clinique et épidémiologie de la dépression du sujet âgé. In: *Les dépressions du sujet âgé*. Masson. Acanthe. Paris: Lemprière T; 1996:19–30.
213. Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 20:9–15.
214. Beekman AT, de Beurs E, van Balkom AJ, Deeg DJ, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety and depression in later life: Co-occurrence and communality of risk factors. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):89–95.
215. Flynn M, Flynn P. How to identify and treat depression in the elderly. *Canadian Journal of Geriatrics*. 1991:27–41.
216. Mann AH, Blanchard M, Waterreus A. Depression in older people. Some criteria for effective treatment. *Encephale*. 1993;19 Spec No 3:445–450.
217. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000;57(3):285–290.

218. Arve S, Tilvis RS, Lehtonen A, Valvanne J, Sairanen S. Coexistence of lowered mood and cognitive impairment of elderly people in five birth cohorts. *Agings (Milano)*. 1999;11(2):90–95.
219. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Kakuma T, Van Gorp WG. Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8(3):201–208.
220. Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, et al. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med*. 2000;30(3):679–691.
221. Kindermann SS, Kalayam B, Brown GG, Burdick KE, Alexopoulos GS. Executive functions and P300 latency in elderly depressed patients and control subjects. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8(1):57–65.
222. Butters MA, Becker JT, Nebes RD, et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):1949–1954.
223. Falissard B. Epidémiologie psychiatrique en question. Peut-on déterminer le nombre de malades mentaux dans une population? *GIS-IReSP*. 2010;(11):1–4.
224. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22–33;quiz 34–57.
225. Radloff L. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. 1977:385–401.
226. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*. 1997;12(5):224–231.
227. Fuhrer R, Rouillon F. La Version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. *Psychiatr Psychobiol*. 1989:163–166.
228. Morin T. Mesurer statistiquement la dépression: Enjeux et limites. 2010.
229. Aiach P, Cèbe D, Cresson G, Philippe C. *Femmes et hommes dans le champ de la santé. Approches sociologiques*. ENSP. Paris; 2001.

230. Frances A. Problems in defining clinical significance in epidemiological studies. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998;55(2):119.
231. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1960;23:56–62.
232. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382–389.
233. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1961;4:561–571.
234. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37–49.
235. Clement JP, Fray E, Paycin S, Leger JM, Therme JF, Dumont D. Detection of depression in elderly hospitalized patients in emergency wards in France using the CES-D and the mini-GDS: preliminary experiences. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(5):373–378.
236. Lyness JM, Noel TK, Cox C, King DA, Conwell Y, Caine ED. Screening for depression in elderly primary care patients. A comparison of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale and the Geriatric Depression Scale. *Arch. Intern. Med*. 1997;157(4):449–454.
237. World Health Organization. The world health report. 2001. Available at: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf. Accessed June 8, 2012.
238. Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004;184:386–392.
239. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(6):617–627.
240. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(6):593–602.
241. Alonso J, Angermeyer MC, Lépine JP. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project: an epidemiological

basis for informing mental health policies in Europe. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):5–7.

242. Kessler RC, Andrews G, Mroczek D, Ustun T, Wittchen H. The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview Short-Form (CIDI-SF). *Int J Meth Psychiatr Res.* 1998;7(4):171–185.

243. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, et al. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population. *Encephale.* 2005;31(2):182–194.

244. Bellamy V, Roelandt J-L, Caria A. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale: premiers résultats de l'enquête Santé mentale en population générale. France: Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) - Centre collaborateur OMS; 2004. Available at: <http://www.drees.sante.gouv.fr/article4707.html>. Accessed June 8, 2012.

245. INSEE. Enquête Décennale Santé. France Métropolitaine: Institut National de la Statistique et des études économiques, INSEE; 2002.

246. Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre Santé 2005. Institut Nationale de Prévention et d'Education à la Santé, INPES; 2005:574. Available at: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1109.pdf>. Accessed June 8, 2012.

247. Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P. La dépression en France. Enquête Anadep 2005. Institut National de Prévention et d'Education à la Santé, INPES; 2005:200p. Available at: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1210.pdf>. Accessed June 8, 2012.

248. Wells JE, Horwood LJ. How accurate is recall of key symptoms of depression? A comparison of recall and longitudinal reports. *Psychol Med.* 2004;34(6):1001–1011.

249. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med.* 2010;40(6):899–909.

250. Ancelin M-L, Artero S, Beluche I, et al. The Esprit Project: a longitudinal general population study of psychiatric disorders in France in subjects over 65 years old. *Encephale.* 2006;32 Pt 5:S615–621.

251. Leon FG, Ashton AK, D’Mello DA, et al. Depression and comorbid medical illness: therapeutic and diagnostic challenges. *J Fam Pract.* 2003;Suppl:S19–33.
252. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7(7):583–590.
253. Gilbert P. Evolution and depression: issues and implications. *Psychol Med.* 2006;36(3):287–297.
254. Price J. Darwinian dynamics of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(11):1029–1037.
255. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(3):163–174.
256. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord.* 2003;74(1):5–13.
257. Leroux I, Morin T. *Facteurs de risque des épisodes dépressifs en population générale.* Direction de la Recherche des Études de l’Évaluation et des Statistiques; 2006:8 p. Available at: http://pmb.santempdc.org/doc_num.php?explnum_id=721. Accessed June 8, 2012.
258. Collet M, Menahem G, Picard H. *Motifs médicaux de recours aux centres de soins gratuits et logiques de recours aux soins de consultants.* Paris: IRDES; 2006:168p. Available at: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2006/rap1627.pdf>.
259. Artero S, Ancelin ML, Ritchie K. Epidemiology of mental diseases in the elderly. *Encephale.* 2006;32 Pt 4:S1091–1094.
260. Keller MC, Neale MC, Kendler KS. Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1521–1529; quiz 1622.
261. Falk DE, Yi H-Y, Hilton ME. Age of onset and temporal sequencing of lifetime DSM-IV alcohol use disorders relative to comorbid mood and anxiety disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2008;94(1-3):234–245.
262. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009;66(3):260–266.

263. Celano CM, Freudenreich O, Fernandez-Robles C, Stern TA, Caro MA, Huffman JC. Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):109–125.
264. Fairman BJ, Anthony JC. Are early-onset cannabis smokers at an increased risk of depression spells? *J Affect Disord.* 2012;138(1-2):54–62.
265. Leff MJ, Roatch JF, Bunney WE Jr. Environmental factors preceding the onset of severe depressions. *Psychiatry.* 1970;33(3):293–311.
266. Kroeze WK, Kristiansen K, Roth BL. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. *Curr Top Med Chem.* 2002;2(6):507–528.
267. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63(11):1209–1216.
268. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(1):55–68.
269. Andrews PW, Thomson JA Jr. The bright side of being blue: depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychol Rev.* 2009;116(3):620–654.
270. Davies AM. The neurotrophic hypothesis: where does it stand? *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 1996;351(1338):389–394.
271. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):88–109.
272. Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol. Cell. Neurosci.* 2010;44(2):109–117.
273. Mitschelen M, Yan H, Farley JA, et al. Long-term deficiency of circulating and hippocampal insulin-like growth factor I induces depressive behavior in adult mice: a potential model of geriatric depression. *Neuroscience.* 2011;185:50–60.
274. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005;6(6):463–475.
275. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34(1):13–25.

276. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(9):846–856.
277. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 2007;87(3):873–904.
278. Dalglish T, Rosen K, Marks M. Rhythm and blues: the theory and treatment of seasonal affective disorder. *Br J Clin Psychol.* 1996;35 (Pt 2):163–182.
279. Roeklein KA, Rohan KJ. Seasonal affective disorder: an overview and update. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005;2(1):20–26.
280. Sou tre E, Salvati E, Belugou JL, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res.* 1989;28(3):263–278.
281. Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2000;25(5):446–458.
282. Ancelin ML, Ritchie K. Lifelong endocrine fluctuations and related cognitive disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11(32):4229–4252.
283. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008;455(7215):894–902.
284. Baldwin RC, Tomenson B. Depression in later life. A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. *Br J Psychiatry.* 1995;167(5):649–652.
285. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron.* 2000;28(2):335–341.
286. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552–1562.
287. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999;56(4):322–327.
288. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet.* 1996;347(9003):731–733.

289. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011;68(5):444–454.
290. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–389.
291. Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(23):2462–2471.
292. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1069–1078.
293. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1332–1342.
294. Pirl WF. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs.* 2004;(32):32–39.
295. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol. Psychiatry.* 2003;54(3):227–240.
296. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2005;76 Suppl 1:i48–52.
297. Nabi H, Chastang J-F, Lefèvre T, et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension.* 2011;57(4):710–716.
298. Rabkin JG, Charles E, Kass F. Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry.* 1983;140(8):1072–1074.
299. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 1989;146(11):1440–1446.
300. Chen R, Wei L, Hu Z, Qin X, Copeland JRM, Hemingway H. Depression in older people in rural China. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(17):2019–2025.

301. Kabir AA, Whelton PK, Khan MM, Gustat J, Chen W. Association of symptoms of depression and obesity with hypertension: the Bogalusa Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2006;19(6):639–645.
302. Hamer M, Batty GD, Stamatakis E, Kivimaki M. Hypertension awareness and psychological distress. *Hypertension.* 2010;56(3):547–550.
303. Kim J-M, Stewart R, Shin I-S, Yoon J-S. Vascular disease/risk and late-life depression in a Korean community population. *Br J Psychiatry.* 2004;185:102–107.
304. Anstey KJ, Burns R, Butterworth P, Windsor TD, Christensen H, Sachdev P. Cardiovascular risk factors and life events as antecedents of depressive symptoms in middle and early-old age: PATH Through Life Study. *Psychosom Med.* 2009;71(9):937–943.
305. Stewart R, Prince M, Mann A, Richards M, Brayne C. Stroke, vascular risk factors and depression: Cross-sectional study in a UK Caribbean-born population. *Br J Psychiatry.* 2001;178(1):23–28.
306. Zimmerman JA, Mast BT, Miles T, Markides KS. Vascular risk and depression in the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly (EPESE). *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(4):409–416.
307. Paterniti S, Verdier-Taillefer MH, Geneste C, Bisserte JC, Alperovitch A. Low blood pressure and risk of depression in the elderly. A prospective community-based study. *Br J Psychiatry.* 2000;176:464–467.
308. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med.* 1997;6(1):43–49.
309. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch. Intern. Med.* 2000;160(10):1495–1500.
310. Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, Ford DE. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *J Affect Disord.* 2004;83(2-3):127–133.
311. Goldberg EL, Comstock GW, Graves CG. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychol Med.* 1980;10(2):243–255.

312. Mann AH. Psychiatric morbidity and hostility in hypertension. *Psychol Med.* 1977;7(4):653–659.
313. Rostrup M, Kjeldsen SE, Eide IK. Awareness of hypertension increases blood pressure and sympathetic responses to cold pressor test. *Am. J. Hypertens.* 1990;3(12 Pt 1):912–917.
314. Rostrup M, Mundal HH, Westheim A, Eide I. Awareness of high blood pressure increases arterial plasma catecholamines, platelet noradrenaline and adrenergic responses to mental stress. *J. Hypertens.* 1991;9(2):159–166.
315. Panicker V, Evans J, Bjørø T, Asvold BO, Dayan CM, Bjerkeset O. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009;71(4):574–580.
316. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993;270(15):1819–1825.
317. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995;91(4):999–1005.
318. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med.* 1996;58(2):99–110.
319. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry.* 1998;155(1):4–11.
320. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(6):658–663.
321. Pohjasvaara T, Leppävuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke.* 1998;29(11):2311–2317.
322. Carney RM, Freedland KE, Jaffe AS. Insomnia and depression prior to myocardial infarction. *Psychosom Med.* 1990;52(6):603–609.
323. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch. Intern. Med.* 1998;158(13):1422–1426.

324. Jiang W, Krishnan RRK, O'Connor CM. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2002;16(2):111–127.
325. Plante GE. Depression and cardiovascular disease: a reciprocal relationship. *Metab. Clin. Exp*. 2005;54(5 Suppl 1):45–48.
326. Roose SP, Glassman AH, Seidman SN. Relationship between depression and other medical illnesses. *JAMA*. 2001;286(14):1687–1690.
327. Bondy B. Common genetic factors for depression and cardiovascular disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):19–28.
328. McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dubé M-P, et al. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med*. 2006;68(2):187–200.
329. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998;55(7):580–592.
330. Carney RM, Freedland KE, Veith RC, et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol. Psychiatry*. 1999;45(4):458–463.
331. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*. 2004;66(3):305–315.
332. Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. Geriatric depression: age of onset and dementia. *Biol. Psychiatry*. 1993;34(3):141–145.
333. Krishnan KR, Hays JC, Tupler LA, George LK, Blazer DG. Clinical and phenomenological comparisons of late-onset and early-onset depression. *Am J Psychiatry*. 1995;152(5):785–788.
334. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, et al. Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med*. 1997;27(2):421–431.
335. Van den Berg MD, Oldehinkel AJ, Bouhuys AL, Brilman EI, Beekman AT, Ormel J. Depression in later life: three etiologically different subgroups. *J Affect Disord*. 2001;65(1):19–26.

336. Grace J, O'Brien JT. Association of life events and psychosocial factors with early but not late onset depression in the elderly: implications for possible differences in aetiology. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(6):473–478.
337. Rao AV. Psychiatric morbidity in the aged. *Indian J. Med. Res.* 1997;106:361–369.
338. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(5):372–387.
339. Burvill PW, Hall WD, Stampfer HG, Emmerson JP. A comparison of early-onset and late-onset depressive illness in the elderly. *Br J Psychiatry*. 1989;155:673–679.
340. Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J, Martinez R, Wainscott C, Krishnan KRR. Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biol. Psychiatry*. 2002;52(6):543–558.
341. Wiener P, Alexopoulos GS, Kakuma T, Meyers BS, Rosenthal E, Chester J. The limits of history-taking in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997;5(2):116–125.
342. Krishnan KRR, Taylor WD, McQuoid DR, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol. Psychiatry*. 2004;55(4):390–397.
343. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96(3):157–168.
344. Dahabra S, Ashton CH, Bahrainian M, et al. Structural and functional abnormalities in elderly patients clinically recovered from early- and late-onset depression. *Biol. Psychiatry*. 1998;44(1):34–46.
345. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2008;79(6):619–624.
346. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc. Dis*. 2002;13 Suppl 2:31–36.
347. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683–1689.

348. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3):149–162.
349. Sachdev PS, Parslow R, Wen W, Anstey KJ, Easteal S. Sex differences in the causes and consequences of white matter hyperintensities. *Neurobiol. Aging*. 2009;30(6):946–956.
350. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*. 2000;14(2):224–232.
351. Steffens DC, Potter GG, McQuoid DR, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(10):839–849.
352. Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyebode F, Wilcock G. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord*. 1996;36(3-4):135–144.
353. Park JH, Lee SB, Lee TJ, et al. Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(2):67–73.
354. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996;93(9):3908–3913.
355. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci*. 1999;19(12):5034–5043.
356. Kumar A, Mintz J, Bilker W, Gottlieb G. Autonomous Neurobiological Pathways to Late-Life Major Depressive Disorder: Clinical and Pathophysiological Implications. , *Published online: 01 February 2002; / doi:10.1016/S0893-133X(01)00331-1*. 2002;26(2):229–236.
357. Rigaud AS, Traykov L, Caputo L, et al. Association of the apolipoprotein E epsilon4 allele with late-onset depression. *Neuroepidemiology*. 2001;20(4):268–272.
358. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. “Vascular Depression” Hypothesis. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54(10):915–922.

359. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):497–501.
360. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*. 1993;24(11):1631–1634.
361. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*. 1997;28(3):652–659.
362. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 1999;30(10):2159–2166.
363. Ramasubbu R. Relationship between depression and cerebrovascular disease: conceptual issues. *J Affect Disord*. 2000;57(1-3):1–11.
364. Rao R, Jackson S, Howard R. Depression in older people with mild stroke, carotid stenosis and peripheral vascular disease: a comparison with healthy controls. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(2):175–183.
365. Turner-Stokes L. Poststroke depression: getting the full picture. *Lancet*. 2003;361(9371):1757–1758.
366. Ikram MA, Luijendijk HJ, Vernooij MW, et al. Vascular brain disease and depression in the elderly. *Epidemiology*. 2010;21(1):78–81.
367. 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(11):1071–1076.
368. Baldwin RC. Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(1):1–11.
369. Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JCM, Stijnen T, Breteler MMB. Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004;61(4):369–376.
370. Paranthaman R, Greenstein AS, Burns AS, et al. Vascular function in older adults with depressive disorder. *Biol. Psychiatry*. 2010;68(2):133–139.
371. Tiemeier H, Breteler MMB, van Popele NM, Hofman A, Witteman JCM. Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1105–1110.

372. Alexopoulos GS. “The depression-executive dysfunction syndrome of late life”: a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9(1):22–29.
373. Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(6):631–664.
374. Iosifescu DV, Renshaw PF, Lyoo IK, et al. Brain white-matter hyperintensities and treatment outcome in major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;188:180–185.
375. Taylor WD, Steffens DC, Krishnan KR. Psychiatric disease in the twenty-first century: The case for subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1299–1303.
376. Steffens DC, Krishnan KRR, Crump C, Burke GL. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 2002;33(6):1636–1644.
377. Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O’Brien JT. Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2002;977:333–339.
378. Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, et al. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry*. 2008;165(4):524–532.
379. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991;48(9):851–855.
380. Roose SP, Schatzberg AF. The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(4 Suppl 1):S1–7.
381. Whyte EM, Dew MA, Gildengers A, et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression: therapeutic implications. *Drugs Aging*. 2004;21(8):531–554.
382. Kouzis A, Eaton WW, Leaf PJ. Psychopathology and mortality in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1995;30(4):165–170.

383. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999;56(10):889–895.
384. Kivelä SL, Viramo P, Pahkala K. Factors predicting the relapse of depression in old age. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(2):112–119.
385. Luijendijk HJ, van den Berg JF, Dekker MJHJ, et al. Incidence and recurrence of late-life depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008;65(12):1394–1401.
386. Alexopoulos GS, Chester JG. Outcomes of geriatric depression. *Clin. Geriatr. Med*. 1992;8(2):363–376.
387. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1182–1189.
388. Denihan A, Kirby M, Bruce I, Cunningham C, Coakley D, Lawlor BA. Three-year prognosis of depression in the community-dwelling elderly. *Br J Psychiatry*. 2000;176:453–457.
389. Ramasubbu R. Therapy for prevention of post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(14):2177–2187.
390. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch. Intern. Med*. 1998;158(10):1133–1138.
391. Hedayati SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2012;81(3):247–255.
392. Lenze EJ, Munin MC, Dew MA, et al. Adverse effects of depression and cognitive impairment on rehabilitation participation and recovery from hip fracture. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(5):472–478.
393. Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review. *Can J Psychiatry*. 2010;55(6):341–349.
394. Wu Q, Magnus JH, Liu J, Bencaz AF, Hentz JG. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporos Int*. 2009;20(8):1309–1320.

395. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, Pozzi G, Bernabei R, Zuccalà G. Depressive symptoms and metabolic syndrome: selective association in older women. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(4):215–222.
396. Chen Y-J, Narsavage GL. Factors related to chronic obstructive pulmonary disease readmission in Taiwan. *West J Nurs Res.* 2006;28(1):105–124.
397. Kamholz B, Unützer J. Depression after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(1):126–127.
398. Prince M, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. *Lancet.* 2007;370(9590):859–877.
399. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):25–39.
400. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with “reversible dementia”: a controlled study. *Am J Psychiatry.* 1993;150(11):1693–1699.
401. Devanand DP, Sano M, Tang MX, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer’s disease in the elderly living in the community. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996;53(2):175–182.
402. Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer’s disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann. Neurol.* 2008;64(5):492–498.
403. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer’s disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.* 2002;156(5):445–453.
404. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer’s disease: overview and treatment. *Biol. Psychiatry.* 2002;52(3):243–252.
405. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch. Neurol.* 2003;60(5):753–759.
406. Steffens DC, Taylor WD, Krishnan KRR. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1751–1756.

407. Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord.* 2000;59(2):97–106.
408. Cankurtaran M, Yavuz BB, Cankurtaran ES, Halil M, Ulger Z, Ariogul S. Risk factors and type of dementia: vascular or Alzheimer? *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47(1):25–34.
409. Steffens DC, Potter GG. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychol Med.* 2008;38(2):163–175.
410. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;626(1):64–71.
411. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(6):323–331.
412. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke.* 2000;31(7):1487–1493.
413. Andersen K, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Petersen NE, Green A. Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiology.* 2005;16(2):233–238.
414. Gatz JL, Tyas SL, St John P, Montgomery P. Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005;60(6):744–747.
415. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry.* 2008;193(5):373–377.
416. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology.* 2010;75(1):35–41.
417. Byers AL, Covinsky KE, Barnes D, Yaffe K. Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2012;20(8):664–672.
418. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology.* 2002;59(3):364–370.

419. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(8):1055–1063.
420. Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008;65(8):906–912.
421. Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, Jonker C, Bouter LM, van Tilburg W. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(9):1092–1097.
422. Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999;56(3):261–266.
423. Becker JT, Chang Y-F, Lopez OL, et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(8):653–663.
424. Buntinx F, Kester A, Bergers J, Knottnerus JA. Is depression in elderly people followed by dementia? A retrospective cohort study based in general practice. *Age Ageing.* 1996;25(3):231–233.
425. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2005;57(3):381–387.
426. Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;70(15):1258–1264.
427. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010;75(1):27–34.
428. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia: Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2012;69(5):493–498.
429. Alexopoulos GS. Vascular disease, depression, and dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(8):1178–1180.

430. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316–325.
431. World Health Organization. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD).
432. Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. Manuel de l'inventaire d'anxiété état-trait forme Y (STAI-Y). 1993.
433. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg P, Jacobs G. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. 1983.
434. Radloff L, Teri L. Use of the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale with Older Adults. In: *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. The Haworth Press, Inc. New York, NY: Brink TL; 1986:119–136.
435. Berkman LF, Berkman CS, Kasl S, et al. Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *Am. J. Epidemiol.* 1986;124(3):372–388.
436. Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord.* 1995;36(1-2):65–75.
437. Hertzog C, Van Alstine J, Usala P, Hultsch D, Dixon R. Measurement properties of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in older populations. *Psychological Assessment*. 1990;2:64–72.
438. Papassotiropoulos A, Heun R, Maier W. The impact of dementia on the detection of depression in elderly subjects from the general population. *Psychol Med.* 1999;29(1):113–120.
439. Raffaitin C, Gin H, Empana J-P, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):169–174.
440. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 1973;123(575):467–470.
441. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165(3):344–350.

442. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994;5(3-4):130–132.
443. Akaike H. A new look at the statistical model identification. 1974;AC(19):715–723.
444. Stroup-Benham CA, Markides KS, Black SA, Goodwin JS. Relationship between low blood pressure and depressive symptomatology in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(3):250–255.
445. Jorm AF. Association of hypotension with positive and negative affect and depressive symptoms in the elderly. *Br J Psychiatry*. 2001;178:553–555.
446. Niu K, Hozawa A, Awata S, et al. Home blood pressure is associated with depressive symptoms in an elderly population aged 70 years and over: a population-based, cross-sectional analysis. *Hypertens Res*. 2008;31(3):409–416.
447. Kim B-S, Bae JN, Cho MJ. Depressive symptoms in elderly adults with hypotension: different associations with positive and negative affect. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):359–364.
448. Hildrum B, Mykletun A, Stordal E, Bjelland I, Dahl AA, Holmen J. Association of low blood pressure with anxiety and depression: the Nord-Trøndelag Health Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(1):53–58.
449. Licht CMM, de Geus EJC, Seldenrijk A, et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*. 2009;53(4):631–638.
450. Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. *BMJ*. 1990;301(6748):362–365.
451. Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? *BMJ*. 1992;304(6819):75–78.
452. Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. *BMJ*. 1993;306(6872):243–246.
453. Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ*. 1989;298(6674):660–662.
454. Donner-Banzhoff N, Kreienbrock L, Baum E. Hypotension--does it make sense in family practice? *Fam Pract*. 1994;11(4):368–374.

455. Jones-Webb R, Jacobs DR Jr, Flack JM, Liu K. Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: results from the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1996;20(3):420–427.
456. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. *J Hum Hypertens.* 2006;20(6):434–439.
457. Johansen A, Holmen J, Stewart R, Bjerkeset O. Anxiety and depression symptoms in arterial hypertension: the influence of antihypertensive treatment. the HUNT study, Norway. *Eur. J. Epidemiol.* 2012;27(1):63–72.
458. Bosworth HB, Bartash RM, Olsen MK, Steffens DC. The association of psychosocial factors and depression with hypertension among older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2003;18(12):1142–1148.
459. Lobo-Escolar A, Roy JF, Saz P, De-la-Cámara C, Marcos G, Lobo A. Association of hypertension with depression in community-dwelling elderly persons: results from the ZARADEMP Project. *Psychother Psychosom.* 2008;77(5):323–325.
460. Grewen KM, Girdler SS, Hinderliter A, Light KC. Depressive symptoms are related to higher ambulatory blood pressure in people with a family history of hypertension. *Psychosom Med.* 2004;66(1):9–16.
461. Patten SB, Beck CA, Kassam A, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population. *Can J Psychiatry.* 2005;50(4):195–202.
462. Perini C, Müller FB, Bühler FR. Suppressed aggression accelerates early development of essential hypertension. *J. Hypertens.* 1991;9(6):499–503.
463. Markovitz JH, Matthews KA, Kannel WB, Cobb JL, D'Agostino RB. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? *JAMA.* 1993;270(20):2439–2443.
464. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. Hypertension incidence is predicted by high levels of hopelessness in Finnish men. *Hypertension.* 2000;35(2):561–567.
465. Rutledge T, Linden W. Defensiveness status predicts 3-year incidence of hypertension. *J. Hypertens.* 2000;18(2):153–159.

466. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med.* 2000;62(2):188–196.
467. Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension.* 2001;38(4):798–802.
468. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Campbell NRC, Eliasziw M, Campbell TS. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med.* 2009;71(3):273–279.
469. Delaney JAC, Oddson BE, Kramer H, Shea S, Psaty BM, McClelland RL. Baseline depressive symptoms are not associated with clinically important levels of incident hypertension during two years of follow-up: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2010;55(2):408–414.
470. Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am. J. Hypertens.* 2001;14(7 Pt 1):660–664.
471. Veith RC, Lewis N, Linares OA, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994;51(5):411–422.
472. Shores MM, Pascualy M, Lewis NL, Flatness D, Veith RC. Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(4):433–439.
473. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, Romanelli J, Richter DP, Bush DE. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2000;160(12):1818–1823.
474. Rutledge T, Hogan BE. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med.* 2002;64(5):758–766.
475. Chandra M, Chandra N. Serotonergic mechanisms in hypertension. *Int. J. Cardiol.* 1993;42(3):189–196.
476. Hildrum B, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. *Br J Psychiatry.* 2008;193(2):108–113.

477. Hildrum B, Romild U, Holmen J. Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. *BMC Public Health*. 2011;11:601.
478. Gilmore C, Green BH, Copeland JR, et al. Blood pressure as a risk factor for depression in elderly people: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;91(2):126–129.
479. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998;316(7147):1780–1784.
480. Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA*. 1986;255(3):357–360.
481. Curb JD, Schneider K, Taylor JO, Maxwell M, Shulman N. Antihypertensive drug side effects in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension*. 1988;11(3 Pt 2):II51–55.
482. Paul SM. Anxiety and depression: a common neurobiological substrate? *J Clin Psychiatry*. 1988;49 Suppl:13–16.
483. Hiller W, Zaudig M, von Bose M. The overlap between depression and anxiety on different levels of psychopathology. *J Affect Disord*. 1989;16(2-3):223–231.
484. Smith TW, Frohm KD. What's so unhealthy about hostility? Construct validity and psychosocial correlates of the Cook and Medley Ho scale. *Health Psychol*. 1985;4(6):503–520.
485. Richardson J, Kerr SRJ, Shaw F, Kenny RA, O'Brien JT, Thomas AJ. A study of orthostatic hypotension in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(11):996–999.
486. Vasudev A, O'Brien JT, Tan MP, Parry SW, Thomas AJ. A study of orthostatic hypotension, heart rate variability and baroreflex sensitivity in late-life depression. *J Affect Disord*. 2011;131(1-3):374–378.
487. Colloby SJ, Vasudev A, O'Brien JT, Firbank MJ, Parry SW, Thomas AJ. Relationship of orthostatic blood pressure to white matter hyperintensities and subcortical volumes in late-life depression. *Br J Psychiatry*. 2011;199(5):404–410.
488. Perlmutter LC, Sarda G, Casavant V, et al. A review of orthostatic blood pressure regulation and its association with mood and cognition. *Clin Auton Res*. 2012;22(2):99–107.

489. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J. Hypertens.* 2011;29(8):1469–1477.
490. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke.* 2005;36(10):2193–2197.
491. Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Hoogendijk WJ, Tiemeier H. Cerebral Hemodynamics and Incident Depression: The Rotterdam Study. *Biological psychiatry.* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381733>. Accessed June 17, 2012.
492. Scuteri A, Spalletta G, Cangelosi M, et al. Decreased nocturnal systolic blood pressure fall in older subjects with depression. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21(4-5):292–297.
493. Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. Neuropeptide Y (NPY) and depression: from animal studies to the human condition. *Life Sci.* 2002;71(25):2921–2937.
494. Michalkiewicz M, Knestaut KM, Bytchkova EY, Michalkiewicz T. Hypotension and reduced catecholamines in neuropeptide Y transgenic rats. *Hypertension.* 2003;41(5):1056–1062.
495. Morales-Medina JC, Dumont Y, Quirion R. A possible role of neuropeptide Y in depression and stress. *Brain Res.* 2010;1314:194–205.
496. Simpson LO. Symptoms of low blood pressure. *BMJ.* 1990;301(6755):815–816.
497. Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues JF. Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med.* 1998;17(17):1973–1988.
498. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63(3):273–279.
499. Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999;56(5):425–430.

500. Dufouil C, Fuhrer R, Dartigues JF, Alperovitch A. Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *Am. J. Epidemiol.* 1996;144(7):634–641.
501. Henderson AS, Korten AE, Jacomb PA, et al. The course of depression in the elderly: a longitudinal community-based study in Australia. *Psychol Med.* 1997;27(1):119–129.
502. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004;75(12):1662–1666.
503. Wilson RS, Arnold SE, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008;65(4):439–445.
504. Simpson S, Allen H, Tomenson B, Burns A. Neurological correlates of depressive symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Affect Disord.* 1999;53(2):129–136.
505. Newman SC. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord.* 1999;52(1-3):169–176.
506. Köhler S, van Boxtel M, Jolles J, Verhey F. Depressive symptoms and risk for dementia: a 9-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(10):902–905.
507. Godin O, Dufouil C, Maillard P, et al. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study. *Biol. Psychiatry.* 2008;63(7):663–669.
508. Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, et al. White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry.* 2007;191:212–217.
509. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2002;180:157–160.
510. Coyne JC, Thompson R, Racioppo MW. Validity and efficiency of screening for history of depression by self-report. *Psychol Assess.* 2001;13(2):163–170.

511. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics. *Diabetes Care*. 2007;30(3):542–548.
512. Coyne JC. Self-reported distress: analog or Ersatz depression? *Psychol Bull*. 1994;116(1):29–45.
513. Krishnan KR, Tupler LA, Ritchie JC Jr, et al. Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in geriatric depression. *Biol. Psychiatry*. 1996;40(1):69–71.
514. Cervilla J, Prince M, Joels S, Russ C, Lovestone S. Genes related to vascular disease (APOE, VLDL-R, DCP-1) and other vascular factors in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(2):202–210.
515. Traykov L, Bayle AC, Latour F, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in elderly depressed patients with and without cerebrovascular disease. *J. Neurol. Sci*. 2007;257(1-2):280–283.
516. Zubenko GS, Henderson R, Stiffler JS, Stabler S, Rosen J, Kaplan BB. Association of the APOE epsilon 4 allele with clinical subtypes of late life depression. *Biol. Psychiatry*. 1996;40(10):1008–1016.
517. Schmand B, Hooijer C, Jonker C, Lindeboom J, Havekes LM. Apolipoprotein E phenotype is not related to late-life depression in a population-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33(1):21–26.
518. Mauricio M, O'Hara R, Yesavage JA, et al. A longitudinal study of apolipoprotein-E genotype and depressive symptoms in community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8(3):196–200.
519. Sun X, Chiu CC, Liebson E, et al. Depression and plasma amyloid beta peptides in the elderly with and without the apolipoprotein E4 allele. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):238–244.
520. Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC. A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*. 1997;41(8):851–856.
521. Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, et al. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch. Neurol*. 2006;63(3):435–440.

522. Corsentino EA, Sawyer K, Sachs-Ericsson N, Blazer DG. Depressive symptoms moderate the influence of the apolipoprotein epsilon4 allele on cognitive decline in a sample of community dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(2):155–165.
523. Kim J-M, Kim S-Y, Bae K-Y, et al. Apolipoprotein e4 genotype and depressive symptoms as risk factors for dementia in an older Korean population. *Psychiatry Investig*. 2010;7(2):135–140.
524. Potter GG, Steffens DC. Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *Neurologist*. 2007;13(3):105–117.
525. Bassuk SS, Berkman LF, Wypij D. Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998;55(12):1073–1081.
526. Zihl J, Reppermund S, Thum S, Unger K. Neuropsychological profiles in MCI and in depression: Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder? *J Psychiatr Res*. 2010;44(10):647–654.
527. Panza F, D’Introno A, Colacicco AM, et al. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(4):336–346.
528. Panza F, Capurso C, D’Introno A, et al. Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(7):726–734.
529. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35(6):776–781.
530. Sneed JR, Rindskopf D, Steffens DC, Krishnan KRR, Roose SP. The vascular depression subtype: evidence of internal validity. *Biol. Psychiatry*. 2008;64(6):491–497.
531. Hajjar I, Quach L, Yang F, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2011;123(8):858–865.
532. Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol. Aging*. 2002;23(3):421–431.

533. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):87–96.
534. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ.* 1996;312(7034):805–808.
535. Bradburn NM, Rips LJ, Shevell SK. Answering autobiographical questions: the impact of memory and inference on surveys. *Science.* 1987;236(4798):157–161.
536. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol. Psychiatry.* 2006;60(12):1304–1305.
537. Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998;95(13):7654–7658.
538. Williams LS. Depression and stroke: cause or consequence? *Semin Neurol.* 2005;25(4):396–409.
539. Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med.* 2000;62(4):463–471.
540. Steffens DC, Payne ME, Greenberg DL, et al. Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002;10(1):62–71.
541. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63(2):161–167.
542. SPECK C, Kukull WA, Brenner DE, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer’s disease. *Epidemiology.* 1995;6(4):366–369.
543. Zalsman G, Aizenberg D, Sigler M, Nahshony E, Karp L, Weizman A. Increased risk for dementia in elderly psychiatric inpatients with late-onset major depression. *J Nerv Ment Dis.* 2000;188(4):242–243.
544. Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in older men: a population based study. *BMJ.* 1994;308(6926):446–449.
545. Ng T-P, Feng L, Niti M, Yap K-B. Low blood pressure and depressive symptoms among Chinese older subjects: a population-based study. *Am. J. Med.* 2010;123(4):342–349.

546. Doğan Y, Onat A, Kaya H, Ayhan E, Can G. Depressive symptoms in a general population: associations with obesity, inflammation, and blood pressure. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:740957.
547. Hamer M, Frasure-Smith N, Lespérance F, Harvey BH, Malan NT, Malan L. Depressive Symptoms and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Africans: The SABPA Study. *Int J Hypertens.* 2012;2012:426803.
548. Roberts RE, Kaplan GA, Camacho TC. Psychological distress and mortality: evidence from the Alameda County Study. *Soc Sci Med.* 1990;31(5):527–536.
549. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA.* 2003;290(16):2138–2148.
550. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology.* 1997;49(4):1096–1105.

ANNEXES

Tableau A. Etudes cas-témoins et longitudinales portant sur la dépression tardive et le risque de démence

Etude (Pays)	Type	Durée de suivi	Participants N (Age)	Evaluation de la dépression	Type de démence	OR ou HR (IC 95%)
Speck et coll. ⁵⁴² (1995) [USA]	Cas-témoin	-	300 témoins, 294 cas issus d'un registre d'une organisation sanitaire (> 60 ans)	Episode dépressif traité antérieur à l'âge de référence ^a retenue pour le diagnostic de MA selon l'information obtenue auprès des aidants/familles	MA probable	OR 1,8 (0,9-3,5) <10 ans : OR 0,9 (0,2- 3,0) ≥10 ans : OR 2,0 (0,9- 4,6)
Zalsman et coll. ⁵⁴³ (2000) [Israël]	Cas-témoin	-	466 témoins, 36 cas (≥ 60 ans)	Antécédent de dépression tardive selon DSM-IV	Toute cause	OR 1,9 (0,98-3,8)
Hébert et coll. ⁴¹² (2000) [Canada]	Cas-témoin nichée dans une cohorte prospective	5 ans	802 témoins, 105 cas (≥65 ans)	Questionnaire d'autoévaluation de la dépression	Démence vasculaire	OR 2,4 (1,2-4,5)
Lindsay et coll. ⁴⁰³ (2002) [Canada]	Cas-témoin nichée dans une cohorte prospective	5 ans	194 Cas (âge moyen 81 ans) 3894 témoins (≥ 65 ans)	Questionnaire d'auto- évaluation pour antécédent dépressif	MA	OR 1,4 (0,8-2,5)
Byers et coll. ⁴¹⁷ (2012) [USA]	Cohorte rétrospective	7 ans	N 281 540 Vétérans non déments (≥ 55 ans)	CIM-9, dépression- dysthymie	Toute cause	Depression : HR 2,2 (2,1-2,3) Dysthymie : HR 2,0 (1,7-2,3)
Chen et coll. ⁴²² (1999) [USA]	Cohorte prospective	8 ans	N 954 (≥ 65 ans)	mCES-D (cluster de symptômes dépressifs)	Toute cause et MA	Démence : OR 1,3 (0,55-2,9) MA : OR 1,3 (0,5-3,2)
<p>Abréviations : MA, maladie d'Alzheimer ; DSM, Diagnostic and Statistical Manual ; CIM, Classification Internationale des Maladies ; mCES-D, modified Center for Epidemiological Studies-Depression scale; MA, maladie d'Alzheimer; OR, Odds ratio; HR, Hasards ratio; IC, Intervalle de Confiance</p> <p>^a Age de référence pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : Un an avant l'âge de la détection des symptômes cognitivo-comportementaux par l'informant. Pour les cas, l'âge de référence était basé sur la moyenne du temps (chez les cas) entre l'âge au moment des premiers symptômes et le moment de l'enregistrement des cas dans le registre de l'organisation sanitaire</p>						

Tableau A. Etudes cas-témoins et longitudinales portant sur la dépression tardive et le risque de démence (Suite)

Etude (Pays)	Type	Durée de suivi	Participants N (Age)	Evaluation de la dépression	Type de démence	OR ou HR (IC 95%)
Geerlings et coll. ⁴²¹ (2000) [Pays-Bas]	Cohorte prospective	4 ans	N 1911 non déments, stratifiés par niveau d'étude (≥ 65 ans)	GMS (version néerlandaise) : entretien structuré	MA	> 8 ans d'études : OR 3,7 (1,3-10,8) ≤ 8 ans d'études : OR 0,7 (0,2-2,5)
Wilson et coll. ⁴¹⁸ (2002) [USA]	Cohorte prospective	7 ans	N 821 Non déments du Clergé (≥ 65 ans)	Score au CES-D 10 items	MA	HR 1,2 (1,1-1,3)
Fuhrer et coll. ⁴¹⁹ (2003) [France]	Cohorte prospective	8 ans	N 3777 stratifiés selon sexe (≥ 65 ans)	CES-D 20-items (Version Française), lors de chacun des 4 visites de suivi, score seuil ≥ 16	Toute cause	Femmes : OR 1,2 (0,7-2,0) Hommes : OR 3,5 (1,9-6,5)
Andersen et coll. ⁴¹³ (2005) [Danemark]	Cohorte prospective	5 ans	N 3346 (≥ 65 ans)	Antécédents de dépression par entretien	MA à l'inclusion, à 2 et à 5 ans de suivi	Inclusion: OR 1,7 (1,0-2,7) 2 ans : OR 1,9 (1,0-3,3) 5 ans : OR 1,6 (0,9-2,7)
Gatz et coll. ⁴¹⁴ (2005) [Canada]	Cohorte prospective	5 ans	N 766 (≥ 65 ans)	CES-D 20-items, plusieurs valeurs seuils	Toute cause	Total CES-D: OR 1,0 (1,0-1,1) CES-D ≥ 16: OR 2,4 (1,0-5,5) CES-D ≥ 21: OR 2,8 (0,98-8,1)

GMSS, the Geriatric Mental State Schedule; CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; MA, maladie d'Alzheimer ; OR, Odds ratio ; HR, Hasard ratio ; IC, Intervalle de Confiance

Tableau A. Etudes cas-témoins et longitudinales portant sur la dépression tardive et le risque de démence (Suite)

Etude (Pays)	Type	Durée de suivi	Participants N (Age)	Evaluation de la dépression	Type de démence	OR ou HR (IC 95%)
Irie et coll. ⁴²⁰ (2008) [USA, Asiatiques]	Cohorte prospective	6 ans	N 1932 hommes non déments (> 70 ans)	CES-D 11-items, valeur seuil ≥ 9	Toute cause	Depression: HR 1,6 (0,8-3,0) Depression + APOE4: HR 7,1 (3,0-16,7)
Chen et coll. ⁴¹⁵ (2008) [Chine/Angleterre]	Cohorte prospective	4 ans	N 1254 Chinois et 3341 britanniques non déments (≥ 65 ans)	GMS/AGECAT, depression sévère	Toute cause à 1-4 ans de suivi	Chine (1-an): HR 5,1 (1,6-16,3) Angleterre (2-year): HR 2,1 (1,1-4,1) Angleterre (4-ans): HR 2,5 (1,2-5,2)
Becker et coll. ⁴²³ (2009) [USA]	Cohorte prospective	9 ans	N 288 sans troubles cognitifs (≥ 70 ans)	CES-D 10-items avec des scores élevés à chaque visite, valeur seuil > 9	Toute cause	HR 1,3 (0,5-3,7)
Saczynski et coll. ⁴¹⁶ (2010) [USA]	Cohorte prospective	17 ans	N 949 Non déments (55-88 ans)	CES-D 20-items, valeur seuil ≥ 16	Toute cause	HR 1,7 (1,0-2,8)
Abréviations : CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; GMS, Geriatric Mental Scale ; AGECAT, Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy; OR, Odds-ratio ; HR, Hazards-ratio						

Tableau B. Etudes cas-témoins et longitudinales portant sur la dépression précoce et risque de démence incidente

Etude (Pays)	Type	Durée de suivi	Participants	Evaluation de la dépression	Type de démence	Survenue de la dépression	OR ou HR (IC 95%)
Buntinx et coll. ⁴²⁴ (1996) [Pays Bas]	Cohorte rétrospective	10 ans	N 19 103 Non déments (≥ 50 ans)	ICHPPC-2 (questionnaire sur les antécédents)	Toute cause	Avant l'âge de 50 ans	OR 2,4 (1,1-5,1)
Green et coll. ⁴⁰⁵ (2003) [USA]	cas-témoin	-	1953 cas 2093 témoins (âge moyen 70 ans)	Réponse "Oui" à une question unique ^a sur la dépression; l'âge lors du premier épisode	MA ou MA confirmée par autopsie	Date de survenue en années avant la MA: 1 an, > 1 an, ou > 25 ans	1 an : OR 4,6 (2,9-7,3) > 1 an : OR 1,4 (1,0-1,9) > 25 ans : OR 1,7 (1,0-2,8)
Dal Forno et coll. ⁴²⁵ (2005) [USA]	Cohorte prospective	14 ans	N 1357 Non déments (≥ 38 ans)	CES-D 20-items à plusieurs visites, score seuil ≥ 16	Toute cause	Dépression a) contemporaine des symptômes de démence b) dans les 2 ans précédents les symptômes de démence c) ≥ 4 ans avant les symptômes de démence	a) Femme : HR 1,2 (0,7-2,0) Homme : HR 2,3 (1,6-3,2) b) Femme : HR 1,4 (0,8-2,3) Homme : HR 2,1 (1,4-3,1) c) Femme : HR 1,3 (0,7-2,4) Homme : HR 2,0 (1,2-3,1)
Geerlings et coll. ⁴²⁶ (2008) [Pays Bas]	Cohorte prospective	10 ans	N 486 Non déments (≥ 60 years)	Antécédent déclaré de dépression, l'âge de survenue, symptômes actuels (CES-D 20-items, score seuil ≥ 16)	MA	a) Episode précoce, âge < 60 ans b) Episode Tardif, âge ≥ 60 ans	a) HR 3,8 (1,4-10,1) b) HR 2,3 (0,8-6,7)

Abréviations: CES-D, Center for Epidemiological Studies- Depression scale; ICHPPC International Classification of Health Problems in Primary Care; MA, maladie d'Alzheimer; OR, Odds Ratio; HR, Hasard ratio; IC, Intervalle de Confiance. a Question: "En dehors d'une réaction normale à un deuil ou à une affection somatique, y-a-t-il eu des épisodes de l'ordre de plusieurs semaines à plusieurs mois/années où vous étiez dans l'incapacité de vous consacrer aux activités sociales en raison d'une dépression ?

Tableau B. Etudes cas-témoins et longitudinales portant sur la dépression précoce et risque de démence incidente (Suite)

Etude (Pays)	Type	Durée de suivi	Participants	Evaluation de la dépression	Type de démence	Survenue de la dépression	HR (IC 95%)
Dotson et coll. ⁴²⁷ (2010) [USA]	Cohorte prospective	51 ans	N1239 Non déments (≥ 50 ans)	CES-D 20 item, valeur seuil 16	Toute cause	Dépression récurrente : 1 ou ≥ 2 épisodes comparés à « aucun épisode »	1 : HR 1,9 (1,2-2,9) ≥ : HR 2,1 (1,2-3,5)
Barnes et al. ⁴²⁸ (2012) [USA]	Cohorte prospective	45 ans	N 13 535 Non déments (≥ 40 ans)	Question évaluant les sentiments de tristesse ou de dépression à l'âge moyen de la vie et le diagnostic de dépression selon CIM-9 à l'âge moyen et l'âge tardif	MA et démence vasculaire	a) Symptômes dépressifs à l'âge moyen de la vie (40-50 ans) b) Dépression tardive c) Dépression à la fois à l'âge moyen et à l'âge tardif	a) MA : HR : 1,1 (0,9-1,3) DV : HR 1,2 (0,9-1,7) b) MA : HR 2,1 (1,7-2,6) DV : HR 1,5 (1,0-2,1) c) MA : HR 2,0 (1,5-2,7) DV : HR 3,5 (2,4-5,1)
Abréviations: CIM, Classification Internationale des Maladies; CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; MA, maladie d'Alzheimer ; HR, Hasard ratio ; IC, Intervalle de confiance							

Tableau C. Etudes transversales portant sur l'association entre pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs

Auteur	Population, Echantillon (N, Age)	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle -Dépression	Commentaires
		Dépression	Pression artérielle				
Barret-Connor et coll. ⁵⁴⁴ (1994)	Communauté N 594 Hommes (60-89 years)	Beck Depression Inventory 18-items score en variable continue ou dichotomisé selon valeur seuil 13	Moyenne de 2 mesures (sphygomanomètre) PA normale: PAS 120-139 mmHg PAD 75-84 mmHg PA basse: PAS < 120 mmHg PAD < 75 mmHg	Age, perte de poids	Régression logistique de l'association dépression-pression artérielle	Association inverse entre PAD et dépression ou score de dépressivité (OR ajusté PAD < 75 mmHg vs PAD ≥ 75 mmHg, 2,9; IC 95% 1,25-6,9)	Sujets prenant des traitements antihypertenseurs exclus des analyses La cohorte initiale incluait des femmes et il n'est pas expliqué pourquoi seuls des résultats chez les hommes sont rapportés
Jones-Webb et coll. ⁴⁵⁵ (1996)	Communauté N 4352 noirs et blancs (21-41 ans)	CES-D (score divisé en quintiles ou en variable continue)	Moyenne des 2 dernières des 3 mesures (sphygmomanomètre)	Race, alcool, tabac, IMC, état somatique (hospitalisations récentes), statut marital, revenus, statut actif/inactif	Régressions linéaires multiples (séparées chez blancs et noirs, stratifiées sur sexe) de l'association entre dépression et PA	Absence d'association	PAD associée uniquement dans les analyses bivariées avec symptômes dépressifs chez les femmes blanches

Abréviations : PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance

Tableau C. Etudes transversales portant sur l'association entre pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs (Suite)

Auteur	Population, Echantillon (N, Age)	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle -Dépression	Commentaires
		Dépression	Pression artérielle				
Paterniti et coll. ³⁰⁷ (1999)	Communauté (Cohorte EVA) N 767 (59-71 ans) EVA cohort study in France)	CES-D 20-item: Score en variable continue ou en catégorie selon les quartiles de la distribution des scores (valeurs seuils > 16 hommes > 22 femmes)	Moyenne de 2 mesures (tensiomètre automatique) HTA: PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg	Tabac, alcool, IMC, consommation d'antidépresseurs, affection somatique chronique	Régression logistique de l'association HTA et quartiles de dépression (1er quartile comme référence) Analyses séparées chez hommes et femmes	Absence de corrélation (score CES-D et HTA) Association inverse entre dépression sévère (4 ^e quartile de symptômes dépressifs) et HTA chez les hommes (OR 0,36 ; IC 95% 0,13-0,98)	Les participants prenant des antihypertenseurs exclus des analyses
Stroup-Benham et coll. ⁴⁴⁴ (2000)	Communauté Mexican Americans N 2723 (≥ 65 ans)	CES-D 20-item En variable continue ou dichotomique selon valeur seuil 16.	Moyenne de 2 mesures (sphygmomanomètre) - Hypotension systolique : PAS < 120 mmHg Hypotension diastolique : PAD < 75 mmHg - Normotendu : PAS 120-139 et PAD 75-84 mmHg - Hypertension : PAS/PAD ≥ 140/85 mmHg	Sexe, âge, statut marital, obésité (IMC > 30), hypertension autodéclarée, consommation d'antihypertenseurs, psychotropes.	Modèles de régression : relations score total CES-D (variable continue ou catégorielle) et hypotension systolique et/ou diastolique vs PA normale	Association inverse (OR hypotension systolique et diastolique vs normotension systolique et diastolique 2,2 ; IC 95% 1,3-3,7)	Les scores CES-D des hypertendus étaient intermédiaires entre ceux des hypotendus et des normotendus
Abréviations : PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, Indice de masse corporelle ; CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression Scale ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance							

Tableau C. Etudes transversales portant sur l'association entre pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs (Suite)

Auteur	Population, Echantillon (N, Age)	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle -Dépression	Commentaires
		Dépression	Pression artérielle				
Jorm et coll. ⁵²⁹ (2001)	Communauté N 340 (77-99 ans)	-Echelle de dépression de Goldberg -Echelles d'automesure d'affect positif (10 items) et d'affect négatif (10 items) (PANAS): score traité en catégorie	Moyenne de 2 mesures (appareil automatique) PAS normale : 120-139 mmHg PAD normale : 75-84 mmHg	Antihypertenseur, âge, sexe, études, statut marital, santé physique, mesures cognitives	Régressions multiples de prédiction des scores de l'affect chez les hypotendus et hypertendus	Association inverse -Hypotension diastolique associée avec un affect positif plus bas (β , - 2,18; p 0,03) and -Consommation d'antihypertenseurs associée à un affect positif plus bas indépendamment de la PA (β , - 2,61; p, 0,004)	Absence d'information sur la consommation de psychotropes.
Wiehe et coll. ⁴⁵⁶ (2006)	Communauté N 1174 (18-80 ans)	EDM selon DSM-IV	-Moyenne des 2 mesures (sphygmomanomètre) -HTA : PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg ou traitement	Age, race, études, alcool, IMC, activité physique, psychotropes	Régression logistique de l'association dépression- HTA	Absence d'association	Dépression et HTA non évaluées simultanément et le délai entre les deux évaluations non recueilli
Hildrum et coll. ⁴⁴⁸ (2007)	Population (HUNT Study) N 60 799 (20-89 ans)	<i>Hospital Depression scale</i> (HADS) auto-questionnaire excluant des items somatiques et concernant le sommeil (valeur seuil 8/14 pour EDM selon DSM-IV)	Moyenne de 2 dernières des 3 mesures Stratification sur sexe et âge en groupes /centiles (groupe de référence 41-60 centiles)	Sexe, âge, études, AVC, CMI, antihypertenseurs, cancer, diabète, fibromyalgie, céphalées, hypothyroïdie, tabac, activité physique, IMC, triglycémie, cholestérolémie e	Régression logistique de l'association dépression et groupes de PA	Association inverse PAS ou PAD basses associées à la dépression PAS (OR PAS 0-5 centile vs 41-60 centile 1,19; IC 95% 1,1-1,42)	Résultats similaires après exclusion des participants prenant des antihypertenseurs ou antidépresseurs
Abréviations : PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, Indice de masse corporelle ; EDM, Episode dépressif majeur ; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual – IV th Edition ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance ; AVC, accident vasculaire cérébral ; CMI, Cardiomyopathie ischémique							

Tableau C. Etudes transversales portant sur l'association entre pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs (Suite)

Auteur	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle - Dépression	Commentaires
		Dépression	Pression artérielle				
Niu et coll. ⁴⁴⁶ (2008)	Communauté N 888 (≥ 70 ans)	GDS 30-item (score seuil ≥ 11)	Moyenne d'automesures au domicile considérée en catégories selon tertiles (référence: 1 ^{er} tertile)	Age, sexe, IMC, antécédents médicaux, support social, tabac, alcool, études, incapacités physiques, statut cognitive, activité physique, nombre de mesures de PA	Régression logistique de la relation PA élevée et symptômes dépressifs	Association inverse Chez les non consommateurs d'antihypertenseurs, OR Symptômes dépressifs pour le tertile le plus élevé de la PA vs 1er tertile 0,46; IC 95% 0,23-0,88	
Lobo-Escolar et coll. ⁴⁵⁹ (2008)	Communauté N 4803 (≥ 50 ans)	GMS (Geriatric Mental State) avec diagnostic compatible avec Episode dépressif selon DSM-IV-TR ou CIM-10	HTA : PA ≥ 140/90 mmHg ou traitement	Age, sexe, incapacités, coronaropathie, score MMSE	Régression logistique de l'association dépression-HTA	Association positive (HTA grade 2 vs non HTA : OR dépression 1,4 ; IC 95% 1,03-1,8)	
Anstey et coll. ³⁰⁴ (2009)	Population (<i>PATH Through Life Study</i>) N 2530 (40-44 ans) + N 2551 (60-64 ans)	Goldberg Depression Scale (symptômes dépressifs au cours du mois écoulé)	Une mesure PA au repos (tensiomètre automatique) HTA : PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 95 mmHg ou traitement	Statut marital, sexe, éducation, facteurs de risque cardiovasculaire	Modèle linéaire généralisé avec estimation du maximum de vraisemblance de l'association HTA et dépression	Association positive (uniquement dans la cohorte 60 + : sujets 60-64 ans) Moyenne des scores du Goldberg Depression Scale plus élevée chez les hypertendus que chez les non hypertendus (<i>F</i> 5,9. <i>P</i> 0,003) Absence d'association (cohorte 40+ : sujets 40-44 ans)	

Abréviations : PA, pression artérielle ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, Indice de masse corporelle ; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual – IVth Edition ; CIM-10, Classification Internationale des Maladies –Version 10 ; MMSE, Mini Mental State Examination ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance

Tableau C. Etudes transversales portant sur l'association entre pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs (Suite)

Auteur	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle -Dépression	Commentaires
		Dépression	Pression artérielle				
Licht et coll. ⁴⁴⁹ (2009)	Communauté et Consultations psychiatriques N 2981 (18-65 ans)	Trouble dépressif majeur selon l'entretien diagnostique psychiatrique de l'OMS version 2,1(Episode actuel et épisodes antérieurs en rémission)	Moyenne de 2 mesures -PA variable continue - HTA selon 5 catégories : a) HTA contrôlée avec traitement < 140/90 mmHg b) HTA systolique c) HTA diastolique	Age, sexe, études, IMC, activité physique, alcool, tabac, maladies chroniques, utilisation d'antidépresseurs, fréquence cardiaque, arythmie	Régressions multiples association HTA-épisodes dépressifs, et PA-épisodes dépressifs	Corrélation inverse entre PAS et Episodes dépressifs actuel ou en rémission Episode actuel (β - 1,74; P 0,04) Episode antérieur en rémission (β - 2,35; p 0,004) Association inverse HTA systolique-Episode dépressif actuel : OR 0,60 ; IC 95% 0,45-0,80 et HTA systolique et Episode dépressif antérieur : OR 0,7 ; IC 0,5-0,98	
Kim et coll. ⁴⁴⁷ (2010)	Communauté N 962 (≥ 65 ans)	GDS 15-item avec valeur seuil de 8 Dépression définie par score GDS > 8 ou traitement antidépresseur	Moyenne de 2 mesures (sphygmomanomètre) -Hypotension : < 10 ^e percentile de l'échantillon -Référence: 40-59 ^e percentile	Modèle 1: Age, sexe, études Modèle 2: Age, sexe, études, activité physique, diabète, hypercholestérolémie, antihypertenseurs, maladie cérébrovasculaire	Régression logistique de l'association dépression et divers groupes de PA comparés au groupe de référence	Association inverse Dépression-groupes de PA OR dépression PAS < 10 ^e percentile vs PAS référence : 3,51 ; 1,5-8,5	Sujets prenant des antihypertenseurs exclus des analyses

Abréviations : GDS, Geriatric Depression Scale ; PA, pression artérielle ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, Indice de masse corporelle ; PAS, pression artérielle systolique ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance

Tableau C. Etudes transversales portant sur l'association entre pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs (Suite)

Auteur	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle - Dépression	Commentaires
		Dépression	Pression artérielle				
NG et coll. ⁵⁴⁵ (2010)	Population Chinois N 2611 (≥ 55 ans)	GDS 15-item Valeur seuil 5 Dépression si score GDS ≥5/15	Moyenne des 2 mesures Considérée en variable continue et en catégorie : PA élevée > 140/90 mmHg (Référence), PA normale : 120-140/70-90 mmHg, PA basse < 120/70 mmHg	Age, sexe, études, type habitat, support social, alcool, tabac, exercice physique, variation poids, comorbidité, obésité, incapacités, altération cognitive (MMSE<23/30, antihypertenseurs, autres médicaments dépressogènes	Régression linéaire multiple de l'association entre le score GDS et PA Régression logistique multiple de l'association de symptômes dépressifs (GDS élevé) et PA Stratification sur traitement antihypertenseur	Corrélation inverse (entre score GDS et PAS ou PAD) Total échantillon : PAS, β - 0,012 ; p <0,001 ; PAD, β - 0,016 ; p 0,007) Résultats concordants pour la strate des HTA non traités et non hypertendus Mais chez les HTA traités, seule PAS inversement corrélée au score GDS Association entre PAS et/ou PAD basse et dépression : OR PA normale vs PA élevée : 1,2 ; IC 95% 0,9-1,6 OR PA basse vs PA élevée : 1,55 ; IC 95% 1,10-2,19)	Définition arbitraire de la PA basse
Dogan Y et coll. ⁵⁴⁶ (2011)	Communauté N 1940 (≥45 ans)	Entretien sur antécédents dépressifs et utilisation antidépresseurs (sur la base de 3 questions)	Moyenne de deux mesures	Age, IMC, glycémie, tabac, antihypertenseurs, hypolipémiants		Association inverse PAS et statut dépressif Total échantillon : OR 0,74 ; IC 95% 0,62-0,89	Résultat similaire chez les femmes mais non significatif chez l'homme

Abréviations : GDS, Geriatric Depression Scale ; PA, pression artérielle ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, Indice de masse corporelle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance

Tableau C. Etudes transversales portant sur l'association entre pression artérielle et dépression ou symptômes dépressifs (Suite)

Auteur	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle - Dépression	Commentaires
		Dépression	Pression artérielle				
Johansen et coll. ⁴⁵⁷ (2012)	Population N 55 472 (> 20 ans)	Score à l'échelle HADS 14-item (7 items pour dépression HADS-D, 7 items pour anxiété, HADS-A). Valeur seuil : 8/21. Dépression: HADS-D ≥ 8, HADS-A < 8	Moyenne des 2 dernières mesures (dynamap) -HTA non traitée : PAD ≥ 90 mmHg et pas de traitement - HTA traitée : PAD ≥ 90 mmHg et traitement antihypertenseur	Age, sexe, statut marital, éducation, statut professionnel, activité physique, tabac, alcool, IMC, antécédents dépressifs, psychotropes	Régression logistique association HTA et dépression	Absence d'association (HTA-Dépression) Association positive (Hypertendus traités par ≥ 2 médicaments vs HTA non traités : OR dépression 1,40 IC 95%, 1,03-1,90)	Sujets aux antécédents cardiaques exclus des analyses. Définition partielle non usuelle de l'HTA (ne prend pas en compte PAS)
Hamer et coll. ⁵⁴⁷ (2012)	Communauté Enseignants Africains milieu urbain (SABPA Study) N 197 noirs + 208 caucasiens (25-60 ans)	Score au Patient Health Questionnaire (PHQ) 9-item avec score seuil 15/27 : a-Non dépressifs (score PHQ < 5) b-Dépression légère/modérée (score 5-14) c-Dépression sévère (score >15)	Moyenne de 2 mesures et mesure ambulatoire des 24H de la pression artérielle HTA si moyenne des mesures ≥ 140/90 mmHg or moyenne de la PA des 24h > 125/80 mmHg et/ou traitement antihypertenseur	Age, sexe, race, CRP, IMC, cholestérolémie totale/HDL, glycémie	Régression logistique de l'association HTA et dépression	Association positive (dépression et HTA selon PA mesurée en ambulatoire sur 24h OR dépression sévère vs non dépressif, ajusté pour âge, sexe, race : 2,19 ; IC 95% 1,0-4,9) Absence d'association après ajustement complet (Dépression sévère vs non dépressifs et HTA quelque soit la méthode de mesure)	

Abréviations : HADS, Hamilton Depression Scale ; PA, pression artérielle ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, Indice de masse corporelle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance

Tableau D. Etudes longitudinales portant sur la pression artérielle (Pression artérielle basse ou hypertension artérielle) et le risque de dépression incidente

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association PA-Dépression	Commentaires
			Depression	Pression artérielle (PA)				
Paterniti et coll. ³⁰⁷ (2000)	2 ans	Population N 1014 participants (59-71 ans)	CES-D 20-item, valeurs seuil 16 (hommes), 22 (femmes) A l'inclusion et à 2 ans	Moyenne de 2 mesures PA basse: 1er quartile de la distribution des PAS/PAD Variation de la PA : Δ PA à 2 ans-PA à l'inclusion Les sujets ayant la baisse de PA la plus importante au cours du suivi étaient dans le 1 ^{er} quartile de la distribution de la variation de la PA	Sexe, âge, IMC, consommation d'antihypertenseurs, anxiété, score CES-D à l'inclusion, PA à l'inclusion, et variation du poids depuis l'inclusion	Relation entre PA basse à l'inclusion et dépression incidente à 2 ans : Modèles de régression logistique (variables indépendants: PAS basse, PAD basse, baisse importante de la PAS, baisse importante de la PAD depuis l'inclusion. Variable dépendant : symptômes dépressifs sévères	Association inverse PAD basse à l'inclusion associée à la dépression incidente OR 1,9 ; 1,0-3,6 Baisse de la PAS et de la PAD au cours des 2 ans associée à la dépression : Baisse PAS : OR 2,6; 1,2-5,7 Baisse PAD : OR 1,8; 0,9-3,6	alcool, tabac, nombre de pathologies chroniques, antidépresseurs, neuroleptiques n'étaient associées ni à la dépression ni à la pression artérielle Exclusion des analyses des sujets ayant des symptômes dépressifs sévères ou prenant des antidépresseurs à l'inclusion
Abréviations : CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique; IMC, Indice de masse corporelle ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance								

Tableau D. Etudes longitudinales portant sur la pression artérielle (Pression artérielle basse ou hypertension artérielle) et le risque de dépression incidente (Suite)

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association PA-Dépression	Commentaires
			Depression	Pression artérielle (PA)				
Anstey et coll. ³⁰⁴ (2009)	4 ans	Population (<i>PATH Through Life Study</i>) N 2530 (40-44 ans) + N 2551 (60-64 ans)	- Goldberg Depression Scale 18-item (symptômes dépressifs au cours du mois écoulé) à l'inclusion et 4 ans - PHQ (Brief Health-questionnaire-9) : dépression au cours des 2 dernières semaines auto-déclarée à 4 ans Valeur seuil $\geq 10/27$	Une mesure PA au repos (tensiomètre automatique) HTA : autodéclaration d'être hypertendu ou PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 95 mmHg ou traitement antihypertenseur	Statut marital, sexe, éducation, facteurs de risque cardiovasculaire, évènements de vie, symptômes dépressifs à l'inclusion	Modèle linéaire généralisé avec estimation du maximum de vraisemblance pour estimer les facteurs prédictifs de la dépression	Absence d'association HTA et dépression incidente	
Zimmerman et coll. ³⁰⁶ (2009)	2 ans	Communauté Américains d'origine Mexicain (cohorte EPESE) N 964 (≥ 65 ans)	CES-D 20-item Valeur seuil 16 Mesure à l'inclusion et à 2 ans	Question sur l'existence d'un antécédent d'hypertension artérielle	Age, sexe, étude, revenus, index composite d'affections somatiques non vasculaires, incapacités	Régression logistique de l'association entre antécédent d'HTA et dépression incidente	Association positive HTA à l'inclusion associée à la dépression incidente OR 2,3 ; IC95% 1,4-3,7	-Inclusion uniquement des sujets sans troubles cognitifs et sans symptômes dépressifs majeurs (CES-D<12) -CES-D non validée dans cette population -HTA autodéclarée et non mesurée

Abréviations : CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; HTA, hypertension artérielle ; OR, Odds ratio ; IC, Intervalle de confiance

Tableau E. Etudes longitudinales sur dépression et hypertension artérielle ou élévation de la pression artérielle incidente

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association PA-Dépression	Commentaires
			Dépression	Pression artérielle (PA)				
Davidson et coll. ³⁰⁹ (2000)	5 ans	Communauté de blancs et noirs américains sans HTA à l'inclusion (<i>CARDIA study cohort</i>) N 3343 (23-35 ans)	CES-D 20-item score seuil ≥ 16 .	Moyenne des 2 des 3 mesures (sphygmomanomètre) HTA : PAS/PAD > 160/95 mmHg ou traitement antihypertenseur	Age, sexe, race, études, PAS à 5 ans, activité physique, alcool, antécédents parentaux d'HTA, diabète, insuffisance cardiaque, antécédent d'IDM	Régression logistique de l'association entre symptômes dépressifs sévères vs absence de symptômes dépressifs (CES-D ≤ 7) à l'inclusion et HTA incidente	Association positive OR CESD ≥ 16 vs ≤ 7 : 2,10 ; IC 95%, 1,2-3,6 - Analyses stratifiées sur la race: même résultat mais uniquement chez les noirs : OR 2,8 ; 1,5-5,5	-Fréquence d'HTA chez les blancs était faible. -Résultats similaires si HTA définie par PA $\geq 140/90$ mmHg ou traitement -Score CES-D intermédiaire (7-15) aussi prédictif d'HTA incidente
Everson et coll. ⁴⁶⁴ 2000	4 ans	Population (<i>KIHD study cohort</i>) N 616 normotendus (43-57 ans)	-"Absence d'espoir" basée sur 2 questions, score max. à 8. -Symptômes somatiques et végétatifs de dépression : score échelle de dépression de Roberts et coll. ⁵⁴⁸	Moyenne de 2 mesures HTA: PA $\geq 165/95$ mmHg ou consommation d'antihypertenseur	Age, IMC, tabac, alcool, activité physique, études, symptômes dépressifs, antécédent parental d'HTA, PAS à l'inclusion	Régression logistique de l'association entre "absence d'espoir" (variable continue et catégorielle) et HTA incidente	Association positive -OR pour augmentation de 1 point du score "absence d'espoir": 1,15 ; 1,02-1,29 Absence d'association Score de Roberts à l'inclusion – HTA incidente	Résultats plus marqués chez les hommes: OR 3,2 ; 1,6-6,7

Abréviations : HTA, hypertension artérielle ; PA, pression artérielle ; CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; IDM, infarctus du myocarde ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, Odds ratio ; IC, intervalle de confiance

Tableau E. Etudes longitudinales sur dépression et hypertension artérielle ou élévation de la pression artérielle incidente (Suite)

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association PA-Dépression	Commentaires
			Dépression	Pression artérielle (PA)				
Jonas et coll. ⁴⁶⁶ (2000)	22 ans	Population (NHANES I cohort study) N 3310 normotendus et exempts de pathologie somatique chronique (25-74 ans)	GWBS- Dépression 4- item évaluant l'affect négatif (scores 0- 25) : Affect négatif - Elevé: 0-12 -Intermédiaire: 13-18 -Faible: 19-25	Mesure PA à l'inclusion et à la visite 13 ans sphygmomanomètre HTA: -autodéclarée ou traitement antihypertenseur, -HTA incidente : PA ≥160/95 mmHg ou traitement)	Age, sexe, race, études, tabac, alcool, variations PAS, PAD et IMC dans le temps	Modèles de régression de Cox de l'association entre l'affect négatif à l'inclusion et HTA incidente	Association positive Affect négatif élevé à l'inclusion et HTA incidente à 13 ans (quelque soit la définition) : RR 1,7 ; IC 95% 1,3-2,3	Une seule mesure de la PA (effet blouse blanche possible)
Räikkönen et coll. ⁴⁶⁷ (2001)	14 ans	Population (Healthy Women Study Cohort) N 541 femmes blanches et afro-américaines normotendues sans traitement antihypertenseur, préménopausées (42-50 ans)	Beck Dépression Inventory pour les symptômes dépressifs	Moyenne des 2 des 3 mesures à 2 examens successifs (sphygmomanomètre). HTA: PAS ≥140 mmHg, ou PAD ≥90 mmHg ou traitement antihypertenseur	Age, race, études, antécédent parental d'HTA, PAS à l'inclusion, IMC, activité physique, alcool, tabac	-Modèles de Cox pour la relation entre HTA incidente et symptômes dépressifs à l'inclusion -Et covariation des scores de dépression et de la PA au cours du suivi (coefficient de regression multiple)	Absence d'association score de dépressivité ou le changement du score moyen au cours du suivi et HTA incidente. Association positive Changement du score moyen de dépressivité au cours du suivi et augmentation de la PAS au cours du suivi (b, 0,14 ; t 2,62, P<0,008) surtout chez les hypertendus indépendamment d'antihypertenseurs	
Abréviations : GWBS, General Well-being Schedule ; HTA, hypertension artérielle ; PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, Odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; RR, risque relatif								

Tableau E. Etudes longitudinales sur dépression et hypertension artérielle ou élévation de la pression artérielle incidente (Suite)

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association PA-Dépression	Commentaires
			Dépression	Pression artérielle (PA)				
Shinn et coll. ⁴⁷⁰ (2001)	4 ans	Communauté (<i>Reno Diet Heart Study cohort</i>) N 369 (blancs, hispaniques, asiatiques américains) Non hypertendus et ne prenant pas d'antihypertenseurs (20-75 ans)	-CES-D -General Well being-Depression (GWB-D) Dépression si: CES-D ≥ 16 ou GWB-D ≤ 12	Moyenne des 2 des 3 mesures (sphygmomanomètre) -HTA: PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mmHg -PA considérée aussi en variable continue - variations de la PA au cours du suivi (pour ceux pour qui un traitement a été prescrit au cours du suivi, la valeur la plus élevée de la PA avant traitement prise en compte)	Age, sexe, antécédent familial d'HTA, obésité à l'inclusion, PA à l'inclusion, consommation de psychotropes au cours du suivi	Régressions logistiques multiples de l'effet de la dépression sur le risque d'HTA incidente et changements de la PAS ou PAD au cours du suivi	Absence d'association Dépression-HTA incidente Dépression-variation de la PAS ou PAD au cours du temps	
Yan et coll. ⁵⁴⁹ (2003)	10 ans	Communauté N 2916 (noirs et blancs) (18-24 ans ou 25-30 ans)	CES-D 20 item (/60) : Scores : -Bas : 0-7 -moyen : 8-15 - élevé ≥ 16	Moyenne des 2 des 3 mesures (sphygmomanomètre) HTA: PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mmHg ou traitement antihypertenseur Ou PAS ≥ 160 ou PAD ≥ 95 mmHg ou traitement antihypertenseur	Age, sexe, race, études, alcool, IMC, exercice physique, PAS	Régressions logistiques de l'association HTA à 10 ans et dépression	Absence d'association Si définition HTA $\geq 140/90$ mmHg Association positive (2d déf. HTA) OR dépression moyen vs bas: 1,49; 1,09-2,02 et OR dépression élevée vs bas: 1,51; 1,07-2,03	Association plus forte chez les femmes
Abréviations : GWB, General Well-being ; CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; HTA, hypertension artérielle ; PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, Odds ratio ; IC, intervalle de confiance								

Tableau E. Etudes longitudinales sur dépression et hypertension artérielle ou élévation de la pression artérielle incidente (Suite)

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association PA-Dépression	Commentaires
			Dépression	Pression artérielle (PA)				
Meyer et coll. ³¹⁰ (2004)	12 ans	Population (<i>Baltimore Epidemiologic Catchment area Study</i>) N 1049 (> 65 ans)	Diagnostic Interview Schedule basée sur le DSM-III avec 3 niveaux de dépression: . Dysphorie . Dysthymia . Episode Dépressif Majeur Consommation tout au long de la vie d'antidépresseurs tricycliques et/ou benzodiazépines	HTA incidente: auto-déclaration d'HTA au cours du suivi en l'absence d'HTA à l'inclusion ou lors de la visite précédente	Age, sexe, race, IMC, antécédents de diabète, alcool, tabac, exercice physique, recours aux services de soins, et score socioéconomique	Modèles de régression logistique de l'association entre différentes catégories dépressives et HTA incidente	Association positive EDM et HTA incidente (mais à la limite du significatif après ajustement : OR 2,2 ; 0,94-4,9 EDM récurrents à l'inclusion et HTA : OR 3,8 ; 1,3-11,1 Absence d'association entre HTA et dysthymie/dysphorie	Limite: HTA auto-déclarée et non mesurée Consommation de psychotropes associée à HTA incidente mais non incluse dans le modèle comme variable de confusion
Patten et coll. ⁴⁶⁸ (2009)	10 ans	Population N 12 270 non hypertendus (> 12 ans)	Composite International Diagnostic Interview (CIDI-SF) abrégé : EDM au cours de l'année passée : score > 5 en faveur d'EDM selon DSM-IV	HTA auto déclarée ou consommation d'antihypertenseurs	Age, sexe, antécédents familiaux d'HTA, obésité, sédentarité, alcool, diabète, tabac, race noire, facteurs de stress le long de la vie, traitements psychotropes	Modèles à hasards proportionnels pour comparer le risque de l'HTA incidente chez les sujets ayant EDM vs non dépressifs à l'inclusion et durant les 10 années du suivi	Association positive EDM à l'inclusion-HTA incidente HR 1,6; IC 95% 1,2-2,2 Et EDM au cours du suivi et HTA incidente OR 1,5 ; 1,1-2,0	Limite: HTA auto- déclarée et non mesurée

Abréviations : DSM, Diagnostic Statistical Manual ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, Odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; HR, Hasard ratio

Tableau E. Etudes longitudinales sur dépression et hypertension artérielle ou élévation de la pression artérielle incidente (Suite)

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association PA-Dépression	Commentaires
			Dépression	Pression artérielle (PA)				
Delaney et coll. ⁴⁶⁹ (2010)	2 ans	Population (<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>) N 3914 Américains de 4 origines raciales/éthniques différentes (45-84 ans)	CES-D 20-items valeur seuil 16 Dépression: Score CES-D ≥16 ou traitement antidépresseur	Moyenne des 2 des 3 mesures (automatique) HTA: PAS ≥140 mmHg ou PAD ≥90 mmHg ou diagnostique par un médecin et consommation d'antihypertenseur	Age, sexe, race, PA inclusion, diabète, IMC, exercice physique, score de l'anxiété à l'échelle Spielberger, revenus	Risque relatif (régression) de l'HTA incidente chez dépressifs vs non dépressifs après exclusion des hypertendus prévalents	Absence d'association	Mêmes résultats en considérant le score CES-D en variable continue
Abréviations : CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; PA, pression artérielle ; HTA, hypertension artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; IMC, indice de masse corporelle								

Tableau F. Etudes longitudinales sur dépression et hypotension ou baisse de la pression artérielle incidente

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle -Dépression	Commentaires
			Depression	Pression artérielle				
Paterniti et coll. ³⁰⁷ (2000)	2 ans	Population (EVA Study) N 1212 participants (59-71 ans)	CES-D 20-item, valeurs seuil 16 (hommes), 22 (femmes) A l'inclusion et à 2 ans	Moyenne de 2 mesures. -PA basse: 1 ^{er} quartile de la distribution des PAS/PAD - Δ (PA à 2 ans-PA inclusion). Baisse de PA la plus importante au cours du suivi : 1 ^{er} quartile de la distribution de la variation de la PA	Sexe, âge, IMC, consommation d'antihypertenseurs, anxiété, score CES-D à l'inclusion, PA à l'inclusion, et variation du poids depuis l'inclusion	Régression logistique (association symptômes dépressifs sévères à l'inclusion et PAS basse ou PAD basse au cours du suivi, baisse importante de la PAS ou de la PAD au cours du suivi. (Exclusion des sujets avec PA basse à l'inclusion)	Absence d'association entre symptômes dépressifs sévères à l'inclusion et PA basse au cours du suivi	alcool, tabac, nombre de pathologies chroniques, antidépresseurs, neuroleptiques n'étaient associées ni à la dépression ni à la pression artérielle
Abréviations : CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale ; PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique								

Tableau F. Etudes longitudinales sur dépression et hypotension ou baisse de la pression artérielle incidente (suite)

Auteur	Durée	Population, Echantillon	Variables d'intérêt		Co-variables	Méthodes	Association pression artérielle -Dépression	Commentaires
			Depression	Pression artérielle				
Hildrum et coll. ⁴⁷⁷ (2011)	22 ans	Communauté (HUNT Study) N 17410 (20-67 ans)	HADS (autoquestionnaire 14-item) - Sévérité des symptômes : calcul des Z scores (variable continue et dichotomique avec valeur seuil 80 ^e percentile) - Modification des symptômes au cours du suivi: Δ z-scores inclusion-suivi (continue et catégorielle (groupes de 10 percentile avec la médiane comme seuil	Inclusion: 2 ^{ème} des 2 mesures de PA (tensiomètre à mercure) Suivi : moyenne des 2 des 3 mesures (automatique, dynamap)	Age, sexe, études, angor, IDM, AVC, diabète, tabac, faible activité physique, traitement antihypertenseur, antécédents familiaux d'HTA, tour de taille, fréquence cardiaque	Régressions linéaires et logistiques de l'association entre 1) symptômes anxiodépressifs sévères à l'inclusion (≥80 ^e percentile) et la variation de la PA entre inclusion et suivi à 22 ans 2) symptômes anxiodépressifs sévères à l'inclusion et HTA (PA ≥140/90) et hypotension (PA< 120/75 mmHg) au cours du suivi	Association positive -Symptômes anxiodépressifs sévères à l'inclusion et baisse de la PAS (b - 0.67, p 0,04), mais pas avec PAD -Symptômes anxiodépressifs sévères à l'inclusion et un risque moindre d'HTA (OR 0,80 ; IC 95% 0,70-0,9) et une baisse plus importante de la PAS (-1,6 mmHg, p 0,004) et PAD au cours du suivi	
Abréviations : HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale ; IDM, infarctus du myocarde, AVC, accident vasculaire cérébral ; HTA, hypertension artérielle ; PA, pression artérielle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; OR, Odds ratio ; IC, intervalle de confiance								

Mini Mental State Examination (MMSE) – (Folstein et coll.)¹⁶⁷

ORIENTATION /10

- « En quelle année sommes-nous » ?
- « En quelle saison » ?
- « En quel mois » ?
- « Quel jour du mois » ?
- « Quel jour de la semaine » ?
- « Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes » ?
- « Dans quelle ville se trouve-t-il » ?
- « Quel est le département dans lequel est située cette ville » ?
- « Dans quelle province ou région est situé ce département » ?
- « A quel étage sommes-nous ici » ?

APPRENTISSAGE ET RAPPEL IMMEDIAT /3 (« Je vais vous donner 3 mots, vous allez essayer de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure : citron, clé et ballon. Voulez-vous me les redonner ces trois mots ? »)

- Citron
- Clé
- Ballon

CALCUL /5 (« Faites des soustractions successives de 7 en 7 à partir de 100 »)

- 93
- 86
- 79
- 72
- 65

(« Epelez le mot MONDE à l'envers ») : /5 (ne pas tenir compte du résultat pour le score MMS)

RAPPEL DIFFERE /3 (« Est-ce que vous pourriez me redonner les 3 mots que je vous ai donnés tout à l'heure ? »)

- Citron
- Clé
- Ballon
- Cigare
- Fleur
- Porte

LANGAGE /8

- « Quel est le nom de cet objet » ? (lui montrer un crayon)
- « Quel est le nom de cet objet » ? (lui présenter une montre)
- « Répétez après moi : Pas de MAIS, de SI, ni de ET »
- « Prenez cette feuille de papier avec la main droite »
- « Pliez-la en deux »
- « Et jetez-la par terre »
- « Faites ce qui est écrit » (Présentez-lui une feuille sur laquelle est marqué : FERMEZ LES YEUX)
- « Ecrivez une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière ».

PRAXIE CONSTRUCTIVE /1

- « Recopiez ce dessin »



Mini Mental State Examination est un questionnaire validé et d'exécution rapide, comportant 30 items chacun côté sur 1. La première partie de ce test évalue de manière satisfaisante l'orientation temporo-spatiale, la mémoire épisodique (rappel immédiat et différé des trois mots) et certaines fonctions exécutives (soustractions successives). La seconde partie, évalue grossièrement le langage et les capacités visuo-constructives. Un score < 24 est pathologique.

Questionnaire Instrumental Activities of Daily Living (Lawton)¹⁶⁸

Capacité à utiliser le téléphone:

- 0 N'a pas le téléphone
- 1 Se sert du téléphone de sa propre initiative, cherche et compose les numéros, etc...
- 2 Compose un petit nombre de numéros bien connus
- 3 Réponds au téléphone mais n'appelle pas
- 4 Est incapable d'utiliser le téléphone.

Faire les courses:

- 1 Fait toutes ses courses de façon indépendante
- 2 Fait seulement les petits achats tout(e) seul(e)
- 3 A besoin d'être accompagné(e), quelle que soit la course
- 4 Est totalement incapable de faire les courses.

Moyen de transport:

- 1 Peut voyager seul(e) et de façon indépendante (transports en commun, sa propre voiture)
- 2 Peut se déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus
- 3 Peut prendre les transports en commun si il/elle est accompagné(e)
- 4 Peut prendre un taxi ou une voiture, en étant accompagné(e)
- 5 Ne peut pas du tout se déplacer.

Responsabilité pour la prise des médicaments:

- 0 Il/elle ne prend jamais de médicaments
- 1 S'occupe seul de la prise: dosage et horaire
- 2 Peut les prendre de lui (elle)-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
- 3 Est incapable de les prendre de lui (elle)-même.

Capacité à gérer son budget:

- 1 Est totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures ...)
- 2 Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer son budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses)
- 3 Est incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour.

POUR LES FEMMES SEULEMENT

Préparation des repas:

- 1 Prévoit, prépare et sert des repas de façon indépendante
- 2 Les prépare si on lui fournit les ingrédients
- 3 Est capable de réchauffer des plats déjà préparés
- 4 A besoin qu'on lui prépare et serve les repas.

Entretien de la maison:

- 1 Est capable d'entretenir la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle (gros travaux)
- 2 Est capable de faire les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage ...)
- 3 Fait les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant
- 4 A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison
- 5 Ne peut pas participer du tout à l'entretien de la maison

Lessive:

- 1 Fait toute sa lessive personnelle ou la porte lui (elle)-même au pressing
- 2 Lave les petites affaires
- 3 Toute la lessive doit être faite par d'autres.

MALADIE D'ALZHEIMER selon le NINCDS-ADRDA¹⁷³

(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale*, ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques
- Déficiences d'au moins deux fonctions cognitives
- Altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- Absence de trouble de conscience
- Survenue entre 40 et 90 ans le plus souvent au-delà de 65 ans
- En l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte, par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- La détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie), et perceptives (agnosie)
- La perturbation des activités de vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- Une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- Le résultat aux examens standards suivants : normalité du liquide céphalo-rachidien, EEG normal ou siège de perturbations non-spécifiques comme la présence d'ondes lentes, présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- Périodes de plateaux au cours de l'évolution
- Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids
- Des anomalies neurologiques surtout aux stades évolués de la maladie : signes moteurs tels que hypertonie, myoclonies ou troubles de la marche, crises comitiales aux stades tardifs
- Scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- Début brutal
- Déficit neurologique focal tel que : hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- Crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer possible :

- Peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, et en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie
- Peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considéré comme la cause de cette démence
- Et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

Les critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER selon le DSM-IV¹⁷⁵

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (American Psychiatric Association, 1994)

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)

2. Une ou plusieurs des perturbations cognitives suivantes :

Aphasie (perturbation du langage)

Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)

Agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles correctes)

Perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans les temps, avoir une pensée abstraite)

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus : À d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (ex : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale)

1. À des affections générales pouvant entraîner une démence (ex : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH)

2. À des affections induites par une substance

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'axe I (par exemple, trouble dépressif majeur, schizophrénie)

Critères diagnostiques de démence vasculaire selon NINDS–AIREN¹⁸⁴

(National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la recherche et l'enseignement)

Critères de démence vasculaire probable:

1. Présence d'une démence caractérisée par des troubles de mémoire épisodique et d'au moins deux autres domaines cognitifs, interférant avec les activités de vie quotidienne.
2. Présence d'une maladie cérébrovasculaire définie par des signes neurologiques focaux* à l'examen neurologique, et la présence d'une pathologie cérébrovasculaire** mise en évidence par imagerie cérébrale (scanner ou IRM).

* Hémiparésie, paralysie faciale centrale, signe de Babinski, déficit sensitif, hémianopsie, dysarthrie compatibles.

** Une maladie cérébrovasculaire comprend les infarctus multiples ou stratégiques (c'est-à-dire unique) résultant de l'occlusion de grosses artères, les petits infarctus (ou lacunes) résultant de l'occlusion des petits vaisseaux, les lésions de la substance blanche, ou une combinaison de ces lésions.

3. Une relation entre démence et maladie cérébrovasculaire se manifestant par la présence d'au moins un des trois points suivant :

- Début de la démence dans les 3 mois suivant un AVC,
- Détérioration brutale des fonctions cognitives ;
- Une évolution fluctuante ou en marche d'escaliers des troubles cognitifs.

Éléments renforçant le diagnostic de démence vasculaire:

- Présence d'un trouble précoce de la marche (marche à petits pas) ;
- Une histoire d'instabilité ou de chutes fréquentes non provoquées ;
- Des troubles urinaires non expliqués par une affection urologique ;
- Une paralysie pseudobulbaire ;
- Des modifications de la personnalité ou de l'humeur (aboulie, dépression, labilité émotionnelle, un ralentissement psychomoteur et des anomalies des fonctions exécutives).

Critères d'exclusion :

- Troubles de la conscience, confusion, symptômes psychotiques, trouble sensorimoteur majeur empêchant l'évaluation neuropsychologique, autres maladies cérébrales (telle que la maladie d'Alzheimer) ;
- Détérioration progressive des fonctions cognitives non accompagnée de lésions vasculaires (validées par scanner ou IRM) ou de signes neurologiques.

Les critères de démence vasculaire possible sont:

- Présence d'une démence et de signes neurologiques lorsqu'aucune étude de neuroimagerie n'est disponible ou;
- Pas de relation temporelle claire entre la démence et l'AVC ou;
- Début insidieux et évolution fluctuante variable des déficits cognitifs.

Les critères de démence vasculaire certaine sont :

- Une histoire clinique de démence vasculaire probable ;
- Une preuve anatomique de maladie cérébrovasculaire (par ex. après autopsie);
- L'absence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques amyloïde anormalement élevées pour l'âge ;
- L'absence d'autres signes cliniques ou anatomopathologiques capables d'entraîner une démence.

Score Ischémique de Hachinski¹⁸⁵

Item No.	Description	Score
1	Survenue brutale	2
2	Détérioration par à coups/paliers	1
3	Evolution fluctuante	2
4	Confusion nocturne	1
5	Préservation de la personnalité	1
6	Dépression	1
7	Plaintes somatiques	1
8	Labilité et incontinence émotionnelle	1
9	Antécédent d'hypertension artérielle	1
10	Antécédent d'accident vasculaire cérébral	2
11	Athérosclérose associée	1
12	Symptômes neurologiques focaux	2
13	Signes neurologiques focaux à l'examen	2

Le score d'ischémie de Hachinski est un outil validé permettant de distinguer une démence de type Alzheimer et une démence vasculaire. Le score seuil de ≤ 4 pour la démence de type Alzheimer et ≥ 7 pour la démence vasculaire a une sensibilité diagnostique de 89% et une spécificité de 89%.⁵⁵⁰ Il ne permet, en revanche, pas de distinguer une démence mixte des deux autres types de démences.

Critères Diagnostiques de l'Episode Dépressif selon CIM-10¹⁷⁴

A. Critères généraux (obligatoires) :

G1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion le plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive ou à un trouble mental organique.

B. Présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivants :

1. Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines.
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.
3. Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins 1 des 7 symptômes suivants, soit un total d'au moins 4 symptômes :

1. Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.
2. Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.
3. Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type.
4. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant par exemple par une indécision ou des hésitations.
5. Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation, ou un ralentissement (signalés ou observés).
6. Perturbation du sommeil de n'importe quel type.
7. Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Critères Diagnostiques de l'Episode Dépressif Majeur selon DSM-IV¹⁷⁵

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (American Psychiatric Association, 1994)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins 1 des symptômes est soit : 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. **N.B.** : ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. se sent triste ou vide) ou observée par les autres (ex. pleure). **N.B.** : éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex. modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. **N.B.** : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante), presque tous les jours (ne pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

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

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte (les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur à l'exception du critère de durée) et cela presque tous les jours pendant au moins 1 semaine.

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

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament) **ou d'une affection médicale générale** (ex. hypothyroïdie).

E. Les symptômes non mieux expliqués par un deuil, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent de : altération marquée du fonctionnement, préoccupations morbides, dévalorisation, idées suicidaires, symptômes psychotiques ou ralentissement psychomoteur.

Présentation :

Le M.I.N.I. est divisé en **modules** identifiées par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique.

Au début de chacun des modules (à l'exception du module « Syndromes psychotiques »), une ou plusieurs **question(s) / filtre(s)** correspondant aux critères principaux du trouble sont présentées dans un cadre grisé.

A la fin de chaque module, une ou plusieurs boîtes diagnostiques permet(tent) au clinicien d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints.

Conventions :

Les phrases écrites en « lettres minuscules » doivent être lues "mot-à-mot" au patient de façon à standardiser l'exploration de chacun des critères diagnostiques.

Les phrases écrites en « MAJUSCULES » ne doivent pas être lues au patient. Ce sont des instructions auxquelles le clinicien doit se référer de façon à intégrer tout au long de l'entretien les algorithmes diagnostiques.

Les phrases écrites en « gras » indiquent la période de temps à explorer. Le clinicien est invité à les lire autant de fois que nécessaire au cours de l'exploration symptomatique et à ne prendre en compte que les symptômes ayant été présentés au cours de cette période.

Les phrases entre (parenthèses) sont des exemples cliniques décrivant le symptôme évalué. Elles peuvent être lues de manière à clarifier la question.

Lorsque des termes sont séparés par un *slash (/)*, le clinicien est invité à ne reprendre que celui correspondant au symptôme présenté par le patient et qui a été exploré précédemment (par ex. question A3).

Les réponses surmontées d'une flèche indiquent que l'un des critères nécessaires à l'établissement du diagnostic exploré n'est pas atteint. Dans ce cas, le clinicien doit aller directement à la fin du module, entourer « NON » dans la ou les boîtes diagnostiques correspondantes et passer au module suivant.

Instructions de cotation :

Toutes les questions posées doivent être cotées. La cotation se fait à droite de chacune des questions en entourant, soit OUI, soit NON en fonction de la réponse du patient.

Le clinicien doit s'être assuré que chacun des termes formulés dans la question ont bien été pris en compte par le sujet dans sa réponse (en particulier, les critères de durée, de fréquence, et les alternatives "et / ou").

Les symptômes imputables à une maladie physique, ou à la prise de médicaments, de drogue ou d'alcool ne doivent pas être cotés OUI.

. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR				
A1	Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) particulièrement triste, cafardeux(se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours ?	NON	OUI	1
A2	Au cours des deux dernières semaines, aviez-vous presque tout le temps le sentiment de n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous plaisent habituellement ?	NON	OUI	2
A1 OU A2 SONT-ELLES COTEES OUI ?		NON	OUI	
A3	Au cours de ces deux dernières semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e) et/ou sans intérêt pour la plupart des choses :			
a	Votre appétit a-t-il notablement changé, <u>ou</u> avez-vous pris ou perdu du poids sans en avoir l'intention ? (variation au cours du mois de $\pm 5\%$, c. à d. $\pm 3,5$ kg / ± 8 lbs., pour une personne de 65 kg / 120 lbs.) COTER OUI , SI OUI A L'UN OU L'AUTRE	NON	OUI	3
b	Aviez-vous des problèmes de sommeil presque toutes les nuits (endormissement, réveils nocturnes ou précoces, dormir trop)?	NON	OUI	4
c	Parliez-vous ou vous déplaçiez-vous plus lentement que d'habitude, ou au contraire vous sentiez-vous agité(e), et aviez-vous du mal à rester en place, presque tous les jours ?	NON	OUI	5
d	Vous sentiez-vous presque tout le temps fatigué(e), sans énergie, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI	6
e	Vous sentiez-vous sans valeur ou coupable, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI	7
f	Aviez-vous du mal à vous concentrer ou à prendre des décisions, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI	8
g	Avez-vous eu à plusieurs reprises des idées noires comme penser qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e), ou avez-vous pensé à vous faire du mal ?	NON	OUI	9
A4	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN A3 ? (ou 4 si A1 OU A2 EST COTEE NON) SI LE PATIENT PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR ACTUEL :	NON OUI EPISODE DEPRESSIF MAJEUR ACTUEL		
A5	Au cours de votre vie, avez-vous eu d'autres périodes de deux semaines ou plus durant lesquelles vous vous sentiez déprimé(e) ou sans intérêt pour la plupart des choses et où vous aviez les problèmes dont nous venons de parler ?	NON	OUI	10
a		NON	OUI	11
b	Cette fois ci, avant de vous sentir déprimé(e) et/ou sans intérêt pour la plupart des choses, vous sentiez-vous bien depuis au moins deux mois ?			
A5b	EST-ELLE COTEE OUI ?	NON OUI EPISODE DEPRESSIF MAJEUR PASSE		

Echelle CES-D^{225,227}*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale***0** : jamais, très rarement (moins de 1 jour)**1** : occasionnellement (1 à 2 jours)**2** : assez souvent (3 à 4 jours)**3** : fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)**Durant la semaine écoulée : (mettez une réponse pour chaque item)****J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**Je me suis senti(e) déprimé(e) :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai été confiant(e) en l'avenir :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai pensé que ma vie était un échec :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**Je me suis senti(e) craintif (ve) :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**Mon sommeil n'a pas été bon :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai été heureux (se) :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai parlé moins que d'habitude :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**Je me suis senti(e) seul(e) :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**Les autres ont été hostiles envers moi :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai profité de la vie :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai eu des crises de larmes :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**Je me suis senti(e) triste :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps**J'ai manqué d'entrain :** jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps*Calcul des scores du CES – D***Un score total est calculé en additionnant les cotations. Celles-ci sont comprises entre 0 et 3, la cotation la plus élevée correspondant à la présence d'une symptomatologie sévère. Les cotations des items positifs sont inversées :****Item 3** : j'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres**Item 8** : j'ai été confiant dans l'avenir**Item 12** : j'ai été heureux**Item 16** : j'ai profité de la vie

PUBLICATIONS

Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetière P, Hanon O, Ritchie K, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens* 2008; 26:1765-1772

Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe JM, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C. Depression History, Depressive Symptoms, and Incident Dementia: The 3C Study. *J Alzheimer's Dis* 2011; 26: 27-38

Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study

Hermine Lenoir^{a,b}, Jean-Marc Lacombe^a, Carole Dufouil^a, Pierre Ducimetière^c, Olivier Hanon^{a,b,d}, Karen Ritchie^e, Jean-François Dartigues^f, Annick Alperovitch^{a,g} and Christophe Tzourio^{a,g}

Objective To examine the relationship between blood pressure and depression in a large sample of noninstitutionalized elderly people.

Methods Cross-sectional community-based study in 9294 participants aged 65 years and over, living at home, in three French cities (Bordeaux, Dijon and Montpellier). Participants were categorized as depressive, based on three different markers of depression. Multiple linear regression analyses of the relation between depression and mean systolic and diastolic blood pressure values were conducted, taking into account potential confounders like age, sex, education, smoking, alcohol consumption, body mass index and history of cardiovascular events.

Results Our working sample had a mean age (SD) of 73.7 (5.0) years, and included 60.7% of women. Overall, 31% of participants met the criteria for depression, 77.5% had hypertension, and 49.5% were on antihypertensive drugs. Analyses showed lower systolic and diastolic blood pressure values in depressive individuals compared with nondepressive ones, in both men (systolic blood pressure 148.2 versus 151.8 mmHg, $P < 0.002$; diastolic blood pressure 83.0 versus 84.7 mmHg, $P = 0.003$) and women (systolic blood pressure 141.7 versus 144.7 mmHg, $P < 0.0001$; diastolic blood pressure 80.7 versus 81.4 mmHg, $P < 0.02$). These associations were independent of age and of use of antihypertensive or psychotropic agents.

Introduction

Depression is a highly prevalent condition among elderly people. It has been found to be associated with increased risk of cardiovascular morbid-mortality, especially among those with coronary artery disease [1–3]. However, results of studies on the association between risk factors for cardiovascular disease and/or mortality such as high blood pressure (BP) and depression are conflicting. For instance, some clinical studies [4,5] have reported a co-occurrence of depression and hypertension, whereas a ‘hypotensive syndrome’, described as somatic complaints of tiredness, dizziness and feeling of faintness, or minor psychological symptoms and depression, has been reported in other cross-sectional studies [6–11].

Longitudinal studies on the relationship between depression and BP also show inconsistent results. In some

Conclusion In a large sample of elderly individuals from the general population, depressive individuals had lower blood pressure values than nondepressive ones, independent of medications and of history of cardiovascular events.

J Hypertens 26:1765–1772 © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2008, 26:1765–1772

Keywords: antihypertensive therapy, blood pressure, cross-sectional studies, depression, elderly, epidemiology

Abbreviations: ACE inhibitors, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; CDS, current depressive symptomatology; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression scale; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 4th edition; LETD, lifetime episode of treated depression; MDE, current or past major depressive episode; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview

^aINSERM U708, Paris, ^bDepartment of Geriatrics, Broca Hospital, Paris, ^cINSERM U780, Villejuif, ^dRené Descartes University, University of Paris 5, Paris, ^eINSERM U888, Montpellier, ^fINSERM U593, Bordeaux and ^gPMC University, University of Paris 6, Paris, France

Correspondence to Dr Hermine Lenoir, Broca Hospital, 54-56 Rue Pascal, 75013 Paris, France
Tel: +33 1 44 08 35 03; fax: +33 1 44 08 35 10; e-mail: hermine.lenoir@brc.aphp.fr

Previous presentations: A part of this work has been presented at 7th International French Language Congress of Geriatrics and Gerontology (CIFGG), Quebec-Canada (October 2006).

Received 9 January 2008 Revised 8 April 2008
Accepted 13 May 2008

See editorial commentary on page 1738

studies, depressive disorders have been found to be associated with a later occurrence of hypertension [12–14] but other studies failed to confirm this relationship [15–21]. Furthermore, a recent longitudinal study [22] found that baseline low diastolic blood pressure (DBP) predicted subsequent depression.

Although it is tempting to speculate on possible mechanisms linking low or high BP to depressive symptoms, a necessary preliminary step is a precise and thorough description of the association between BP and depression, with adequate measures of each. The majority of studies having explored the relationship between BP and depression were based on rather small samples of young or middle aged adults. Most of them had limited demographic or medical data, thus limiting the exploration of potential confounders. The Three-City Study, a large

population-based cohort study of elderly individuals, included detailed information on BP, depression, and potential confounders. We therefore examined the relation between depression and BP in this study.

Sample and methods

Study sample

The Three-City Study is an ongoing longitudinal community-based study, on vascular factors and the risk of dementia. Between March 1999 and March 2001, 9294 individuals aged 65 years and over, living in the community, were randomly recruited from the electoral rolls of three French cities (i.e. Bordeaux, Dijon, and Montpellier), and were asked to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Kremlin Bicêtre Hospital. All participants gave written informed consent. The research design of the Three-City Study has been described in details in a previous report [23].

Interview and measures

At baseline, participants were interviewed by trained psychologists using standardized questionnaires. Information on their socio-demographic characteristics, educational level, tobacco and alcohol consumption, physical activity, and medical history were recorded. Four educational levels were defined: I (primary school or no school), II (1st cycle or short technical studies), III (2nd cycle or long-technical studies), and IV (postsecondary and over). Participants were classified as current smoker, former smoker, or never smoker. Mean daily alcohol intake was calculated in grams, based on the number of glasses of different alcoholic beverages consumed during a typical day. Participants were asked whether they had ever been treated for hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, heart failure, and whether they had experienced cardiovascular events including myocardial infarction, coronary surgery bypass or angioplasty, surgery for arteritis, or stroke. Current use of drugs (including antihypertensive agents and psychotropic drugs) was recorded. Antihypertensive agents included following drug classes: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) inhibitors, β -blocking anti-adrenergics (β -blockers), calcium ion channel blockers, and diuretics. Psychotropic drugs included: nontricyclic antidepressants, tricyclic antidepressants, benzodiazepines, hypnotics, other anxiolytics, and neuroleptics. Weight (in kg) and height (in m) were measured and BMI was computed as weight divided by height squared (kg/m^2). BP was measured twice during interview, using a validated digital electronic tensiometer (OMRON M4; OMRON Corp., Kyoto, Japan), after 5 min rest in a seated position, right arm resting on a table. The mean of the two measurements was used for the analyses. Systolic blood pressure (SBP) and DBP values were missing for 26 (0.28%) participants. Participants were categorized as having hypertension when they had BP of at least 140/90 mmHg and/or if they were

taking antihypertensive drugs at baseline. The information about hypertension was missing for 13 (0.14%) participants. Participants taking antihypertensive drugs were considered controlled if their SBP was below 140 mmHg and their DBP was below 90 mmHg.

Assessment of depression

To assess history of depression or depressive symptomatology at baseline, we considered three indicators: participants were asked whether they had ever been treated for depression at any time during their life, which was further referred as lifetime episode of treated depression (LETD); current (i.e. within the past 2 weeks) or past (i.e. lifetime) major depressive episode (MDE), was assessed using the MDE module of the mini international neuropsychiatric interview (MINI, French version 5.00) [24]. The MINI is a psychiatric brief structured interview instrument, comprising several modules, each corresponding to a diagnostic category consistent with criteria of the current or lifetime major Axis I psychiatric disorders of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) [25]. It has been previously validated within the general population setting [24] and extensively used in clinical settings and epidemiological studies worldwide. The MDE module of the MINI consists of 11 questions, two for past (or lifetime) MDE and nine for current episodes. A diagnostic algorithm identifies major depressive cases; the presence of current depressive symptomatology (CDS) at baseline was assessed using the French version of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. This scale is a 20-item self-administered instrument, widely used in epidemiologic studies [26] to measure levels of depressive symptomatology as well as to identify probable clinical depression. It has been validated for use in studies including elderly individuals [27–30].

The CES-D rates the frequency of reported depressive symptoms (i.e. depressed mood, feelings of guilt and worthlessness, feelings of helplessness and hopelessness, and sleep disturbance) experienced in the past week, from 0 to 3 (0 rarely; 1 sometimes; 2 occasionally; 3 most of the time); the total score ranges from 0 to 60, higher scores indicating increased depressive symptoms. The CES-D scores were considered dichotomously (yes/no) using recommended cut-off values based on a validation study in the French population: more than 22 in women and more than 16 in men indicating the likely presence of clinically significant depression [31].

Using the three depression indicators mentioned above, we defined three groups of depressive individuals: men (175, 5.6%) and women (578, 12.1%) who had a LETD but no MDE and no CDS; men (240, 7.7%) and women (786, 16.4%) with a MDE; and men (291, 9.3%) and women (409, 8.5%) experiencing CDS without MDE.

Overall, 'depressive' men (706, 22.6%) and women (1773, 37%) were defined as participants who belonged to at least one of the three groups described above, and 'nondepressive participants' were defined as those who belonged to none of them. The information about depressive or nondepressive status was missing for 1380 (14.9%) participants (missing data for MDE 1290; LETD 59; CDS 142). These participants were older (men age \pm SD, men 77.5 ± 7.5 years; women 77.7 ± 7.4 years), and had lower educational level than those for whom the information was available. These participants were more frequently hypertensive (men 83%; women 77.4%), reported more frequently history of cardiovascular events (men 22.6%; women 9.9%) and of heart failure (men 10.7%; women 6.9%), and took antihypertensive drugs (men 52.3%; women 55%) and psychotropic agents (men 26.2%; women 39.6%) more often than those for whom the information was available.

Statistical analyses

Most analyses were performed in men and women separately, given the well established sexual differences for health variables including BP level. BP was analyzed as a continuous variable. LETD, MDE, CDS, and depressive status were considered as binary variables (yes/no). Multivariate linear regression analyses were conducted to evaluate the relationship between each of the three markers of depression or depressive status (independent variables) and mean SBP and DBP values (dependent variables), adjusting for factors which have been reported to be associated with either BP or depression, as well as independent variables found to be associated with depressive status and/or BP in univariate analyses. Multiple logistic regression models were also used to examine the association of different markers of depression or depressive status with history of hypertension, history of cardiovascular events, antihypertensive drug use, or psychotropic drug consumption, controlling for confounding variables.

To examine further the relationship between BP and depression, we performed analyses stratified on antihypertensive drug and psychotropic drug intake as well as on age categorized by tertile (71 or less; 72–77; and over 77 years).

Statistical analyses were performed using SAS computer software V 9.1 (SAS, Cary, North Carolina, USA). Two-tailed *P* values equal to or less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

General characteristics

The characteristics of the participants are given in Table 1. The mean age (SD) of the whole sample was 73.7 (5.0) years. There were, as expected, substantial differences between men and women for demographic

Table 1 Baseline characteristics of the study sample (*n* = 9294)

	Men (<i>n</i> = 3650)	Women (<i>n</i> = 5644)	<i>P</i>
Age (years) mean (SD)	73.6 (5.0)	73.8 (5.0)	0.02
Education (%)			
I (lowest)	23.5	27.9	
II	29.9	38.9	<0.0001
III	19.0	20.5	
IV (highest)	27.6	12.7	
BMI (kg/m ²) mean (SD)	26.2 (3.4)	25.3 (4.4)	<0.0001
Alcohol (g/day) mean (SD)	21.4 (18.2)	7.4 (8.7)	<0.0001
Smoking (%)			
Never	30.4	81.4	
Former	61.5	14.7	<0.0001
Current	8.1	3.9	
Hypertensive participants (%)	82.0	74.6	<0.0001
SBP (mmHg) mean (SD)	150.8 (21.9)	143.9 (21.4)	<0.0001
DBP (mmHg) mean (SD)	84.0 (11.7)	81.0 (11.0)	<0.0001
Self-reported history (%)			
Hypercholesterolemia	32.2	38.7	<0.0001
Diabetes mellitus	13.3	7.5	<0.0001
Cardiovascular events	16.6	5.3	<0.0001
Heart failure	6.5	4.9	0.002
Antihypertensive agent use	49.4	49.5	0.97
Psychotropic agent use	19.0	33.1	<0.0001

Cardiovascular events, include myocardial infarction, coronary surgery bypass or angioplasty, surgery for arteritis, or stroke. SD, standard deviation; BMI, body mass index; hypertensive participants, defined as participants with blood pressure at least 140/90 mmHg and/or those taking antihypertensive drugs at baseline; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

(i.e. education) and health variables (i.e. BMI, alcohol consumption, smoking, SBP and DBP values, distribution of hypertension, history of hypercholesterolemia, diabetes mellitus, cardiovascular events, and of heart failure) (Table 1). Antihypertensive agents were being taken by 60% of hypertensive men and 66% of hypertensive women at study entry.

Characteristics of depressive participants

Table 2 reports on demographic and health variables in depressive and nondepressive participants, according to sex. The pattern of variables associated with depression differed somewhat between sexes. Depressive women had a younger age, a lower education, a higher BMI, and a higher frequency of past or present smoking habit than nondepressive women, whereas these variables were not associated with depression in men. Conversely, depressive men had a higher frequency of past cardiovascular events than nondepressive men, whereas no such association was observed in women. A history of heart failure was more frequently found among depressive participants than in nondepressive ones in both sexes. As expected, depressive participants of both sexes were more frequently on psychotropic drugs than controls at study entry (Table 2).

With regard to BP, both men and women with depression had lower SBP mean values than their nondepressive counterparts (men 148.2 vs. 151.8 mmHg, *P* < 0.002; women 141.7 vs. 144.7 mmHg, *P* < 0.0001). Similar findings were observed for DBP mean values (Table 2).

Table 2 Characteristics of depressive and nondepressive participants

	Men (n = 3126)			Women (n = 4788)		
	Nondepressive n = 2420	Depressive n = 706	P	Nondepressive n = 3015	Depressive n = 1773	P
Age (years) mean (SD)	73.6 (5.0)	73.6 (5.0)	0.99	74.0 (5.1)	73.5 (5.0)	0.03
Education (%)						
I (lowest)	23.2	22.8		26.9	28.6	
II	30	30.1	0.65	37.8	39.8	0.0007
III	19.6	19.2		21.5	19.8	
IV (highest)	27.2	27.9		13.8	11.7	
BMI (kg/m ²) mean (SD)	26.3 (3.2)	26.2 (3.5)	0.58	25.3 (4.3)	25.5 (4.4)	<0.03
Alcohol (g/day) mean (SD)	21.6 (17.7)	20.9 (19.4)	0.31	7.6 (8.7)	7.4 (8.6)	0.46
Smoking (%)						
Never	31	28.1		82.7	79.9	
Former	61	63.7	0.18	14	15.3	0.02
Current	8	8.2		3.3	4.8	
History of cardiovascular events (%)	15.3	18.1	0.02	4.9	4.2	0.38
History of heart failure (%)	5.2	7.4	0.005	4.10	5.60	0.004
SBP (mmHg) mean (SD)	151.8 (21.6)	148.2 (21.5)	<0.002	144.7 (21.4)	141.7 (20.7)	<0.0001
DBP (mmHg) mean (SD)	84.7 (11.4)	83.0 (12.0)	0.003	81.4 (10.8)	80.7 (10.9)	<0.02
Hypertensive participants (%)	83.1	78.8	<0.04	75.8	71.6	0.004
Controlled hypertensive participants (%)	55.2	58.6	0.68	70.1	72.8	0.29
Antihypertensive agents (%)	49.3	47.9	0.82	48.9	47.8	0.91
Psychotropic agents (%)	12.6	35.7	<0.0001	22.2	48.6	<0.0001

Hypertensive participants, defined as participants with blood pressure at least 140/90 mmHg and/or those taking antihypertensive drugs at baseline; Controlled hypertensive participants, defined as participants taking antihypertensive drugs and with SBP below 140 mmHg and DBP below 90 mmHg. Data are crude mean values (SD) and percentages. *P* values are computed from multiple linear regression and logistic regression models adjusting for centers, age, education, BMI, alcohol consumption, smoking, and for history of cardiovascular events. SD, standard deviation; BMI, body mass index; cardiovascular events, include myocardial infarction, coronary surgery bypass or angioplasty, surgery for arteritis, or stroke; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Depressive men and women had less frequent hypertension than nondepressive ones (men 79 vs. 83%, *P* < 0.04; women 72 vs. 76%, *P* = 0.004) (Table 2).

Analyses of the relationship between depression and BP considering the three markers of depression showed consistent results (Table 3). Whichever the marker of depression used, SBP and DBP values were on an average lower in depressive than in nondepressive individuals. The relationships between SBP or DBP values and LETD were apparently more marked than with MDE or CDS.

Use of antihypertensive agents and the relation between depression and blood pressure

To explore the role of antihypertensive agents on the relation between BP and depression, we stratified our analyses on this variable (Table 4). Mean SBP and DBP values were lower in depressive participants than in

nondepressive ones, among participants using antihypertensive agents as well as among nonusers. The relationships between BP mean values and depressive status were apparently stronger in the group of antihypertensive medication nonusers than in the group of users, and the quantitative interactions were significant (*P* < 0.0001). It should be noted that participants with CDS or MDE had BP mean values nearer to the BP values of the nondepressive group compared with participants with LETD. Sex-stratified analyses showed similar results. Depressive men had lower BP values compared with their nondepressive counterparts (SBP 142.0 vs. 148.4 mmHg, *P* = 0.0002) among antihypertensive medication nonusers. In men who were on antihypertensive medications, only those who had LETD had statistically significantly lower BP values than nondepressive participants (SBP 148.5 vs. 155.2 mmHg, *P* = 0.03). In women, SBP values were significantly lower in depressive women than in nondepressive women in both users (SBP 144.9 vs.

Table 3 Blood pressure and depression

		Nondepressive participants (n = 5435)	LETD (n = 753)	MDE (n = 1026)	CDS (n = 700)
Whole sample (n = 9294)	SBP (mmHg)	147.9 (21.8)	142.4* (21.2)	142.7*** (20.8)	146.0** (21.3)
	DBP (mmHg)	82.9 (11.2)	81.2** (11.3)	80.8*** (11.1)	82.1 (11.6)
Men (n = 3126)	n	2420	175	240	291
	SBP (mmHg)	151.8 (21.6)	145.0* (19.7)	146.8 (22.3)	151.2 (21.6)
	DBP (mmHg)	84.7 (11.4)	81.2* (11.6)	82.7 (11.5)	84.3 (12.5)
Women (n = 4788)	n	3015	578	786	409
	SBP (mmHg)	144.7 (21.4)	141.7* (21.6)	141.5 (20.2)	142.2** (20.2)
	DBP (mmHg)	81.4 (10.8)	81.2 (11.2)	80.3 (10.9)	80.6*** (10.6)

P values are adjusted for centers, age, education, BMI, alcohol consumption, smoking, and for history of cardiovascular events. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LETD, lifetime episode of treated depression; MDE, current or past major depressive episode; CDS, current depressive symptomatology. Data are mean values (SD). **P* ≤ 0.0001; ***P* ≤ 0.01; ****P* < 0.05.

Table 4 Blood pressure and depression: stratification on the basis of antihypertensive and on psychotropic drugs consumption for the whole sample

			Nondepressive participants	LETD	MDE	CDS	<i>P</i> ^a
Antihypertensive agent consumption	No (<i>n</i> = 4697)	<i>n</i>	2768	397	558	338	
		SBP, mmHg	144.2 (21)	138.4* (20.3)	138.4**** (19.3)	142.4**** (19.4)	<0.0001
	Yes (<i>n</i> = 4597)	<i>n</i>	2667	356	468	362	
		SBP, mmHg	151.7 (21.9)	147.0*** (21.4)	147.9 (21.4)	149.3**** (22.3)	0.003
Psychotropic drug consumption	No (<i>n</i> = 6732)	DBP, mmHg	82.2 (10.8)	80.4** (10.6)	80.1 (10.6)	80.9 (11)	0.0008
		<i>n</i>	4461	397	577	393	
		SBP, mmHg	148.1 (21.7)	142.6* (21.9)	142.5**** (20.6)	147.3 (21.9)	0.0004
		DBP, mmHg	83.2 (11.2)	81.8**** (11.7)	80.7 (10.8)	82.4 (11.7)	0.001
	Yes (<i>n</i> = 2562)	<i>n</i>	974	356	449	307	
		SBP, mmHg	146.7 (22.2)	142.2** (20.6)	143.0 (21.1)	144.2 (20.3)	<0.007
		DBP, mmHg	81.5 (11.1)	80.5 (10.8)	81.0 (11.4)	81.7 (11.4)	0.25

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LETD, lifetime episode of treated depression; MDE, current or past major depressive episode; CDS, current depressive symptomatology. Data are mean (SD). *P* values are adjusted for centers, age, education, BMI, alcohol consumption, smoking, and for history of cardiovascular events. ^aAdjusted *P*-values of blood pressure differences between depressive participants versus nondepressive ones. **P* ≤ 0.0001; ***P* ≤ 0.01; ****P* ≤ 0.001; *****P* ≤ 0.05.

148.8 mmHg, *P* = 0.002) and nonusers (SBP 137.5 vs. 140.9 mmHg, *P* < 0.003) of antihypertensive medication.

Study of other potential modifiers of the relation between depression and blood pressure

Given that some psychotropic drugs such as tricyclic antidepressants can lower BP, we also explored the role of psychotropic drug intake on the relationship between BP and depression. Benzodiazepines and hypnotics were the most frequently used psychotropic drugs in this sample. Antidepressants represented 26.5% of psychotropic agents used, among which tricyclic antidepressants represented 7%. SBP and DBP values of men and women using psychotropic agents were similar for different classes of psychotropic agents (results not reported). We nevertheless performed stratified analyses on psychotropic drug use (considered dichotomously) and found lower mean SBP and DBP values in depressive participants than in their nondepressive counterparts in both groups (psychotropic drug users and nonusers) (Table 4). The relation between SBP or DBP mean values and depressive status were stronger in psychotropic drug nonusers than in users, but no statistically significant interaction was found. Sex-stratified analyses showed similar results. Depressive men had lower BP values compared with nondepressive ones (SBP 147.2 vs. 151.8 mmHg, *P* < 0.03) among psychotropic drug nonusers. In men who were on psychotropic drugs, only those who had LETD had statistically significantly lower BP values than their nondepressive counterparts (SBP 143.2 vs. 151.6 mmHg, *P* = 0.05). In women, only SBP values were lower in depressive women than in nondepressive ones in both users (SBP 142.0 vs. 144.5 mmHg, *P* = 0.06) and nonusers (SBP 141.3 vs. 144.8 mmHg, *P* < 0.005) of psychotropic drugs.

To test for a possible effect of age on the association between BP and depression, we performed age-stratified analyses. As expected, mean SBP values increased with

age, whereas mean DBP values decreased. Mean SBP and DBP values were lower in depressive participants than in nondepressive ones, in the three age groups (SBP, age 71 years or less 138.3 vs. 144.9 mmHg, *P* = 0.0001; age 72–77 years 144.2 vs. 148.0 mmHg, *P* = 0.01; age over 77 years 146.2 vs. 152.3 mmHg, *P* = 0.005). However, it should be noted that participants with CDS or MDE had BP mean values nearer to BP values of the nondepressive group compared with participants with LETD in each age strata.

Discussion

In this large community-based study, in a sample of 9294 elderly individuals of mean age 74 years old, we found that depressive participants had lower SBP and DBP values than nondepressive participants. Moreover, the three markers of depression used showed consistent results. These results are consistent with those of some previous cross-sectional studies performed in the elderly participants [10,11,32], which had used standardized assessment of depression, including a study performed in 2723 Mexican–Americans [11], and with those of a recent study in 60 799 individuals aged 20–89 years [33].

Conversely, other studies in broad age range cohorts [6,34,35] and one in elderly individuals [36] failed to exhibit any association between BP and depression or psychological symptoms. Moreover, several studies in younger adults [12–14] suggested that psychological disturbances were predictors of incident hypertension and a study in elderly individuals found an association between undetected hypertension and depression [37].

Compared with previous studies, a major strength of the present study is the large sample size and the extensive clinical and socio-demographic data, which have allowed us to take into account several potential confounders. Furthermore, BP was measured with an automatic device, which reduces interobserver variations, and depression was measured through different markers.

Some limitations of our study deserve, however, to be mentioned. Its cross-sectional design does not allow us to determine the time relationship between the two variables. Similarly, information on the age at first onset of depression was not always well documented and could not be investigated. Some studies suggest that late onset of depression could be a result of structural changes in the brain, particularly vascular or ischemic changes [38–41], with high prevalence of vascular comorbidity, hypertension in particular [42].

As in all epidemiological studies based on large samples, depression was assessed through face-to-face structured diagnostic interviews performed by lay interviewers and not through a clinical interview by an expert. Therefore, depressive status could only be estimated by surrogate markers. The three surrogate markers we used showed consistent results and it is unlikely that this inverse association could be due to a lack of precision in the diagnosis of depression.

The interpretation of the observed inverse association between depression and BP is not straightforward and several hypotheses can be raised. The most plausible one is that a common factor would lead to depression and lower BP. Much of depressive symptomatology in the elderly is related to a comorbid physical illness, which may also result in a reduction in BP [43]. Our study did not address this issue directly, but we performed analyses using the variable ‘treatment or hospitalization for a nontraumatic serious illness within 2 years preceding the study entry’ which was not statistically significantly associated neither with depression (χ^2 0.26, $P=0.6$) nor with SBP (t Test 0.27, $P=0.79$). We nevertheless performed multiple linear regression analyses, adding this variable to other confounders, and found that whichever the marker of depression used, SBP and DBP values were on average lower in depressive men and women than in their nondepressive counterparts (adjusted mean SBP values in depressive participants under each definition LETD 138.5 mmHg, MDE 141.4 mmHg, CDS 140.6 mmHg vs. adjusted mean SBP in nondepressive participants 142.8 mmHg; adjusted P values $P<0.0001$; $P=0.05$; $P=0.007$, respectively).

In our study, history of heart failure was associated with depression in both sexes. Moreover, men with a history of heart failure had SBP and DBP values lower than those without (SBP 147.0 vs. 151.2 mmHg, $P=0.003$; DBP 80.1 vs. 84.4 mmHg, $P=0.0004$).

However, when added as covariate to multiple linear regression analyses, a history of heart failure did not change our previous results (adjusted mean SBP values in depressive participants under each definition LETD 138.4 mmHg, MDE 141.3 mmHg, CDS 140.2 mmHg vs. adjusted mean SBP in nondepressive participants

142.6 mmHg; adjusted P values $P<0.0001$; $P=0.07$; $P=0.005$, respectively).

Another possible explanation of lower BP in depressive individuals compared with nondepressive ones could be the psychotropic effect of antihypertensive drugs [44–46] or the BP-lowering effect of some psychotropic agents. However, analyses stratified on these variables showed a consistent inverse association between depression and BP in all strata. There was even a stronger association in participants who were not on these medications.

Behavioral mechanisms could be another explanation for the lower BP values in depressive participants, as these participants may be more likely to be anxious about their health, to visit a physician and therefore to have their hypertension detected and treated. However, in our study depressive participants received antihypertensive agents less frequently than nondepressive ones. Results of analyses stratified on use of antihypertensive agents allow us to eliminate the assumption of a bias due to antihypertensive medication use. Moreover, to explore further the relation between depression and BP we took into account anxiety, usually associated with higher BP values and with depressive symptomatology, using the French translation of the 20-item Spielberger Inventory-Trait (Form Y) [47]. Anxiety was positively associated with depression and negatively with BP mean values and adding anxiety to the model did not modify the results.

Finally, some physiopathological and biological mechanisms could explain an inverse relation between BP and depression. For example, chronic low BP could lead to cerebral hypoperfusion and further psychological disturbances, a mechanism that has already been hypothesized to explain the association between low BP and cognitive decline or dementia [48,49].

Chronic low BP could also produce chronic somatic symptoms like dizziness and fatigue [50], leading to psychological disturbances and depression.

In conclusion, the results of this study indicate that depressive elderly participants have lower BP values than nondepressive ones. Given the high prevalence of depression and depressive symptomatology among elderly people and among those with cardiovascular diseases, these results highlight the need for further exploration of potential biological and physiopathological mechanisms that could underlie the relationship between BP and depression.

Acknowledgements

Sources of funding: The 3C study is conducted with the partnership of the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), of the Victor Segalen

Bordeaux II University, and of Sanofi-Aventis. The study is supported by the Fondation pour la Recherche Médicale, the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme « Cohortes et collections de données biologiques ».

There are no conflicts of interest/disclosures statement.

References

- Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; **60**:1273–1275.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; **270**:1819–1825.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; **91**:999–1005.
- Rabkin JG, Charles E, Kass F. Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1983; **140**:1072–1074.
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Affective, substance use, and anxiety disorders in persons with arthritis, diabetes, heart disease, high blood pressure, or chronic lung conditions. *Gen Hosp Psychiatry* 1989; **11**:320–327.
- Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *BMJ* 1989; **298**:660–662.
- Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. *BMJ* 1990; **301**:362–365.
- Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? *BMJ* 1992; **304**:75–78.
- Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. *BMJ* 1993; **306**:243–246.
- Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in older men: a population based study. *BMJ* 1994; **308**:446–449.
- Stroup-Benham CA, Markides KS, Black SA, Goodwin JS. Relationship between low blood pressure and depressive symptomatology in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; **48**:250–255.
- Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic follow-up Study. *Arch Fam Med* 1997; **6**:43–49.
- Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in CARDIA study? Coronary artery risk development in young adults. *Arch Intern Med* 2000; **160**:1495–1500.
- Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, Ford DE. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up study. *J Affect Disord* 2004; **83**:127–133.
- Wheatley D, Balter M, Levine J, Lipman R, Bauer ML, Bonato R. Psychiatric aspects of hypertension. *Br J Psychiatry* 1975; **127**:327–336.
- Friedman MJ, Bennet PL. Depression and hypertension. *Psychosom Med* 1977; **39**:134–142.
- Goldberg EL, Comstock GW, Graves CG. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychol Med* 1980; **10**:243–255.
- Davidson K, MacGregor MW, MacLean DR. Anxiety, hostility, anger expression, and blood pressure in a population-based sample: the NSHS Study. *Ann Behav Med* 1998; **20** (Suppl):S78.
- Wells KB, Rogers W, Burnam MA, Camp P. Course of depression in patients with hypertension, myocardial infarction, or insulin-dependent diabetes. *Am J Psychiatry* 1993; **150**:632–638.
- Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med* 1995; **57**:427–435.
- Jones-Webb R, Jacobs DR Jr, Flack JM, Liu K. Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: results from the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; **20**:420–427.
- Paterniti S, Verdier-Taillefer MH, Geneste C, Bisserbe JC, Alperovitch A. Low blood pressure and risk of depression in the elderly. A prospective community-based study. *Br J Psychiatry* 2000; **176**:464–467.
- 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; **22**:316–325.
- Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatr* 1997; **12**:224–231.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th revised ed., Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure* 1977; **1**:385–401.
- Radloff LS, Teri L. Use of the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale with Older Adults. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York, NY: The Haworth Press, Inc; 1986. pp. 119–136.
- Berkman LF, Berkman CS, Kasl S, Freeman DH Jr, Leo L, Ostfeld AM, et al. Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *Am J Epidemiol* 1986; **124**:372–388.
- Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord* 1995; **36**:65–75.
- Hertzog C, Van Alstine J, Usala PD, Hultsch DF, Dixon RA. Measurement properties of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in older populations. *Psychol Assessment* 1990; **2**:64–72.
- Fuhrer R, Rouillon F. The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale. Description and translation of the autoevaluation scale. [in French]. *Psychiatr Psychobiol* 1989; **4**:163–166.
- Jorm AF. Association of hypotension with positive and negative affect and depressive symptoms in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001; **178**:553–555.
- Hildrum B, Mykletun A, Stordal E, Bjelland I, Dahl AA, Holmen J. Association of low blood pressure with anxiety and depression: the Nord-Trøndelag Health Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; **61**:53–58.
- Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens* 2001; **14**:660–664.
- Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Gus M, Fuchs FD. Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. *J Hum Hypertens* 2006; **20**:434–439.
- Gilmore C, Green BH, Copeland JR, Dewey ME, Davidson IA, Saunders PA, Sharma V. Blood pressure as a risk factor for depression in elderly people: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1995; **91**:126–129.
- Chen R, Wei L, Hu Z, Qin X, Copeland JR, Hemingway H. Depression in older people in rural China. *Arch Intern Med* 2005; **165**:2019–2025.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; **54**:915–922.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; **154**:562–565.
- Baldwin RC, Tomenson B. Depression in later life. A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. *Br J Psychiatry* 1995; **167**:649–652.
- Hickie I, Scott E, Ward PB, Turner K, Parker G, Mitchell P, Wilhelm K. Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol Med* 2001; **31**:1403–1412.
- Kaimal AB, Nair UV. Organic brain dysfunction in late-onset depression. *Br J Psychiatry* 2005; **187**:288.
- Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998; **316**:1780–1784.
- Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA* 1986; **255**:357–360.
- Levine S, Croog SH, Sudilovsky A, Testa MA. Effects of antihypertensive medications on vitality and well being. *J Fam Pract* 1987; **25**:357–363.
- Curb JD, Schneider K, Taylor JO, Maxwell M, Shulman N. Antihypertensive drug side effects in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1988; **11**:II51–II55.

- 47 Spielberger CD. *Manual for the state-trait anxiety inventory (form Y)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
- 48 Elias MF, Robbins MA, Elias PK, Streeten DHP. A longitudinal study of blood pressure in relation to performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale. *Health Psychol* 1998; **17**:486–493.
- 49 Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old. Cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol* 1997; **145**:1106–1113.
- 50 Simpson LO. Symptoms of low blood pressure. *BMJ* 1990; **301**:815–816.

Depression History, Depressive Symptoms, and Incident Dementia: The 3C Study

Hermine Lenoir^{a,b,*}, Carole Dufouil^{a,c}, Sophie Auriacombe^d, Jean-Marc Lacombe^a, Jean-François Dartigues^e, Karen Ritchie^f and Christophe Tzourio^{a,c}

^aINSERM U708, Neuroepidemiology, Paris, France

^bThe Department of Geriatrics, Paris Descartes University, EA 4468, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Broca Hospital, Paris, France

^cThe UPMC University Paris 06, Paris, France

^dThe Department of Neurology, Hopital Pellegrin, Bordeaux, France

^eThe INSERM U897, The Victor Segalen Bordeaux 2 University, Bordeaux, France

^fThe INSERM U888, Montpellier University, Montpellier, France

Handling Associate Editor: Robert Monastero

Accepted 15 March 2011

Abstract. The aim of our study was to investigate whether depression assessed by different markers predicts the risk of incident dementia in elderly individuals. Data was derived from the 3C cohort study conducted in community-dwelling individuals aged 65 years and over, randomly recruited from electoral rolls of three French areas and followed up for four years (1999–2001 through 2004) with assessments every 2 years. The study sample comprised 7989 dementia-free individuals (mean age, 74.0 years; 61% women) assessed at baseline for current or past Major Depressive Episodes (MDE) based on MDE module of the Mini International Neuropsychiatric Interview, self-reported lifetime treated depression, and level of depressive symptoms using the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. Fully adjusted Cox proportional hazards models were applied to examine the risk of incident dementia associated with these markers of depression. MDE and self-reported lifetime treated depression did not increase incident dementia risk. Conversely, high level of depressive symptoms at baseline was associated with a 50% increased risk of dementia (adjusted Hazard Ratio [HR], 1.5; 95% Confidence interval [CI], 1.2–2.2). This result was driven by a five-fold increased risk of vascular dementia (HR, 4.8; 95% CI, 2.2–10.7; $p < 0.0001$), whereas there was no increased risk of Alzheimer's disease (1.0; 0.7–1.6). In elderly individuals, high level of depressive symptoms is predictive of vascular dementia within a few years. This close temporal association suggests that depression is less a risk factor for than a prodromal symptom of vascular dementia.

Keywords: Cohort studies, dementia, depression, elderly, risk factors

INTRODUCTION

Depression and dementia are highly prevalent conditions among elderly, but the nature of their relationship remains a matter of debate. A cross-sectional association between depression and dementia was found in

several studies [1–3]. Common hypotheses to explain this comorbidity are that depression could be an early manifestation of dementia, or a psychological reaction to perceived cognitive decline, or that overlapping pathophysiological substrates could underlie these syndromes.

Much debated alternative hypotheses are that depression increases susceptibility to dementia or that it would be a predictor, or even an etiological factor, for dementia. Case-control studies have reported an

*Correspondence to: Dr Hermine Lenoir, Hôpital Broca, 54–56, Rue Pascal, 75013 Paris, France. Tel.: +33 1 44 08 35 03; Fax: +33 1 44 08 35 10; E-mail: hermine.lenoir@brc.aphp.fr.

association between a remote history of depression or depressive symptoms and a subsequent diagnosis of Alzheimer's disease (AD) [4–6]. In EURODEM study, pooled data from four case-control studies showed that this association held for episodes of depression occurring more than 10 years before AD onset, as well as for episodes occurring within a decade of onset [4]. A 2000 meta-analysis, exhibited an increased risk of cognitive decline or dementia associated with remote history of depression or depressive symptoms in both case-control and prospective studies [7], and a recent meta-analysis also suggested that depression may be more a risk factor than a mere prodrome of dementia [8].

Findings from prospective studies, however, are conflicting. Some studies reported an association between depression or depressive symptoms and occurrence of cognitive impairment, dementia, or AD 3 to 17 years later [9–13]. In one study, the risk of dementia increased as a function of the number of depression episodes, which reinforces the possibility of a causal association [14]. By contrast, other prospective studies found no such association [15–17], or found it only in selected gender or education level subgroups [18–20].

Some factors may explain these discrepancies, including setting (general community versus referred series), sample size, heterogeneity of depression assessment methods based with the exception of one recent study, on a single tool [21], main outcome measure (cognitive decline versus dementia or its subtypes), and potential confounders taken into account.

In the 3C Study, a large population-based cohort of elderly individuals, we assessed depression using three different markers, to explore whether or not it increases the risk of subsequent dementia (and its subtypes) through a 4-year follow-up period.

MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

The Three-City (3C) study is an ongoing longitudinal population-based study, on risk factors for dementia and other neurological and vascular diseases as described in details elsewhere [22]. In 1999–2001, a survey of 9294 individuals 65 years and older, living in community, was randomly recruited from electoral rolls of three French cities: Bordeaux, Dijon, and Montpellier. The study was approved by the Ethics Committee of the Kremlin-Bicêtre Hospital and all participants gave a written informed consent.

Baseline data collected at participants' homes included socio-demographic characteristics and medical history. In this work, two education levels were defined with high level for graduated from high school and above. Vascular risk factors comprising hypertension (defined as systolic blood pressure above 140 mm Hg or diastolic blood pressure above 90 mm Hg or use of antihypertensive drugs), diabetes (fasting glycemia ≥ 7.0 mmol/L or antidiabetic treatment), hypercholesterolemia (plasma cholesterol ≥ 6.20 mmol/L or cholesterol lowering treatment), and body mass index (BMI) computed as the weight divided by height squared (kg/m^2) were assessed. Cardiovascular events included a self-reported history of myocardial infarction, angina pectoris, coronary surgery bypass or angioplasty, surgery for arteritis, or stroke. Apolipoprotein E (APOE) genotyping was carried out at the Lille Genopole located in Lille, France (<http://www.genopole-lille.fr/spip/>).

Subjective memory complaint was screened through questionnaire on self perceived forgetfulness in daily activities and difficulties remembering recently learned information. Self-perceived health was assessed by a single question and categorized into four classes ranging from very poor to very good. For the purpose of analyses, subjects with good to very good self-perceived health were pulled together. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale was used to assess functional abilities in eight domains [23]. Participants were considered as having functional limitations if they were dependent for at least one domain ($\text{IADL} \geq 1$).

An inventory of all drugs used during the preceding month was recorded, including psychotropic drugs (nontricyclic and tricyclic antidepressants, benzodiazepines, hypnotics, other anxiolytics, and neuroleptics).

At baseline, subjects under 80 years of age were invited to the brain magnetic resonance imaging (MRI) examination. The acceptance rate was 75%, and 3442 baseline MRI examinations were performed.

Cognitive assessment and diagnosis of dementia

Diagnosis of dementia was based on a three-step procedure [22, 24]. Trained neuropsychologists administered a comprehensive battery of cognitive tests assessing memory, executive functions, and language skills [22]. During follow-up, screening for possible dementia used an algorithm relied on the scores of the MMSE (Mini-Mental Status Examination) [25] and the Isaacs' Set Test [26], which evaluates

verbal fluency abilities and speed of verbal production. The screening algorithm used has been previously validated in a cohort study in elderly with sensitivity and specificity of the screening rule found to be respectively 0.88 and 0.72 [27]. Those individuals who screened positive underwent an additional cognitive workup administered by a trained specialist [22].

Dementia classification was completed by consensus of a panel of independent experts according to DSM-IV criteria [28]. In this report, we studied the three most frequent causes of dementia as determined by the committee [22]: 1) AD according to NINCDS-ADRDA criteria [29]; 2) vascular dementia; and 3) mixed dementia based on history of neurovascular disease, neurological examination, Hachinski score [30], brain MRI reports when available, and NINDS-AIREN criteria [31]. Vascular dementia included cases in which a clinical history of cerebrovascular disease, ascertained if available, by CT scan or MRI reports collected by hospital records or performed in 3C Study, was considered the sole or primary cause of cognitive impairment on the basis of a time-dependent relationship. The mixed origin of dementia was suggested by the presence of CT scan or MRI findings (when available) of lacunae, leucoaraiosis, and/or a history of stroke or transient ischemic attacks associated with a typical progressive and insidious evolution of AD.

Depression indicators

Three depression indicators were collected. The first indicator was self-reported lifetime treated depression. The second one was presence of current (i.e., within the past two weeks) or past (i.e., within lifetime) major depressive episodes (MDE) assessed by trained investigators through a face to face interview, using the Major Depressive Episode module of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI, French version 5.00) [32], which is a one of the most frequently used psychiatric scales, comprising several modules, each corresponding to a diagnostic category consistent with criteria of the current or lifetime major Axis I psychiatric disorders of the DSM-IV [28]. It has been previously validated within the general population setting [33], and extensively used in epidemiological studies. Based on MINI, age at first MDE was categorized into four classes (a) No MDE, (b) Age at first MDE < 30 years old, (c) Age at first MDE between 31 and 59 years old, (d) Age at first MDE \geq 60 years. Moreover, to explore the potential effect of recurrence of major depressive episodes on the occurrence of dementia, lifetime number of these episodes was categorized as

0, 1, 2, or more. In one of the 3C study centers, the MINI was performed during a second-step examination which took place only at the study center, thus systematically missing for 1216 individuals 85 years of age and older who were not invited to take part to this second-step examination [22]. In order to avoid potential selection bias, we computed missing item as a category for all variables generated from the MINI.

The third indicator for depression was the presence of depressive symptoms at baseline assessed through the French version of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale [34], widely used in epidemiologic studies including those in older adults [35], and even in those likely to have dementia [36].

The CES-D is a 20-item self-administered questionnaire rating severity and frequency of reported depressive symptoms (i.e., depressed mood, feelings of guilt and worthlessness, feelings of helplessness and hopelessness, and sleep disturbance) experienced in the past week, from 0 (rarely) to 3 (most of the time), yielding sum score ranges from 0 to 60, higher scores indicating probable clinical depression. Two levels of depressive symptoms were defined with high level for CES-D scores above 22 for women and above 16 for men, with respect to recommendations of a validation study in the French population [37].

Study sample

Among the baseline survey of 9294 participants, 215 prevalent dementia cases were excluded. From the remaining 9079 participants, 7920 could be examined at the first follow-up visit two years later (2001–2002), 212 were deceased, and 947 refused to participate or were lost-to follow-up. At the second follow-up which took place four years after the baseline examination (2003–2004), 7055 participants were examined. During this four-year period, the cumulated number of deaths was 552, and 1472 subjects refused to participate or were lost-to follow-up. Overall, a total of 8085 participants (89.1% of the initial sample) had at least one follow-up examination over the 4 years. Finally, 96 subjects with missing data on CES-D scale were excluded from analyses. These subjects were older than those with available CES-D scale but were similar for other characteristics (data not shown).

The final analytic sample included 7989 participants. As expected, in comparison to individuals who were available for the follow-up interview, those who were not (subjects who died, refused or were lost to follow-up) were less healthy at baseline. They also had more frequently high level of depressive symptoms

(18.0% versus 12.7%, $p < 0.0001$) and lower mean baseline MMSE scores (26.7 ± 2.3 versus 27.5 ± 1.9 , $p < 0.0001$) than those who completed the study. In contrast, there was no difference between the two groups for the frequency of lifetime Major Depressive Episode (14.0% versus 12.5%, $p = 0.11$).

Statistical analyses

We calculated descriptive statistics for demographics and health variables by category of depression for the three different depression markers. The χ^2 test and Student's t -test were used to determine bivariate differences.

Associations between each depression indicator and incident dementia were examined using Cox proportional hazards regression models with delayed entry and age as time scale, first adjusting for gender, education, and center (Model 1) and subsequently adjusting also for vascular risk factors, history of cardiovascular events, APOE genotype, psychotropic drugs intake, functional limitations in Instrumental Activities of Daily Living, subjective memory complaint, and self-perceived health (Model 2).

The final analysis focused on the severity of depressive symptoms in relation to dementia. We ran separate models by dementia type and stratified analyses were also performed. Statistical analyses were computed with SAS statistical package release 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTS

Table 1 summarizes baseline characteristics of the sample. Table 2 provides characteristics of participants by depression category for the three depression indicators. Vascular profile of depressive and non depressive individuals differed for the three depression indicators. Participants with a history of MDE were younger, less frequently hypertensive or diabetic and they less frequently had history of cardiovascular events than those without. A similar pattern was observed for individuals with self-reported lifetime treated depression in comparison with those without. Conversely, participants with high level of depressive symptoms were older, more frequently diabetic and they more frequently had history of cardiovascular events than those without. None of the three depression markers was associated with APOE genotype.

During the 4-year follow-up period, 276 individuals were diagnosed with incident dementia, including 180 (65.2%) with possible or probable AD, 24 (8.7%) with vascular dementia, 29 (10.5%) with mixed dementia. A remaining 43 individuals with various other types of dementia were excluded from the analyses because of the small number of each type of dementia.

At baseline, incident dementia cases were older (age in years, incident dementia cases versus non-demented cases, 78.2 ± 5.8 versus 73.8 ± 5.4 , $p < 0.0001$) and less educated than those who did not develop dementia within the 4-years of follow-up period. They also

Table 1
Sample characteristics at study entry, by gender

Characteristics ^a	Total sample $n = 7989$	Men $n = 3089$	Women $n = 4900$
Age, mean (SD), y	74.0 (5.4)	72.8 (5.4)	74.4 (5.4)
High education level, No. (%)	1899 (23.8)	1007 (32.6)	892 (18.2)
BMI, mean (SD), kg/m ²	25.7 (4.0)	26.2 (3.4)	25.3 (4.3)
Hypertension, No. (%)	6179 (77.3)	2529 (81.9)	3650 (74.5)
Diabetes, No. (%)	779 (9.8)	402 (13.0)	377 (7.7)
Hypercholesterolemia, No. (%)	3035 (38.0)	1053 (34.1)	1982 (40.4)
Cardiovascular events, No. (%)	719 (9.0)	481 (15.6)	238 (4.9)
Psychotropic drugs, No. (%)	2129 (26.6)	536 (17.4)	1593 (32.5)
Antidepressant drugs, No. (%)	526 (6.6)	105 (3.4)	421 (8.6)
MMSE score, mean (SD)	27.4 (1.9)	27.5 (1.8)	27.4 (2.0)
Memory complaints, No. (%)	945 (11.8)	284 (9.2)	661 (13.5)
Good self-perceived health, No. (%)	4845 (60.6)	2025 (65.6)	2820 (57.6)
IADL ≥ 1 , No. (%)	665 (8.3)	185 (6.0)	480 (9.8)
APOE $\epsilon 4$ carrier, No. (%)	1597 (20.0)	646 (20.9)	951 (19.4)
Lifetime treated depression, ^b No. (%)	1672 (21.0)	368 (12.0)	1304 (26.7)
Major depressive episode, ^c No. (%)	898 (12.7)	198 (7.2)	700 (16.2)
High level of depressive symptoms, ^d No. (%)	1053 (13.2)	377 (12.2)	676 (13.8)

Abbreviations: SD, Standard Deviation; y, years; BMI, Body Mass Index; MMSE, Mini Mental State Examination; IADL, Instrumental Activities of Daily Living Scale; APOE, Apolipoprotein E.

^aDetails and definitions of the characteristics are provided in "Methods" section. ^bSelf-reported lifetime episode of treated depression. Missing data for 34 participants. ^cCurrent or past Major Depressive Episode assessed by the Mini International Neuropsychiatric Interview. Missing data for 921 participants. ^dAssessed by Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale, and defined as a score above 22 for women and above 16 for men.

Table 2
Factors associated with indicators of depression

Variables ^a	Self-reported lifetime treated depression			Major depressive episode ^b			High level of depressive symptoms ^c		
	No n = 6283	Yes n = 1672	p value ^d	No n = 6170	Yes n = 898	p value ^d	No n = 6936	Yes n = 1053	P value ^d
Age, mean (SD), years	74.1 (5.5)	73.3 (5.1)	<0.0001	73.7 (4.9)	72.8 (4.9)	<0.0001	73.8 (5.4)	74.6 (5.4)	<0.0001
Male Gender, No. (%)	2702 (43.0)	368 (22.0)	<0.0001	2542 (41.2)	198 (22.0)	<0.0001	2712 (39.1)	377 (35.8)	0.04
High education level, No. (%)	1583 (25.2)	308 (18.4)	<0.0001	1512 (24.5)	185 (20.6)	0.01	1692 (24.4)	207 (19.7)	0.008
BMI, mean (SD), kg/m ²	25.7 (4.0)	25.7 (4.3)	0.44	25.8 (4.0)	25.6 (4.0)	0.27	25.7 (4.0)	25.7 (4.3)	0.71
Hypertension, No. (%)	4940 (78.6)	1212 (72.5)	<0.0001	4794 (77.7)	641 (71.4)	0.002	5363 (77.3)	816 (77.5)	0.13
Diabetes, No. (%)	635 (10.1)	140 (8.4)	0.05	598 (9.7)	85 (9.5)	0.90	659 (9.5)	123 (11.7)	0.03
Hypercholesterolemia, No. (%)	2350 (37.4)	669 (40.0)	0.06	2382 (38.6)	354 (39.4)	0.66	2630 (37.9)	405 (38.5)	0.68
Cardiovascular events, No. (%)	605 (9.6)	110 (6.6)	0.0003	561 (9.1)	53 (5.9)	0.002	604 (8.7)	115 (10.9)	0.02
Psychotropic drugs, No. (%)	1239 (19.7)	880 (52.6)	<0.0001	1388 (22.5)	381 (42.4)	<0.0001	1628 (23.5)	501 (47.6)	<0.0001
Antidepressant drugs, No. (%)	148 (2.4)	376 (22.5)	<0.0001	296 (4.8)	159 (17.7)	<0.0001	332 (4.8)	194 (18.4)	<0.0001
MMSE score, mean (SD)	27.4 (1.9)	27.3 (2.0)	0.002	27.5 (1.9)	27.3 (1.0)	0.005	27.5 (1.9)	27.0 (2.2)	<0.0001
Memory complaints, No. (%)	641 (10.2)	298 (17.8)	<0.0001	703 (11.4)	140 (15.6)	<0.0001	706 (10.2)	239 (22.7)	<0.0001
Good self-perceived health, No. (%)	4027 (64.1)	799 (47.8)	<0.0001	3881 (62.9)	473 (52.7)	<0.0001	4491 (64.7)	354 (33.6)	<0.0001
IADL \geq 1, No. (%)	459 (7.3)	199 (11.9)	<0.0001	419 (6.8)	69 (7.7)	0.79	493 (7.1)	172 (16.3)	<0.0001
APOE ϵ 4 carrier, No. (%)	1256 (20.0)	331 (19.8)	0.86	1253 (20.3)	180 (20.0)	0.83	1391 (20.0)	206 (19.6)	0.77

Abbreviations: SD, Standard Deviation; BMI, Body Mass Index; MMSE, Mini Mental State Examination; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; APOE, Apolipoprotein E.

^aDefinitions of the variables are provided in “Methods” section. ^bCurrent/past Major Depressive Episode assessed by the MINI. ^cAssessed by Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (defined as a score above 22 for women and above 16 for men). ^dP values for χ^2 test for categorical variables, Student’s *t*-test for continuous variables.

had lower baseline MMSE score (25.8 ± 2.2 versus 27.5 ± 1.9 , $p < 0.0001$) and had more frequently functional limitations in daily living activities (IADL ≥ 1 , 26.2% versus 7.9, $p < 0.0001$) or subjective memory complaints (31.9% versus 19.5%, $p < 0.0001$) than their non-demented counterparts.

Multivariate Cox proportional hazards models analyses with delayed entry exhibited no increased risk of dementia associated with self-reported lifetime treated depression (Table 3). Similarly, there was no association between MDE and incident dementia in the fully adjusted model (Model 2). Neither a younger age at first MDE, nor recurrent MDE (HR, 0.7; $p = 0.38$) were associated with an increased risk of dementia.

Conversely, we found an almost two-fold increased risk of dementia associated with baseline high level of depressive symptoms, after adjustment for age, gender, education, and center (Model 1). A more comprehen-

sive model (Model 2) lowered the risk estimate which however remained statistically significant.

To explore the influence of some known determinants of dementia on the relation between incident dementia and high level of depressive symptoms at baseline, we performed stratified analyses on these determinants (Table 4). There were minor differences but none of the interactions tested was significant, although it was close to significance for the APOE genotype (p value for interaction = 0.08). The risk of dementia associated with high level of depressive symptoms was higher in those not carrying the APOE $\epsilon 4$ allele in comparison with those carrying it.

We finally analyzed if baseline high level of depressive symptoms was associated with a specific type of dementia. We found no such association for incident AD overall (HR, 1.0; 95% CI, 0.7–1.6) and in any of the stratified analyses using the same variables as in Table 3 (data not shown). Conversely, high level of depressive symptoms increased risk of vascular dementia (4.8; 2.2–10.7). The difference in HR for these different types of dementia was statistically significant ($p = 0.002$). The risk for mixed dementia was

Table 3
Hazards ratios (and 95% confidence intervals) of dementia for baseline depressive status

	Number of events/ Person-years	Model 1 ^a (95% CI)	Model 2 ^b (95% CI)
Lifetime treated depression			
No	211/21657	1 [Reference]	1 [Reference]
Yes	63/5712	1.3 (1.0–1.7)	1.1 (0.8–1.5)
Major Depressive Episode (MDE)			
No	185/21409	1 [Reference]	1 [Reference]
Yes	27/3073	1.2 (0.8–1.9)	1.1 (0.7–1.7)
Past MDE			
No	190/21988	1 [Reference]	1 [Reference]
Yes	22/2494	1.3 (0.8–2.1)	1.2 (0.8–2.0)
Current MDE			
No	208/24063	1 [Reference]	1 [Reference]
Yes	4/418	1.1 (0.4–3.1)	0.7 (0.3–2.0)
Age at first episode			
No MDE	185/21409	1 [Reference]	1 [Reference]
≤ 30 years	3/494	0.9 (0.3–2.1)	0.7 (0.2–2.3)
31–60 years	11/1248	1.3 (0.7–2.4)	1.2 (0.7–2.3)
>60 years	5/414	1.0 (0.4–2.6)	1.2 (0.5–3.0)
High level of depressive symptoms (CES-D)			
No	211/23965	1 [Reference]	1 [Reference]
Yes	65/3521	1.9 (1.5–2.6)	1.5 (1.2–2.2)*

Abbreviations: CI, Confidence Interval; MDE, Major Depressive Episode; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression scale.

^aComputed from Cox regression model adjusting for age, gender, education level and center. ^bComputed from Cox regression model adjusting for age, gender, education level, center, baseline score of Mini-Mental State Examination, Body mass index, hypertension, hypercholesterolemia, history of cardiovascular event, psychotropic drugs intake, memory complaint, self-perceived health, functional limitations in Instrumental Activities of Daily Living, and apolipoprotein E genotype. * $p = 0.01$.

Table 4
High level of depressive symptoms at baseline and risk of dementia over 4-year follow-up

	High level of depressive symptoms		
	No Number of events/ Person-years	Yes Number of events/ Person-years	HR ^a (95% CI)
Total sample	211/23965	65/3521	1.5 (1.2–2.2)
Gender			
Male	90/9296	22/1240	1.3 (0.8–2.3)
Female	121/14669	43/2281	1.6 (1.1–2.4)
Age			
<75 years	60/14229	15/1834	1.3 (0.7–2.4)
≥ 75 years	151/9736	50/1686	1.5 (1.1–2.2)
MMSE score			
<26	83/3124	32/748	1.5 (1.0–2.4)
≥ 26	128/20755	32/2750	1.6 (0.8–2.6)
Memory complaints			
No	170/21410	44/2705	1.4 (1.0–2.0)
Yes	40/2387	21/781	1.5 (0.8–2.6)
APOE $\epsilon 4$ carrier			
No	128/18414	43/2701	1.9 (1.3–2.7)
Yes	65/4549	16/651	0.9 (0.5–1.5)

Abbreviations: HR, Hazard Ratio; CI, Confidence Interval; MMSE, Mini Mental State Examination; APOE, Apolipoprotein E.

^aComputed from Cox regression model adjusting for age, gender, education level, center, baseline score of Mini-Mental State Examination, Body mass index, hypertension, hypercholesterolemia, history of cardiovascular events, psychotropic drugs intake, memory complaint, self-perceived health, functional limitations in Instrumental Activities of Daily Living, and APOE genotype.

1.6 and not statistically significant. No interaction was found in any of the strata tested for both vascular and mixed dementia (data not shown).

DISCUSSION

In this prospective cohort study of 7989 non demented elderly, subjects with a high level of baseline depressive symptoms, according to CES-D scale, had a 50% increased risk of developing dementia within a few years (independent of potential confounders). Conversely, self-reported history of lifetime treated depression and MDE did not increase the risk of dementia.

This close temporal association between the expression of depressive symptoms and incident dementia suggests that depression is rather accompanying early dementia stage than a risk factor for the disease and corroborates with reports from some previous studies [11, 12].

In contrast to the findings of a prospective study in both Chinese and British non-demented elderly patients [38], which reported an increased risk of dementia in the most severe depressive syndromes and cases, we observed such increased risk in individuals who had sufficiently high CES-D scores to be considered clinically significant but not severe enough to warrant hospitalization. In line with our findings, a community-based cohort study of 1239 elderly followed for a median of 24.7 years, exhibited a monotonic increased risk for all-cause dementia and AD as a function of the number of elevated depressive symptoms [39].

In the Rotterdam scan study, the risk for AD was increased in individuals with a self-reported history of depression, and particularly of early onset (HR 3.76; 95% CI, 1.41–10.6), but not for those having depressive symptoms (assessed by CES-D) at baseline [21]. Results of this study were however, based on a relatively small sample of 503 individuals and 33 incident cases of AD.

In our study, recurrence of major depressive episodes did not increase incident dementia risk. In contrast, a study in psychiatric inpatients [14], found an increased risk of dementia with the number of depressive episodes which is an important argument for causality. However, the diagnosis of dementia was based on hospitalization and not through a classical multi-step procedure like in most studies, including ours, which makes comparison difficult. Further, it is likely that the number of depressive episodes is asso-

ciated with an increased likelihood of being exposed to medical care and hospitalization, including hospitalization for dementia.

One hypothesis to explain these discrepant findings could be the lack of concordance between the different methods of depression assessment. For this purpose, we considered three depression detection methods, because different recognition sources might correspond to qualitatively different ‘depression’ constructs. However, in our study the concordance between these three methods or the level of chance corrected agreement between sources could not be thoroughly analyzed. For instance, CES-D scale can only be compared with the ‘current episode’ items of MDE module of the MINI, whereas Lifetime treated depression can be compared with ‘lifetime episode’ items. In our study, distinguishing current and lifetime episodes of MDE would have meant reducing sample sizes and therefore power of analyzes.

We found no association between high level of depressive symptoms and incident AD. Similarly, in the Religious Orders Study including 917 participants, depressive symptoms (CES-D) did not increase during the prodromal phase of AD [40].

We found that the association between high level of depressive symptoms and incident dementia was entirely driven by the association with vascular dementia. Several studies also found that depressive symptoms are more severe in vascular dementia than in AD [41, 42]. In one of them, comparing 481 subjects with AD to 140 with vascular dementia, the prevalence of depression was much higher in vascular dementia (21.2%) than in AD (3.2%) giving a crude odds ratio of 8.2 (95% Confidence Interval: 1.7–40.2) [42]. There is also some plausible support for the concept of ‘vascular depression’ [43], and it has been suggested that cerebrovascular disease may predispose, precipitate, or perpetuate geriatric depressive syndromes [44].

In our study, vascular disease or risk factors were more frequent in participants with high level of depressive symptoms compared to those with history of treated depression or MDE. These results are also in line with our previous findings on a subsample of over a thousand participants of the 3C Study having had brain MRIs at baseline and four years later [45]. Both cross-sectional and longitudinal MRI data indicated that higher white matter lesions load were strongly and positively correlated indicators of presence of depression [45].

However, one could argue that, in our sample, the vascular profile of participants with high CES-D scores, therefore more likely to suffer from cerebrovas-

cular events and to develop vascular dementia, suggests that depressive symptoms might be a subjective reaction to baseline poor health of those who will develop dementia. Our study did not address this issue directly, but our analysis of the association between baseline high level of depressive symptoms and incident dementia took into account the variable 'self perceived health' (Model 2), and the association remained statistically significant.

The vascular profile difference of individuals with high level of depressive symptoms and those reporting MDE at baseline could also suggest that CES-D may be more sensitive or reflective of stresses associated with interrelated chronic health conditions such as vascular ones. Indeed, some authors outside the field of dementia have argued that questionnaires like CES-D are more probably measures of emotional distress, than clinical depression [46–48].

Their findings indicate that even when severity is controlled, those with and without clinical depression differ on the CES-D basis in significant ways: The clinically depressed individuals score high on items reflecting depressed mood, anhedonia, and suicidality, whereas the non-clinically depressed but distressed ones score high on items reflecting hypochondriasis and insomnia [46, 47]. Further research is therefore needed to explore how reliable and coherent subsets of CES-D are linked to dementia-specific outcomes.

In our study, no association was observed between APOE genotype and any of the three depression markers. The APOE $\epsilon 4$ allele was shown to be a risk factor for AD, but its association with depression remains controversial. Some authors found an association between the APOE polymorphism and the risk of late-onset depression (i.e., occurring after age 60) [49], sometimes after the exclusion of the supposedly vascular forms of depression [50, 51], whereas others did not find any association [52–55]. These inconsistent results may be in relation to the probably heterogeneous etiology of late-onset depression.

Although adjustment for APOE did not modify the association between high level of depressive symptoms and dementia, we found that this association was more marked for non-APOE $\epsilon 4$ carriers. There are very few studies on the potential effect of APOE $\epsilon 4$ on the depression-dementia association [56–60]. Their results indicate either an independent, thus additive effect of APOE $\epsilon 4$ and depression on the incidence of AD [56] or a synergistic interaction (i.e., joint effect greater than the sum of the independent effects) between depression and APOE $\epsilon 4$ genotype in regard to cognitive decline or dementia of Alzheimer's type

[57–60], however, sometimes only in selected gender subgroups [59, 60]. Our results are not consistent with these reports. However, the relatively small study samples and potential selection biases mitigate the value of these previous studies. Thus, further large cohort prospective studies with accurate methods of depression identification and conducted in various populations are needed to clarify whether APOE genotype mediate the depression-dementia association.

Strengths of our study include the large scale population-based cohort design, well-characterized for socio-demographic and health data, in particular vascular ones, depression assessment through different markers, and broad spectrum of incident disease represented. These allowed us to control for potential confounders, and to point out that according to the assessment method of depression, and the subtype of dementia considered, conclusions on the depression-dementia relationship could vary markedly.

Some limitations of our study should be acknowledged. As mentioned above, like all large-scale studies, depression was not diagnosed through clinical interview with an expert but only derived from validated scales and questionnaires performed by lay interviewers. Therefore, depressive status could only be estimated by surrogate markers which ones' external validity could not be examined, as far as clinical interviews were not performed in 3C study. However, it is unlikely that this would explain the observed difference in incident dementia risk between the three depression indicators studied. By design, MINI was not performed in 15% of the sample but this exclusion, based on external criteria, would not induce any bias. Another potential limitation is the relatively small number of events observed in some strata but there was not even a trend with regard to the number of MDE or the age at first MDE.

Owing the absence of measures of depressive symptoms (CES-D) preceding the inclusion assessment, we could not examine whether high depressive symptoms exhibited a few years before the clinical onset of dementia reflect only an early non-cognitive symptom of dementia or whether they may be a predisposing or a risk factor for incident dementia, or even a result of a dynamic process of neuropsychological impairment, if such depressive symptoms were detectable long before the typical clinical criteria of dementia is met.

One can argue that the validity of self-report of previous episodes of MDE or of lifetime treated depression is questionable, particularly in prodromal demented people (i.e., recall bias). The relatively high mean MMSE score (≥ 27 out of 30) of participants at baseline

interview and even of those who converted to dementia through the 4 years of follow-up (mean MMSE score 25.8 ± 2.2) does not suggest such an explanation, although it does not exclude it either. Nevertheless, the possibility of an underreporting of prior depressive episodes by elderly individuals and by less healthier participants cannot be excluded. This may explain why no strong association was found with the two indicators of remote histories of depression (i.e., MDE and Lifetime episode of treated depression).

Future efforts should focus on prospective population-based studies which circumvent the potential recall biases inherent to retrospective assessments of depression and can more definitively provide the long-term effect of depression as a risk factor or an early sign of dementia.

The rather short follow-up period of our observations combined to the relatively lower baseline mean MMSE scores of dementia converters compared to non converters could suggest that some individuals at least with baseline depressive symptoms and who later develop clinically defined dementia might already experience subclinical symptoms of dementia at baseline and potentially have mild cognitive impairment (MCI) [61].

In a population-based cohort study in a sample of 2754 elderly adults, Bassuk and colleagues found high scores on the CES-D to predict subsequent cognitive decline, but only in individuals with somewhat impaired baseline cognitive performance [62]. More recently, in their descriptive approach of the time course of cognitive and functional markers assessed serially over the 14 years preceding the clinically defined dementia syndrome, Amieva et al. observed that unlike control subjects, predemented individuals exhibit more global cognitive deficits as measured by the MMSE concomitantly to depressive symptoms measured by the CES-D [63]. They also found that the CES-D scores of predemented individuals increased regularly from the baseline until the diagnosis, and that between 7 and 8 years before the diagnosis, the curve of the predemented group became distinguishable from that of the control subjects, with no overlap of 95% CI [63]. These findings suggest depressive symptoms to be an early feature of a progressive disorder. The concomitant feature argument is strengthened by the close temporal association between achieving the CES-D cutoff and demonstration of cognitive decline [62].

However, co-occurrence of cognitive impairments (sometimes transiently) and depressive symptoms has also been reported in many non-demented [64] or non-predemented individuals [65]. Either way, today

results of studies on increased risk of incident MCI or its progression to dementia, in depressed normal subjects and depressed patients with MCI seem to be conflicting. The findings from the Italian Longitudinal Study on Aging showed that higher depressive symptoms at baseline (moderate or high depressive symptoms: GDS-30 ≥ 10 points) were not associated with the development of incident MCI [66], or the progression of patients with MCI to dementia [67]. In contrast, the population-based prospective Cardiovascular Health Study conducted in 2220 cognitively normal individuals found an increasing risk of MCI with the severity of depressive symptoms at baseline measured with the CES-D [9].

In the light of these reports, in our study, for many individuals, the association of depression and dementia seems to reflect the occurrence of a non-cognitive manifestation of neuronal loss rather than a true risk relationship and also may suggest the existence of a depression-dementia spectrum of illness for which depression may be the chief or single presenting symptom for the disorder. An alternative hypothesis can be that depressive symptoms may not affect the pathological processes involved in dementia, but rather the threshold for manifesting dementia [68].

Since MRI examinations were not systematically performed in this cohort study, the lack of association between incident mixed dementia and high level of depressive symptoms may be due to the suboptimal ascertainment of dementia diagnosis, particularly of mixed and vascular sub-types and the possibility of a misclassification cannot be excluded. Indeed, patients with mixed dementia are often clinically indistinguishable from those with AD or vascular dementia. However, the 3C-Dijon Study, which examined the longitudinal relationship between baseline depression and cerebral white matter lesions' (WML) volume in a cluster of 1214 participants of 3C study having had MRIs at baseline and at 4-year follow-up visit, found that depressive subjects have significantly higher WML volumes, and their WML volume increase within the follow-up period is also significantly higher compared to WML volume increase of non-depressive subjects [45]. Therefore, we hypothesize that (1) the vascular dementia converters have probably higher cerebral vascular lesion load than mixed dementia converters and that (2) conversely to vascular dementia converters, the vascular lesion load of mixed dementia converters may be not high enough to correlate with depressive symptoms, which severity do not reach the cut-off values of CES-D scale. However, as far as this point is the main limitation of our study, further anal-

yses in the cluster of participants having had MRIs are needed to support this hypothesis.

Finally, the relation between depressive symptoms and incident dementia may be exposed to complex survival biases although it seems unlikely that it would have been created by such biases.

Despite these caveats, the general interpretation emerging from our results in the context of the existing literature could be summarized as follows: 1) a past history of treated depression or of MDE does not seem to be a risk factor for dementia, which is reassuring for patients with such history; 2) depressive symptoms may precede for a few months or years the clinical onset of vascular dementia. The fact that depressive symptoms are not associated with all dementia types, and particularly with AD, makes unlikely that these symptoms are only an early reaction to cognitive decline.

The most likely explanation of our findings is the existence of shared mechanisms between ‘vascular’ depression and vascular dementia. These findings suggest that high level of depressive symptoms in elderly may herald the onset of full blown vascular dementia within a relatively short period of time. This should urge clinicians to reinforce monitoring of both depressive symptoms and subsequent cognitive decline and to control vascular factors to possibly slow down the dementing process.

From a methodological point of view, to unravel depression-dementia relationships, shortcomings of our study emphasize the need for more precise definitions of caseness for these two disorders that influence the measurement of each other. It is also challenging for future investigators to design studies that provide the sufficient statistical power requested to examine the temporal relationship between these disorders.

ACKNOWLEDGMENTS

The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research–INSERM Programme “Cohortes et collections de données

biologiques”. Sponsors are involved neither in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; nor in the preparation, review, or approval of the manuscript.

Authors’ disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=823>).

REFERENCES

- [1] Burns A, Jacoby R, Levy R (1990) Psychiatric phenomena in Alzheimer’s disease. III: Disorders of mood. *Br J Psychiatry* **157**, 81-86, 92-94.
- [2] Mangione CM, Seddon JM, Cook EF, Krug JH Jr, Sahagian CR, Campion EW, Glynn RJ (1993) Correlates of cognitive function scores in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* **41**, 491-497.
- [3] Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C (1995) The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry* **52**, 497-506.
- [4] Jorm AF, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA (1991) Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer’s disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* **20** Suppl 2, S43-S47.
- [5] Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, Thompson JD, Larson EB (1995) History of depression as a risk factor for Alzheimer’s disease. *Epidemiology* **6**, 366-369.
- [6] Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, Griffith PA, Friedland RP, Bachman D, Farrer L (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* **60**, 753-759.
- [7] Jorm AF (2000) Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* **46**, 219-227.
- [8] Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* **63**, 530-538.
- [9] Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K (2006) Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* **63**, 273-279.
- [10] Buntinx F, Kester A, Bergers J, Knottnerus JA (1996) Is depression in elderly people followed by dementia? A retrospective cohort study based in general practice. *Age Ageing* **25**, 231-233.
- [11] Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, Stern Y, Mayeux R (1996) Depressed mood and the incidence of Alzheimer’s disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* **53**, 175-182.
- [12] Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, Pilat J, Beckett LA, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA (2002) Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* **59**, 364-370.
- [13] Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R (2010) Depressive symptoms and risk of dementia: The Framingham Heart Study. *Neurology* **75**, 35-41.

- [14] Kessing LV, Andersen PK (2004) Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**, 1662-1666.
- [15] Dufouil C, Fuhrer R, Dartigues JF, Alperovitch A (1996) Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *Am J Epidemiol* **144**, 634-641.
- [16] Henderson AS, Korten AE, Jacomb PA, Mackinnon AJ, Jorm AF, Christensen H, Rodgers B (1997) The course of depression in the elderly: a longitudinal community-based study in Australia. *Psychol Med* **27**, 119-129.
- [17] Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST (1999) The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 261-266.
- [18] Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS (1999) Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 425-430.
- [19] Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH (2005) Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **57**, 381-387.
- [20] Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, Jonker C, Deeg DJ, Schmand B, Ader HJ, Bouter LM, Van Tilburg W (2000) Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *B J Psychiatry* **176**, 568-575.
- [21] Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2008) History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology* **70**, 1258-1264.
- [22] 3C Study Group (2003) Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* **22**, 316-325.
- [23] Lawton MP (1988) Scales to measure competence in everyday activities. *Psychopharmacol Bull* **24**, 609-614.
- [24] Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alperovitch A, Barberger-Gateau P (2009) Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care* **32**, 169-174.
- [25] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [26] Isaacs B, Kennie AT (1973) The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* **123**, 467-470.
- [27] Proust-Lima C, Amiéva H, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H (2007) Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. *Am J Epidemiol* **165**, 344-350.
- [28] American Psychiatric Association (APA) (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC, AP.
- [29] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**, 939-944.
- [30] Hachinski V (1994) Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* **5**, 130-132.
- [31] Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* **43**, 250-260.
- [32] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* **59** Suppl 20, 22-33.
- [33] Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, Janavs J, Dunbar GC (1997) The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatr* **12**, 224-231.
- [34] Radloff LS (1977) The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure* **1**, 385-401.
- [35] Hertzog C, Van Alstine J, Usala PD, Hultsch DF, Dixon RA (1990) Measurement properties of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in older populations. *Psychol Assessment* **2**, 64-72.
- [36] Papassotiropoulos A, Heun R, Maier W (1999) The impact of dementia on the detection of depression in elderly subjects from the general population. *Psychol Med* **29**, 113-120.
- [37] Fuhrer R, Rouillon F (1989) The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale. Description and translation of the autoevaluation scale. [in French]. *Psychiatr Psychobiol* **4**, 163-166.
- [38] Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR (2008) Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry* **193**, 373-377.
- [39] Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB (2010) Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* **75**, 27-34.
- [40] Wilson RS, Arnold SE, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA (2008) Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* **65**, 439-445.
- [41] Simpson S, Allen H, Tomenson B, Burns A (1999) Neurological correlates of depressive symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Affective Disord* **53**, 129-136.
- [42] Newman SC (1999) The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord* **52**, 169-176.
- [43] Baldwin RC, O'Brien J (2002) Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* **180**, 157-160.
- [44] Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M (1997) 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatr* **54**, 915-922.
- [45] Godin O, Dufouil C, Maillard P, Delcroix N, Mazoyer B, Crivello F, Alperovitch A, Tzourio C (2008) White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study. *Biol Psychiatry* **63**, 663-669.
- [46] Coyne JC (1994) Self-reported distress: analog or Ersatz depression? *Psychol Bull* **116**, 29-45.
- [47] Coyne JC, Thompson R, Racioppo MW (2001) Validity and efficiency of screening for history of depression by self-report. *Psychol Assess* **13**, 163-170.
- [48] Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arian P, Mohr D, Masharani U, Glasgow R, Laurencin G (2007) Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**, 542-548.
- [49] Krishnan KR, Tupler LA, Ritchie JC Jr, McDonald WM, Knight DL, Nemeroff CB, Carroll BJ (1996) Apolipoprotein

- E-epsilon 4 frequency in geriatric depression. *Biol Psychiatry* **40**, 69-71.
- [50] Cervilla J, Prince M, Joels S, Russ C, Lovestone S (2004) Genes related to vascular disease (APOE, VLDL-R, DCP-1) and other vascular factors in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* **12**, 202-210.
- [51] Traykov L, Bayle AC, Latour F, Lenoir H, Seux ML, Hanon O, Péquignot R, Bert P, Moulin F, Cantegreil I, Wenisch E, Batouche F, Mehrabian S, Rotrou J, Rigaud AS (2007) Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in elderly depressed patients with and without cerebrovascular disease. *J Neurol Sci* **257**, 280-283.
- [52] Zubenko GS, Henderson R, Stiffler JS, Stabler S, Rosen J, Kaplan BB (1996) Association of the APOE epsilon 4 allele with clinical subtypes of late life depression. *Biol Psychiatry* **40**, 1008-1016.
- [53] Schmand B, Hooijer C, Jonker C, Lindeboom J, Havekes LM (1998) Apolipoprotein E phenotype is not related to late-life depression in a population-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **33**, 21-26.
- [54] Mauricio M, O'Hara R, Yesavage JA, Friedman L, Kraemer HC, Van De Water M, Murphy GM Jr (2000) A longitudinal study of apolipoprotein-E genotype and depressive symptoms in community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* **8**, 196-200.
- [55] Sun X, Chiu CC, Liebson E, Wang L, Claunch J, Folstein M, Rosenberg I, Mwamburi DM, Peter I, Qiu WQ (2009) Depression and plasma amyloid beta peptides in the elderly with and without the apolipoprotein E4 allele. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **23**, 238-244.
- [56] Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC (1997) A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* **41**, 851-856.
- [57] Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, Jicha GA, Smith GE, Negash S, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Pankratz VS, Rocca WA (2006) Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch Neurol* **63**, 435-440.
- [58] Corsentino EA, Sawyer K, Sachs-Ericsson N, Blazer DG (2009) Depressive symptoms moderate the influence of the apolipoprotein epsilon4 allele on cognitive decline in a sample of community dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* **17**, 155-165.
- [59] Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, Taaffe DR, Launer LJ, White LR (2008) Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* **65**, 906-912.
- [60] Kim JM, Kim SY, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Yang SJ, Song YH, Yoon JS (2010) Apolipoprotein e4 genotype and depressive symptoms as risk factors for dementia in an older Korean population. *Psychiatry Investig* **7**, 135-140.
- [61] Potter GG, Steffens DC (2007) Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *Neurologist* **13**, 105-117.
- [62] Bassuk SS, Berkman LF, Wypij D (1998) Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 1073-1081.
- [63] Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF (2008) Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* **64**, 492-498.
- [64] Lockwood KA, Alexopoulos GS, Kakuma T, van Gorp WG (2000) Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* **8**, 201-208.
- [65] Zihl J, Reppermund S, Thum S, Unger K (2010) Neuropsychological profiles in MCI and in depression: differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder? *J Psychiatr Res* **44**, 647-654.
- [66] Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Todarello O, Pellicani V, Santamato A, Scapicchio P, Maggi S, Scafato E, Gandin C, Capurso A, Solfrizzi V; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group (2008) Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* **25**, 336-346.
- [67] Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Zenzola A, Menga R, Pistoia G, Santamato A, Scafato E, Gandin C, Capurso A, Solfrizzi V (2008) Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry* **23**, 726-734.
- [68] Jorm AF (2001) History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* **35**, 776-781.