



**HAL**  
open science

# Rôle des sous-types cliniques versus un effet cumulatif dans l'explication des anomalies de la mémoire et de l'hippocampe chez le sujet déprimé

Elise Blandin

## ► To cite this version:

Elise Blandin. Rôle des sous-types cliniques versus un effet cumulatif dans l'explication des anomalies de la mémoire et de l'hippocampe chez le sujet déprimé. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066729 . tel-01484573

**HAL Id: tel-01484573**

**<https://theses.hal.science/tel-01484573>**

Submitted on 7 Mar 2017

**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.

# Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale ED3C

*INSERM U894 / Team 1*

## **Titre de la thèse**

Rôle des sous-types cliniques versus un effet cumulatif dans l'explication des anomalies de la mémoire et de l'hippocampe chez le sujet déprimé.

Par Elise Blandin

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par le Professeur Philip Gorwood

Présentée et soutenue publiquement le 29/09/2015

Devant un jury composé de :

Monsieur Bruno Millet, président de jury

Monsieur Frank Bellivier, Professeur, Rapporteur

Monsieur Antoine Pelissolo, Professeur, Rapporteur

Madame Marie Chupin, Ingénieur de recherche

Monsieur Philip Gorwood, Professeur, directeur de thèse

*Dédicace*

A Léontine et Xavier

## Remerciements

Au Professeur Philip Gorwood de m'avoir accompagnée et guidée jusque là

Au Docteur Christian Even d'avoir participé à la construction de ce protocole

Aux Professeurs Frédéric Rouillon et Philip Gorwood de m'avoir accueillie dans leur service

Au Professeur Catherine Oppenheim d'avoir rendu possible l'étude en imagerie

Aux Docteurs Christian Even et Marie-Laure Clery-Melin de m'avoir indiqué les patients à inclure et pour les échanges sur l'état clinique de ces patients

A Pauline Roca pour tout le partage autour de ce travail et pour son aide précieuse

A Marie Chupin pour l'aide considérable avec SACHA, l'aide à l'autonomisation et les moments partagés

A Cyril Poupon d'offrir une suite à ce travail

Aux Professeurs Antoine Pelissolo et Frank Bellivier d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail

Aux membres de ce jury de s'être intéressés à ce travail

Au Docteur Isabelle Roy et à Luis Véra pour l'épanouissement dans la clinique

A l'équipe de l'UASI et du pôle 78103 pour leur accueil

Aux équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler, à celle du SASS particulièrement

A mes proches pour leurs encouragements précieux

A mes parents pour leur soutien considérable en tant que parents et grand parents

A Xavier et Léontine pour les aménagements autour de ce travail et pour leur présence précieuse

# Plan

Liste des abréviations.....	Page 5
<u>I Introduction.....</u>	Page 6
<u>II L'hippocampe.....</u>	Page 8
II. 1 Anatomie et cognitions.....	Page 8
II. 2 Hippocampe et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	Page 10
II.3 Les tests mnésiques utilisés pour tester les fonctions hippocampiques.....	Page 13
<u>III Effet des psychotropes sur l'hippocampe et les fonctions cognitives.....</u>	Page 15
<u>IV Les spécificités de la mélancolie.....</u>	Page 21
<u>V Les facteurs de risque connus pour la dépression favorisent ils une approche qualitative ou quantitative de la dépression ?.....</u>	Page 25
<u>VI Effet propre à l'âge.....</u>	Page 31
Etude 1.....	Page 33
<u>VII La toxicité cognitive et neuro-anatomique de la dépression, un phénomène cumulatif ou qualitatif ?.....</u>	Page 45
Etude 2.....	Page 45
<u>VIII Conclusions.....</u>	Page 67
Références.....	Page 69
Annexe 1 : Test des mots de Rey.....	Page 84
Annexe 2 : Echelle CORE.....	Page 87
Annexe 3 : NART.....	Page 95
Annexe 4 : Fiche d'information aux patients.....	Page 96
Annexe 5 : Feuille de consentement.....	Page 98
Annexe 6 : Données totales de l'échantillon de l'étude 2.....	Page 99
Annexe 7 : article de l'étude 1.....	Page 100
Résumé de la thèse.....	Page 108

## **Liste des abréviations**

ACTH : Adréno-Cortico-releasing-Hormone, hormone adrénocorticotrope

BDNF : Brain Derivated Neurotrophic Factor

CA : Champ Ammonien

CANTAB : Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CRH : Cortico Releasing Hormone

CVLT : California Verbal Learning Test

ECT : Electro-Convulsivo-Thérapie

EDM : Episode Dépressif Majeur

GR : Récepteur aux Glucocorticoïdes

HHS (axe HHS) : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

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

ISRS : Inhibiteur Spécifique de Recapture de la Sérotonine

LTD : Long Term Depression

LTP : Long Term Potentiation

MR : Récepteur aux Minéralocorticoïdes

NART : New Adult Reading Test

TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne

TSD : Total Sleep Deprivation

## I INTRODUCTION

La dépression est une pathologie universelle avec une prévalence sur la vie entière proche de 16% (Kessler et coll. 2003). Elle représente une priorité en santé publique avec un coût élevé et un fort retentissement sur la qualité de vie des sujets (Kessler, 2012). En outre, c'est une pathologie pouvant avoir un début précoce et ayant un fort impact sur l'insertion sociale et le niveau socio-économique (Kessler et coll. 2005). C'est également une affection avec un fort taux de récurrence, proche de 70% après deux épisodes dépressifs majeurs et proche de 100 % au-delà (Kessing et coll. 1998).

Il existe des données biologiques caractérisant cette pathologie et elles sont nombreuses, telles que des anomalies des cycles de sommeil, notamment du sommeil paradoxal, des anomalies du fonctionnement du système catéchol-aminergique et sérotoninergique, des anomalies structurelles cérébrales (Hasler et coll. 2004) et des anomalies du système immunitaire.

Une autre grande ligne de dysfonctionnement est celle de l'axe du stress ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe cortisolique) qui est intéressante car ayant un retentissement sur l'hippocampe.

Une série de ces données biologiques s'intéresse à l'aspect neurotoxique de la dépression, considérant chaque épisode comme un état de stress au cours duquel l'organisme ne parvient pas à maintenir son homéostasie, la durée passée au cours d'une dépression étant alors considérée comme neurotoxique. Cette toxicité serait médiée, entre autres, par le cortisol et aurait donc un impact sur l'hippocampe.

Une autre série de données s'intéresse à une spécificité du registre plus qualitatif de la dépression, considérant qu'il existe des sous types de dépression plus homogènes, notamment la mélancolie (Antonijevic, 2005). Dans ce sous type, la toxicité médiée par l'axe du stress et le cortisol est également mise en avant, mais donc pas de manière générale pour toute pathologie thymique. Une

autre caractéristique des dépressions de type mélancolique est la prépondérance des troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs retrouvés dans la dépression sont fréquents mais non constants. Cette inconstance pourrait être liée à l'existence de sous types cliniques particuliers tels que la mélancolie. Elle pourrait également être le reflet du caractère plus ou moins récent de l'évolution de la pathologie dépressive, les premiers épisodes étant relativement épargnés.

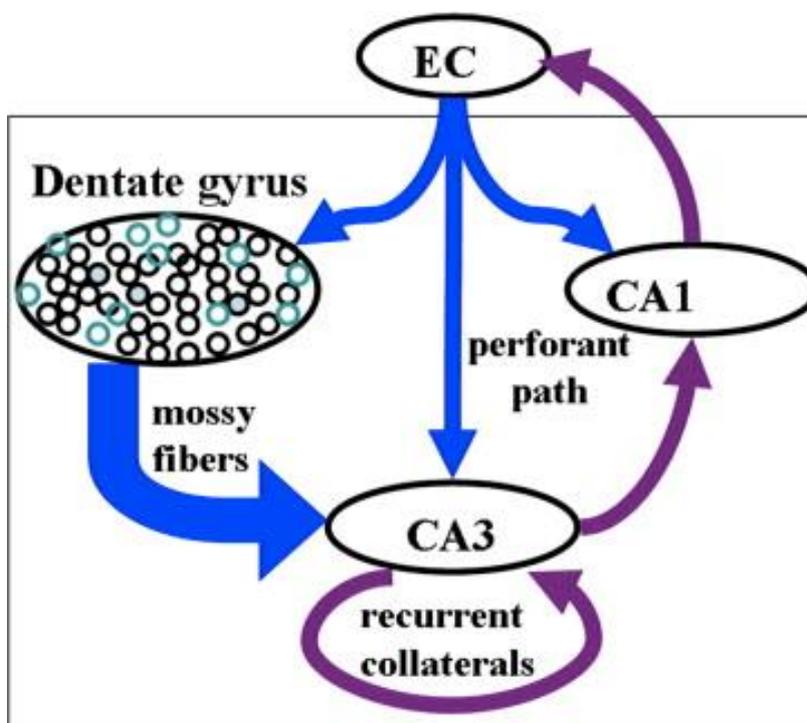
Afin d'explorer un aspect quantitatif de la dépression (durée de la vie passée au cours d'épisodes dépressifs), il est nécessaire d'étudier l'impact de l'âge qui est bien sur une variable essentielle (les sujets plus âgés ont un niveau d'exposition plus élevé). Est-ce que l'âge pourrait être un facteur contaminant ? En outre, la mémoire déclarative semble plus particulièrement affectée dans la dépression. Est-ce que l'hippocampe pourrait être un reflet de ces altérations mnésiques ? Enfin, l'aspect toxique cumulatif généralisé de la dépression est-il plus informatif que l'isolement de sous types cliniques plus homogènes pour explorer ces troubles mnésiques ? L'importance de la plasticité, le caractère récidivant de cette pathologie et les éléments qui y prédisposent seront discutés dans ce modèle de toxicité de la dépression.

## II L'HIPPOCAMPE

### II. 1 Anatomie et cognitions

D'un point de vue anatomique, l'hippocampe est divisé en trois régions qui sont tête, corps et queue. Il est composé du gyrus denté, qui contient des progéniteurs neuronaux au niveau de la couche granulaire, et des trois champs ammoniens, CA1, CA2 et CA3. Les cellules granuleuses du gyrus denté se multiplient, se différencient, migrent et projettent des axones ou fibres moussues, vers les champs ammoniens. Les champs ammoniens sont composés d'un cortex à trois couches. A l'échelle cellulaire, ils sont composés de cellules pyramidales glutamatergiques, d'interneurones inhibiteurs Gaba-ergiques et de cellules granuleuses. Les axones des cellules pyramidales du champ ammonien trois constituent les collatérales de Schaeffer qui permettent une transmission aux autres champs ammoniens (Figure 1)

Figure 1 : Modélisation du fonctionnement de l'hippocampe (d'après Becker et coll., 2009)



Encore d'un point de vue anatomique, l'hippocampe est entouré du cortex entorhinal, du subiculum et de la fimbria projetant vers le fornix. Le fornix est un épais faisceau de substance blanche et constitue la voie efférente de l'hippocampe. Cette voie projette des fibres soit vers l'hémisphère contra-latéral, soit vers les corps mammillaires, diverses régions thalamiques et vers l'aire septale médiane du cortex. Le cortex entorhinal est la voie d'entrée dans l'hippocampe, cette structure reçoit des projections, entre autres, du cortex cingulaire. A noter qu'une boucle de ré-entrée impliquant l'hippocampe, les corps mammillaires, le thalamus et le cortex cingulaire, le circuit de Papez, circuit résonnant, est impliquée dans l'apprentissage de nouveaux éléments.

L'hippocampe est une structure impliquée dans la mémoire. D'un point de vue cellulaire, cet encodage passe par des récepteurs de coïncidence, qui peuvent renforcer (Long Term Potentiation, LTP) lorsque deux neurones déchargent des potentiels d'action en même temps, ou affaiblir (Long Term Depression, LTD) des connexions synaptiques. Ceci passe par les récepteurs AMPA, NMDA et des canaux calciques. Une partie des informations encodées subit un processus de consolidation et la trace mnésique est alors présente au sein du cortex.

D'un point de vue fonctionnel, l'hippocampe est impliqué dans la mémoire. Il est également impliqué dans la navigation spatiale. Il est de plus connecté (et adjacent) aux amygdales, au cortex cingulaire et à d'autres structures limbiques, il est impliqué dans le traitement des émotions et la régulation émotionnelle. Il est également connecté à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et participe à la réaction au stress. Enfin, il est connecté au cortex pré-frontal et participe aux fonctions cognitives

(Figure 2).

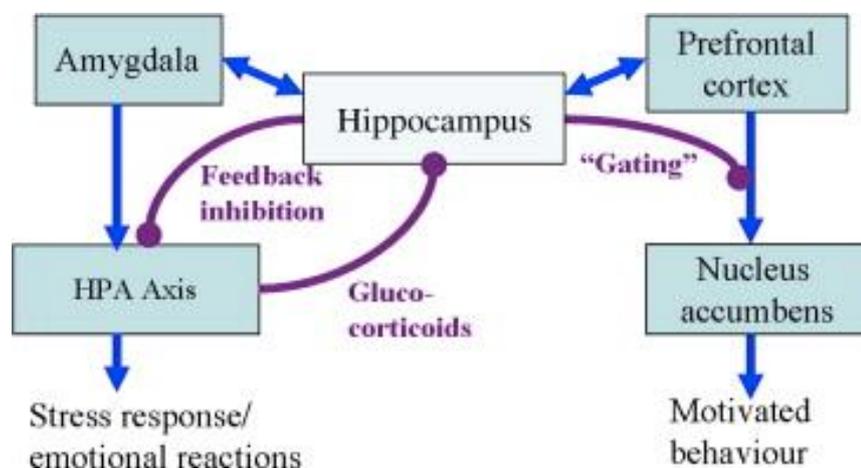


Figure 2 : Les connexions de l'hippocampe (d'après Becker et coll., 2009)

## II. 2 Hippocampe et HPA

Notre capacité à répondre au stress détermine notre santé globale et, comme nous le verrons, a un retentissement sur l'hippocampe (Frodl et O'Keane, 2013).

Le cerveau est un des principaux organismes de régulation face au stress. L'axe qui va de l'hypothalamus à l'hypophyse et aux surrénales (axe HHS) est le principal axe neuroendocrinien impliqué dans la réponse au stress. Il permet la production de cortisol (*hormone du stress*) par les surrénales. Le cortisol est un glucocorticoïde et ce nom vient du fait que sa sécrétion a pour mission de mobiliser les réserves énergétiques de l'organisme pour répondre à une situation requérant un changement adaptatif (de Kloet et coll. 2005). Au-delà de mobiliser les réserves en graisse et en sucre de l'organisme, le cortisol joue sur le métabolisme osseux, la réactivité du système cardiovasculaire et la fonction immunitaire. Au niveau du cerveau, le cortisol agit par deux types de récepteurs auxquels il se lie : les gluco-récepteurs (GR) et les minéralo-récepteurs (MR).

Concernant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) est le principal peptide impliqué dans l'activation de cet axe. La CRH est sécrétée par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus en réponse à un stress somatique ou psychologique. Des stimuli somatiques tels que la faim (Ott et coll. 2011) ou l'inflammation (Straub et coll. 2011) provoquent de manière constante une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En revanche, la réponse à un stress psychologique tels que le stress social, est variable d'un sujet à l'autre, avec une absence de sécrétion de cortisol chez certains individus (Trestman et coll. 1991). On voit déjà poindre l'idée d'une inégalité dans la réponse au stress. La CRH est sécrétée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire qui la mène à l'hypophyse. Celle-ci sécrète alors de l'hormone corticotrophine (ACTH) dans la circulation périphérique. Enfin l'ACTH provoque la sécrétion de glucocorticoïdes depuis le cortex des glandes surrénales.

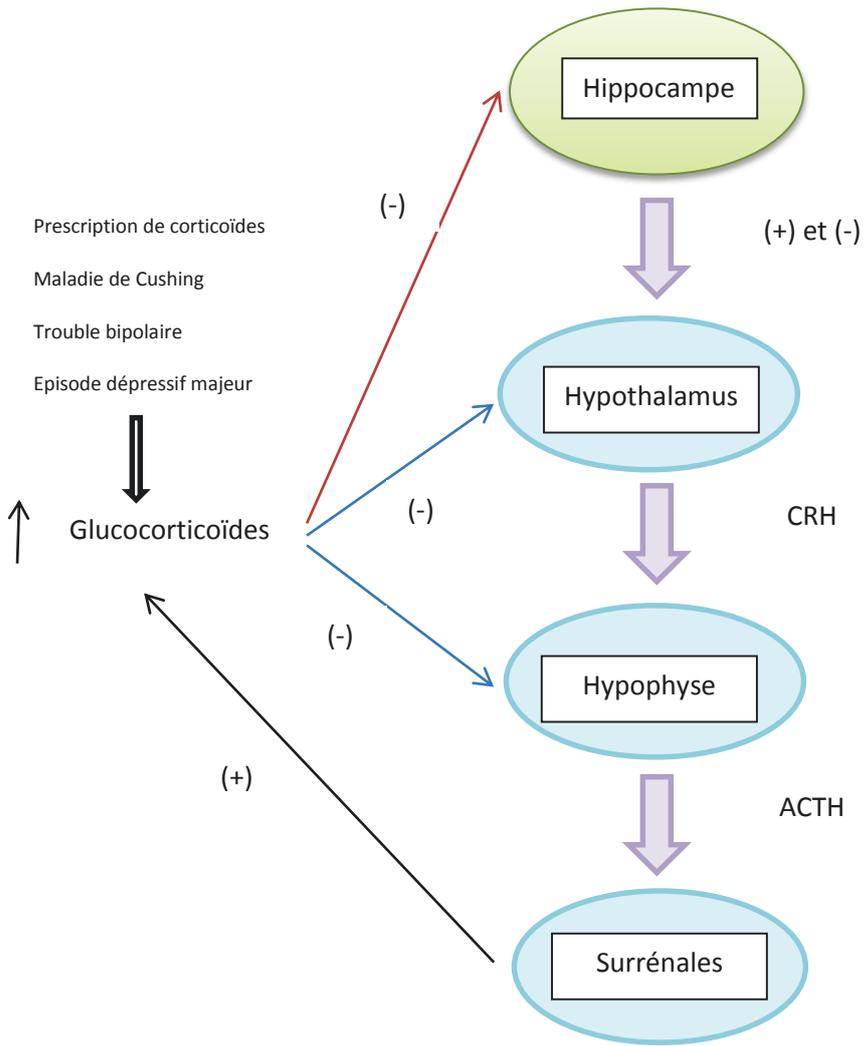
L'hippocampe intervient dans ce mécanisme de réponse au stress. En effet, le cortisol a un effet de rétro-feedback négatif en inhibant la sécrétion d'ACTH et de CRH par les récepteurs au cortisol

présents sur l'hypothalamus et sur l'hippocampe. Il est important de noter qu'il existe une balance étroite entre ces différents intervenants. De plus, l'axe HHS a des impacts sur le cerveau que nous allons développer.

Les effets de l'hyper sécrétion de cortisol sont, en pratique clinique, difficiles à distinguer de ceux de l'ACTH et de la CRH. Le syndrome de Cushing, lui, est le cas d'une hypersécrétion de cortisol avec un taux d'ACTH faible. Dans ce syndrome, on note une dépression dans 60% des cas, dépression en rémission lorsque le taux de cortisol se normalise (Kelly et coll. 1996). On note également dans ce syndrome une atrophie corticale prématurée et des altérations du fonctionnement cognitif (Simmons et coll. 2000).

Concernant l'hippocampe plus spécifiquement, l'hyper sécrétion de cortisol est toxique pour ce dernier. En effet, au niveau de la couche granuleuse du gyrus denté, des progéniteurs neuronaux continuent de se multiplier et de se différencier à l'âge adulte. Ce mécanisme est impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation, comme l'ont modélisé Becker et coll. (2009). Or des taux élevés de cortisol, chez le rat, ont montré une modification de la plasticité synaptique, une réduction de la neurogenèse voire une atrophie neuronale (Goosens et Sapolsky, 2007). Les glucocorticoïdes provoquent une augmentation de libération d'acides aminés excitatoires tels que le glutamate qui peut induire, en excès, une mort cellulaire ou apoptose (Campbell et MacQueen, 2004). Ils annulent également l'augmentation du facteur de croissance neuronale, le Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF (Campbell et MacQueen, 2004), ce qui empêche la multiplication des cellules dendritiques en lien avec un stimulus.

Enfin, l'hippocampe a normalement, comme nous l'avons dit, un rôle d'inhibition sur la sécrétion de CRH. Or l'altération hippocampique par une exposition prolongée ou répétée aux gluco-corticoïdes empêche ce rétro-contrôle. Ceci crée une boucle d'altération hippocampique nommée la « glucocorticoid cascade hypothesis » (Sapolsky et coll. 1986). Nous reprendrons cette hypothèse et ce mécanisme en lien avec la dépression et les traitements antidépresseurs (Figure 3).



**Figure 3**

**L'hippocampe et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien**

### II.3 Les tests mnésiques utilisés pour évaluer les fonctions hippocampiques

Avant de repérer quelles sont les anomalies cognitives qui peuvent être spécifiques de la dépression, en refléter le caractère neurotoxique ou l'hétérogénéité, potentiellement via les altérations de l'hippocampe, il est nécessaire de discerner les différentes facettes des troubles mnésiques.

La mémoire est constituée de plusieurs sous-type dont la mémoire à long terme qui comprend la mémoire déclarative. La mémoire implique par ailleurs quatre processus que sont l'encodage, la consolidation, le stockage et la récupération. L'hippocampe est indispensable pour l'encodage et le stockage. Les tests mnésiques qui sollicitent l'hippocampe sont les tests concernant la mémoire déclarative et plus particulièrement la mémoire déclarative différée. Les principaux tests employés dans nos deux études exposées ici sont le test des mots de Rey et le test des mots de Wechsler.

Concernant le test des mots de Rey (Lezak, 1983), quinze mots sont lus de manière distincte au sujet qui doit de manière immédiate en rappeler autant que possible. Cette opération est répétée cinq fois de suite. Puis le sujet effectue une tâche qui va distraire les sujets, qui est, autant que faire se peut, autre chose qu'une tâche verbale, pendant vingt minutes. Enfin un paragraphe contenant les quinze mots est lu au sujet qui doit dire chaque mot qu'il reconnaît. Les résultats sont classés en mémoire immédiate, mémoire différée et reconnaissance.

Ces deux tests sont relativement proches, les mots de Rey sont donnés ci-dessous à titre indicatif (le test est décrit plus précisément en Annexe 1, les mots en italiques sont ceux dont on mesure la bonne restitution).

Un vieux *paysan* (1) à longues *moustaches* (2), assis sur un banc (3) au *soleil* (4) dans son *jardin* (5), près de la *rivière* (6), surveillait ses *dindons* (7) et ses poules (8) en fumant sa pipe (9) ; il regardait passer sur la route (10) devant le *café* (11), près de la gare (12), un enfant (13) qui allait à l'*école* (14). Cet enfant avait oublié sa *casquette* (15), son manteau (16) et ses livres (17). Il soufflait dans une

trompette (18), tenait un drapeau (19) et portait, attaché à la *ceinture* (20), un petit *tambour* (21) aux *couleurs* (22) vives. De la *maison* (23) au bout de la rue (24), les *parents* (25) et le frère (26), derrière les *rideaux* (27) de la fenêtre (28) garnie de fleurs (29), observaient attentivement le petit écolier (30).

Le test des mots de Wechsler est tiré du « Wechsler Memory Scale » (Wechsler, 1945) qui comprend le « Logical Memory subtest ». Deux histoires sont lues à voix haute au sujet. Il lui est ensuite demandé de répéter l'histoire en utilisant le maximum de mots identiques à ceux de l'histoire. Après une tâche distrayante de vingt minutes il est demandé au sujet de répéter à nouveau l'histoire avec le maximum de mots identiques à l'histoire originale. Un point est accordé pour toute formulation alternative proche.

### III EFFETS DES PSYCHOTROPES SUR HIPPOCAMPE ET FONCTIONS COGNITIVES

L'analyse des effets cognitifs et neuro-anatomiques de la dépression requiert soit de recruter des sujets « premiers épisodes et naïfs de traitement » (mais on perd en puissance d'analyse du fait de la difficulté du recrutement), soit des sujets « tout venant », mais cette approche requiert alors de prendre en considération, et de contrôler, les facteurs potentiellement confondants. L'essentiel des sujets recrutés dans nos deux études étant le plus souvent déjà sous psychotrope, il est important de voir ce que dit la littérature sur les effets des psychotropes sur la mémoire et sur l'hippocampe, et les mécanismes en jeu.

Nous souhaitons tout d'abord souligner le fait que plusieurs traitements ont un effet neuroprotecteur sur les cellules de l'hippocampe, favorisent la neuroplasticité et donc le renouvellement cellulaire au niveau de l'hippocampe. Les antidépresseurs sont au premier rang de ces effets neuroprotecteurs et de neurogenèse.

Parallèlement, selon deux études de Herrera-Guzman et coll. (2010), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) améliorent les fonctions cognitives évaluées par le Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) lors d'un épisode dépressif majeur, et la mémoire déclarative différée évaluée par le test des mots de Rey (Rey auditory Learning Test, RAVLT) en rémission depuis vingt-quatre semaines d'un épisode dépressif majeur. De plus, selon Vythilingam et coll. 2004, les antidépresseurs tels que la fluoxétine (ISRS) améliorent la mémoire verbale différée testée par la Wechsler Memory Scale-Revised et permettent une diminution des taux de cortisol mesuré par le dosage du cortisol libre urinaire. Reprenant cette idée de « protection face aux hormones du stress », Diamond et coll. (2004) ont montré que la tianeptine permettait de bloquer les effets toxiques du stress chronique sur l'hippocampe en montrant chez le rat qu'elle permettait une meilleure connexion fonctionnelle de l'hippocampe avec le cortex pré-frontal. Andras, (2008), a

souligné l'effet neuroprotecteur de la tianeptine. Une étude d'Otte et coll. (2010), s'intéressant à la régulation de l'axe corticotrope, a montré que l'adjonction d'agoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, qui restent fonctionnels dans la dépression à la différence des récepteurs aux glucocorticoïdes (Young et coll. 2003), accélèrent la réponse thérapeutique (cotée par le score à la HDRS) lors d'un traitement par escitalopram. Un autre mécanisme invoqué de neuroprotection et qui rejoint celui d'un stress chronique, est celui d'un mécanisme anti-inflammatoire. Selon Peng et coll. (2008), l'imipramine provoque chez le rat une augmentation de la protéine Bcl-2 qui agit comme un facteur protecteur de l'apoptose médiée par les lipopolysaccharides. L'augmentation d'expression de cette protéine était de plus associée à une augmentation de l'expression du BDNF et de la différenciation des cellules étudiées en cellules sécrétant de la sérotonine. D'après une étude de Huang et coll. (2007), la tianeptine montre également des effets neuroprotecteurs sur les cellules hippocampiques par augmentation d'expression de la protéine Bcl-2 et une inhibition de facteurs inflammatoires tels que l'interleukine 1 $\beta$ , l'interleukine 6 et le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha). Enfin une étude de Boldrini et coll. (2009), retrouve un effet de neurogénèse, constatée en post-mortem sur des hippocampes humains, des ISRS et des antidépresseurs tricycliques.

Les anti-épileptiques auraient également de telles propriétés. Selon Kondziella et coll. (2011), la lamotrigine montre en post-mortem chez des rats, une augmentation de la prolifération cellulaire au niveau de la couche granuleuse de l'hippocampe. Zhang et coll. (2009), retrouvent un effet de neurogénèse lié à l'acide valproïque. Encore selon Zhang et coll. (2009), seuls les anti-épileptiques ayant un effet thymorégulateur auraient un effet de neurogénèse, ce qui expliquerait que Shi et coll. (2010), ne retrouvent pas de tel effet pour le phénobarbital et le topiramate, même si on note qu'ils ne retrouvent pas les effets avancés pour l'acide valproïque.

Le lithium, référence en matière de thymorégulation, serait lié selon Bearden et coll. (2008), à une augmentation de taille du volume de l'hippocampe de patients bipolaires traités par lithium en comparaison à des patients bipolaires non traités et à des sujets contrôles.

Les anti-psychotiques, notamment les atypiques, possèdent aussi ce type d'effet favorable (Wakade et coll. 2002). Selon Jones et coll. (2009), les patients bipolaires traités par antipsychotiques ont une taille globale de leur hippocampe augmentée avec une augmentation spécifique de la substance blanche ; ce serait donc les faisceaux de connexion et non les cellules elles-mêmes qui prolifèreraient. Cependant chez des patients schizophrènes, Lee et coll. (2009), retrouvent une augmentation de l'expression du BDNF en lien avec un traitement par risperidone. Enfin selon Bian et coll. (2008), la perospirone, la quietapine et la ziprasidone montrent un effet inhibiteur des processus inflammatoires médiés par l'oxyde nitrique produit par la microglie et, pour la perospirone et la quietapine, une inhibition de la sécrétion du TNF $\alpha$ . Les processus inflammatoires ayant un effet inhibiteur sur la neurogenèse, ces mécanismes d'action auraient un effet restaurant la neurogenèse.

Enfin, un des mécanismes d'action hypothétique des ECT serait cette action neurotrophique. Selon Yuuki et coll. (2005), le traitement par ECT permettrait une meilleure régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans la même idée, Kelly et Cooper, (1997), montrent une diminution de la concentration plasmatique de noradrénaline, hormone de réaction au stress, en lien avec un traitement par ECT. D'après Dias et coll. (2003), un traitement par ECT provoque une augmentation de la transcription du BDNF au niveau du gyrus denté de l'hippocampe et au niveau de l'amygdale. Selon Hellsten et coll. (2002), le traitement par ECT permettrait de réinstaurer la neurogenèse au niveau de la couche granulaire du gyrus denté qui est inhibée par une exposition aux glucocorticoïdes. En utilisant la spectroscopie et des marqueurs de la quantité de neurones vivants, tel que le N-acétyl-aspartate, et du turn-over membranaire, tel que la choline, Michael et coll. (2003) ainsi que Ende et coll. (2000) montrent également une augmentation de la vitalité neuronale dans l'hippocampe et l'amygdale lors d'un traitement par ECT chez des patients déprimés. Madsen et coll. (2000), retrouvent aussi un effet neurotrophique au niveau des cellules granuleuses du gyrus denté lors d'un traitement par ECT chez le rat. Nordanskog et coll. (2010), montrent une augmentation significative de l'hippocampe de sujets traités par ECT. Dukart et coll. (2014) retrouvent également un effet spectaculaire de l'ECT sur la croissance neuronale au niveau de l'hippocampe (voir figure 8).

Allant au-delà, Bolwig, (2011), souligne certes l'importance de l'effet de neurogenèse dans l'hippocampe du traitement par ECT mais aussi de la sécrétion d'hormones régulant les fonctions vitales telles que la prolactine, l'AVP et le neuropeptide Y avec une implication de l'hypothalamus.

De nombreux traitements ont donc un impact sur la plasticité. Et comme nous l'avons exposé dans le paragraphe concernant l'hippocampe, l'encodage mnésique dans l'hippocampe est médié par des récepteurs détecteurs de coïncidence, les récepteurs NMDA, AMPA et des canaux calciques, et qui facilitent une connexion synaptique fonctionnelle au long terme (Long Term Potentialisation, LTP) ou qui l'inhibent (Long Term Depression, LTD). Ceci est justement lié à la plasticité neuronale présente au sein de l'hippocampe, comme le modélisent Becker et coll. (2009), par trois types de réseaux neuronaux avec des différences des taux de multiplication des cellules du gyrus denté.

Or les récepteurs NMDA sont des récepteurs au glutamate. Nous souhaitons ici souligner comment cette idée de plasticité peut expliquer certains éléments constatés à propos des traitements et comment le glutamate est impliqué dans leur mécanisme d'action. En effet, la plasticité neuronale et le glutamate et ses récepteurs, permettent d'expliquer le délai d'action des antidépresseurs et le mécanisme d'action des thérapeutiques autres telles que l'électro-convulsivo-thérapie (ECT), la stimulation magnétique trans-crânienne (TMS), la privation de sommeil (TSD), l'exercice physique et la psychothérapie.

Le délai d'action des antidépresseurs est évalué entre deux ou quatre semaines. Or les effets des inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine, c'est-à-dire bloquer la sérotonine dans la fente synaptique, ont lieu en quelques minutes à quelques heures. L'hypothèse est que le blocage synaptique de la sérotonine déboucherait sur une voie commune d'action des antidépresseurs.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, les antidépresseurs ont une action neuro-protective contre la toxicité liée à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ils augmentent la plasticité neuronale et la multiplication des cellules du gyrus denté, ce qui pourrait constituer la voie commune d'action des antidépresseurs. Cette hypothèse est compatible avec le fait que chez les mammifères, la

prolifération, la migration des cellules du gyrus denté et leur intégration au circuit hippocampique prend du temps. La durée exacte est inconnue mais Emery et coll. (2005), montrent que certaines de ces cellules mettent deux semaines à émettre des axones vers la région CA3.

Concernant l'effet des autres thérapeutiques, l'électro-convulsivothérapie arrive au premier rang du fait de sa forte efficacité sur les troubles thymiques résistants. Comme nous l'avons déjà dit, l'ECT augmente tout particulièrement la plasticité neuronale au niveau de l'hippocampe. On note de plus que des sujets traités par ECT et répondeurs à ce traitement voient leur taux de GLX, contenant du glutamate, de la glutamine et du Gaba, augmenté au niveau de l'amygdale et la région cingulaire (Michael et coll. 2003, Pflieger et coll. 2003).

La stimulation magnétique trans-crânienne, quant à elle, agit par un champ magnétique qui provoque un courant électrique dans les neurones superficiels du cortex induisant une dépolarisation neuronale. Selon May et coll. (2007) ainsi que Wang et coll. (1996), la TMS module la plasticité corticale en modifiant l'activité neuronale cérébrale. De plus, selon Langguth et coll. (2007), l'amélioration clinique est liée à une augmentation de l'inhibition intra-corticale, de la facilitation intra-corticale et à une prolongation de la période réfractaire. Ceci suggère une action médiée par la Long Term Depression liée aux récepteurs NMDA. De plus, par une analyse spectroscopique, Michael et coll. (2003), montrent que les taux de glutamate par rapport à la glutamine sont modifiés au niveau du cortex préfrontal et cingulaire lors d'un traitement par TMS.

A l'égard de la privation de sommeil, elle montre, selon Susic (1976), les mêmes effets biologiques que la kétamine qui a une forte affinité pour les récepteurs au glutamate. Il a de plus été montré que les taux de GLX et de glutamine étaient modifiés dans le cortex préfrontal après privation de sommeil.

Concernant l'activité sportive, elle participerait à améliorer l'état thymique de patients souffrant de dépression (Knubben et coll. 2007). Or, selon Stranahan et coll. (2007), l'activité sportive est associée

à une augmentation de la densité d'épines dendritiques au niveau de la couche granuleuse du gyrus denté de l'hippocampe mais aussi du champ CA1 et de la couche III du cortex entorhinal.

Notons enfin une étude de Ritchey et coll. (2011), qui a étudié par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) les effets sur le fonctionnement cérébral de la thérapie cognitivo-comportementale. Cette dernière permettrait une augmentation de l'activité du cortex préfrontal ventro-médian et une plus grande différence d'activité au niveau de l'amygdale, du noyau caudé et de l'hippocampe en fonction de la valence émotionnelle du stimulus.

Ces mécanismes ne sont pas tous en lien avec une action au niveau de l'hippocampe mais ils soulignent l'importance de la plasticité neuronale avec une action médiée par le glutamate. Elle permet aussi de souligner l'importance du recueil de tous les traitements associés lors nos deux travaux sur la dépression tant les psychotropes qui ont un effet sur la neuroplasticité sont nombreux.

#### IV LES SPECIFICITES DE LA MELANCOLIE

Nous allons parler d'une approche cumulative (neurotoxicité cumulée des épisodes dépressifs) et qualitative de la dépression en lien avec la toxicité constatée de cette dernière sur la mémoire et sur l'hippocampe. L'approche qualitative considère un sous-type plus homogène de dépression la mélancolie.

La mélancolie est un sous-type assez homogène de dépression avec des caractéristiques cliniques et neuro-biologiques particulières. Sur le plan clinique, elle est marquée par une anhédonie généralisée, des perturbations psychomotrices (fort ralentissement ou à l'inverse agitation), un sentiment de culpabilité, un réveil matinal précoce, une variation nyctémérale avec amélioration vespérale et une anorexie (Leventhal et Rehm, 2005). Elle est également associée à des particularités neurobiologiques telles qu'une modification de l'organisation du sommeil et une dysrégulation de l'axe corticotrope (Antonijevic, 2006).

Plusieurs échelles ou critères tentent d'objectiver le caractère mélancolique d'une dépression. Les critères du DSM IV-R reposent sur deux éléments principaux, l'anhédonie généralisée et l'aréactivité, et six sous éléments. L'échelle de Newcastle propose que pour un score supérieur ou égal à six, la dépression a une forme dite « endogène », ce qui est un ancien terme pour caractériser les dépressions à forte composante neurobiologique telles que la mélancolie (Zimmerman et coll. 1986). Enfin l'échelle de CORE (Parker et Hadzi-Pavlovic, 1996), traduite en Français et validée (Thuile et coll. 2005) (Annexe 2), s'intéresse spécifiquement aux caractéristiques psychomotrices de la mélancolie avec des éléments explorant l'aréactivité et la non-interaction, le ralentissement/immobilité et l'agitation, l'inattention, l'expression et la motricité stéréotypée. A noter que l'agitation du mélancolique doit être distinguée de l'agitation anxieuse, un entretien de mise en confiance du sujet doit être réalisé au préalable et le cotateur doit être vigilant à l'égard de cette confusion potentielle.

Concernant l'impact sur la mémoire que peut avoir ce type de dépression, on retrouve plusieurs articles dans la littérature mettant en avant une atteinte neurocognitive plus marquée (McClintock et coll. 2010). Selon Naismith et coll. (2003), après correction pour la sévérité de l'épisode dépressif en cours, les patients mélancoliques diffèrent des patients non mélancoliques pour les fonctions exécutives et le temps de choix de réaction. L'étude de Even et coll. (2006), a également distingué patients mélancoliques et non mélancoliques tout en corrigeant pour la sévérité de l'épisode en cours. De moins bonnes performances mnésiques déclaratives évaluées par le test de mots de Rey sont attribuables spécifiquement aux patients mélancoliques. Ces altérations sont tout particulièrement retrouvées pour l'encodage, qui fait intervenir l'hippocampe. Nous reviendrons sur l'atteinte de l'hippocampe dans la mélancolie.

Des études se sont également intéressées à l'évolution des troubles mnésiques après rémission d'épisode dépressif mélancolique. L'étude de Marcos et coll. 1994, retrouve des troubles mnésiques chez des patients en rémission d'un trouble dépressif récurrent à caractéristique mélancoliques sans différence avec les sujets contrôles pour l'attention et la concentration. De même, Withall et coll. (2010), retrouvent quatre mois après traitement pour un épisode dépressif une différence entre sujets ayant traversé un épisode mélancolique et sujets ayant traversé un épisode non mélancolique pour la mémoire sémantique immédiate et différée. Il faut cependant noter dans cette étude que les sujets ayant traversé un épisode mélancolique avaient également eu plus d'épisodes dépressifs majeurs. De même dans l'étude de Marcos et coll. (1994), les sujets avaient une durée d'évolution du trouble de neuf ans en moyenne et ils étaient comparés à des sujets indemnes de pathologie dépressive. Dans ces deux études, la participation aux troubles mnésiques d'un effet neurotoxique cumulatif du temps de vie passé en dépression ne peut être exclue, ce qui reste le propos étudié dans notre travail.

Ici encore, parler de troubles de la mémoire sémantique notamment différée, appelle à parler de l'hippocampe. Une réduction de volume de l'hippocampe propre aux patients mélancoliques a été

constatée par Hickie et coll. (2005). Greenberg et coll. (2008) retrouvent une corrélation entre volume de l'hippocampe gauche et test mnésique au « Logical Memory Subtest » de la « Wechsler Memory Scale-Revised ». Ces études ont utilisé une approche par région d'intérêt (ROI, Region Of Interest). Une étude de Soriano-Mas et coll. (2011), a utilisé une approche cerveau entier sans postulat de départ (VBM, Voxel Based Morphometry) pour explorer les différences anatomiques spécifiques des patients mélancoliques. Cette étude retrouve également une réduction de la taille de l'hippocampe, droit cette fois-ci, chez les patients hommes mélancoliques. Les données cliniques étaient quant à elles corrélées à la taille de l'hippocampe gauche. On note également que l'étude de Soriano-Mas retrouve également une réduction de la substance grise de l'insula postérieure gauche, qui reçoit beaucoup d'afférence du système parasympathique, et une augmentation de la substance blanche de la partie haute du tegmentum du tronc cérébral qui comprend des fibres du système réticulaire. Ces modifications sont probablement à mettre en lien avec les caractéristiques psychomotrices de la mélancolie et la modification de l'organisation du sommeil qui y est associée.

Une hypothèse biologique peut être émise quant aux troubles de la mémoire sémantique différée et à l'atrophie de l'hippocampe retrouvés dans la dépression mélancolique. En effet, la mélancolie semble être associée à une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hipophyso-surrénalien, avec une hypersécrétion de cortisol (Caroll et coll. 2007, Mitchell et coll. 1996, Michopoulos et coll. 2008). De plus, cette hypersécrétion de cortisol est associée dans la mélancolie à des troubles de la mémoire (Wauthy et coll. 1991, Winokur et coll. 1987, Micopoulos et coll. 2008). En outre, l'hippocampe joue un rôle de rétro-feedback négatif sur l'hypothalamus (Brown et coll. 1999), mais le cortisol est toxique pour les cellules de l'hippocampe qui possèdent de nombreux récepteurs au cortisol (De Kloet et coll. 1998). Une hypothèse alternative selon Sapolsky et coll. (1984), serait que l'exposition prolongée au cortisol induit une réduction des récepteurs aux glucocorticoïdes sur les cellules de l'hippocampe qui ne détectent alors plus des doses élevées de cortisol. Selon Campbell et MacQueen (2004), plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'atrophie hippocampique lors d'une exposition excessive aux corticoïdes : il pourrait s'agir d'une rétraction dendritique, d'une diminution de le

neurogenèse au niveau du gyrus denté, et d'une perte de cellules gliales. D'après Cosi et coll. (1993), également, les glucocorticoïdes réduisent la croissance neuronale médiée par le «Brain Derived Neurotrophic Factor ». L'hyper sécrétion de cortisol retrouvée par Carroll et coll. (2007), est liée aux caractéristiques mélancoliques de la dépression, en revanche les mécanismes cellulaires et de rétro-contrôle développés ci-dessus ne sont pas spécifiques de la mélancolie et s'appliquent aux situations d'hyper sécrétion de cortisol. Il faut également noter que Micopoulos et coll. (2008), mettent en évidence des troubles neurocognitifs spécifiques des patients mélancoliques comparés à des patients traversant un épisode dépressif majeur non mélancolique, à savoir des tâches de « set shifting » impliquant la flexibilité mentale et l'allocation d'attention, et des tâches relevant des fonctions exécutives. Ils formulent alors l'idée d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral et du circuit striato-frontal. Austin et Mitchell, (1995) ainsi que Gold et Chrousos (2002), reprennent cette idée d'une boucle striato-corticale dans la mélancolie. Il s'agirait dans la mélancolie, plus que de troubles de la mémoire déclarative différée et d'une atrophie de l'hippocampe, de troubles des fonctions exécutives, de la flexibilité mentale, de la concentration et de l'implication de réseaux neuronaux à l'échelle de réseaux de structures cérébrales.

## **V. LES FACTEURS DE RISQUE CONNUS POUR LA DÉPRESSION FAVORISANT ILS UNE APPROCHE**

### **QUALITATIVE OU QUANTITATIVE DE LA DÉPRESSION ?**

Le fait d'isoler un sous-type (« mélancolique », aussi dit « endogène ») de la dépression, pose la question de facteurs communs de vulnérabilité à la dépression versus spécifiques à certains sous-types. En effet, autant Sheline et coll. (1996 et 1999) retrouvent une atrophie de l'hippocampe corrélée au temps cumulé passé en dépression, autant Zou et Coll. (2010) retrouvent une atrophie de l'hippocampe dès le premier épisode dépressif caractérisé, chez des sujets âgés de vingt-cinq ans en moyenne. Chen et coll. (2010) ont notamment retrouvé des hippocampes plus petits pour des jeunes filles dont la mère avait des antécédents dépressifs. On note cependant un biais dans la méthodologie de ce travail, le critère de recrutement était que les mères aient eu au moins deux épisodes dépressifs majeurs depuis la naissance des jeunes filles, ce qui peut être considéré comme un événement de vie stressant pour ces jeunes filles. Gourovitch et coll. (1999), montrent des profils neurocognitifs similaires entre des paires de jumeaux homozygotes dont l'un présente un trouble bipolaire. L'idée de facteurs prédisposants est tout de même soulevée.

En effet, si des événements de vie stressants peuvent mener à un épisode dépressif majeur, le poids de ces événements de vie stressants varie d'un individu à l'autre. Il y aurait en effet une différence dans le capital génétique des individus dans leur capacité à réagir au stress. Dans le modèle de la dépression, comme dans le modèle de nombreuses pathologies psychiatriques, interviennent de manière relativement équilibrée des facteurs génétiques, des facteurs familiaux et des facteurs environnementaux. Les études d'adoption (distinguant généralement mère biologique et mère adoptive) et de jumeaux (distinguant jumeaux homozygotes et dizygotes) sont deux approches pour distinguer la source de variance des différences inter-individuelles, génétiques, familiales ou environnementales. Deux études d'adoption (von Knorring et coll. 1983, Cadoret et coll. 1985, Wender et coll. 1986), tendent à montrer une influence significative des facteurs génétiques dans la dépression (héritabilité autour de 30%).

Nous allons aborder la question d'un sous-type homogène de dépression, la mélancolie, aussi dit sous-type endogène. Or les sous-types endogènes sont considérés comme plus déterminés par des composantes biologiques et génétiques, à la différence des formes névrotiques ou réactionnelles.

Dans les facteurs génétiques de vulnérabilité à la dépression, nous souhaitons citer quatre études.

Tout d'abord, au regard du mécanisme d'action de nombreux antidépresseurs agissant sur la recapture de la sérotonine, on peut penser au gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT). Caspi et coll. (2003), ont étudié 1037 enfants suivis pendant 26 ans. Les porteurs d'une ou deux copies de l'allèle court du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) avaient plus de symptômes dépressifs, plus d'épisodes dépressifs majeurs et plus d'idées suicidaires face aux événements de vie stressants par rapport aux homozygotes pour l'allèle long.

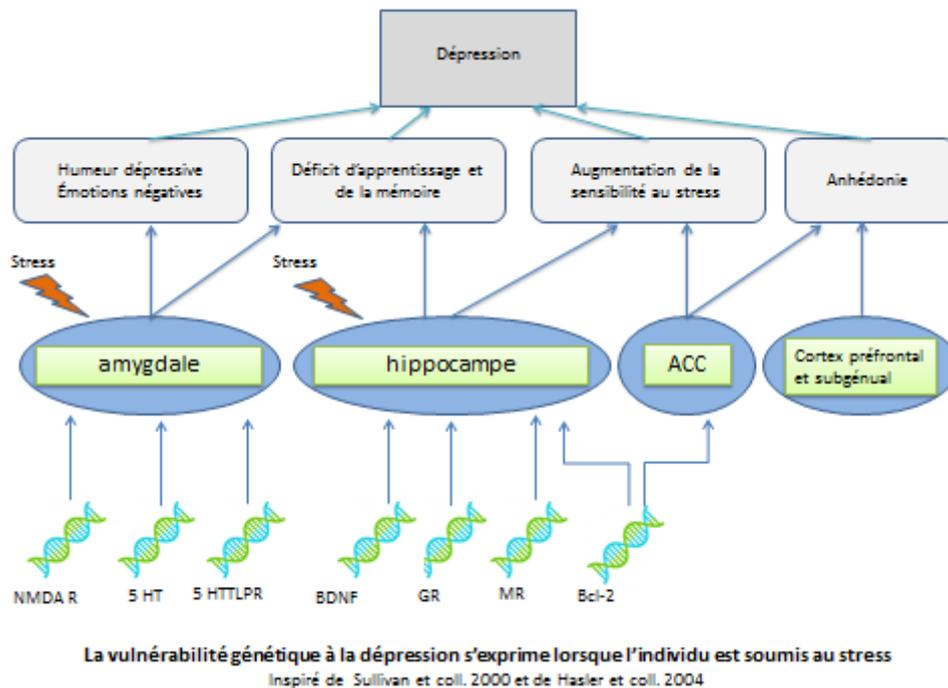
Regardant également le promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR), Frodl et coll. (2004), ont retrouvé des volumes hippocampiques plus petits pour les sujets porteurs de l'allèle court et présentant un trouble dépressif par rapport à des sujets contrôles. Taylor et coll.

(2005), ont montré que les sujets homozygotes pour l'allèle long du promoteur et ayant un trouble dépressif à début tardif ont des volumes hippocampiques plus petits que les patients ayant un trouble dépressif précoce et que les sujets contrôles. A l'inverse, les sujets homozygotes pour l'allèle court du promoteur et ayant un trouble dépressif à début précoce ont des tailles d'hippocampe réduites.

Concernant en plus un facteur de croissance neuronale, le Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF, une étude de Goodyer et coll. (2010), s'est intéressée au polymorphisme du gène codant pour le BDNF et a sélectionné des adolescents à risque de dépression, risque évalué à partir des antécédents familiaux, des deuils dans l'enfance, une mésentente des parents ou un divorce de ces derniers.

En corrélant le nombre d'événements de vie durant les douze derniers mois, le polymorphisme pour les gènes codant pour le BDNF et 5-HTTLPR, le taux de cortisol salivaire matinal et la présence d'un épisode dépressif, cette étude suggère que les adolescents porteurs de l'allèle 66Val du gène codant pour le BDNF sont à plus haut risque de toxicité médiée par les corticoïdes lors de l'exposition au stress (événements de vie indésirables).

Il ne s'agit pas, au regard de ces études, d'une transmission mendélienne d'un gène de la dépression mais de plusieurs gènes de vulnérabilité qui viennent interagir avec les facteurs environnementaux. Comme le montre la figure 4, la dépression survient par le biais d'événements environnementaux qui modifient l'expression de certains gènes à l'origine de modifications structurales et fonctionnelles cérébrales, avec des répercussions cognitives et comportementales.



**Figure 4**

Les événements de vie précoces peuvent représenter des stress précoces et ainsi expliquer une partie de la mise en place de la maladie dépressive. En effet, l'enfance est une période de neurogénèse et de grande plasticité, on comprend donc que des événements venant altérer cette croissance, par le biais du stress, aient un impact négatif sur la santé de l'adulte à venir.

Nous souhaitons tout d'abord souligner le poids d'éléments propices au développement. A cet égard, les modèles animaux de soin maternel montrent que ces soins maternels envers les bébés rats modifient leur réponse au stress et leur performance cognitive à venir par des phénomènes de méthylation (Fish et coll. 2004). Le rôle de l'hippocampe et de la plasticité neuronale sont impliqués

dans ce modèle. En effet, selon Champagne et coll. (2008), les épines dendritiques sont plus courtes et moins nombreuses dans le champ ammonien CA1 d'hippocampe d'adultes ayant reçu moins de léchage et pansage durant leur jeunesse. Ce type de modèle montre l'importance des soins maternels et d'autres conditions de l'enfance qui impactent la plasticité neuronale et la vulnérabilité des patients. De même les nids de souris où plusieurs femelles élèvent ensemble leur descendance montrent que les bébés souris élevés dans ces nids, socialement plus stimulants, ont un taux de BDNF augmenté et plus de neurogenèse (cellules marquées par le BrdU) par rapport aux bébés souris élevés dans des cages individuelles de laboratoire. Ces animaux ont néanmoins plus de comportements se rapprochant du modèle de l'anxiété ou de la dépression (Branchi et coll. 2006). Cet élément comportemental est discuté comme étant un comportement adaptatif face à de potentiels prédateurs. De plus, le taux constitutif de BDNF serait moins critique pour le développement de la pathologie dépressive mais serait par contre plus impliqué dans le processus de guérison selon ces auteurs.

Concernant l'impact des événements de vie négatifs, il a été montré que l'abus, la négligence durant l'enfance augmentent le risque de dépression (Widom et coll. 2007). De même dans la dépression de l'enfant, le stress a été reconnu comme étant un des facteurs de risque (Bufferd et coll. 2014).

L'équipe de Christine Heim a approfondi ce sujet. Les traumatismes infantiles, agissant comme un stress sévère, provoqueraient une sensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui devient alors hyperactif (Heim et coll. 2008, Heim et coll. 2008, Heim et coll. 2000). Selon Heim et coll. (2002), un antécédent d'abus infantile augmente en soi l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sa réactivité au stress, et ce phénomène est accru lors d'événement stressant à l'âge adulte. En outre, les traumatismes infantiles sont associés à une pathologie dépressive de début précoce et avec une moins bonne réponse thérapeutique (Heim et coll. 2008).

Rejoignant ce que nous avons développé quant à la vulnérabilité génétique, il a été mis en évidence des facteurs protecteurs et des facteurs de vulnérabilité face au stress. Une étude de 180 jumeaux a

montré une héritabilité de 60% du cortisol salivaire matinal (Bartels et coll. 2003). De même, Krieg et coll. (2001), ont montré que des sujets sains, parents au premier degré d'un sujet souffrant de trouble dépressif, ont une hyper activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien montré par le test Dexaméthasone/CRH. Concernant les facteurs protecteurs, chez l'homme un allèle du gène codant pour le récepteur à la CRH (CRHR1, rs110402) serait un facteur protecteur en cas d'abus physique dans l'enfance (Heim et coll. 2009).

Les mécanismes induisant l'expression de cette vulnérabilité dépressive après un traumatisme sont multiples. Selon Heim et coll. (2009), la concentration d'ocytocine dans le liquide céphalo-rachidien diminue chez des femmes ayant subi des événements de vie traumatiques dans l'enfance. Des phénomènes de neuroplasticité sont également en cause. En effet, le cortex somato-sensoriel est aminci au niveau de la zone de représentation de la sphère génitale chez des femmes ayant subi un abus sexuel dans l'enfance (Heim et coll. 2013). Concernant l'hippocampe, une étude a sélectionné des adolescents plus ou moins à risque de dépression selon le « Early Adolescent Temperament Questionnaire-Revised » et les a suivis au cours de l'adolescence (Whittle et coll. 2014). Cette étude montre que les sujets ayant eu une dépression au début de l'adolescence ont un plus petit hippocampe et qu'une corrélation se maintient entre une moindre croissance de l'hippocampe et la survenue d'épisode dépressif lorsque l'on sélectionne une survenue de l'épisode dépressif après le milieu de l'adolescence. De même, Caetano et coll. (2007), retrouvent qu'une dépression entre l'âge de huit et dix-sept ans est associée à une taille réduite d'hippocampe. Une étude de Carrion et coll. (2007) montre que la maltraitance infantile est liée à une réduction de taille de l'hippocampe chez des enfants souffrant de syndrome de stress post-traumatique. Selon Rao et coll. (2010), il y aurait une interaction entre antécédents familiaux de dépression et stress précoce qui serait à l'origine d'un hippocampe plus petit, considéré comme « plus vulnérable » qui serait le médiateur des dépressions à venir.

Certains sujets seraient donc plus vulnérables au stress et plus à risque de dépression lors de la survenue d'événements de vie traumatiques, particulièrement dans l'enfance, ce qui vient favoriser la prise en compte d'une hétérogénéité de l'entité « épisode dépressif ». Néanmoins, peu d'études viennent différencier le nombre d'épisodes déjà vécus, variable pouvant pourtant être explicative, tant la répétition des épisodes est corrélée à une vulnérabilisation acquise qui recoupe en bonne partie les concepts de la dépression mélancolique (moins de facteurs de stress précédant la rechute, survenue brutale, sévérité plus élevée, nous discuterons cet élément autour de la théorie de l'embrassement). Un des facteurs qui doit être pris en considération en priorité est donc l'âge du sujet, la dépression du sujet âgé ayant de nombreuses particularités (cliniques, cognitives et neuro-anatomiques) et le facteur âge pouvant influencer, voire biaiser, le rôle de la durée cumulative de dépression (car les sujets ayant fait de nombreuses dépressions sont statistiquement plus âgés...).

## **VI EFFET PROPRE A L'AGE**

Avant de repérer le poids de dimensions particulières (l'endogénéité) ou de facteurs spécifiques (la durée cumulative de dépression sur la vie), il est important de mieux percevoir le rôle de l'âge, qui a la particularité d'être associé à une perte neuronale, à un excès de troubles cognitifs et à une exposition potentiellement accrue aux effets toxiques de la dépression (durée d'exposition plus longue). Souhaitant étudier, entre autres, l'impact d'un temps de vie exposé à la dépression, étudier l'effet de l'âge était un préalable.

Les rapports dépression/âge ont été très étudiés, en 1952, Madden et coll. parlèrent même de pseudo-démence pour décrire les troubles neurocognitifs en lien avec la dépression chez les sujets âgés. La mémoire déclarative est la catégorie de mémoire atteinte dans la dépression, la mémoire procédurale étant préservée (Pedersen et coll. 2009, Isley et coll. 1995, Campbell et MacQueen 2004). Golinkoff et Sweeney en 1989 ont montré que la mémoire impactée dans la dépression était celle requérant un effort ; ils ont pour cela opposé une tâche de jugement de fréquence d'apparition d'un mot à une tâche d'apprentissage de paires de mots. Selon Porter et coll. (2007), également, les tâches requérant un effort sont les plus affectées. La mémoire déclarative, requérant un effort, est ainsi la plus atteinte.

Or, selon la littérature, les troubles mnésiques repérés durant les épisodes dépressifs sont hétérogènes, au sens où ils ne sont pas retrouvés dans toutes les études (Reischies et coll. 2000, Wang et coll. 2006, McClintock et coll. 2010).

Il en est de même pour les troubles mnésiques persistants au-delà d'un EDM. L'étude Baune et coll. (2010), retrouve notamment une différence pour la mémoire immédiate et l'attention entre sujets unipolaires en rémission et sujets contrôles. L'étude de Marcos et coll. (1994), retrouve elle des troubles mnésiques persistants pour des sujets ayant traversé des épisodes dépressifs majeurs mélancoliques par rapport aux sujets contrôles.

Plusieurs explications peuvent être données quant à cette hétérogénéité des troubles mnésiques retrouvés pendant et au-delà d'un épisode dépressif. Elle pourrait être le reflet de la sévérité de l'épisode actuel ou du type d'épisode traversé, notamment de son caractère mélancolique ou non, la mélancolie étant un sous-type de dépression avec des caractéristiques spécifiques, cliniques et biologiques comme nous l'avons en partie discuté. La deuxième explication possible de cette hétérogénéité pourrait être l'effet neurotoxique cumulé du nombre d'épisodes dépressifs que le sujet a traversé, ou plus particulièrement le temps de vie passé en dépression. Ce travail visant à étudier ces deux hypothèses a donc débuté par une analyse des effets spécifiques de l'âge.

## Etude 1.

Est-ce que la dépression impacte plus la mémoire des sujets âgés que celle des sujets jeunes ? C'est tout d'abord à cette question que nous avons tenté de répondre.

Nous avons émis trois hypothèses pouvant expliquer, si tel était le cas, l'atteinte plus marquée de la mémoire sémantique des sujets âgés par rapport aux sujets jeunes au décours d'un épisode dépressif majeur.

1-Tout d'abord, les sujets âgés pourraient avoir un taux de réponse aux antidépresseurs moindre ou une réponse plus lente. En effet, la persistance de symptômes résiduels pourrait impacter la vitesse de traitement ou les capacités attentionnelles.

2-Une seconde hypothèse est celle du temps de vie passé en dépression qui pourrait être plus long chez les sujets âgés et qui rejoint alors l'hypothèse neurotrophique de la dépression.

3-Enfin, la troisième hypothèse est celle d'un moins bon niveau de base des fonctions mnésiques, en lien avec le déclin cognitif lié à l'âge.

Nous avons ré-analysé pour cela la cohorte de patients décrite dans Gorwood et coll. (2008). Il s'agit de 8.229 patients traités en ambulatoire par des médecins généralistes ou psychiatres libéraux. Pour ce faire, 4 849 médecins ont été contactés, 1 844 (soit 38,0%) ont accepté de participer. Ils devaient inclure des patients pour qui un traitement médicamenteux devait être introduit ou modifié en raison d'un épisode dépressif majeur actuel.

L'idée a été d'évaluer les performances mnésiques avant et après cet épisode dépressif majeur en fonction de plusieurs critères. Deux évaluations ont eu lieu, à l'inclusion et à 6 semaines de traitement. Le choix de 6 semaines a été fait en tenant compte du délai de réponse à un traitement anti dépresseur (entre 3 et 8 semaines).

Le critère principal est celui de l'âge. Ce critère a été testé avec un critère de seuil à 65 ans, mais également comme variable continue.

La sévérité de l'épisode actuel est également à prendre en compte. En effet, il ressort de l'étude de Wang et coll. (2006) que lorsque des patients ayant une dépression d'intensité légère à moyenne selon le questionnaire de Beck (« Beck depression Inventory », Beck et Steer, 1984) sont inclus, on ne retrouve pas de différence au test mnésique du California Verbal Learning Test (CVLT) par rapport à des sujets en rémission et par rapport à des témoins. Nous avons donc évalué la sévérité de l'épisode actuel par la « Hospital and Anxiety and Depression scale » (HAD, Snaith et coll. 1986). Cette échelle se présente sous forme d'auto-questionnaire à 14 items. Une telle échelle a été choisie en raison de la faisabilité en ambulatoire, afin de rendre les inclusions possibles par un praticien sans surcharger sa consultation.

Le nombre d'épisodes dépressifs passés est également à prendre en compte, comme nous le verrons dans le paragraphe discutant de la toxicité cumulative des épisodes dépressifs passés. Cet élément a été recueilli au travers de l'interrogatoire des patients.

Le caractère répondeur/non répondeur au traitement est enfin à prendre en compte. Comme nous venons de le dire, des troubles mnésiques sont présents pendant un EDM, il est donc nécessaire d'inclure des sujets répondant au traitement médicamenteux avant d'évaluer la persistance ou non de troubles mnésiques chez les sujets. Pour cela, une réduction de 50% à 6 semaines du score de HAD a défini le caractère « répondeur ».

Le test mnésique choisi est celui de l'index différé du rappel du paragraphe de Wechsler « Wechsler Memory Scale-revised » (WMS-R, Russell, 1973). Le sujet doit, à partir d'un paragraphe narrant une histoire lu au sujet, rappeler autant de mots que possible, immédiatement et après une période de 20 minutes (réduite ici à 10 minutes pour la faisabilité en pratique ambulatoire chez un généraliste). Une tâche de distraction est réalisée par les sujets durant ces dix minutes. Les mots exacts et les mots sémantiquement proches sont comptabilisés. Le score va de 25 à 0 pour chaque sous test

(immédiat et différé). Seul le test du rappel différé a été retenu, ce test a été choisi car le rappel différé du paragraphe sollicite tout particulièrement l'hippocampe (Schacter et coll. 1996). En effet, réaliser une IRM en soin ambulatoire chez un médecin libéral est plus difficile en pratique courante. Les résultats au WMS-R peuvent être classés selon Russell en « pas d'atteinte » pour plus de 19 éléments rappelés, atteinte modérée à moyenne » pour 19 à 9 éléments rappelés, et « atteinte moyenne à sévère » pour 8 à 0 éléments rappelés.

La distribution normale des variables a tout d'abord été testée afin de pouvoir utiliser des tests paramétriques (test de Student pour les variables quantitatives). Un test non paramétrique (chi-square) a été utilisé pour les variables catégoriques.

La significativité a été fixée à 0,05. Les données manquantes ont été ignorées étant donné qu'elles représentaient moins de 5% des données.

La sévérité des symptômes dépressifs ont été pris en compte à l'inclusion (niveau de base) et à 6 semaines afin d'évaluer comment elle interfère dans la relation entre âge et capacités cognitives. Nous avons choisi de centrer les analyses sur les patients répondeurs afin de ne pas biaiser notre analyse par une évaluation des troubles mnésiques en lien avec la persistance de l'épisode. Le rôle de l'âge dans la sévérité des symptômes a tout de même été analysé par une analyse de variance.

Sur 8 229 sujets traités en ambulatoire pour un épisode dépressif majeur, 1 115 étaient âgés de soixante-cinq ans et plus. A l'inclusion, la sévérité de la dépression n'était pas significativement différente pour ce groupe de sujets âgés (moyenne=28.58, ET=5.13) par rapport au groupe de sujets jeunes (moyenne=28.76, ET=5.18 ;  $t=1.03$ ,  $ddl=8227$ ,  $p=0.301$ ). Les patients âgés ont rappelé moins d'éléments (8.66, ET=4.37) au test de la mémoire déclarative différée que les sujets jeunes (10.19, ET=4.57) et cette différence était significative ( $t=10.59$ ,  $ddl=8227$ ,  $p<0.001$ ). Les sujets âgés avaient un temps de vie passé en dépression (24.49 semaines, ET=32.71) supérieur à celui des sujets jeunes (20.73 semaines, ET=34.07) et cette différence était significative également ( $t=2.99$ ,  $ddl=8227$ ,

$p=0.001$ ). Il y avait plus de femmes chez les sujets âgés (73.56%) que chez les sujets jeunes (69.87%,  $\chi^2=6.29$ ,  $ddl=1$ ,  $p=0.012$ ).

Après 6 semaines, il y avait moins de réponse thérapeutique chez les sujets de plus de soixante-cinq ans que chez les sujets de moins de soixante-cinq ans (20.90% versus 30.80,  $\chi^2=45.48$ ,  $ddl=1$ ,  $p<0.001$ ). Le score de HAD était plus élevé chez les sujets âgés (20.24,  $ET=6.73$ ) que chez les sujets jeunes (18.64,  $ET=7.10$ ) à 6 semaines ( $t=7.33$ ,  $ddl=8227$ ,  $p<0.001$ ) et un âge de plus de 65 ans était associé avec moins d'éléments rappelés (10.39,  $ET=4.83$  pour les sujets âgés versus 12.30,  $ET=4.80$  chez les sujets jeunes) pour la mémoire déclarative différée ( $t=-12.06$ ,  $ddl=7.971$ ,  $p<0.001$ ). Plus précisément, une interaction « groupe d'âge » par temps a été retrouvée ( $F=9848$ ,  $p=0.023$ , modèle mixte d'analyse de variance).

En limitant les analyses aux 2 424 sujets répondeurs au traitement, nous avons observé qu'à 6 semaines, les 233 sujets âgés rappelaient moins d'éléments, 12.5 en moyenne, que les 2 191 sujets jeunes, qui donnaient en moyenne une réponse correcte de plus, cette différence étant significative. Une différence significative a également été retrouvée en prenant la classification de Russel pour la mémoire déclarative différée à 6 semaines. En effet, les sujets jeunes étaient plus souvent dans la catégorie « pas d'atteinte », la catégorie « atteinte modérée à moyenne » était équivalente pour les deux groupes d'âge, et les sujets âgés étaient plus souvent dans la catégorie « atteinte moyenne à sévère ».

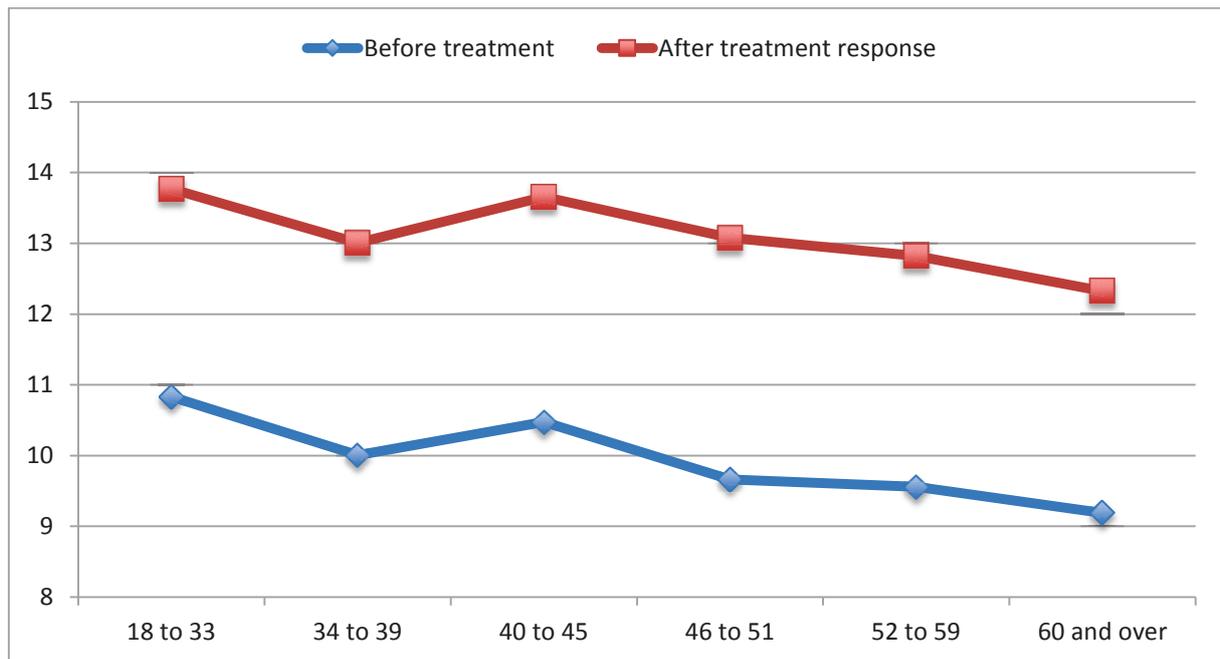
Toujours chez les sujets répondeurs, il n'y avait pas différence entre sujets jeunes et sujets âgés pour ce qui est du temps de vie passé en dépression ( $t=0.71$ ,  $ddl=2422$ ,  $p>0.400$ ). Ceci est un résultat important car il exclut, chez les répondeurs, l'impact du temps de vie passé en dépression sur les atteintes de la mémoire déclarative, ce qui était un des potentiels facteurs confondants. Mais les sujets âgés répondeurs avaient un moins bon niveau de mémoire déclarative de base (à l'inclusion) ( $t=2.35$ ,  $ddl=2422$ ,  $p<0.010$ ). Il est important de noter que cette différence de mémoire déclarative à l'inclusion n'était pas associée à une différence dans la sévérité des symptômes dépressifs entre les

deux groupes d'âge à l'inclusion mais à une différence dans la sévérité des symptômes dépressifs à six semaines de traitement ( $t=2.95$ ,  $ddl=2422$ ,  $p<0.010$ ). La persistance de symptômes résiduels et le niveau mnésique déclaratif en rappel différé pouvaient donc être considérés comme des facteurs confondants entre l'âge et la performance de mémoire déclarative après réponse au traitement comme ils étaient tous les deux corrélés à la performance en mémoire déclarative différée à six semaines ( $r=-0.151$ ,  $ddl=2360$ ,  $p<0.01$  et  $r=0.682$ ,  $ddl=2326$ ,  $p<0.001$  respectivement) (Tableau 1 & Figure 5).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et cognitives de 2 424 sujets déprimés suivis en ambulatoire et ayant répondu à un antidépresseur après 6 semaines de traitement

SOCIAL, CLINICAL AND COGNITIVE CHARACTERISTICS		PATIENTS < 65				PATIENTS ≥65				P VALUE
		N = 2,191				N = 233				
		N	(%)	Mean	SD	N	(%)	Mean	SD	
Gender	Male	700	32			67	29			0.386
	Female	1,485	68			164	71			
Educational level	School	883	41			168	74			<0.001
	High school	710	33			36	16			
	University	558	26			23	10			
Marital status	Single	455	21			13	6			<0.001
	Married	1,274	59			101	44			
	Divorced	394	18			17	7			
Occupation	Widow	52	2			99	43			<0.001
	Active	1,502	70			0	0			
	Unemployed	293	14			0	0			
	Retired	135	6			213	93			
	Student	5	0			0	0			
	Other	201	9			16	7			<0.001
Lifetime exposure to past MDE (weeks)				17.07	22.69			17.97	17.95	0.479
Length of present episode				6.98	6.53			8.1	8.94	0.065
Number of past depressive episodes				0.86	1.25			0.95	1.33	0.323
	First episode	1,164	53			115	49			0.799
	Second episode	521	24			60	26			
	Third episode	307	14			37	16			
	Fourth episode	115	5			11	5			
	Fifth episode and more	84	4			10	4			
HADS score (Baseline value)				30.23	4.98			30.28	5.04	0.886
HADS score (At six weeks)				11.25	3.66			11.96	3.47	0.003
Wechsler test (Baseline value)	Delayed recall (#)			10.09	4.71			9.32	4.75	0.009
	Level of impairment			3.26	0.93			3.39	0.96	0.049
	Minimal impairment	71	3			7	3			0.148
	Moderate impairment	1,186	54			110	47			
	Severe impairment	883	40			108	46			
Wechsler test (At six weeks)	Delayed recall (#)			13.50	4.87			12.52	4.89	0.004
	Level of impairment			2.60	0.98			2.84	0.95	<0.001
	Minimal impairment	269	12			16	7			0.009
	Moderate impairment	1,488	68			155	67			
Severe impairment	378	17			54	23				

Figure 5 : Nombre de rappels différés corrects (axe y) en fonction de l'âge (axe x)



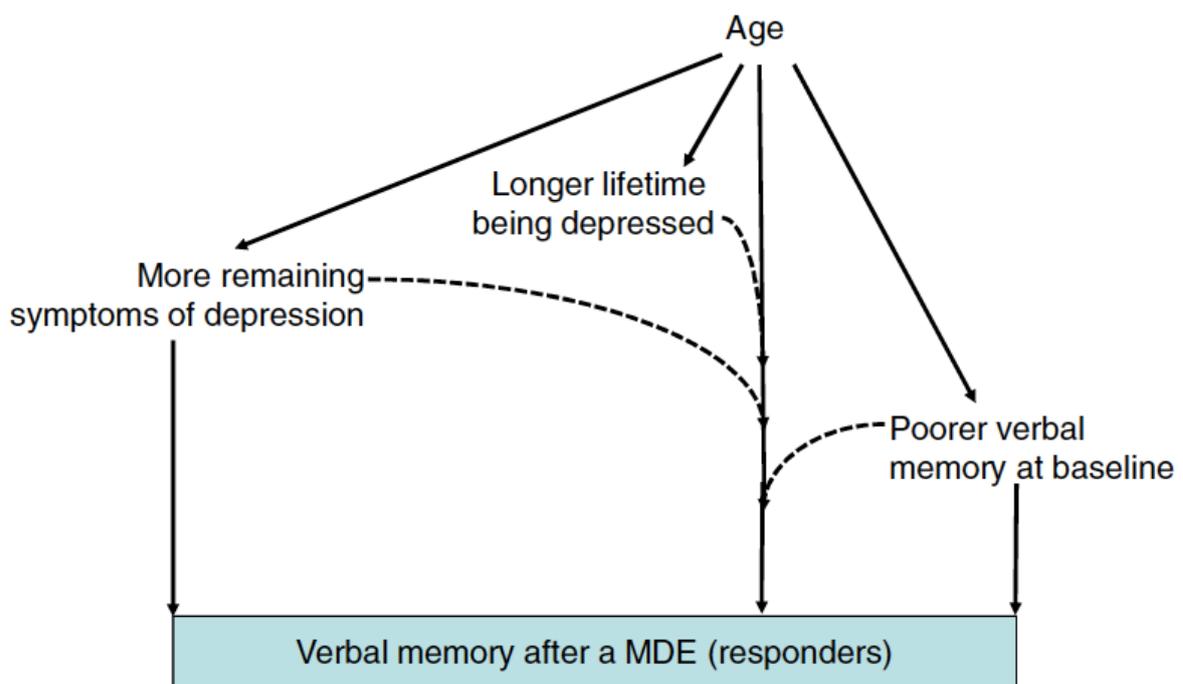
Afin d'étudier les facteurs associés à la moindre performance en mémoire déclarative différée chez les sujets répondeurs âgés de plus de soixante-cinq ans, nous avons réalisé une analyse en régression linéaire multiple incluant le genre, le niveau d'éducation, le statut marital, les occupations, le nombre d'épisodes dépressifs passés, la performance mnésique de base (mémoire déclarative différée à l'inclusion) et la présence de symptômes résiduels à six semaines (Tableau 2).

Tableau 2 : Analyse de régression linéaire testant les facteurs explicatifs de la mémoire narrative différée après réponse aux antidépresseurs.

TESTED FACTORS	ESTIMATE	STD ERROR	T VALUES	P VALUES
Age	-0.009	0.010	-0.957	0.338
Gender	-0.343	0.184	-1.866	0.062
Education level	0.163	0.203	0.802	0.423
Occupation	-0.021	0.257	-0.081	0.935
Marital status	0.246	0.241	1.022	0.307
Number of past depressive episodes	-0.099	0.062	-1.586	0.113
Baseline delayed memory performance	0.691	0.018	37.796	<0.001
Number of residual symptoms	-0.260	0.095	-2.750	0.006

Avec cette approche multivariée, la performance de mémoire déclarative différée à six semaines était hautement corrélée à la performance mnésique de base et à la présence de symptômes dépressifs persistants. Avoir plus de soixante-cinq ans n'était plus un facteur de moindre performance en mémoire déclarative différée chez les répondeurs, les autres facteurs ne l'étaient plus non plus ( $p > 0.62$ ). Ces résultats se sont montrés persistants en introduisant l'âge comme une variable catégorielle (en utilisant des seuils à 45 ans ( $p = 0.136$ ), à 75 ans ( $p = 0.630$ ) ou avec l'âge comme variable continue ( $p = 0.204$ )) (Figure 6).

Figure 6 : Représentation schématique du rôle de différents facteurs potentiellement confondants entre d'une part l'âge et d'autre part la capacité mnésique narrative différée.



**Légende de la figure 6 :** après six semaines de traitement, les répondeurs au traitement jeunes et les répondeurs au traitement âgés, se distinguent par plus de symptômes persistants, un moins bon niveau mnésique à l'état de base mais aussi après traitement mais pas par un temps de vie en dépression plus long. Le fait de contrôler pour la mémoire verbale à l'état de base et pour les symptômes persistants abolit la relation entre âge et performance en mémoire déclarative après

*réponse thérapeutique. Ce résultat démontre que, chez les répondeurs au traitement, l'âge n'est pas un facteur indépendant de moins bonne mémoire déclarative mais plutôt que plus de symptômes persistants et un moindre niveau mnésique à l'état de base sont les facteurs expliquant cette association.*

Dans cette analyse en population générale basée sur un large échantillon, les sujets âgés ont moins souvent de réponse thérapeutique et une moins bonne mémoire déclarative différée à six semaines de traitement. En limitant l'analyse aux sujets répondeurs, un âge de plus de soixante-cinq ans est encore associé à une moindre mémoire narrative différée. Nous avons donc testé le rôle de trois facteurs confondants potentiels agissant dans l'interaction âge-mémoire déclarative différée après rémission. Un rôle direct du temps de vie passé en dépression a pu être exclu puisque dans cet échantillon, sujets jeunes et âgés répondeurs avaient le même temps de vie passé en dépression. Mais une moins bonne performance en mémoire déclarative différée à l'inclusion, avec une même sévérité des symptômes dépressifs entre sujets jeunes et sujets âgés, et plus de symptômes dépressifs persistants à six semaines sont les principaux facteurs liés à la moins bonne performance mnésique des sujets âgés après six semaines de traitement. En effet, en prenant ces deux facteurs en compte dans une approche multivariée, il ne persistait plus de différence entre sujets âgés et sujets jeunes pour la performance mnésique.

Cette étude présente certaines limites.

On pourrait penser à un biais de recrutement du fait que les patients présentant des épisodes très sévères soient préférentiellement traités à l'hôpital. De même, les patients présentant des symptômes de démence avancée ou des affections sévères pourraient être sous-représentés comme il s'agit d'une pratique ambulatoire et que ces sujets demandent moins souvent de l'aide d'eux-mêmes. Le fait que les antécédents d'AVC, de trouble neurologique, d'addiction, notamment à l'alcool, et les antécédents de traitement par ECT n'aient pas été recueillis pourrait constituer une limite. Cependant, il s'agit d'une vaste cohorte sélectionnée par le biais de consultations

ambulatoires chez un généraliste, on peut donc espérer que cette population soit relativement représentative. De plus l'importance relative de patients très âgés plaide en faveur d'une représentativité de cet échantillon. Concernant le non recueil d'antécédent cardio-vasculaire (facteur de risque de micro AVC), d'antécédent neurologique ou d'addiction, le fait d'exclure dans les résultats la catégorie de sujets ayant une « atteinte sévère » selon Russell n'a pas modifié les résultats.

On pourrait aussi craindre un effet d'entraînement entre la première passation du test des mots de Wechsler à l'inclusion et celle qui a eu lieu à six semaines. Mais dans l'étude de Gorwood et coll. (2008), un tel effet avait pu être éliminé en comparant les résultats de sujets ayant eu le même niveau de sévérité à l'inclusion et à six semaines, il n'y avait alors pas de différence entre les résultats au test des mots de Wechsler à l'inclusion et à la visite à six semaines.

Le paradigme du test des mots de Wechsler n'a pas été suivi de manière conforme à ce qui a été initialement préconisé puisque le délai entre le rappel immédiat et le rappel différé était de dix minutes au lieu de vingt, à nouveau pour un critère de faisabilité en pratique ambulatoire courante chez un médecin généraliste. Là encore, l'étude précédente de Gorwood et coll. (2008), a montré que ce paradigme permet tout de même de retrouver un lien entre temps de vie exposé à la dépression et mémoire déclarative différée, ce qui est conforme à la littérature (nous discuterons ce propos plus avant).

De même, lors de la classification décrite par Russell en catégorie d'atteinte, il n'y a pas eu de correction pour l'âge : il serait en effet peu pertinent de corriger pour un des facteurs principaux testé ici, l'âge.

Il est important aussi de noter que cette étude s'est limitée aux sujets répondeurs. Or il y avait proportionnellement moins de sujets répondeurs chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, et il y avait plus de symptômes persistants à six semaines de traitement au sein des répondeurs. L'étude de Gorwood et coll. (2007), retrouve également que la rémission peut être plus longue à obtenir chez

des sujets âgés et que les symptômes résiduels peuvent être une source importante de biais.

Explorer les facteurs de moins bonne réponse ou de réponse plus tardive chez les sujets âgés serait un champ de recherche important à développer.

On peut enfin noter que cette étude n'évalue pas les fonctions exécutives, l'attention et la concentration. En effet, dans une étude de Reischies et coll. (2000), les fonctions altérées lors d'un épisode dépressif sont certes la mémoire déclarative mais également la mémoire immédiate et la fluence verbale qui est à mettre en lien avec les fonctions exécutives. Concernant les patients en rémission d'un épisode dépressif majeur, une étude de Baune et coll. (2010), a montré que ces derniers différaient de sujets témoins pour la mémoire immédiate et l'attention. Cependant, à nouveau, l'étude de Gorwood et coll. (2008), a montré que ce paradigme permettait de retrouver tout de même des résultats pertinents au regard de la littérature actuelle. Il est tout de même important de souligner que notre propos ne concerne que les patients répondeurs, et que la persistance de symptômes dépressifs est le deuxième facteur, en plus du niveau mnésique de base, qui est significativement lié à la performance mnésique déclarative différée à six semaines. La persistance de symptômes dépressifs pourrait être liée à des troubles des fonctions exécutives. Cependant, une étude de Fossati et coll. (2002) a évalué les effets cognitifs liés à l'âge. Dans cette étude, quarante-neuf patients déprimés scindés en deux groupes d'âge de plus et moins de quarante-cinq ans et soixante-dix sujets témoins ont été inclus. Il n'y avait pas d'interaction entre âge et « groupe patient-témoin » pour un test d'apprentissage verbal (le « *free and cued selective reminding procedure* »), alors que les patients avaient des résultats moindres que les sujets contrôle pour ce test. Il n'y avait pas non plus d'interaction entre âge et fonctions exécutives, testées par le « Wisconsin Card Sorting Test ».

Cette étude, bien que s'intéressant à l'atteinte de la mémoire déclarative différée, n'intègre pas, comme nous venons de le mentionner, d'évaluation neurologique complète. De plus, la deuxième évaluation, à six semaines, ne permet pas de présager du devenir cognitif des sujets à plus long

terme. Cependant, elle montre qu'en intégrant le niveau mnésique déclaratif de base des sujets, les patients déprimés répondeurs récupèrent aussi bien que les sujets jeunes pour la mémoire déclarative différée. L'effet de la dépression et l'effet de l'âge sur la mémoire déclarative différée ne seraient donc pas multiplicatifs mais additifs, la dépression ne viendrait pas potentialiser l'effet de l'âge sur la mémoire mais s'y ajouter. Ce propos va à l'encontre de l'étude de Butters et coll. (2000), qui retrouve des troubles mnésiques persistants chez des patients en rémission clinique, et de celles de O'Brien et coll. (2004), et Maeshima et coll. (2012), qui retrouvent des troubles mnésiques pour des sujets âgés ayant été déprimés après respectivement trois mois et trois ans de suivi. Toutefois notre étude prend en compte le niveau de base des sujets déprimés de même qu'une étude de Luppá et coll. (2013), qui est en faveur de ce propos. En effet, dans l'étude longitudinale LEILA 75+, incluant des sujets âgés de soixante-quinze ans et plus avec un suivi sur huit ans, les symptômes dépressifs sont corrélés significativement à un risque accru de démence. Mais cette corrélation disparaît après ajustement pour l'âge et l'atteinte cognitive de base. Il faut noter qu'il existe cependant plusieurs mécanismes qui pourraient expliquer que le niveau de base de sujets âgés déprimés serait moindre. En effet, traverser plusieurs épisodes dépressifs est souvent corrélé à des modifications dans l'hygiène de vie. En effet les sujets déprimés mangent de manière potentiellement moins diversifiée et peuvent avoir des carences en vitamines, notamment en vitamine B12, ce qui peut être un facteur de déclin cognitif. De même une alimentation plus riche en sel et gras peut être un facteur de risque cardiovasculaire et de diabète non insulino-dépendant avec des risques de micro accident vasculaire cérébral. Enfin l'alcool est un facteur de risque de déclin cognitif. Or la dépression est un facteur de risque d'augmentation de la consommation d'alcool, et surtout, l'alcool est un facteur de risque de dépression. Comparer le niveau de base mnésique de sujets ayant une histoire de trouble dépressif récurrent s'avère donc pertinent même si il reste à souligner que les sujets âgés récupèrent aussi bien d'un épisode dépressif majeur pour ce qui est de la mémoire déclarative différée que les sujets jeunes.

Le test du paragraphe de Wechsler en mémoire différée a été choisi car il reflète le fonctionnement de l'hippocampe (Schacter et coll. 1996, Becker et coll. 2009). Parler de la mémoire déclarative différée pose en effet la question de l'hippocampe. Dans cette étude une IRM permettant d'approcher la taille ou le fonctionnement de l'hippocampe (IRMf) n'a pu être réalisée puisqu'il s'agissait d'une pratique ambulatoire d'un médecin libéral. Or comme nous le verrons plus avant plusieurs études retrouvent une atrophie de l'hippocampe en lien avec la dépression. Par ailleurs la dépression apparaît comme facteur de risque de démence (Chen et coll. 1999, Green et coll. 2003). En effet, la dépression pourrait être neurotoxique en elle-même, par un effet sur l'hippocampe que nous discuterons plus avant, et l'atrophie de l'hippocampe est justement un des critères diagnostic de la maladie d'Alzheimer. L'atrophie de l'hippocampe serait enfin un facteur pronostic négatif de rémission (Sheline et coll. 2012).

Enfin cette étude souligne l'importance d'obtenir une rémission clinique grâce, entre autres, au traitement antidépresseur. Néanmoins, cette étude est purement clinique et cognitive et n'a pas pu être associée à une analyse structurelle de l'hippocampe. C'est cette approche qui a fait l'objet de notre deuxième étude.

## VII LA TOXICITE COGNITIVE ET NEURO-ANATOMIQUE DE LA DEPRESSION ? UN PHENOMENE

### CUMULATIF OU QUALITATIF ?

#### Etude 2.

Nous avons voulu étudier deux hypothèses concernant les troubles de la mémoire déclarative différée et la décroissance de la taille de l'hippocampe à la suite d'épisodes dépressifs majeurs (Sheline et coll. 1996, Schmaal et coll. 2015). La première hypothèse est celle d'une toxicité bien particulière liée à la mélancolie. Comme nous l'avons vu, la mélancolie présente des spécificités, cliniques et neurobiologiques avec des dysrégulations endocriniennes, une hyper sécrétion de cortisol qui présente une toxicité pour l'hippocampe. Nous parlerons concernant cette première hypothèse d'une hypothèse endogène. La deuxième hypothèse est celle d'une toxicité cumulée des épisodes dépressifs majeurs ou encore du temps de vie passé en dépression. En effet, durant un épisode dépressif majeur il existe également une hypersécrétion de cortisol, l'état dépressif représentant un état de stress pour l'organisme. Ces atteintes répétées de l'hippocampe pourraient en s'accumulant être à l'origine d'une atrophie de l'hippocampe et de troubles mnésiques en mémoire déclarative différée. Cette hypothèse est l'hypothèse neurotrophique de la dépression.

Nous avons donc choisi de regarder et le volume de l'hippocampe et d'évaluer la mémoire déclarative différée. En effet, des tests neurocognitifs permettent d'évaluer la mémoire déclarative différée, tels que le test des mots de Rey en rappel différé ou le test des mots de Wechsler également en rappel différé. De plus, ces tests faisant appel à la mémoire verbale différée sollicitent tout particulièrement l'hippocampe (Schacter et coll. 1996, Becker et coll. 2009). Mais on peut reprocher à ces tests une part de variabilité en fonction du moment et des conditions où le sujet a dû fournir cet effort. Tous les tests ont été passés par les patients au début de leur hospitalisation (après quelques jours d'acclimatation au milieu hospitalier) et à un moment où le score de dépression à la

Hamilton Depression Rating Scale était supérieur à dix-huit. De même une attention toute particulière a été portée à instaurer un climat de confiance lors de la passation de ces tests, avec des encouragements au fur et à mesure. Cependant on ne peut totalement éliminer une différence de climat venant à la fois du cotateur et du sujet, liée à son histoire, aux nouvelles qu'il aura eu pendant la journée. De plus, les formes de dépressions telles que la mélancolie présentent des variations nyctémérales dans l'état clinique du sujet et pour des raisons de fonctionnement institutionnel, les tests n'ont pu être réalisés pour tous les sujets à la même heure. C'est pourquoi nous avons choisi d'observer également une donnée objective, robuste et stable au cours de la journée à savoir le volume de l'hippocampe.

Comme nous avons choisi d'évaluer deux hypothèses dont une hypothèse relevant du caractère endogène de la dépression, nous avons choisi d'inclure à la fois des patients unipolaires en phase dépressive et des patients bipolaires. En effet, le trouble bipolaire et la dépression chez l'unipolaire est l'archétype d'une dépression à forte composante endogène, au sens où les variations thymiques sont principalement modulées par des caractéristiques neurobiologiques plus que par des composantes relationnelles ou seulement en lien avec des événements. Les patients ont été distingués entre patients unipolaires et bipolaires. Nous souhaitons également étudier les spécificités liées à la bipolarité mais en raison de difficultés d'inclusion des patients bipolaires (également hospitalisés pour épisode mixte ou maniaque, avec de nombreuses comorbidités qui sont des facteurs d'exclusions), notre échantillon de patients bipolaires n'était pas suffisant pour mener une analyse propre à ce groupe de patients.

Les patients inclus devaient avoir entre dix-huit et soixante-dix ans. Nous avons en effet choisi de nous intéresser à la dépression de l'adulte. De plus, afin de pouvoir étudier des durées d'évolution du trouble différentes et donc des temps de vie passé en dépression différents, un âge jusqu'à soixante-dix ans a été choisi. En outre, la mélancolie peut survenir à un âge plus avancé et nous souhaitons pouvoir contraster les patients sur cette donnée également. L'âge d'inclusion n'a pas été au-delà de

soixante-dix ans afin d'exclure les dépressions spécifiques du sujet âgé et les troubles neurologiques d'un âge avancé. En outre, pour les patients âgés de plus de soixante ans, un Mini Mental State Examination était réalisé et les sujets étaient exclus si le MMSE était inférieur à 28/30.

Les critères d'exclusion étaient :

- Un score à la Hamilton Depression Rating Scale inférieur à 18, ceci dans le but d'étudier une population de patients déprimés homogène et que les patients mélancoliques n'aient pas systématiquement des formes de dépression plus sévères. La sévérité de la dépression impacte en effet le degré d'atteinte mnésique (Wang et coll. 2006). La sévérité de l'épisode dépressif en cours a également été introduite comme co-variable dans les analyses statistiques afin d'éliminer un biais lié à cet élément
- Un score à la Young Mania Rating Scale supérieur à 5, en effet l'objectif était d'étudier les caractéristiques d'un épisode dépressif majeur et non celle d'un épisode mixte qui sont différentes
- Une dépendance à l'alcool ou à une substance illicite dans l'année écoulée. En effet, l'alcool impacte la mémoire indépendamment du trouble dépressif et crée en lui-même des lésions neurologiques. De même, les drogues illicites peuvent créer des dommages neuro-cognitifs qui auraient biaisé les données recueillies
- Des âges en dessous de dix-huit ans et supérieur à soixante-dix étaient des critères d'exclusion comme nous venons de le dire, de même pour un MMSE inférieur à vingt-huit pour les patients âgés de plus de soixante ans
- Les patients présentant des caractéristiques psychotiques liées à l'épisode thymique en cours n'étaient pas exclus. Il est en effet admis qu'un épisode dépressif sévère peut être accompagné d'éléments délirants sans que le diagnostic de trouble thymique soit remis en question. En revanche les patients présentant des troubles psychotiques en dehors des épisodes thymiques, tels que les patients schizo-affectifs ou les patients ayant un trouble

psychotique et se déprimant par ailleurs, ont été exclus. En effet, il s'agit d'une classe nosographique différente avec des caractéristiques neuro-cognitives autres

- Les dépressions faisant suite à un état de stress post-traumatique étaient exclues, car il s'agit d'un cadre nosographique différent et un des mécanismes supputés de la toxicité de la dépression fait appel à l'axe du stress, une pathologie en lien avec un état de stress important autre ne pouvait être incluse
- Les patients présentant un trouble obsessionnel compulsif étaient exclus également. La littérature actuelle tend en effet à retrouver une étiologie neuro-organique pour ce type de trouble
- Dans la même idée, les patients ayant une pathologie entraînant une anomalie à l'IRM cérébrale étaient exclus
- Comme nous le détaillons dans le chapitre dédié, un traitement par ECT induit une forte croissance neuronale. Un traitement par ECT dans les trois derniers mois était donc un critère d'exclusion
- Afin de ne pas perturber la passation du test des mots de Rey et de ne pas biaiser l'étude par des spécificités liées à la langue parlée, les patients non francophones étaient exclus.
- Toute incapacité à donner un consentement éclairé, de même que les hospitalisations sous contrainte étaient un facteur d'exclusion

Comme nous le détaillons dans le chapitre dédié, certains traitements dont les antidépresseurs, le lithium, les thymorégulateurs anti-épileptiques, les antipsychotiques atypiques et les ECT, peuvent avoir des effets neuroprotecteurs voire de facilitation de la neurogenèse. Les antécédents de traitement par ce type de thérapeutique et leur durée ont donc été systématiquement recueillis. Afin également de pouvoir corriger pour l'impact sur la fonction mnésique des traitements en cours, ces derniers étaient recueillis également, les benzodiazépines et les traitements médicamenteux ayant

des propriétés anti-cholinergiques tels que l'hydroxyzine ou les antidépresseurs tricycliques pouvant altérer la mémoire. Les traitements pris douze semaines avant l'inclusion étaient également collectés.

Les comorbidités psychiatriques étaient recueillies en utilisant le MINI 5.0.0 lors de l'entretien et les résultats étaient confrontés à l'anamnèse recueillis par le psychiatre référent du patient en hospitalisation. Ces données ont été utilisées comme variables confondantes. L'évaluation du risque suicidaire a permis de voir si le sujet pouvait participer à l'étude dans des conditions sécurisées, notamment si son état clinique était compatible avec la réalisation d'une IRM (ou si des aménagements devaient être pris pour l'accompagnement à l'examen).

Le Quotient intellectuel prémorbide pouvant être un facteur de confusion pour ce qui est des analyses neuro-cognitives, ce dernier a été évalué grâce au New Adult Reading Test, la NART (O'Carroll, 1897) (Annexe 3)

La sévérité de la dépression était évaluée à l'aide de la Hamilton Depression Rating Scale avec un entretien auprès du patient. Ces données étaient confrontées à l'évaluation faite par le praticien référent en hospitalisation. De même, le caractère mélancolique et le degré de sévérité de la mélancolie étaient évalués par les items du DSM IV et l'échelle de CORE en entretien avec le patient et ils étaient confrontés à l'avis du psychiatre référent en hospitalisation. L'âge de début de la maladie dépressive ou du trouble bipolaire, le nombre d'épisodes dépressifs et le temps de vie passé en dépression étaient comptés en mois grâce à un entretien auprès du patient et étaient eux-aussi confrontés à l'anamnèse réalisée par le praticien prenant en charge le patient en hospitalisation et ayant été en contact avec les correspondants référents du patient en ambulatoire ou dans les autres lieux d'hospitalisations.

Les données du test des mots de Rey recueillies étaient les cinq rappels immédiats (somme des cinq rappels), le rappel différé et le test de reconnaissance au sein d'un paragraphe. Le rappel différé et le test de reconnaissance étaient réalisés successivement après vingt minutes d'entretien, au cours

duquel le cotateur évaluait la sévérité de la dépression et ses caractéristiques mélancoliques. A noter, qu'aussi bien pour la passation du test des mots de Rey, qu'afin de démêler l'agitation propre à la mélancolie d'une agitation anxieuse, un entretien de prise de contact et de mise en confiance était réalisé. On peut reprocher, concernant le test des mots de Rey, que la tâche intercurrente ait été une tâche verbale également mais le lieu de réalisation du test et de l'entretien (la chambre du patient) ne se prêtait pas à un autre type de tâche et ceci a permis de réduire l'intervention à visée de recherche au sein de soins en hospitalisation.

Afin de pouvoir explorer les structures cérébrales dont l'hippocampe, une imagerie par résonance magnétique a été réalisée avec un champ magnétique de 3 Tesla. Ceci a une importance car comme il s'agissait d'un protocole de soins courant, les patients devaient retirer un bénéfice de cette IRM et ne pas encourir de risque. Les patients avaient comme bénéfice d'avoir une imagerie cérébrale de référence, les patients ayant passé une IRM cérébrale ou un scanner cérébral l'année précédente n'étaient donc pas inclus. De plus, afin d'exclure tout risque de désagrément durant la passation de l'IRM, les consignes du MRI-Safety ont été suivies. Tous les patients ayant, entre autres, des prothèses anciennes, des implants cochléaires ou oculaires, des stents ou coils pour des anévrismes cérébraux, des éclats de balle, des tatouages, des piercings, des pompes à insuline ou d'autres pompes et les patients travailleurs de métaux étaient exclus.

Les paramètres d'acquisition de l'IRM ont été réglés pour optimiser le traitement des données et la segmentation de l'hippocampe par le logiciel SACHA. Les contraintes et les choix techniques qui en découlent sont les suivants :

- Afin d'obtenir un bon contraste permettant de segmenter l'hippocampe : une acquisition pondérée en T1 a été choisie afin d'obtenir un bon contraste entre substance blanche et substance grise, avec un TR court et un TE court
- Afin d'avoir des mesures normatives comme le volume intra-crânien, et pour tenir compte de la variation interindividuelle de la taille de la tête : une acquisition cerveau entier a été

choisie (volume intra crânien classiquement fait dans les études sur volumétrie de l'hippocampe et dépression [1]) avec 170 coupes de 1 mm, et un champ de vue de 25 cm x 187.5 cm. En outre, dans le logiciel SACHA, un recalage du cerveau entier est effectué sur un template avec SPM pour l'initialisation de l'algorithme de segmentation, il est donc préférable de faire ce recalage à partir d'une acquisition en cerveau entier également

- Afin d'avoir une bonne estimation du volume de l'hippocampe et ne pas privilégier une direction plutôt qu'une autre, nous avons choisi des voxels isotrope à 1mm avec une matrice de taille 256 x 192. En outre le logiciel SACHA fonctionne avec un voxel isotrope.
- Afin d'obtenir un bon rapport signal sur bruit au niveau des hippocampes : Les techniques d'acquisition parallèle combinent les signaux de plusieurs éléments d'antennes en réseau phase afin de reconstruire l'image, avec pour objectif d'accélérer l'acquisition et diminuer la durée d'une séquence (option ASSET = Array Spatial Sensitivity Encoding Technique sous General Electric). Cela se fait par contre au détriment du signal sur bruit, avec une perte plus importante de signal au centre du volume (où se situe justement l'hippocampe). Nous avons donc choisi de ne pas utiliser cette technique pour maximiser le signal sur bruit. La séquence était donc « sans ASSET ».
- Afin d'avoir un temps d'acquisition compatible avec un protocole de soin courant avec des rendez-vous dans le flux de patients ayant une séquence clinique, il fallait une séquence d'une durée inférieure à six minutes: nous avons donc choisi :
  - o Une séquence en écho de gradient ultra-rapide, d'un total 5min 49s (<https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/Sequences-IRM/echo-gradient-destruction-aimantation-residuelle-ultra-rapide>, appelée FSPGR pour Fast Spoiled Gradient Recovery, sur IRM 3T General Electric) avec un angle de bascule faible (Flip angle = 10°, TR très court : 7.9 ms) et une optimisation de l'acquisition du signal pour diminuer le temps d'acquisition (voir lien imaios précédent pour plus de détails). Pour préserver dans ce contexte une bonne pondération T1, il faut rajouter une

phase de préparation de l'aimantation avant les répétitions de la séquence d'imagerie en écho de gradient ultra-rapide (en pratique, impulsion de 180 ° d'inversion, ce qui donne TI = 600 ms) avec donc TR/TE : 7,9/2,4ms Axial FSPGR 3D IR

- Le temps d'acquisition d'une séquence dépend du nombre de coupes effectuées, et est proportionnel au nombre de ligne de la matrice (qui est égal au nombre de pas d'encodage de phase). Or, pour une couverture du cerveau identique (couverture direction antérieur-postérieur de 25cm, couverture direction supérieur-inférieur de 170 cm, couverture direction droite/gauche de 187.5 cm) :
  - En axial :
    - la direction des coupes est en supérieur-inférieur, il y a donc besoin de 170 coupes d'épaisseur 1mm
    - la direction de l'encodage de phase déterminant le nombre de lignes est suivant la direction droite-gauche, donc pour avoir une résolution de 1mm suivant cette direction, il y a besoin d'au moins 188lignes (en pratique possibilité de choix : 192 lignes)
  - en sagittal :
    - la direction des coupes est en droite-gauche, il y a donc besoin de 188 coupes d'épaisseur 1mm pour couvrir la même distance
    - la direction de l'encodage de phase déterminant le nombre de lignes est suivant la direction antérieur-postérieur, donc pour avoir une résolution de 1mm suivant cette direction, il y a besoin d'au moins 250 lignes
  - en coronal :
    - la direction des coupes est en antérieur-postérieur, il y a donc besoin de 250 coupes d'épaisseur 1mm pour couvrir la même distance

- la direction de l'encodage de phase déterminant le nombre de lignes est suivant la direction droite-gauche, donc pour avoir une résolution de 1mm suivant cette direction, il y a besoin d'au moins 188 lignes

Au niveau du temps d'acquisition, la solution qui permet le meilleur compromis est donc la séquence orientée en axial, nous avons donc choisi une acquisition en axial.

La segmentation de l'hippocampe a été réalisée grâce au logiciel SACHA (Segmentation Automatisée Compétitive de l'Hippocampe et de l'Amygdale) qui est un outil automatisé développé par l'équipe Cogimage (Chupin et coll. 2007, Chupin et coll. 2009). Cette méthode segmente en même temps l'hippocampe et l'amygdale avec un processus de régions grandissantes, compétitives entre les deux structures. Elle inclut des connaissances a priori sur la localisation de l'amygdale et de l'hippocampe à partir d'un atlas probabiliste et sur la position relative de ces deux structures par rapport à des repères anatomiques qui sont reconnus automatiquement. Cette méthode a été validée en effectuant une comparaison à une segmentation manuelle chez des sujets sains, des patients atteints de maladie d'Alzheimer et des sujets épileptiques (Chupin et coll. 2007, Chupin et coll. 2009). Cette méthode a également montré son efficacité pour détecter des réductions de volume de l'hippocampe chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer, chez des patients souffrant d'altérations cognitives modérées (Mild Cognitive Impairment) (Colliot et coll. 2008, Chupin et coll. 2009, Gerardin et coll. 2009) et chez des patients souffrant de dépression (Bergouignan et coll. 2009). Un contrôle qualité est nécessaire après la segmentation automatique. Elle a été effectuée après une période de formation par Marie Chupin. Une note entre 1 et 4 était attribuée, une note au-dessus de 3,5 nécessitant d'effectuer des corrections sur les paramètres permettant de délimiter l'hippocampe. Si quelques corrections simples ne permettaient pas de rectifier des erreurs concernant des volumes significatifs, la segmentation automatique de l'hippocampe n'était pas retenue. On note que le cotateur du contrôle qualité pouvait être informé de la durée de vie passée en dépression du patient

et du caractère mélancolique ou non de l'épisode en cours, les corrections ont été apportées par Marie Chupin qui n'avait pas accès à ces données (données rendues anonymes) (Figure 7).



Figure 7 : Présentations de l'image de l'hippocampe (rouge) et de l'amygdale (vert) après segmentation par SACHA, selon trois coupes

La reconstruction de la surface corticale et la segmentation volumétrique ont été réalisées avec le logiciel Freesurfer dont la documentation et le téléchargement gratuits sont disponibles en ligne (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Les détails techniques de ces procédures sont décrits par Dale et coll. (1999) et Fischl et coll. (2002). Le volume intra crânien total a ainsi pu être estimé.

Par ailleurs, un autre objectif de ce travail sera d'étudier non pas l'hippocampe comme une structure isolée mais comme étant au sein d'un réseau. Une séquence tracking de fibre de 5minutes22 a donc été acquise lors de la passation de l'IRM structurale.

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé après information complète sur le déroulement du protocole, les bénéfices attendus pour la recherche, les bénéfices individuels et les risques et inconvénients (Annexes 4 et 5)

Ce protocole a été accepté comme protocole de soins courant par le comité d'éthique de l'hôpital Sainte Anne, URC.

Les données statistiques ont été traitées avec SPSS. Afin de tester la validité globale de l'échantillon (patients unipolaires et bipolaires confondus), une corrélation a été réalisée entre les paramètres neurocognitifs (résultats au test des mots de Rey en mémoire immédiate, différée et reconnaissance) et le volume de l'hippocampe (droit, gauche et total). Afin de repérer les variables confondantes (âge, niveau d'étude, durée de vie sous traitement antidépresseur, durée de vie sous traitement par lithium, durée de vie sous autre traitement induisant de la neuroplasticité, durée d'un traitement antérieur par ECT, QI prémorbide, âge de début de la maladie, sévérité de l'épisode actuel évalué par la Hamilton Depression Rating Scale), une corrélation a été réalisée entre ces variables et le volume de l'hippocampe. Une régression partielle, tenant compte de ces variables confondantes, a été alors réalisée entre taille de l'hippocampe et les deux paramètres représentant nos deux hypothèses, à savoir, durée de vie passée en dépression et score de mélancolie pour l'épisode actuel. Ensuite, afin de prendre en compte des différences potentielles (comme le suggère la littérature) entre patients unipolaires et patients bipolaires, une analyse de variance, ANOVA, a été réalisée entre score à la CORE, durée de vie cumulée en dépression, taille de l'hippocampe, versus diagnostic d'unipolarité ou de bipolarité. Pour finir, une corrélation partielle complexe, prenant en compte les variables confondantes, a été réalisées indépendamment pour les patients unipolaires et bipolaires entre taille de l'hippocampe et les deux paramètres testés, durée de vie cumulée passée en dépression et score de mélancolie pour l'épisode actuel (score à l'échelle CORE).

Quarante-trois patients ont été inclus dont treize patients bipolaires, vingt-quatre patients ayant un trouble dépressif récurrent, six patients ayant un premier épisode, soit trente patients unipolaires (Tableau 3).

<b>Tableau 3 : Corrélation entre les données neurocognitives et les données anatomiques</b>				
	<b>hippocampe Droit</b>	<b>Hippocampe Gauche</b>	<b>Hippocampe total</b>	
<b>Cinq rappels immédiat</b>				
corrélation de Pearson	0.320	0.008	0.177	
significativité : p	0.041	0.960	0.276	
effectif N	41	40	40	
<b>Rappel différé</b>				
corrélation de Pearson	0.330	0.142	0.263	
significativité : p	0.037	0.390	0.106	
effectif N	40	39	39	
<b>Reconnaissance</b>				
corrélation de Pearson	0.203	(-) 0.143	0.022	
significativité : p	0.209	0.385	0.894	
effectif N	40	39	39	
La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral)				

L'échantillon global s'est montré analysable puisqu'une corrélation a bien été trouvée entre volume de l'hippocampe (droit) et rappel immédiat ( $r=0,320$   $p=0,041$   $ddl=41$ ) et rappel différé ( $r=0,330$   $p=0,037$   $ddl=40$ ).

Concernant les variables confondantes, seul le temps de vie sous traitement antidépresseur ( $r=0,342$ ,  $p=0,027$   $ddl=42$ ) et l'âge de début de la maladie ( $r=-0,267$   $p=0,087$   $ddl=42$ ) étaient significativement corrélés au volume de l'hippocampe. Les autres variables confondantes n'étaient pas significativement corrélées au volume de l'hippocampe (Tableau 4). Le volume total intracrânien n'était pas un facteur confondant.

**Tableau 4: Corrélations entre la taille de l'hippocampe (droit) et divers facteurs confondants**

	Taille de l'hippocampe droit		
	Corrélation de Pearson	p	N
Age	-0,178	0,260	42
Niveau scolaire	-0.025	0.876	42
Hamilton	-0.249	0.111	42
Durée antidépresseur	0.342	0.027	42
Durée Lithium	-0.195	0.216	42
Durée psychotrope*	-0.101	0.523	42
QI prémorbide	0.051	0.753	41
Age de début	-0.267	0.087	42

\* il ne s'agit là que des psychotropes ayant démontré un impact sur la neuroplasticité

En régression partielle prenant en compte les variables confondantes, le volume de l'hippocampe droit des patients unipolaires et bipolaires était corrélé au temps de vie cumulé passé en dépression ( $r=-0,387$   $p=0,014$   $ddl=38$ ) et pas à l'échelle CORE de mélancolie pour l'épisode en cours ( $r=-0,145$   $p=0,373$   $ddl=38$ ). Il est tout de même important de noter que temps de vie passé en dépression et l'échelle de CORE se sont montrées significativement corrélées ( $r=0,322$   $p=0,043$   $ddl=38$ ).

**Tableau 5 : Corrélation entre la taille de l'hippocampe droit et les données cliniques**

	Score à la CORE			Durée de vie en dépression		
	Corrélation	p	N	Corrélation	p	N
<b>Hippocampe Droit</b>	-0,145	0,373	38	-0,387	0,014	38
<b>Score à la CORE</b>				0,322	0,043	38

La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral)

Corrélation de Pearson avec comme variables de contrôle l'âge de début de la maladie et la durée cumulée sous antidépresseurs

En examinant les différences entre patients unipolaires et patients bipolaires, le temps de vie passé en dépression et le caractère mélancolique de l'épisode évalué par l'échelle CORE ne différaient pas

entre les deux groupes. En revanche la taille de l'hippocampe tendait à être plus petite chez les patients unipolaires versus bipolaires ( $F(ddl1, ddl2)=3,063$   $p=0,088$ ) (Tableau 6).

**Tableau 6 : ANOVA entre score à la CORE, temps de vie en dépression, taille de l'hippocampe droit et diagnostic\***

facteurs		somme des carrés	ddl	carré moyen	F	p
CORE et dg*	Entre groupes	0,683	1	0,683	0	0,893
	Intra groupes	1519,736	41	37,067		
	Total	1250,419	42			
temps de vie** et dg*	Entre groupes	181,992	1	181,992	0	0,587
	Intra groupes	24896,659	41	607,236		
	Total	25078,651	42			
Hi D et dg*	Entre groupes	0,296	1	0,296	3	0,088
	Intra groupes	3,863	40	0,097		
	Total	4,158	41			

\* : diagnostic entre trouble unipolaire et trouble bipolaire

\*\* : temps de vie en dépression

\*\*\* : Hippocampe Droit

Enfin, en examinant donc séparément patients unipolaires et patients bipolaires, la corrélation entre temps de vie cumulée passée en dépression et taille de l'hippocampe droit s'est montrée principalement expliquée par les patients unipolaires (Tableau 7).

**Tableau 7 : Corrélation entre la taille de l'hippocampe droit et les données cliniques Chez les unipolaires**

	variables de contrôle : âge de début de la maladie et durée cumulée sous antidépresseurs					
	Score à la CORE			Durée de vie en dépression		
	Corrélation	p	N	Corrélation	p	N
<b>Hippocampe Droit</b>	-0,121	0,541	26	-0,349	0,069	26
<b>Score à la CORE</b>				0,503	0,006	26

La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral)

Dans cet échantillon, la taille de l'hippocampe droit est corrélée au temps de vie cumulé passé en dépression et non au caractère mélancolique de l'épisode dépressif en cours. Par ailleurs la taille de l'hippocampe droit reflète les altérations de la mémoire déclarative différée. La corrélation entre temps de vie cumulé passé en dépression et volume hippocampique tient principalement aux patients unipolaires une fois que les facteurs confondants (temps de vie sous traitement antidépresseur et âge de début) ont été pris en compte. On note enfin que temps de vie cumulé passé en dépression et caractère mélancolique de l'épisode en cours sont corrélés.

Cette étude présente plusieurs limites :

Tout d'abord la taille de l'échantillon est petite, notamment la partie constituée par les patients bipolaires dont le recrutement a été difficile. Elle a cependant l'intérêt de confronter test mnésique et neuro-imagerie. En outre, cette étude retrouve des résultats concordants avec ceux de l'étude ENIGMA, Schmaal et coll. (2015), qui est une méta-analyse de quinze échantillons internationaux.

En outre, cette étude a demandé aux sujets de réaliser un test mnésique sans test des fonctions exécutives, de l'attention et de la concentration. Or ces fonctions peuvent être altérées durant un épisode dépressif majeur et l'atteinte de ces fonctions et la vitesse de traitement est peut-être ce qui prédomine dans la mélancolie comme le suggèrent Naismith et coll. (2003). Cependant, la plus grande partie de notre étude s'est attachée à regarder les différences liées à la mélancolie en analysant une donnée robuste telle que la taille de l'hippocampe qui n'est pas altérée par les fonctions exécutives.

Enfin nous ne pouvons évaluer que l'impact de l'épisode mélancolique en cours et non l'impact cumulé des épisodes mélancoliques passés, le recueil a posteriori du caractère mélancolique des épisodes passés ne s'avérant pas possible auprès du patient, ceci n'aurait pu être possible que pour des sujets suivis par le même praticien tout au long de leur histoire dépressive ou ayant des comptes rendus pour chaque épisode.

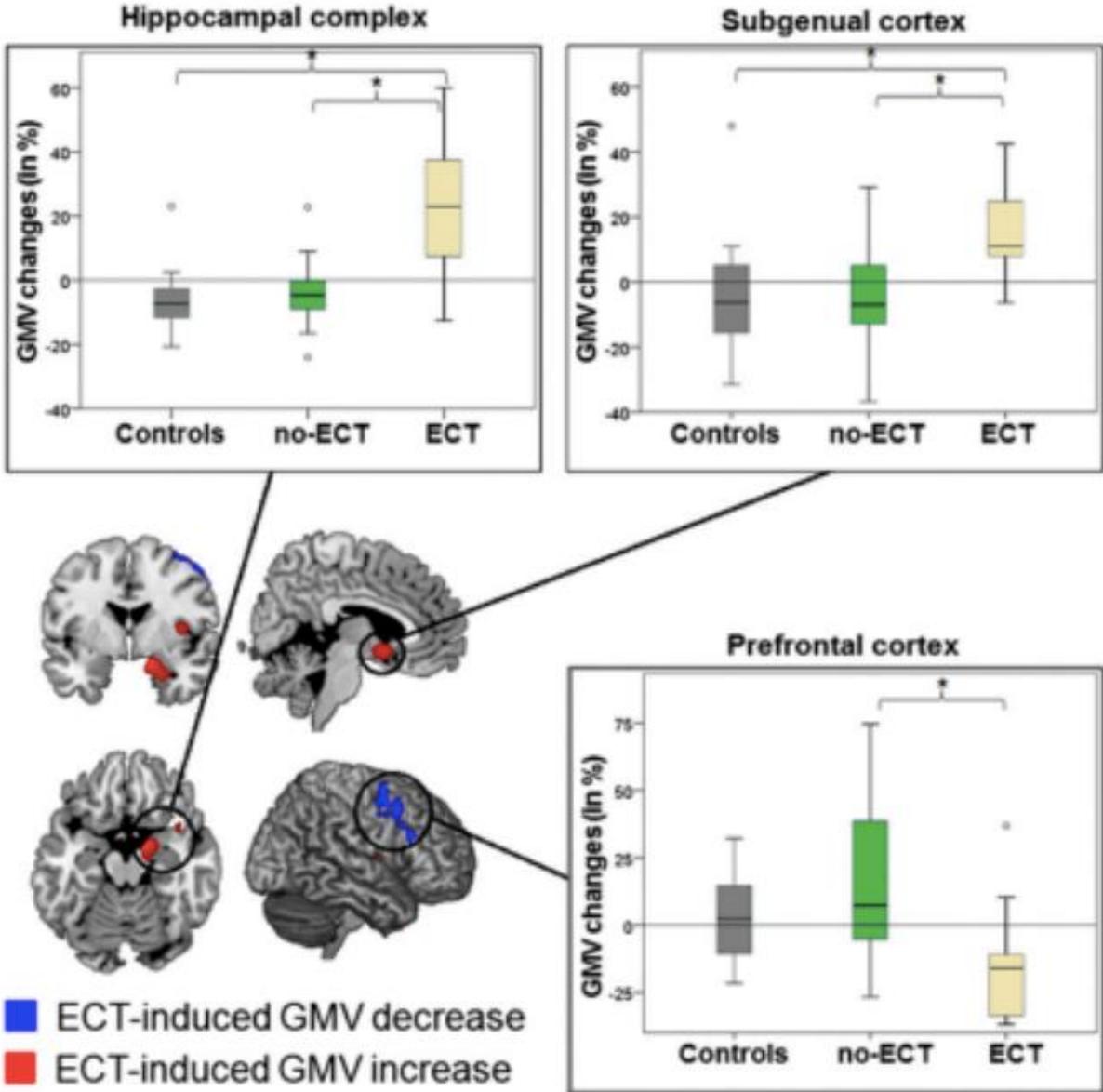
Cette étude retrouve une différence entre patients unipolaires et patients bipolaires. Ceci est peu surprenant comme le retrouve une part de la littérature. Lors de la méta-analyse réalisée par Arnone et coll. (2012), les patients unipolaires et bipolaires n'ont pu être contrastés que pour l'hypophyse, or une tendance vers une réduction de volume chez les bipolaires de cette glande a été notée. Wolfe et coll. (1987), ont notamment comparé sujets unipolaires et sujets bipolaires avec également des patients atteints d'une maladie de Huntington débutante. Ils retrouvent pour le test des mots de Rey modifié, la composante « rappel » et la composante « reconnaissance » étant évaluées sur deux jours différents, un profil d'atteinte mnésique comparable entre sujets bipolaires et sujets atteints d'une maladie de Huntington débutante, avec l'hypothèse émise d'une atteinte des ganglions de la base. Cependant, également en comparant les profils mnésiques de patients unipolaires et de patients bipolaires pour le test de Grober et Buschke (Grober et coll. 1988), Fossati et coll. (2003), retrouvent des profils d'atteinte mnésique similaires chez les patients unipolaires et bipolaires. Notre étude, du fait de la petite taille de l'échantillon de patients unipolaires, ne permet pas d'étudier des spécificités liées à cette pathologie, cependant l'analyse de validité de l'ensemble de l'échantillon en corrélant test mnésique et volume de l'hippocampe a montré que cet échantillon reste pertinent.

On note également qu'on retrouve dans les variables confondantes la durée de vie sous traitement antidépresseur. Un chapitre est dans ce travail dédié aux effets neuroprotecteurs voire aux effets de neurogenèse liés à la thérapeutique par antidépresseurs, d'autres traitements médicamenteux ainsi qu'au traitement par ECT. On note qu'en dépit d'un effet majeur potentiel de l'ECT sur la croissance de l'hippocampe comme montré par Dukart et coll. (2014) (figure 14), nous ne retrouvons pas d'effet lié à un antécédent de traitement par ECT dans cette étude. Cela peut être dû au fait que nous ayons exclu les patients ayant eu un traitement par ECT dans les trois derniers mois, ou au fait que trop peu de patients dans cette étude aient eu un traitement par ECT ce qui a rendu l'effet de cette dernière non significative. Par ailleurs, l'âge de début apparaît également comme variable confondante avec une corrélation négative entre âge de début et taille de l'hippocampe droit. Un âge de début tardif

de la maladie serait donc associé à une plus grande atrophie de l'hippocampe. Un paragraphe est dédié à la comparaison entre dépression à début tardif versus dépression à début précoce.

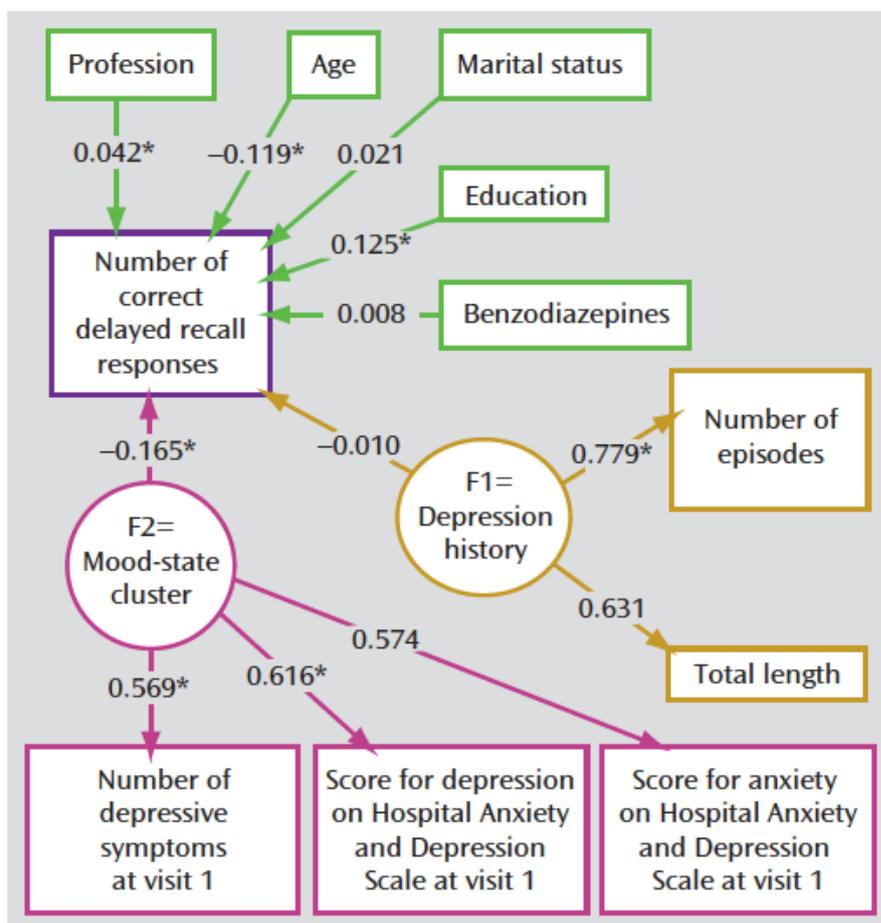
Figure 8 : Effet des ECT sur la croissance hippocampique

D'après Dukart et coll. (2014)



Ce travail est en faveur d'un effet lié à la toxicité cumulée des épisodes dépressifs plus qu'à la toxicité d'un seul épisode mélancolique. L'hypothèse d'une toxicité spécifique à la mélancolie est séduisante avec l'explication donnée autour de l'hyper sécrétion de cortisol et de la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cependant, comme nous l'avons dit dans le chapitre concernant la mélancolie, les mécanismes de toxicité du cortisol ne sont pas spécifiques à cette pathologie. De plus, une hyper sécrétion de cortisol serait également présente lors d'un épisode dépressif majeur d'intensité sévère. En outre, Gorwood et coll. (2008), ont montré que pour des patients en rémission d'un épisode dépressif majeur le déterminant premier des troubles mnésiques en mémoire déclarative différée était le nombre d'épisodes dépressifs passés et le temps de vie passé en dépression (figure 9).

**Figure 9 : Poids des facteurs impliqués dans la mémoire narrative différée chez 8,229 patients déprimés.** D'après Gorwood et coll. (2008)



Concernant l'hippocampe, une atrophie de l'hippocampe a été de nombreuses fois notée en lien avec la dépression, comme le montre une méta-analyse avec une approche cerveau entier (Arnone et coll. 2012). Sheline et coll. (1996 et 1999), ont montré que la taille de la substance grise de l'hippocampe gauche est significativement corrélée au nombre de jours passés en dépression. Videbech et Ravnkilde, (2004), ainsi que McKinnon et coll. (2009), retrouvent cette même association avec le nombre d'épisodes dépressifs. En outre, la méta-analyse de Videbech et Ravnkilde retrouvent un lien entre taille de l'hippocampe droit et non gauche et nombre d'épisodes passés, ce qui est cohérent avec les résultats de notre étude. L'étude de Dotson et coll. (2010), la « Baltimore Longitudinal Study of Aging » retrouve cet effet neurotoxique de la dépression en mettant en évidence la corrélation entre dépression et risque de démence.

L'intérêt de ce travail est de s'être intéressé conjointement à l'hypothèse neurotrophique (cumulative) de la toxicité de la dépression et à l'hypothèse endogène (de la mélancolie). Or nous retrouvons que temps de vie passé en dépression et score à l'échelle de mélancolie (CORE) sont statistiquement liés. Temps de vie passé en dépression et mélancolie ne sont probablement pas totalement séparables. En effet, la toxicité liée à la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien semble présent aussi bien dans la mélancolie que dans les épisodes dépressifs majeurs.

La pathologie dépressive est de fait hautement récurrente. Kessing et coll. (1998), ont noté que le risque de récurrence d'épisode dépressif est de 70% pour un deuxième épisode et presque 100% par la suite (Kessing et coll. 1998). Ceci rejoint l'idée d'une neuro-toxicité cumulée, d'une diminution de la plasticité neuronale au niveau de l'hippocampe avec un effet délétère accumulé au cours des épisodes dépressifs, et une moins bonne capacité d'adaptation au stress. Ce mécanisme, qui semble bien être cumulatif, est en accord avec la théorie de l'embrasement. En effet, si le poids de la génétique est constant au cours de la vie, en revanche le poids des événements de vie pourrait varier. Un processus de « sensibilisation acquise » existerait selon la théorie de l'embrasement,

Kindling, ou d'effets cicatriciels. L'effet d'embrasement peut être illustré par un exemple autour de l'épilepsie. Chez le rat, on peut déclencher une crise convulsive généralisée avec une décharge d'un certain seuil électrique. Après plusieurs stimulations, on peut provoquer une crise convulsive généralisée avec une décharge moindre, le seuil épiléptogène est abaissé. De plus, le simple fait de manipuler l'animal, ce qui représente un stress pour lui, finit par provoquer des crises convulsives généralisées. En appliquant ce modèle à l'homme et à la dépression, Corruble et coll. (2006), montrent une corrélation négative entre la charge d'événements de vie stressants avant un épisode dépressif et le nombre d'épisodes dépressifs passés. Au fur et à mesure, avec la répétition des épisodes dépressifs, on retrouve de moins en moins d'événements de vie négatifs avant un nouvel épisode. Cette corrélation négative persiste après correction pour l'âge, le sexe et la sévérité de l'épisode. Certes le stress peut être considéré comme étant à l'origine de mécanismes adaptatifs face à une nouvelle situation et via la mobilisation de réserves par le cortisol, d'une flexibilité. Mais si le stress est trop important ou récurrent, notre organisme ne peut revenir à son état de base et maintenir son homéostasie. Or la dépression est considérée comme étant un état de stress par l'organisme. Un stress important pourrait donc précéder le premier épisode dépressif mais par la suite, via la toxicité de chaque épisode dépressif, un événement de vie moindre précéderait une nouvelle récurrence.

Comment expliquer cet embrasement chez l'homme dans la dépression ? Une hypothèse pourrait effectivement s'organiser autour d'un rôle clé de l'hippocampe. En effet, comme nous l'avons dit, Sheline et coll. (1999), retrouvent une atrophie de l'hippocampe corrélée au temps passé en dépression. Notre étude est également en faveur de cette idée d'une neurotoxicité de la dépression. Une étude de Kronmuller et coll. (2008), fait le lien entre charge événementielle dans les trois mois précédant un épisode dépressif et taille de l'hippocampe gauche chez des hommes déprimés et retrouve qu'un stress sévère est lié à une réduction de la taille de l'hippocampe. L'idée est donc la suivante : un stress sévère impacte la taille de l'hippocampe, ce d'autant quand les sujets ont un

nombre important d'épisodes dépressifs passés, et la taille de l'hippocampe est d'autant plus réduite que les sujets ont un temps de vie en dépression important.

Un autre mécanisme de l'embrassement chez l'homme dans la dépression pourrait être celui des processus neurocognitifs et des mécanismes de défense. Selon l'étude de Gorwood et coll. (2008), l'impact des antécédents dépressifs, qui est masqué lors de la première visite par la symptomatologie dépressive du sujet et son retentissement sur l'attention, la concentration et la vitesse de traitement, est visible lors de la deuxième visite, lorsque le sujet est en rémission : la mémoire déclarative différée est alors impactée par les antécédents dépressifs. Une autre étude de Gorwood et coll. (2010) s'est intéressée aux troubles de la personnalité au fur et à mesure des épisodes dépressifs. Un auto-questionnaire à huit items, le SAPAS, a été utilisé. Cet instrument permet, non pas de faire un diagnostic de trouble de la personnalité, mais d'évaluer la sévérité des troubles de la personnalité. Or ceci montre que plus le nombre d'épisode dépressif augmente, plus les troubles de la personnalité sont sévères. Ceci signifie une aggravation et une rigidification des mécanismes de défense du sujet, de sa capacité de faire face à des événements de vie stressants.

Cette théorie de l'embrassement et ce que nous avons exposé dans le paragraphe concernant la vulnérabilité dépressive pourrait expliquer que certains sujets sont plus à risque de réaction accrue en cas d'événement stressant et que ce sont ces sujets qui auront un début de trouble dépressif précoce et seront donc des candidats au phénomène d'embrassement. Or comme nous l'avons vu, cette vulnérabilité génétique caractérise des dépressions avec une plus grande réactivité au stress et plus de caractéristiques endogènes. Krieg et coll. (2001) retrouvent en effet que chez les sujets sains parents au premier degré d'un sujet souffrant de trouble dépressif, il n'y a pas seulement une activité accrue de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien mais aussi des perturbations des cycles de sommeil, notamment du sommeil paradoxal. C'est l'idée d'un endophénotype. Ces deux éléments, vulnérabilité génétique et embrassement expliqueraient l'idée que c'est le même profil de patients qui est à risque de nombreuses récurrences d'épisodes dépressifs majeurs et de dépression à

caractéristique mélancolique. Notons également qu'au-delà d'une participation endogène mais plus sur un volet psychologique, on peut penser que traverser un épisode dépressif d'intensité mélancolique a de nombreuses répercussions négatives sur la vie du sujet qui peut alors devenir à risque de nouveaux épisodes dépressifs. Le même sous-groupe de patients serait donc concerné par des épisodes à caractéristique mélancolique et une forte récurrence des épisodes dépressifs au cours de la vie.

Cependant, il ne s'agit que de liens statistiques. La causalité biologique directe, avec un mécanisme explicatif, de ce lien n'est pas connue. Ce pourrait être seulement un sous- groupe de sujets qui seraient soumis à la vulnérabilité génétique, aux caractéristiques endogènes, qui auraient une vulnérabilité à une atteinte de l'hippocampe et à une forte récurrence de la pathologie. Ils seraient responsables de l'association statistique entre taille de l'hippocampe et nombre d'épisodes dépressifs. Si une vulnérabilité préalable est requise pour qu'un événement de vie ait un impact sur l'hippocampe, il s'agirait d'un lien plus complexe que l'hypothèse neurotoxique de la dépression. Enfin, on pourrait penser qu'après un certain nombre d'épisodes, le trouble dépressif prend une caractéristique mélancolique. De plus amples recherches dans ce domaine sont requises : est-ce que ce sont seulement les sujets vulnérables qui font beaucoup d'épisodes ? Est-ce qu'une vulnérabilité est nécessaire pour qu'un événement stressant ait un impact sur l'hippocampe ? Ou bien, est-ce que après plusieurs récurrences, la dépression devient plus mélancoliforme ?

Cette hypothèse neurotoxique de la dépression, aussi bien au niveau cérébral structurel qu'au niveau cognitif et qu'au niveau des mécanismes adaptatifs est importante à souligner. Elle permet en effet en pratique clinique de travailler avec le sujet déprimé, parfois peu demandeur de soins, sa compliance aux soins, et au-delà de son épisode dépressif, l'observance de son traitement à visée préventive de rechute.

## **VIII CONCLUSIONS**

L'hippocampe est une structure mnésique mais aussi limbique. Il est impliqué dans l'encodage et le stockage d'informations déclaratives mais aussi dans la réaction au stress, notamment de par son rôle dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Des troubles de la mémoire déclarative sont constatés pendant et après des épisodes dépressifs majeurs, mais de manière inconstante. Ces troubles de la mémoire déclarative sont médiés par une atteinte de l'hippocampe. La question se pose donc d'isoler un sous-groupe de patients plus homogène. La question soulevée est la suivante : est-ce que l'atteinte mnésique et l'atrophie de l'hippocampe ne sont retrouvées qu'après un certain nombre d'épisodes dépressifs ou est-ce que ce sont principalement les dépressions à caractéristiques mélancoliques qui occasionnent ces altérations.

Or l'âge de manière isolée n'est pas un facteur expliquant une moins bonne performance mnésique après un épisode dépressif majeur chez les patients présentant une réponse thérapeutique une fois que sont pris en compte le niveau de mémoire déclarative à l'état de base et la présence de symptômes persistants. Ceci rend possible l'étude de l'impact du temps de vie cumulé passé en dépression chez des sujets d'un âge plus avancé sur la mémoire et l'hippocampe. Il en ressort alors que le temps de vie passé en dépression, plus que les caractéristiques mélancoliques de l'épisode actuel, est corrélé à la performance en mémoire déclarative et à la taille de l'hippocampe. Toutefois, la durée de vie passée en dépression et le score à une échelle de mélancolie sont corrélés.

Or des facteurs génétiques sont à la fois liés à une vulnérabilité dépressive et à un phénotype clinique, induisant donc la notion de dépression endogène. Par le biais d'événements de vie négatifs, constituant des stress face auxquels l'organisme ne peut maintenir son homéostasie, sur ce terrain de vulnérabilité, des épisodes dépressifs surviennent. Du fait de la neuro-toxicité cumulée de la dépression selon l'hypothèse neuro-trophique de la dépression qui est corrélée au phénomène d'embrasement, ces sujets sont candidats à de plus nombreux épisodes dépressifs majeurs. Ce serait

donc le même sous-groupe de patients qui seraient à la fois candidats à un nombre élevé de récurrences dépressives et à des épisodes à caractéristiques mélancoliques ou endogènes.

Cependant, si une vulnérabilité préalable est requise pour qu'un événement stressant impacte l'hippocampe, seul ce sous-groupe homogène de patients, par ailleurs exposés à plus d'épisodes dépressifs, serait responsable de l'association entre temps de vie passé en dépression et atteinte de l'hippocampe.

Anciennement, la dépression était scindée en dépression endogène ou mélancolique et dépression réactionnelle ou névrotique. La dépression pourrait également être approchée autour des facteurs de vulnérabilité génétique, de patterns neurobiologiques tels que l'activation accrue de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et de mécanismes développementaux avec l'impact de traumatismes infantiles comme le soulignent Heim et coll. (2007).

Nous avons ici considéré l'hippocampe de manière isolée et la mémoire déclarative seulement. Or dès 1997, Mayberg a souligné l'idée de l'hippocampe comme intégré dans un réseau de structures, avec un compartiment ventral ou limbique dont l'activité augmente et un compartiment dorsal, cognitif, dont l'activité décroît lors d'épisodes dépressifs. Kwaastieniet et coll. (2013), ont repris ce type de modèle et ont montré une différence entre une connectivité anatomique, diminuée, et une connectivité fonctionnelle, accrue, entre le cortex cingulaire subgénual et les aires limbiques. De futures recherches concernant la toxicité de la dépression sont également à développer en ce qui concerne la connectivité, anatomique et fonctionnelle.

## REFERENCES

1. András S. [“Atypical” antidepressive mechanisms: glutamatergic modulation and neuroplasticity in case of tianeptine]. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2008;10(5):305-313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19419016>.
2. Antonijevic IA. Depressive disorders -- is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(1):1-15. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.04.004.
3. Arnone D, McIntosh a. M, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(1):1-16. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.05.003.
4. Austin MP, Mitchell P. The anatomy of melancholia: does frontal-subcortical pathophysiology underpin its psychomotor and cognitive manifestations? *Psychol Med.* 1995;25(4):665-672. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7480445>.
5. Bartels M, de Geus EJC, Kirschbaum C, Sluyter F, Boomsma DI. Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behav Genet.* 2003;33(4):421-433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574141>.
6. Baune BT, Miller R, McAfoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res.* 2010;176(2-3):183-189. doi:10.1016/j.psychres.2008.12.001.
7. Bear M, Abraham W. Long-term depression in hippocampus. *Annu Rev Neurosci.* 1996. <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ne.19.030196.002253>.
8. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, et al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(6):1229-1238. doi:10.1038/sj.npp.1301507.
9. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol.* 1984;40(6):1365-1367. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6511949>.
10. Becker S, MacQueen G, Wojtowicz JM. Computational modeling and empirical studies of hippocampal neurogenesis-dependent memory: Effects of interference, stress and depression. *Brain Res.* 2009;1299:45-54. doi:10.1016/j.brainres.2009.07.095.
11. Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, et al. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage.* 2009;45(1):29-37. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.006.
12. Bian Q, Kato T, Monji A, et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma.

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):42-48.  
doi:10.1016/j.pnpbp.2007.06.031.
13. Blandin E, Carle G, Theuil B, Katz J, Gorwood P. No evidence in favor of a more deleterious impact of a major depressive episode on verbal memory in older patients with antidepressant response. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(9):1477-1484.  
doi:10.1017/S1041610215000228.
  14. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(11):2376-2389.  
doi:10.1038/npp.2009.75.
  15. Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can J Psychiatry*. 2011;56(1):13-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324238>.
  16. Branchi I, D'Andrea I, Sietzema J, et al. Early social enrichment augments adult hippocampal BDNF levels and survival of BrdU-positive cells while increasing anxiety- and "depression"-like behavior. *J Neurosci Res*. 2006;83(6):965-973.  
doi:10.1002/jnr.20789.
  17. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(4):474-484. doi:10.1016/S0893-133X(99)00054-8.
  18. Bufferd SJ, Dougherty LR, Olin TM, et al. Predictors of the onset of depression in young children: A multi-method, multi-informant longitudinal study from ages 3 to 6. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2014;11:1279-1287. doi:10.1111/jcpp.12252.
  19. 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097959>.
  20. Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, et al. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett*. 2007;427:142-147.  
doi:10.1016/j.neulet.2007.06.014.
  21. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29(6):417-426.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=524959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  22. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):90-103. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x.
  23. 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.  
doi:10.1126/science.1083968.

24. Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, et al. Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *J Neurosci*. 2008;28(23):6037-6045. doi:10.1523/JNEUROSCI.0526-08.2008.
25. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):270-276. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.202.
26. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078504>.
27. Chupin M, Hammers A, Liu RSN, et al. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage*. 2009;46(3):749-761. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.013.
28. Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R, et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*. 2009;19(6):579-587. doi:10.1002/hipo.20626.
29. Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, et al. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2007;34(3):996-1019. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.10.035.
30. Colliot O, Chételat G, Chupin M, et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*. 2008;248(1):194-201. doi:10.1148/radiol.2481070876.
31. Corruble E, Gorwood P, Falissard B. Association between age of onset and symptom profiles of late-life depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(Md):389-394. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01239.x.
32. Cusi C, Spoerri PE, Comelli MC, Guidolin D, Skaper SD. Glucocorticoids depress activity-dependent expression of BDNF mRNA in hippocampal neurones. *Neuroreport*. 1993;4(5):527-530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8513132>.
33. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395.
34. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*. 1998;19(3):269-301. doi:10.1210/edrv.19.3.0331.
35. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463-475. doi:10.1038/nrn1683.
36. De Kwaasteniet B, Ruhe E, Caan M, et al. Relation between structural and functional connectivity in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):40-47. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.024.

37. Diamond DM, Campbell A, Park CR, Vouimba R-M. Preclinical research on stress, memory, and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14 Suppl 5:S491-S495. doi:10.1016/j.euroneuro.2004.09.003.
38. Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology*. 2003;45(4):553-563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907316>.
39. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010;75(1):27-34. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e62124.
40. Dukart J, Regen F, Kherif F, et al. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(3):1156-1161. doi:10.1073/pnas.1321399111.
41. Emery DL, Fulp CT, Saatman KE, Schütz C, Neugebauer E, McIntosh TK. Newly born granule cells in the dentate gyrus rapidly extend axons into the hippocampal CA3 region following experimental brain injury. *J Neurotrauma*. 2005;22(9):978-988. doi:10.1089/neu.2005.22.978.
42. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):937-943. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015811>.
43. Even C, Monier C, Thuile J, Rouillon F, Guelfi JD. Memory, attention and executive functions in melancholic versus non-melancholic depression. *Journal of affective disorders*. 2006;Suppl.:2.a.004.
44. Fish EW, Shahrokh D, Bagot R, et al. Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1036:167-180. doi:10.1196/annals.1330.011.
45. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-355. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832223>.
46. Fossati P, Coyette F, Ergis A-M, Allilaire J-F. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord*. 2002;68(2-3):261-271. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063154>.
47. Fossati P, Harvey P-O, Le Bastard G, Ergis A-M, Jouvent R, Allilaire J-F. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res*. 38(2):137-144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14757327>.

48. Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(2):177-183. doi:10.1001/archpsyc.61.2.177.
49. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*. 2013;52:24-37. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.012.
50. Fuchs E, Czéh B, Kole M. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur J Neurosci*. 2004. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X04001269>.
51. Gerardin E, Chételat G, Chupin M, et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*. 2009;47(4):1476-1486. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.036.
52. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254-275. doi:10.1038/sj.mp.4001032.
53. Golinkoff M, Sweeney JA. Cognitive impairments in depression. *J Affect Disord*. 17(2):105-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2527885>.
54. Goodyer IM, Croudace T, Dudbridge F, Ban M, Herbert J. Polymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5-HTTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. *Br J Psychiatry*. 2010;197(5):365-371. doi:10.1192/bjp.bp.110.077750.
55. Goosens K, Sapolsky R. Stress and Glucocorticoid Contributions to Normal and Pathological Aging. In: *Brain Aging: Models, Methods and Mechanisms*.; 2007. doi:NBK3870 [bookaccession].
56. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*. 2008;165(June):731-739. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07040574.
57. Gorwood P, Rouillon F, Even C, Falissard B, Corruble E, Moran P. Treatment response in major depression: Effects of personality dysfunction and prior depression. *Br J Psychiatry*. 2010;196:139-142. doi:10.1192/bjp.bp.109.067058.
58. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(7):581-593. doi:10.1097/01.JGP.0000240823.94522.4c.
59. Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45(5):639-646. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10088052>.

60. 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. doi:10.1001/archneur.60.5.753.
61. Greenberg DL, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC, Krishnan RR. Hippocampal volumes and depression subtypes. *Psychiatry Res*. 2008;163(2):126-132. doi:10.1016/j.psychresns.2007.12.009.
62. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988;38(6):900-903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3368071>.
63. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(10):1765-1781. doi:10.1038/sj.npp.1300506.
64. Heim C, Newport DJ, Heit S, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 2000;284(5):592-597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918705>.
65. Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry*. 2009;14(10):954-958. doi:10.1038/mp.2008.112.
66. Heim CM, Mayberg HS, Mletzko T, Nemeroff CB, Pruessner JC. Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *Am J Psychiatry*. 2013;170(6):616-623. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12070950.
67. Heim C, Bradley B, Mletzko TC, et al. Effect of Childhood Trauma on Adult Depression and Neuroendocrine Function: Sex-Specific Moderation by CRH Receptor 1 Gene. *Front Behav Neurosci*. 2009;3(November):41. doi:10.3389/neuro.08.041.2009.
68. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):398-405. doi:10.1016/j.biopsych.2007.07.002.
69. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693-710. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.03.008.
70. Heim C, Newport DJ, Wagner D, Wilcox MM, Miller AH, Nemeroff CB. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety*. 2002;15(3):117-125. doi:10.1002/da.10015.
71. Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, Ekdahl CT, Bengzon J, Tingström A. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci*. 2002;16(2):283-290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169110>.

72. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Abarca JE, et al. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *J Affect Disord.* 2010;123(1-3):341-350. doi:10.1016/j.jad.2009.10.009.
73. Herrera-Guzmán I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferré E, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010;177(3):323-329. doi:10.1016/j.psychres.2010.03.006.
74. Hickie I, Naismith S, Ward PB, et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry.* 2005;186:197-202. doi:10.1192/bjp.186.3.197.
75. Huang Y-Y, Peng C-H, Yang Y-P, et al. Desipramine activated Bcl-2 expression and inhibited lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived adult neural stem cells. *J Pharmacol Sci.* 2007;104(1):61-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17510525>.
76. Ilsley JE, Moffoot AP, O'Carroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord.* 1995;35(1-2):1-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8557882>.
77. Jones LD, Payne ME, Messer DF, et al. Temporal lobe volume in bipolar disorder: relationship with diagnosis and antipsychotic medication use. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):50-57. doi:10.1016/j.jad.2008.07.003.
78. Kelly CB, Cooper SJ. Plasma noradrenaline response to electroconvulsive therapy in depressive illness. *Br J Psychiatry.* 1997;171:182-186. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9337957>.
79. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(6):715-720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039337>.
80. Kessing L V, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *Br J Psychiatry.* 1998;172:23-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9534827>.
81. Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(1):1-14. doi:10.1016/j.psc.2011.11.005.
82. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095.
83. 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. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593.
84. Knubben K, Reischies FM, Adli M, Schlattmann P, Bauer M, Dimeo F. A randomised, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *Br J Sports Med*. 2007;41(1):29-33. doi:10.1136/bjism.2006.030130.
  85. Kondziella D, Strandberg J, Lindquist C, Asztely F. Lamotrigine increases the number of BrdU-labeled cells in the rat hippocampus. *Neuroreport*. 2011;22(2):97-100. doi:10.1097/WNR.0b013e328342d2fa.
  86. Krieg JC, Lauer CJ, Schreiber W, Modell S, Holsboer F. Neuroendocrine, polysomnographic and psychometric observations in healthy subjects at high familial risk for affective disorders: the current state of the "Munich vulnerability study". *J Affect Disord*. 2001;62(1-2):33-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172871>.
  87. Kronmüller KT, Pantel J, Götz B, et al. Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *J Affect Disord*. 2008;110:241-247. doi:10.1016/j.jad.2008.01.022.
  88. Langguth B, Kleinjung T, Marienhagen J, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability. *BMC Neurosci*. 2007;8:45. doi:10.1186/1471-2202-8-45.
  89. Lee B-H, Kim Y-K. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor, not nerve growth factor-Beta, in schizophrenia patients with better response to risperidone treatment. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):51-58. doi:10.1159/000205518.
  90. Leventhal AM, Rehm LP. The empirical status of melancholia: implications for psychology. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(1):25-44. doi:10.1016/j.cpr.2004.09.001.
  91. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1983
  92. Luppá M, Luck T, Ritschel F, Angermeyer MC, Villringer A, Riedel-Heller SG. Depression and incident dementia. An 8-year population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59246. doi:10.1371/journal.pone.0059246.
  93. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1043-1049. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862803>.
  94. Maeshima H, Baba H, Nakano Y, et al. Residual memory dysfunction in recurrent major depressive disorder--a longitudinal study from Juntendo University Mood Disorder Project. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):84-88. doi:10.1016/j.jad.2012.05.033.
  95. Marcos T, Salamero M, Gutiérrez F, Catalán R, Gasto C, Lázaro L. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *J Affect Disord*. 1994;32(2):133-137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7829765>.

96. May A, Hajak G, Gänsbauer S, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex*. 2007;17(1):205-210. doi:10.1093/cercor/bhj138.
97. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(3):471-481. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276848>.
98. McClintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*. 2010;24(1):9-34. doi:10.1037/a0017336.
99. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(1):41-54.
100. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(4):720-725. doi:10.1038/sj.npp.1300085.
101. Michael N, Gösling M, Reutemann M, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci*. 2003;17(11):2462-2468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814378>.
102. Michopoulos I, Zervas IM, Pantelis C, et al. Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(4):217-225. doi:10.1007/s00406-007-0781-8.
103. Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Parker G, et al. Depressive psychomotor disturbance, cortisol, and dexamethasone. *Biol Psychiatry*. 1996;40(95):941-950. doi:10.1016/0006-3223(95)00635-4.
104. Naismith SL, Hickie IB, Turner K, et al. Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25(6):866-877. doi:10.1076/jcen.25.6.866.16472.
105. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson E-M, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT*. 2010;26(1):62-67. doi:10.1097/YCT.0b013e3181a95da8.
106. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;150(2):192-200. doi:10.1016/j.jad.2013.05.034.

107. O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2081-2090. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.2081.
108. O'Carroll RE. The inter-rater reliability of the National Adult Reading Test (NART): a pilot study. *Br J Clin Psychol*. 1987;26 ( Pt 3):229-230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3664042>.
109. Ott V, Friedrich M, Prilop S, et al. Food anticipation and subsequent food withdrawal increase serum cortisol in healthy men. *Physiol Behav*. 2011;103(5):594-599. doi:10.1016/j.physbeh.2011.04.020.
110. Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, et al. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J Psychiatr Res*. 2010;44(6):339-346. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.10.006.
111. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. 1996. *Melancholia: A Disorder of Movement and Mood*. Cambridge University Press, New York.
112. Pedersen A, Küppers K, Behnken A, et al. Implicit and explicit procedural learning in patients recently remitted from severe major depression. *Psychiatry Res*. 2009;169(1):1-6. doi:10.1016/j.psychres.2008.06.001.
113. Peng C-H, Chiou S-H, Chen S-J, et al. Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(2):128-140. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.05.002.
114. Pfliederer B, Michael N, Erfurth A, et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res*. 2003;122(3):185-192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694892>.
115. Porter RJ, Bourke C, Gallagher P. Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41(2):115-128. doi:10.1080/00048670601109881.
116. Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal Changes Associated with Early-Life Adversity and Vulnerability to Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(4):357-364. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.017.
117. Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression--a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(4):186-193. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009071>.
118. Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res*. 2011;45(5):577-587. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.09.007.

119. Russell EW, Hospital VA. A multiple scoring method for the assessment of complex memory functions. *J Consult Clin Psychol*. 1975;43:800-809. doi:<http://dx.doi.org.ezaccess.libraries.psu.edu/10.1037/0022-006X.43.6.800>.
120. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. 1986;7(3):284-301. doi:10.1210/edrv-7-3-284.
121. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(19):6174-6177. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=391882&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
122. Sapolsky RM. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biol Psychiatry*. 2004;56(3):137-139. doi:10.1016/j.biopsych.2004.04.012.
123. Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Albert MS. Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(1):321-325. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=40230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
124. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TGM, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. 2015;(October 2014):1-7. doi:10.1038/mp.2015.69.
125. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366636>.
126. 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. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=39458&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
127. Sheline YI, Disabato BM, Hranilovich J, et al. Treatment course with antidepressant therapy in late-life depression. *Am J Psychiatry*. 2012;169(11):1185-1193. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3752387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
128. Shi X-Y, Wang J-W, Cui H, Li B-M, Lei G-F, Sun R-P. Effects of antiepileptic drugs on mRNA levels of BDNF and NT-3 and cell neogenesis in the developing rat brain. *Brain Dev*. 2010;32(3):229-235. doi:10.1016/j.braindev.2009.03.012.
129. Simmons NE, Do HM, Lipper MH, Laws ER. Cerebral atrophy in Cushing's disease. *Surg Neurol*. 2000;53(1):72-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10697236>.

130. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6516):344. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1339318&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
131. Soriano-Mas C, Hernandez-Ribas R, Pujol J, et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):318-325. doi:10.1016/j.biopsych.2010.07.029.
132. Stranahan AM, Khalil D, Gould E. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*. 2007;17(11):1017-1022. doi:10.1002/hipo.20348.
133. Straub RH, Buttgereit F, Cutolo M. Alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in systemic immune diseases - a role for misguided energy regulation. *Clin Exp Rheumatol*. 29(5 Suppl 68):S23-S31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018180>.
134. Susic V. Potentiation of ketamine effects on the spiking activity in the lateral geniculate nucleus by rapid eye movement (REM) sleep deprivation. *Arch Int Physiol Biochim*. 1976;84(2):229-234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/71026>.
135. Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, et al. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(5):537-544. doi:10.1001/archpsyc.62.5.537.
136. Thuile J, Even C, Friedman S, Guelfi J-D. Inter-rater reliability of the French version of the core index for melancholia. *J Affect Disord*. 2005;88(2):193-208. doi:10.1016/j.jad.2005.07.004.
137. Trestman RL, Coccaro EF, Bernstein D, et al. Cortisol responses to mental arithmetic in acute and remitted depression. *Biol Psychiatry*. 1991;29(10):1051-1054. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2065138>.
138. Videbech P, Videbech P, Ravnkilde B, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1957-1966. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.1957.
139. von Knorring AL, Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. An adoption study of depressive disorders and substance abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(9):943-950. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6615156>.
140. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry*. 2004;56(2):101-112. doi:10.1016/j.biopsych.2004.04.002.
141. Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu F-C. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res*. 2002;69(1):72-79. doi:10.1002/jnr.10281.

142. Wang CE, Halvorsen M, Sundet K, Steffensen AL, Holte A, Waterloo K. Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. *J Affect Disord.* 2006;92(2-3):283-286. doi:10.1016/j.jad.2006.02.008.
143. Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport.* 1996;7(2):521-525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8730820>.
144. Wauthy J, Anseau M, von Frenckell R, Mormont C, Legros JJ. Memory disturbances and dexamethasone suppression test in major depression. *Biol Psychiatry.* 1991;30(7):736-738. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1958771>.
145. Wechsler D. A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *J Psychol.* 1945;19:87-95. doi:10.1080/00223980.1945.9917223.
146. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43(10):923-929. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3753159>.
147. Whittle S, Lichter R, Dennison M, et al. Structural brain development and depression onset during adolescence: A prospective longitudinal study. *Am J Psychiatry.* 2014;171(May):564-571. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070920.
148. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):49-56. doi:10.1001/archpsyc.64.1.49.
149. Winokur G, Black DW, Nasrallah A. DST nonsuppressor status: relationship to specific aspects of the depressive syndrome. *Biol Psychiatry.* 1987;22(3):360-368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3814683>.
150. Withall A, Harris LM, Cumming SR. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010;123(1-3):150-157. doi:10.1016/j.jad.2009.07.012.
151. Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord.* 13(1):83-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2959704>.
152. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):24-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511169>.
153. Yuuki N, Ida I, Oshima A, et al. HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112(4):257-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00625.x.

154. Zhang X-Z, Li X-J, Zhang H-Y. Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* 2010;81(1):3-6.  
doi:10.1016/j.brainresbull.2009.09.003.
155. Zimmerman M, Coryell W, Pfuhl B, Stangl D. The validity of four definitions of endogenous depression. II. Clinical, demographic, familial, and psychosocial correlates. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43(3):234-244.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3954543>.
156. Zou K, Deng W, Li T, et al. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry.* 2010;67(2):186-188.  
doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.014.

## **Annexes**

## Annexe 1 : Les 15 mots de Rey

### Documents pour les mots de la série A

Série A (lire par colonnes : de haut en bas)			
Tambour	Ecole	Casquette	Couleur
Rideau	Parent	Paysan	Maison
Ceinture	Soleil	Moustache	Rivière
Café	Jardin	Dindon	

### Grille de notation pour le temps 1

Nom :		Prénom :			Date :	
Série utilisée : A						
Mots relevés	J	F	D	Commentaires	15 sec.	

#### Histoire correspondant à la série de mots A :

Les mots justes sont en italiques.

Un vieux *paysan* (1) à longues *moustaches* (2), assis sur un banc (3) au *soleil* (4) dans son *jardin* (5), près de la *rivière* (6), surveillait ses *dindons* (7) et ses poules (8) en fumant sa pipe (9) ; il regardait passer sur la route (10) devant le *café* (11), près de la gare (12), un enfant (13) qui allait à l'*école* (14).

Cet enfant avait oublié sa *casquette* (15), son manteau (16) et ses livres (17). Il soufflait dans une trompette (18), tenait un drapeau (19) et portait, attaché à la *ceinture* (20), un petit *tambour* (21) aux *couleurs* (22) vives. De la *maison* (23) au bout de la rue (24), les *parents* (25) et le frère (26), derrière les *rideaux* (27) de la fenêtre (28) garnie de fleurs (29), observaient attentivement le petit écolier (30).

## Grille de notation pour le temps 6

Les mots justes sont en gras

Nom :		Prénom :		Date :	
Série utilisée : A					
		Commentaires			15 secondes
N°	Mots du texte	Juste (J) faux (F),	N°	Mots du texte	Juste (J) faux (F)
1	<b>paysan</b>		16	manteau	
2	<b>moustache</b>		17	livre	
3	banc		18	trompette	
4	<b>soleil</b>		19	drapeau	
5	<b>jardin</b>		20	<b>ceinture</b>	
6	<b>rivière</b>		21	<b>tambour</b>	
7	<b>dindon</b>		22	<b>couleur</b>	
8	poules		23	<b>maison</b>	
9	pipe		24	rue	
10	route		25	<b>parent</b>	
11	<b>café</b>		26	frère	

<b>12</b>	gare		<b>27</b>	rideau	
<b>13</b>	enfant		<b>28</b>	fenêtre	
<b>14</b>	école		<b>29</b>	fleur	
<b>15</b>	casquette		<b>30</b>	écolier	
<b>Total justes :</b>			<b>Total justes :</b>		
<b>Total faux :</b>			<b>Total faux :</b>		
<b>TOTAL GÉNÉRAL JUSTES :</b>				<b>TOTAL GÉNÉRAL FAUX :</b>	

## Annexe 2

### Mesure "CORE" des troubles psychomoteurs : Recommandations opératoires et guide pour la cotation

#### Directives générales

**Ce formulaire ne doit être rempli que pour les patients souffrant d'un état dépressif. Il sert à coter d'importants aspects comportementaux de ces patients. Vous devez donc coter sur la base de ce que vous observez plutôt qu'en vous référant aux dires du patient. Ne tenez pas compte des caractéristiques liées à la personnalité du patient.**

#### Cotation

- 0 - Indique toujours que l'élément est absent ou non significatif
- 1 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique
- 2 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique
- 3 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique

#### Recommandations opératoires

(1) Vous devez mener votre entretien clinique normal en tenant particulièrement compte des interactions du patient. Nous pensons qu'un minimum de 20 minutes est généralement requis avant de faire la cotation.

(2) **Pour les items de ralentissement**, cotez de manière conservatrice, pour que cela reflète l'impression globale de la totalité de l'entretien après sa phase de mise en route. Ainsi un patient déprimé qui est ralenti peut présenter des signes de sévérité variable. Par exemple, à certains moments, le discours peut être légèrement, moyennement ou nettement ralenti. Dans ces cas là, vous devez coter de manière moyenne par rapport à l'ensemble de l'entretien et, s'il y a doute entre deux niveaux d'intensité, vous devrez opter pour le moins sévère.

NOM : |\_|\_|\_|      PRENOM : |\_|\_|\_|

DATE : \_/\_/\_

EXAMINATEUR :

(3) **Pour les items d'agitation**, les règles de cotation sont différentes. Certains patients déprimés peuvent être ralentis pendant une grande partie de l'entretien et se montrer agités à certains moments par exemple en se levant brièvement, en déambulant, en se tordant les mains. Même si cela n'apparaît que brièvement, il faut coter positivement les items qui s'y réfèrent et coter le degré de sévérité par rapport à ce ou ces moment(s) bref(s) d'agitation.

Un ralentissement ou une agitation apparente peuvent être des "faux positifs" liés à une anxiété importante ou à une faible capacité à exprimer des émotions. L'anxiété peut par exemple se traduire par une attitude faciale et/ou corporelle figée, ou s'exprimer par une augmentation de l'activité motrice (mouvements des mains, incapacité à tenir en place). Pour clarifier l'origine de telles attitudes, le clinicien doit adopter un style rassurant et interactif pour aider le patient à se détendre, et ne doit coter qu'après une période de mise en route de 20 minutes. Le niveau de base du ralentissement, dans ce qu'il peut avoir de spécifique, n'est généralement pas ou peu influencé par l'attitude interactive du clinicien. Par contre, un pseudo-ralentissement lié à de l'anxiété sera peu ou moins présent à mesure que l'entretien se développe.

**L'agitation** a des aspects caractéristiques. En tant qu'expression motrice observable d'une perturbation mentale, elle est généralement associée à l'activité mentale reflétée sur un plan comportemental par une intense perplexité et/ou hébétude souvent liée à des préoccupations extrêmement pénibles qui peuvent paraître triviales à l'examineur. Les patients agités sont généralement insensibles à la réassurance et interagissent peu avec l'interlocuteur. Au contraire, le sujet anxieux ou stressé aura tendance à se détendre et à calmer sa pseudo-agitation au fur et à mesure de l'entretien.

### **Mesure "CORE" des troubles psychomoteurs :**

#### **Recommandations opératoires et guide pour la cotation**

##### Directives générales

**Ce formulaire ne doit être rempli que pour les patients souffrant d'un état dépressif. Il sert à coter d'importants aspects comportementaux de ces patients. Vous devez donc coter sur la base de ce que vous observez plutôt qu'en vous référant aux dires du patient. Ne tenez pas compte des caractéristiques liées à la personnalité du patient.**

##### Cotation

- 0 - Indique toujours que l'élément est absent ou non significatif
- 1 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique
- 2 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique
- 3 - Indique que l'élément est clairement présent et pathologique

## Recommandations opératoires

(1) Vous devez mener votre entretien clinique normal en tenant particulièrement compte des interactions du patient. Nous pensons qu'un minimum de 20 minutes est généralement requis avant de faire la cotation.

(2) **Pour les items de ralentissement**, cotez de manière conservatrice, pour que cela reflète l'impression globale de la totalité de l'entretien après sa phase de mise en route. Ainsi un patient déprimé qui est ralenti peut présenter des signes de sévérité variable. Par exemple, à certains moments, le discours peut être légèrement, moyennement ou nettement ralenti. Dans ces cas là, vous devez coter de manière moyenne par rapport à l'ensemble de l'entretien et, s'il y a doute entre deux niveaux d'intensité, vous devrez opter pour le moins sévère.

### 1. Non-interactivité

Pour quelle proportion de l'entretien est-ce que le patient ne répond pas aux signaux sociaux ou n'arrive pas à interagir et à "rester avec" l'examineur c-a-d qu'il donne l'impression de ne pas avoir enregistré ce qu'à dit l'examineur? *Un patient qui n'interagit pas n'a pas nécessairement un trouble de la concentration.*

0 - Interactif

1 - Non interactif à certains moments

2 - Non interactif une grande partie du temps

3 - Non interactif presque tout le temps

### 2. Immobilité faciale

L'examineur doit évaluer le manque de fluctuation de l'expression faciale. La profondeur de l'expression est importante de sorte que les changements superficiels ou fugaces ou de simples réactions sociales ne doivent pas être considérées comme significatives. Ne tenez pas compte des clignements naturels.

0 - Mobilité faciale normale

1 - Mobilité faciale légèrement restreinte

2 - Mobilité faciale moyennement restreinte

3 - Visage figé et immobile

### 3. Posture

Estimez la présence et la sévérité d'un affaissement postural (ex : tête penchée, épaules tournées vers l'avant) en fonction de l'âge et de l'état physique du patient, quand il est assis, debout et quand il marche.

- 0 - Pas d'affaissement postural
- 1 - Posture légèrement affaissée
- 2 - Posture moyennement affaissée
- 3 - Posture nettement affaissée

### 4. Aréactivité

Évaluez tout défaut du patient à montrer une amélioration de l'humeur en réponse à quelque chose d'agréable ou à vos tentatives pour redonner de l'entrain au patient. Si la réactivité n'est pas spontanée, testez la formellement (par exemple, interrogez le au sujet d'un événement agréable ou d'un de ses pôles d'intérêt, et complimentez le au sujet de lui-même ou de ce qu'il a réussi, en faisant de l'humour). Les sourires spontanés, non forcés et les sourires nets sur demande doivent être cotés 0. Un sourire superficiel ou forcé doit être coté positivement (1 à 3).

- 0 - Réactivité de l'humeur appropriée
  - 1 - Humeur légèrement aréactive
  - 2 - Humeur modérément aréactive
  - 3 - Humeur sévèrement aréactive
- (ni améliorée ni aggravée)

### 5. Appréhension faciale

Cotez à quel degré le visage du patient présente une attitude durable d'appréhension pathologique de perplexité, d'hébétude, de peur ou de tourment. L'appréhension ne peut pas s'être apaisée significativement par les tentatives de l'examineur de fournir une réassurance et un réconfort. Cet item ne doit être coté que si l'appréhension est clairement pathologique et durable.

- 0 - Pas d'appréhension faciale
- 1 - Légère appréhension faciale
- 2 - Appréhension faciale modérée
- 3 - Appréhension faciale marquée



### 6. Délai des réponses verbales

Estimez à quel point le patient présente un retard ou une inhibition à répondre aux questions. Tenez compte de l'éducation, de la culture, de l'âge et du langage du patient.

- 0 - Pas de délai dans les réponses
- 1 - Délai léger dans les réponses
- 2 - Délai moyen dans les réponses
- 3 - Délai marqué dans les réponses

### 7. Longueur des réponses verbales

Cotez à quel point le patient s'astreint à répondre longuement aux questions plus ouvertes. Tenez compte de l'éducation, de la culture, de l'âge et du langage du patient.

- 0 – Réponses de longueur appropriée
- 1 - Réponses significativement raccourcies
- 2 - Réponses généralement limitées à quelques mots
- 3 - Mutisme

### 8. Inattention

L'inattention est en fait une altération de la concentration, telle qu'elle peut être jugée par l'examineur. Estimez à quel point le patient est inattentif à l'entretien et à l'examineur. Le patient peut être en pleine conscience mais inattentif. Cela est différent du défaut d'interaction (item 1) dans la mesure où le patient peut très bien se maintenir interactif mais être incapable de maintenir son attention à l'entretien.

- 0 - Attention maintenue
- 1 - Inattentif à certains moments
- 2 - Inattentif à de nombreux moments
- 3 - Inattentif presque tout le temps

### 9. Agitation faciale

Estimez à quel point les mouvements et les changements d'expression faciaux indiquent une peur, une hébétude, une angoisse, une perplexité ou un tourment pathologique. L'agitation peut couramment s'exprimer par des accès soudains d'angoisse ou de détresse. A d'autres moments le visage du patient peut manquer de mobilité. Ne cotez pas en fonction

du discours anxieux du patient. Ne cotez pas les mouvements dyskinétiques qui ne sont pas liés classiquement aux perturbations mentales. Ne cotez pas les mouvements trémulants ou les troubles physiques qui peuvent donner un tremblement. Pour distinguer les mouvements en rapport avec l'anxiété, référez-vous au point "3" des recommandations générales. Un score à "3" correspond à une agitation significative et durable et/ou à plusieurs périodes d'agitation marquée surajoutées à une expression faciale hébétée, perplexe ou ralentie.

- 0 - Pas d'agitation faciale
- 1 - Agitation faciale légère
- 2 - Agitation faciale moyenne
- 3 - Agitation faciale persistante et/ou plusieurs périodes d'agitation faciale marquée

### **10. Immobilité corporelle**

Estimez à quel point le patient bouge ses membres, ses mains, son corps en fonction de son âge et de son état physique.

- 0 - Mobilité dans les limites de la normale
- 1 - Mobilité légèrement restreinte
- 2 - Mobilité moyennement restreinte
- 3 - Pratiquement aucun mouvement

### **11. Agitation motrice**

Cotez une activité motrice durablement inappropriée ou excessive qui se manifeste par une inaptitude caractérisée du patient à s'asseoir ou à tenir en place. Les mouvements typiques comportent des trépignements, des contorsions, des frottements lents, une déambulation. Les mouvements peuvent avoir une tonalité autistique. Ne cotez pas les tremblements, les dyskinésies, ni un maniérisme. Notez le point "3" des recommandations générales. Un score à "2" pourrait correspondre à une agitation persistante d'intensité moyenne ou à des périodes d'agitation assez sévère. Alors qu'un score à "3" correspond à une agitation sévère persistante.

- 0 - Pas d'anomalie ou mouvements plus typiques d'anxiété
- 1 - Agitation motrice légère
- 2 - Agitation persistante d'intensité moyenne ou périodes d'intensité moyenne
- 3 - Agitation motrice sévère, patient incapable de tenir en place

### **12. Pauvreté des associations**

Estimez le flou de l'information donnée et à quel point les sujets abordés manquent d'explication ou de richesse, là encore en tenant compte de l'éducation et des différences culturelles. Ne tenez pas compte du fait que le patient parle lentement ou non. Cotez tant en fonction des réponses à des questions ouvertes qu'à des questions spécifiques.

- 0 - Pas d'anomalie
- 1 - Relative pauvreté des associations
- 2 - Pauvreté modérée des associations
- 3 - Pauvreté sévère des associations

### 13. Lenteur des mouvements

Cotez toute lenteur des mouvements en fonction de l'âge et de l'état physique du patient. Observez le patient entrer et sortir de la pièce, s'asseoir et se lever ou testez en lui demandant de marcher dans la pièce.

- 0 - Vitesse des mouvements normale
- 1 - Mouvements légèrement ralentis
- 2 - Mouvements moyennement ralentis
- 3 - Mouvements nettement ralentis

### 14. Expression verbale stéréotypée

Cotez à quel point le discours du patient est répétitif ou stéréotypé (Ex: recherche constante de réassurance sans y être sensible, plaintes fréquentes inopportunes au cours de l'entretien). Le retour fréquent sur un nombre limité de thèmes, souvent inappropriés, est caractéristique. Typiquement, l'impact d'une interruption sur ce type de discours est faible, comme l'est la possibilité de modifier les thèmes du patient ou d'en dévier en fonction de la situation d'entretien.

- 0 - Expression verbale non stéréotypée
- 1 - Expression verbale légèrement stéréotypée
- 2 - Expression verbale moyennement stéréotypée
- 3 - Expression verbale nettement stéréotypée

### 15. Délai de l'activité motrice

Estimez à quel point le patient présente un retard ou une inhibition pour initier un mouvement (se lever ou quitter la pièce), en tenant compte de l'âge et de l'état physique du patient.

- 0 - Pas de délai de l'activité motrice
- 1 - Délai léger de l'activité motrice
- 2 - Délai moyen de l'activité motrice
- 3 - Délai marqué de l'activité motrice

### 16. Défaut de spontanéité du discours

Estimez la non-spontanéité du discours en tenant compte de l'influence de l'éducation, de la culture et de tout autre paramètre pertinent, et cotez tant en fonction des réponses à des questions ouvertes qu'à des questions spécifiques.

- 0 - Aborde spontanément certains sujets
- 1 - Manque de spontanéité léger
- 2 - Manque de spontanéité moyen
- 3 - Pas de discours spontané

### 17. Lenteur du débit verbal

Cotez tout ralentissement du débit verbal, en tenant compte de l'âge du patient et de son état physique.

- 0 - Débit verbal normal
- 1 - Débit verbal légèrement ralenti
- 2 - Débit verbal moyennement ralenti
- 3 - Débit verbal nettement ralenti

### 18. Motricité stéréotypée

Cotez la présence et l'intensité de mouvements persistants, répétitifs et sans objet, idiosyncrasiques et souvent bizarres. Il peut s'agir d'un patient qui se frotte les mains de manière bizarre, qui se mordille la peau, qui tripote ses vêtements nerveusement. Pour être cotés les mouvements doivent être évidents, caractéristiques et peu affectés par les éléments extérieurs. Nous considérons la stéréotypie motrice comme une variable de haut grade de l' "agitation motrice" (item 11). Ainsi, tous les patients déprimés ayant une motricité stéréotypée auront une agitation motrice, mais l'inverse ne sera pas forcément vrai. Si l'item 11 a été coté à "0", alors il faut aussi coter "0" ici.

- 0 - mouvements normaux, non stéréotypés
- 1 - mouvements légèrement stéréotypés (à utiliser pour les patients qui se tordent seulement les mains)
- 2 - mouvements moyennement stéréotypés
- 3 - mouvements nettement stéréotypés

**Cochez si l'examen a été fait pendant ou à proximité du nadir (période la plus sévère) de l'épisode**

Nadir : OUI

NON

### Calcul des sous-scores et du score total

Non-interactivité:  $1 + 4 + 7 + 8 + 12 + 16 =$

Ralentissement:  $2 + 3 + 6 + 10 + 13 + 15 + 17 =$

Agitation:  $5 + 9 + 11 + 14 + 18 =$

Score total:  $=$

## Annexe 3

Test NART

Isthme  
Coccyx  
Lichen  
Facétie  
Asthme  
Damner  
Aulne  
Beatnik  
Broc  
Speaker  
Reitre  
Starter  
Béotien  
Stagnant  
Pouls  
Caecal  
Scherzo  
Choanne  
Chorion  
Agenda  
Rébus  
Chamsin  
Occire  
Gnose  
Oignon  
Gars  
Joug  
Aulx  
Prompt  
Zinc  
Gnome  
Croc  
Varech  
Argutie  
Charisme  
Charale  
Fasciste  
Fuel  
Seing  
Chelem

## Annexe 4

### **Notice d'information pour les participants à l'étude HIRM (Hippocampe et Imagerie par Résonance Magnétique)**

Nous vous proposons de participer à une étude dite de « soin courant » appelée « Hippocampe et Imagerie par Résonance Magnétique » ou HIRM. Dans le cadre de cette étude menée au Centre Hospitalier Sainte-Anne avec l'unité INSERM U 874 par le Dr Blandin et dirigée par le Pr Gorwood. Cette étude s'intègre aux modalités habituelles des soins. Le fait de participer à cette étude ne changera pas votre prise en charge. Avant de décider de participer, prenez le temps de lire les informations suivantes :

#### **But de l'étude.**

Des recherches ont montré une modification du volume d'une petite zone du cerveau appelée « hippocampe » dans la dépression. Dans le cadre de vos soins et notamment pour éliminer une cause neurologique à la dépression dont vous souffrez, un examen d'IRM cérébral sera réalisé dans le service de neuro-radiologie du Centre Hospitalier Sainte-Anne. A cette occasion, le volume de votre hippocampe sera mesuré. Des facteurs génétiques sont également cause dans cette modification de l'hippocampe, un prélèvement de salive nous permettra d'explorer ce lien avec la génétique. Cela pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes cérébraux de la dépression.

#### **En quoi consiste votre participation à cette étude?**

Si une IRM est nécessaire dans le cadre de vos soins et si vous participez à l'étude HIRM, vous aurez, en plus de l'examen habituel, un autre cliché d'IRM. Cela durera 4 minutes

supplémentaires. Vous aurez à répondre à trois questionnaires évaluant votre mémoire. Vous aurez également à répondre à un questionnaire et à effectuer un prélèvement de salive (non douloureux). Ces échantillons de salive ne seront traités qu'avec l'accord du comité d'éthique, ils seront détruits dans le cas contraire.

Votre participation à cette étude ne peut être qu'entièrement volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Dans ce cas, vous devez simplement informer le Professeur Gorwood (01-45-65-86-39) en le contactant par téléphone.

### **Confidentialité et utilisation des données médicales**

Un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. Le personnel impliqué dans cette recherche est soumis au secret professionnel. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement des données. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès des médecins impliqués dans l'étude HIRM et des médecins qui vous ont suivi durant votre hospitalisation.

## Annexe 5

### **Formulaire de consentement éclairé pour l'étude HIRM (Hippocampe et Imagerie par Résonance Magnétique )**

Je soussigné(e) (*nom et prénom*) accepte  
de participer à l'étude HIRM (« Hippocampe et Imagerie par Résonance Magnétique »).

J'ai été préalablement informé(e) oralement et par écrit par l'un des investigateurs (Dr Blandin, Pr Gorwood), qui conduisent cette étude, de sa nature et de son but. Un exemplaire de la notice d'information aux participants m'a été remis.

Mon identité ne sera jamais dévoilée et les données me concernant resteront strictement confidentielles.

J'ai bien noté que mes soins ne seront pas modifiés en cas de non participation de ma part.

J'accepte de prendre part à cette recherche

*Date et signature du participant*

*Date et signature de l'investigateur*

## Annexe 6 : données totales de l'échantillon de l'étude 2

nombre d'épisodose d'excitation	2	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	0	1	0
nombre de séances d'ECT	0	0	0	18	0	0	30	0	0	100	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
durée ATD **	120	180	1	30	23	72	24	10	7	10	192	6	26	2	42	6	18	0	24	23	6	24
durée lithium**	72	0	0	26	0	36	0	0	0	3	0	0	0	0	24	0	0	0	0	0	6	0
durée tttm neuroplasticté***	10	60	0	2	6	3	6	0	0	24	0	12	0	0	12	2	0	0	192	9	6	6
QI pre morbide	35	35	34	34	37	35	33	34	35	33	37	35	35	35	35	35	37	36	32	36	36	34
<b>données neurocognitives</b>																						
5 rappels immédiats	23	36	24	32	28	64	22	42	52	30	39	32	42	56	44	43	25	27	43	38	48	35
rappel différé	4	5	7	7		14	7	4	12	6	9	6	7	15	3	8	3	4	9	8	10	4
reconnaissance	8	10	12	13		14	4	9	15	15	14	12	14	15	10	13	11	11	15	13	13	9
<b>données imagerie</b>																						
hippocampe Gauche	3,289	3,084	2,933		2,865	2,781	2,967	3,157	2,809	2,828	3,235	2,824	2,728	3,228	2,386	3,347	2,842	2,74	2,991	2,408	3,091	2,689
hippocampe Droit	2,853	2,86	2,475		3,143	3,166	3,133	3,206	2,988	2,878	2,967	3,208	2,615	3,094	2,829	3,285	3,083	2,431	3,103	2,239	2,822	2,728
hippocampe total	6,142	5,944	5,408		6,008	5,947	6,1	6,363	5,797	5,706	6,202	6,032	5,343	6,322	5,215	6,632	5,925	5,171	6,094	4,647	5,913	5,417

\* : nombre d'années après la classe de CP \*\* : en mois cumulés sur la vie entière \*\*\* : autres traitements favorisant la neuroplasticté, en mois cumulés sur la vie entière

Annexe 6 : données totales de l'échantillon (feuille 1/2)

Nombre d'épisode dépressif majeur	10	3	5	2	2	1	1	2	4	11	2	5	4	5	4	1	6	2	6	2	3	
age debut	15	28	24	40	25	39	19	30	54	15	40	44	21	21	29	39	17	58	38	54	28	
durée de vie cumulée passée en dépression**	156	20	23	6	12	18	4	24	30	25	6	12	18	26	8	6	36	36	7	36	14	
nombre d'épisodose d'excitation	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	
nombre de séances d'ECT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
durée ATD **	156	48	6	6	240	18	3	156	30	408	150	8	36	120	156	6	144	30	36	12	8	
durée lithium**	120	0	153	0	6	0	0	24	0	0	0	0	2	0	0	7	0	0,5	0	0	0	
durée tttm neuroplasticté***	96	0	156	0	6	0	0	36	24	3	0	0	17	3	0	0	1	84	0	0	0	
QI pre morbide	34	35	35	26	35	35	32	31		26	35	37	34	35	35	35	35	34	34	32	36	
<b>données neurocognitives</b>																						
5 rappels immédiats	19	38	25	31	48	43	58	38		41	27	51	15	50	39	40	44	15	44	31	36	
rappel différé	3	9	4	7	10	6	9	9		10	3	10	3	8	6	6	8	2	11	4	8	
reconnaissance	8	14	14	10	15	14	15	14		13	9	13	8	14	14	15	15	5	14	9	14	
<b>données imagerie</b>																						
hippocampe Gauche	2,758	3,577	2,161	2,298	2,704	2,588		2,451	2,724	3,281	3,174	3,454	3,144	2,937	2,953	2,857	2,208	3,235	3,119	3,155	3,346	
hippocampe Droit	2,47	3,59	2,823	2,362	3,182	2,753	3,142	3	2,815	3,746	3,46	3,309	2,968	3,125	2,89	2,741	3,033	2,571	2,914	2,936	3,289	
hippocampe total	5,228	7,167	4,984	4,66	5,886	5,341		5,451	5,539	7,027	6,634	6,763	6,112	6,062	5,843	5,598	5,241	5,806	6,033	6,091	6,635	

\* : nombre d'années après la classe de CP \*\* : en mois cumulés sur la vie entière \*\*\* : autres traitements favorisant la neuroplasticté, en mois cumulés sur la vie entière

Annexe 6 : données totales de l'échantillon (feuille 2/2)

**Annexe 7** : article de l'étude 1 :Blandin E, Carle G, Theuil B, Katz J, Gorwood P. No evidence in favor of a more deleterious impact of a major depressive episode on verbal memory in older patients with antidepressant response. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(9):1477-1484.

*International Psychogeriatrics*: page 1 of 8 © International Psychogeriatric Association 2015  
doi:10.1017/S1041610215000228

## No evidence in favor of a more deleterious impact of a major depressive episode on verbal memory in older patients with antidepressant response

Elise Blandin,<sup>1,2</sup> Guilhem Carle,<sup>3</sup> Benoit Theuil,<sup>4</sup> Julien Katz<sup>5</sup> and Philip Gorwood<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CMME (Groupe Hospitalier Sainte-Anne), Université Paris Descartes, Paris, France

<sup>2</sup>Centre of Psychiatry and Neurosciences, INSERM U894, Paris 75014, France

<sup>3</sup>Secteur 17 Centre Hospitalier Sainte-Anne, 23 rue Broussais 75014 Paris, France

<sup>4</sup>SHU (Groupe Hospitalier Sainte-Anne), 7 rue Cabanis, 75014 Paris, France

<sup>5</sup>AP-HP Hôpital H. Mondor-A. Chenevier, Pôle de Psychiatrie, Créteil 94000 Paris, France

### ABSTRACT

**Background:** Older patients may be more vulnerable to the deleterious effect of depressive episodes on delayed narrative memory, a cognitive task which reflects hippocampal activity. We aimed to disentangle which factors could explain such increased vulnerability in the elderly, including the poorer response to treatment, a longer lifetime exposure to past depressive episodes, and lower baseline memory skills.

**Methods:** From an initial sample of 8,229 depressed outpatients, we focused on the 2,424 treatment responders, and compared older (65 years old and over,  $N = 233$ ) to younger ( $N = 2,191$ ) ones. These patients were included through general practitioners' assessment and tested for the Wechsler delayed paragraph recall index, a valid and sensitive test assessing verbal declarative memory (and a marker of the hippocampal function), at baseline and after six weeks of treatment.

**Results:** As expected, older patients after response to antidepressants showed decreased narrative memory abilities compared to younger ones. As baseline memory performance and residual depressive symptoms were also found in excess in this sample, they could act as confounders. Indeed, after controlling for these two factors, the role of age in memory performance after treatment response was ruled out.

**Conclusions:** The potential "toxicity" of a depressive episode to cognitive functions related to the hippocampus may not be more critical in older patients compared to younger ones. Limiting remaining depressive symptoms in older depressed patients might be a way to counteract the observed worsening of memory functions in depressed patients.

**Key words:** depressive episodes, memory impairment, elderly patients, neurotoxicity, age, lifetime

### Introduction

Memory dysfunctions in depression usually improve with adequate treatment, but may also partially remain even after remission from a major depressive episode (MDE) (Paradiso *et al.*, 1997; Maeshima *et al.*, 2012). Memory impairments remain more frequently in late-onset MDE in a number of studies, even in fully recovered patients (O'Brien *et al.*, 2004; Maeshima *et al.*, 2013). It raises the possibility that older patients may be more

vulnerable to such memory damage of depressive episodes. Moreover, it has been shown in a recent meta-analysis that cognitive deficits are generally moderate in remitted depressed patients, but that late-onset depressed patients in remission tend to demonstrate more pronounced deficits in verbal memory (Bora *et al.*, 2012). Such observation gives sense to the fact that depression is considered as a potential risk factor for dementia (Chen *et al.*, 1999; Green *et al.*, 2003).

Older patients also have a longer lifetime exposure for past depressive episodes which could represent a risk factor indirectly associated with age. Indeed, the number of past depressive episodes is associated with dementia (Dotson *et al.*, 2010; Kessing, 2012). In order to specify this correlation, the Baltimore Longitudinal Study of Aging followed 1,239 old adults for a median period of 25 years,

Correspondence should be addressed to: Pr Philip Gorwood, CMME (Sainte-Anne hospital) 100 rue de la Santé, 75014 Paris, France. Phone: +33 1 45 65 8369. Email: p.gorwood@ch-sainte-anne.fr. Received 28 Jul 2014; revision requested 16 Oct 2014; revised version received 15 Jan 2015; accepted 24 Jan 2015.

and showed that having one severe MDE leads to an 87% increased risk of dementia (hazard ratio; 1.87). On the same basis, having two or more episodes nearly doubled the risk (hazard ratio; 2.08), and each episode was associated with a 14% increased risk of dementia (Dotson *et al.*, 2010).

One of the suggested mechanisms that may bind depression and dementia is the reduced size of the hippocampus, which is known as one of the components of Alzheimer's dementia diagnosis. Furthermore, it is one of the most replicated MRI findings in depression described in the literature, either with a ROI (Region of Interest) approach (Arnone *et al.*, 2012) or VBM (Voxel Based Morphometry) approach (Zou *et al.*, 2009). It is partially explained by prolonged exposure to stress-induced glucocorticoid release (Rajkowska, 2000). The cumulative length of past depressive episodes has been proposed as one of the main factors in reducing the hippocampal size, as noticed in depressed patients (Sheline *et al.*, 1999). Different meta-analyses have confirmed the correlation between hippocampal volume reduction in mood disorders and the cumulative number of depressive episodes, particularly with the right hippocampus (Cambell *et al.*, 2004). The potential "neurotoxicity" of cumulative depressive episodes has also been tested on a cognitive level in a large sample of depressed outpatients. It has confirmed that delayed narrative memory recall, a cognitive function which solicits more specifically the hippocampus (Schacter *et al.*, 1996), is mostly related to the number of past depressive episodes once treatment response is obtained (Gorwood *et al.*, 2008).

Understanding why depressed old age patients have apparently higher memory impairment after treatment response than their younger counterparts requires disentangling different confounding factors.

First, older depressed patients may have lower or at least slower treatment response (Reynolds *et al.*, 1996). Therefore, assessments occurring at the same time interval after an acute depressive episode may be in favor of younger patients, as cognitive impairment is increased in the elderly by residual depressive symptoms (such as psychomotor retardation and poor concentration/motivation). Second, older patients may report a longer lifetime exposure to depressive episodes. Therefore, age may reflect the difference in cognitive impairment evaluated before treatment. Third, age is an independent factor associated with cognitive decline in different domains. The baseline level of delayed memory recall may thus be one of the main explanatory factors of such difference. This decline may be more prominent in the elderly because of the lower baseline value.

If controlling for these three confounding factors does not minimize the role of age in memory impairment, it may reinforce the statement that older patients are intrinsically more vulnerable to this memory impairment.

In order to test these hypotheses, we reanalyzed our sample (Gorwood *et al.*, 2008) based on a relatively large number of outpatients with no limits regarding age (i.e. including patients ranging from 18 to 91 of age). We made the hypothesis that poorer memory performance in depressed older patients after antidepressant response may be in the same range than in younger patients when potentially contaminating factors are being controlled for, such as (1) lower baseline memory value (which would argue that the impact of a depressive episode is the same on the hippocampus-related cognitive functions regardless of age), or (2) by poorer treatment response (which would reinforce the importance of an adequate treatment) or (3) by a longer exposure to depression (a result that would require more preventive strategies).

## Methods

### Participants

This study was based on a previous databank (see Gorwood *et al.*, 2008). Experienced general practitioners were contacted by mail in France. They were asked to participate in a six weeks follow-up protocol of patients enduring a MDE, as defined by the HAD. Out of 4,849 physicians, 1,844 (38.0%) agreed to participate in the study and included at least one patient (a maximum number of five patients was requested to avoid centre effects). They were asked to include patients for whom a medical treatment had to be introduced or switched because of a current MDE. Then, they had to test patients' memory recall performance at the inclusion and six weeks later (for more details see Gorwood *et al.*, 2008). The patients included with MDE had to be more than 18 years old, speak fluent French, possess a social security number, and give their informed consent. They could be treated by any kind of antidepressant. Patients could not be included if they were suffering from a bipolar disorder or were treated with mood stabilizer, but other associated physical or psychiatric disorders were not excluded to facilitate the recruitment of an "ecological" sample. The question of other potential confounding variables than age is discussed in the last chapter. Any change of treatment or introduction of benzodiazepine was recorded at the second visit. A total of 9,515 patients were included, and 8,229 were treated.

### Instruments

As explained more specifically in a previous study (Gorwood *et al.*, 2008), the diagnosis of a depressive episode relied on the assessment by the clinician of the nine DSM-IV criteria for MDE (checking that at least five were present at inclusion) and the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale (Snaith and Zigmond 1986), filled-in by patients, a score above 8 for both anxiety and depression at baseline being required. The HAD was used at the first and second visit to evaluate depressive symptoms, as it is a short (14 items) self-report, instrument, therefore easier to use in the context of this protocol based on outpatients. Clinicians also evaluated the number and length of past depressive episodes. Treatment response was defined as an improvement of 50% of the HAD baseline value.

As imaging techniques such as MRI are not easily accessible in ordinary clinical practice, the delayed paragraph recall index from the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) was used as a fit model for the evaluation of verbal declarative memory. Indeed, the WMS-R (Russel, 1973) is a valid, sensitive and representative measure of verbal declarative memory and marker of hippocampal function. All the data mentioned below refer to raw delayed memory scores, with a maximum score of 25, corresponding to no memory impairment. Following the protocol of the WMS-R as closer as possible in a regular medical visit, clinicians read a different story at each visit but the delay (between immediate and delayed recalls) was reduced to ten minutes. Patients had to recall as many items of this story as they could immediately and after a ten-minute period. Patients were distracted by another task during this period, filling out the HAD form. One point was given for each verbatim or acceptable alternative response phrase repeated immediately and after the ten-minute period. The delayed recall was the only parameter analyzed herein, the raw number of recalled items after 10 minutes delay ranging between 1 and 24 at baseline. The level of memory impairment was also stratified according to the original description by Russel, distinguishing “no impairment” (more than 19 recalled items), “mild to moderate impairments” (between 19 and 9), and “moderate to severe impairments” (between 8 and 0) (see Bornstein and Chelune, 1989).

### Statistics

Variables were examined graphically for the normality of distribution before using parametric statistics. We used parametric tests for descriptive statistics (Student test for quantitative variables – after insuring equality of variances) and nonparametric tests ( $\chi^2$  test for categorical variables). Stat-

istical significance was set for a  $p$  value below 0.05 in bilateral settings. Missing data were ignored as they were below 5%. Analyses were mainly restricted to responders in order to focus on consequences rather than markers of a current depressive episode.

Depressive symptoms were taken into account at baseline and after treatment response to assess how they could interfere in the relationship between age and memory skills in treatment responders. Limiting the analyses to treatment responders, the role of age (comparing patients below or over 65 years old) was also more generally analyzed for its relationship with HADS scores through a mixed analysis of variance.

In a multivariate analysis, we used linear regression to assess which factors are associated with the number of recalled items proposed in the Wechsler memory test. We introduced age as a binary variable (under 65; 65 years and older) but also using other breaks (at 45 and 75 years old) and as a continuous variable. Statistical treatment was carried out using IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., 2013).

### Results

In the initial sample of 8,229 outpatients treated for a MDE, 1,115 were 65 years old and over. At baseline, severity of depression was not significantly different in this group of older patients (average = 28.59,  $sd = 5.13$ ) compared to younger ones (average = 28.76,  $sd = 5.18$ ;  $t = 1.03$ ,  $df = 8,227$ ,  $p = 0.301$ ). The elderly patients were able to recall less items (8.66,  $sd = 4.37$ ) than their younger counterpart (10.19,  $sd = 4.57$ ) while testing narrative delayed memory ( $t = 10.59$ ,  $df = 8,227$ ,  $p < 0.001$ ). The elderly had a longer lifetime (24.49 weeks,  $sd = 32.71$ ) being depressed ( $t = 2.99$ ,  $df = 8,227$ ,  $p = 0.001$ ) and females (73.56%) were more represented ( $\chi^2 = 6.29$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.012$ ) than in the younger group of patients (20.73 weeks,  $sd = 34.07$ , and 69.87%, respectively).

After six weeks, treatment response was less frequently observed in patients over 65 years old (20.90% vs. 30.80%,  $\chi^2 = 45.48$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.001$ ). Accordingly, the HAD score was higher (20.24,  $sd = 6.73$ ) in older patients compared to the younger ones (18.64,  $sd = 7.10$ ) after six weeks of treatment ( $t = 7.33$ ,  $df = 8,227$ ,  $p < 0.001$ ) and older age was associated with more severe (10.39 items,  $sd = 4.83$ ) delayed memory recall than younger age (12.30 items,  $sd = 4.80$ ;  $t = -12.06$ ,  $df = 7,971$ ,  $p < 0.001$ ). More precisely, an “age group” by “time” interaction was found ( $F = 9,848$ ,  $p = 0.023$ , mixed model analysis of variance).

When limiting the analyses to the 2,424 patients with treatment response (Table 1), we observed

**Table 1.** Clinical and cognitive specificities of 2,424 depressed outpatients with clinical response after six weeks of treatment, according to age group

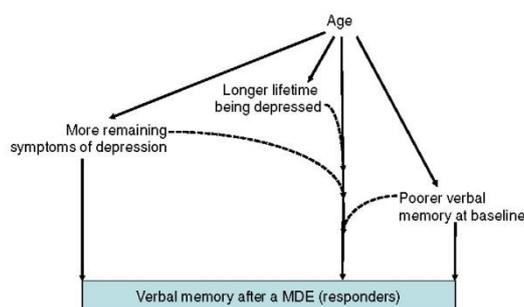
SOCIAL, CLINICAL AND COGNITIVE CHARACTERISTICS		PATIENTS < 65				PATIENTS ≥65				P VALUE	
		N = 2,191		N = 233							
		N	(%)	Mean	SD	N	(%)	Mean	SD		
Gender	Male	700	32			67	29			0.386	
	Female	1,485	68			164	71				
Educational level	School	883	41			168	74			<0.001	
	High school	710	33			36	16				
Marital status	University	558	26			23	10			<0.001	
	Single	455	21			13	6				
	Married	1,274	59			101	44				
Occupation	Divorced	394	18			17	7			<0.001	
	Widow	52	2			99	43				
	Active	1,502	70			0	0				
	Unemployed	293	14			0	0				
	Retired	135	6			213	93				
Lifetime exposure to past MDE (weeks)	Student	5	0			0	0			<0.001	
	Other	201	9			16	7				
				17.07	22.69			17.97	17.95		0.479
				6.98	6.53			8.1	8.94		0.065
				0.86	1.25			0.95	1.33		0.323
	First episode	1,164	53			115	49			0.799	
	Second episode	521	24			60	26				
	Third episode	307	14			37	16				
	Fourth episode	115	5			11	5				
	Fifth episode and more	84	4			10	4				
HADS score (Baseline value)				30.23	4.98			30.28	5.04	0.886	
HADS score (At six weeks)				11.25	3.66			11.96	3.47	0.003	
Wechsler test (Baseline value)	Delayed recall (#)			10.09	4.71			9.32	4.75	0.009	
	Level of impairment			3.26	0.93			3.39	0.96	0.049	
	Minimal impairment	71	3			7	3			0.148	
	Moderate impairment	1,186	54			110	47				
	Severe impairment	883	40			108	46				
Wechsler test (At six weeks)	Delayed recall (#)			13.50	4.87			12.52	4.89	0.004	
	Level of impairment			2.60	0.98			2.84	0.95	<0.001	
	Minimal impairment	269	12			16	7			0.009	
	Moderate impairment	1,488	68			155	67				
	Severe impairment	378	17			54	23				

at week six that the group of 233 older patients with clinical response were able to recall 12.5 items on average, whereas the 2,191 younger responders gave on average one more correct answer, this excess being significant (Table 1). A significant difference was also found using the level

of memory impairment with the Russel's scale at week six. Indeed, there were more young patients without memory impairment, rather equivalent in age groups for mild to moderate abnormalities, but older patients had more frequently moderate to severe impairments (Table 1).

**Table 2.** Linear regression analysis analyzing the factors associated with delayed memory performance after antidepressant response

TESTED FACTORS	ESTIMATE	STD ERROR	T VALUES	P VALUES
Age	-0.009	0.010	-0.957	0.338
Gender	-0.343	0.184	-1.866	0.062
Education level	0.163	0.203	0.802	0.423
Occupation	-0.021	0.257	-0.081	0.935
Marital status	0.246	0.241	1.022	0.307
Number of past depressive episodes	-0.099	0.062	-1.586	0.113
Baseline delayed memory performance	0.691	0.018	37.796	<0.001
Number of residual symptoms	-0.260	0.095	-2.750	0.006



**Figure 1.** (Colour online) After six weeks of treatment, younger and older responders probably have different level of verbal memory capacities, but different intermediate factors could be involved. Indeed, more remaining depressive symptoms, poorer level of verbal memory at baseline, and longer lifetime being depressed may distinguish these two samples, and also explain the level of verbal memory after treatment response. This conceptual model describes how we tested if controlling for verbal memory at baseline, for the cumulative time being depressed and for remaining symptoms is abolishing, or not, the relationship between age and verbal memory performance after treatment response. The results demonstrate that (see results section), in treatment responders, age is not (independently) a risk factor for poorer memory performance, but rather that more remaining depressive symptoms and poorer baseline memory performance are the intermediate factors explaining the apparent association between age and poorer delayed memory.

There was no significant difference between younger and older patients regarding the cumulative lifetime exposure of past depressive episodes ( $t = 0.71$ ,  $df = 2,422$ ,  $p > 0.400$ ) (Table 1). These results tend to rule out the influence of lifetime exposure to depressive episodes on memory impairment, one of the three potentially confounding factors previously listed (Figure 1). On the other hand, older patients with treatment response had a lower baseline level of delayed memory recall ( $t = 2.35$ ,  $df = 2,422$ ,  $p < 0.010$ ). This difference in delayed memory baseline level came without significant difference in level of depression severity at baseline, but with higher depressive score at the second visit ( $t = 2.95$ ,  $df = 2,422$ ,  $p < 0.010$ ) (Table 1). The (1) level of baseline delayed memory recall and (2) residual symptoms of depression could therefore be considered as potential confusing factors (between age and verbal memory performance after treatment response, Figure 1), as they were both directly

correlated with verbal memory performance at week 6 ( $r = 0.682$ ,  $df = 2,326$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.151$ ,  $df = 2,360$ ,  $p < 0.001$ , respectively).

In order to assess which factors were associated with the observed lower delayed memory performance in patients older than 65 years after treatment response, we performed a multiple linear regression analysis, including gender, education level, marital status, occupation, number of past depressive episodes, baseline delayed memory performance, and presence of residual symptoms of depression. With such multivariate approach, delayed memory performance at week six was highly associated with baseline delayed memory performance and the presence of residual depressive symptoms only (Table 2). Being over 65 years of age was no longer a factor of lower delayed memory performance in treatment responders neither were the other factors ( $p > 0.062$ ) (Table 2). These results were stable when introducing age as a categorical variable (using other breaks such as at

45 ( $p = 0.136$ ) and 75 years old ( $p = 0.630$ ), or as a continuous variable ( $p = 0.204$ ).

## Discussion

Studying a large sample of depressed outpatients after six weeks of treatment, older patients had less frequently treatment response and poorer delayed memory performance (Table 1). When limiting the analyses to patients with treatment response, age was still associated with poorer verbal memory. We therefore tested the role of three factors potentially acting as intermediate traits between age and verbal memory capacities after remission (Figure 1). A direct role of longer lifetime exposure to past depressive episodes to explain poorer verbal declarative memory could be ruled out (Table 2). On the other hand, lower baseline level of verbal declarative memory and more remaining symptoms of depression seemed to be the major confounding factors, as no significant difference persisted between young and old age responders after being controlled for through a multivariate approach (Table 2).

Depressive episodes are theoretically more soliciting of hippocampal activity (Gorwood *et al.*, 2008), and may be consequently toxic to its related cognitive functions. It may have a similar impact on both age groups, provided that they respond after six weeks of antidepressant treatment. Accordingly, the present study supports the idea that antidepressants may present neuroprotective effects on hippocampal function (Banar and Duman, 2007), and further proposes that such observation may not be age-dependent.

In the literature, memory deficits may remain even after recovery from a depressive episode (Paradiso *et al.*, 1997), but patients with early-life MDE improved their memory function up to the level of healthy controls after long-term remission in longitudinal studies (Halvorsen *et al.*, 2011). However, in older patients, memory impairment remained in clinically recovered patients aged over 60 (Butters *et al.*, 2000), even after six months (O'Brien *et al.*, 2004) and after three years of follow-up (Maeshima *et al.*, 2012). These data could be interpreted as contradictory with our results. But as we might have disentangled the role of age and depression in memory impairment, we propose that the decreased chances of recovering memory functions following a depressive episode in older patients should be considered as an additive, and not multiplicative, effect of age and depression. In other words, the memory impairment induced by a depressive episode seems to be rather equivalent for different age groups, providing that treatment response is obtained. Furthermore, age may be by

itself a major factor explaining the difference in memory impairment at baseline.

In clinical practice, these factors are difficult to distinguish. A poorer response to treatment may have an important impact on motivation, attention span and many other cognitive functions, which may interfere with the assessment of delayed memory recall. As clinical remission frequently takes longer to settle in older patients (Gorwood *et al.*, 2007), residual symptoms of depression may constitute an important source of bias. Knowing that smaller hippocampal volumes seem to predict slower response to treatment, as suggested by a recent large study of patients aged over 60 years (Sheline *et al.*, 2012), we suppose multiple factors have to be taken into account. In this line, future studies should examine more specifically the role of immediate recall and employ more detailed assessment of attentional aspects (such as concentration and motivation).

Furthermore, the present study may present some limits. First of all, a recruitment bias is difficult to rule out. For instance, depressed patients with higher risk of dementia, or other severe memory impairment, may ask less frequently for care, and therefore may be underrepresented in this cohort study. Furthermore, dementia, stroke, other neurological disorders, brain trauma, past history of electroconvulsive therapy (ECT), substance use disorder and anxiety disorders were not excluded at baseline, although they have an impact on memory abilities. Nevertheless, the study design was based on a network of general practitioners who assessed their own patients, increasing the chance to select a representative sample of the population. The relative importance of very old patients in our sample pleads in favor of a reasonable representativeness. A potential bias is also related to the subsample of patients that we selected. They were all responders to treatment (in order to increase the accuracy of the cognitive tests' values), although the rate of treatment response was not comparable in both groups according to age (21% for older and 31% for younger patients). It is therefore important to remind that our results are limited to patients who obtained treatment response.

Another limit to this study may be that stroke or other somatic diseases occur more frequently in the elderly. However, excluding the subgroup of patients with "severe" impairment in the analyses did not significantly change the results (see Gorwood *et al.*, 2008).

Focusing on the Wechsler paragraph test only may likewise bear on the results obtained, since many cognitive functions are impaired in depressed patients (Lim *et al.*, 2013), even when treatment response is observed (Gorwood

*et al.*, 2014). Indeed, good delayed memory abilities probably require conserved concentration, motivation and attentional processes, beyond immediate memory skills. Further studies should explore the immediate recall and use attention and executive tasks to further characterize the impact of a depressive episode on working memory in the elderly; However, O'Brien *et al.* (2004) indicated that memory impairment at recovery from late-onset depression was associated with reduced hippocampal volume. Testing ten brain regions of interest, Sheline *et al.* (2012) also reported that only hippocampal and amygdala volumes predicted treatment response over and above baseline depression severity. Another study performed by Arnone *et al.* (2013) testing 32 patients before and after treatment response revealed that grey matter gain selectively in the hippocampus was correlated with improvement of depressive symptoms. Such positive treatment effects on the hippocampus, along with the reduction of symptoms, were also observed in ECT (Nordanskog *et al.*, 2010). Performing MRI would have been a more precise tool to assess hippocampal toxicity, but this technique is not easy to access in ordinary clinical practice.

A practice effect could also be present, modifying the relevancy of the second set of tests. But the Weschler paragraph was assessed in a subgroup of patients with identical levels of depression at both visits, and no significant difference of performance was observed (Gorwood *et al.*, 2008). We used a ten minutes delayed only (to facilitate the recruitment of a large sample), all guidelines when using the Weschler paragraph were therefore not completely followed. On the other hand, this type of assessment was sufficiently powerful to already demonstrate the role of past depressive episodes and remaining symptoms on delayed memory (Gorwood *et al.*, 2008), which are the only prerequisites of the present study focusing on the specific role of age. Furthermore, we did not use the corrections for age proposed in the guidelines for Russel's classifications, as it is problematic to control for a studied variable, namely age in the present study (analyzing if older patients were more damaged by a depressive episode).

We cannot generalize the present study to further analyze the role of major depressive episodes as a risk factor for dementia, considering that no specific neurological assessments were made. Moreover, a six weeks follow-up may not allow speculation on the evolution towards dementia in such patients. Nevertheless, this study suggests that older patients who suffered from a depressive episode have equivalent odds of recovering from their memory impairment than their younger

counterparts, if treatment response is obtained. Thus, we may consider that hippocampal toxicity is independent of age in depressed patients with treatment response. A recent longitudinal study (LEILA 75+) on individuals aged 75 and over followed-up for eight years may reinforce this hypothesis. It points out that depressive symptoms are significantly correlated to increased incidence of dementia (Hazard ratio = 1.03, 95% CI (1.01–1.05)) in univariate analysis, but not after adjusting for age and baseline cognitive impairment (Luppa *et al.*, 2013). However, other studies should be carried out to further analyze the factors involved in the longer time needed for treatment response in older patients. Comparing memory impairment between the two age groups in responders or fully-remitted patients after several years of follow-up may give support to such hypothesis.

### Conflict of interest

The sample was recruited with a support by a research grant from Servier, who had no involvement in the design, organization, analysis or preparation for publication of the study. The present analyses are the result of a one-year training of five junior psychiatrists, supervised by the last author, with the technical support of Lundbeck-France. During the last five years Philip Gorwood received, research grants from Eli Lilly and Servier, and fees for presentations at congresses or participation in scientific boards from AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Roche and Servier. For the remaining authors none were declared.

### Description of author's roles

The present analyses are the result of a one-year training of five junior psychiatrists, supervised by the last author (PG). Therefore, the design of the study and the supervision was made by the last author (PG), and all five co-authors were in charge of the data analyses, performed the statistics and wrote the paper.

### Acknowledgments

We especially thank Doctor Cécile Durlach-Misteli for continuous interest and support.

### References

- Arnone, D., McIntosh, A. M., Ebmeier, K. P., Munafo, M. R. and Anderson, I. M. (2012). Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review

- and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*, 22, 1–16. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.05.003.
- Arnone, D., McKie, S. and Elliott, R.** (2013). State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular Psychiatry*, 18, 1265–1272. doi: 10.1038.
- Banasr, M. and Duman, R. S.** (2007). Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 6, 311–320.
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M. and Pantelis, C.** (2012). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 26, 1–10.
- Bornstein, R. A. and Chelune, G. J.** (1989). Factor structure of the Wechsler memory scale-revised in relation to age and educational level. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4, 15–24.
- Butters, M. A. et al.** (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1949–1954.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. and MacQueen, G. M.** (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 598–607.
- Chen, P., Ganguli, M., Mulsant, B. H. and DeKosky, S. T.** (1999). The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 261–266.
- Datson, V. M., Beydoun, M. A. and Zonderman, A. B.** (2010). Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 6, 27–34.
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B. and Goodwin, G. M.** (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 731–739. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07040574.
- Gorwood, P., Weiller, E., Lemming, O. and Katona, C.** (2007). Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 581–593. doi:10.1097/01.JGP.0000240823.94522.4c.
- Gorwood, P., Richard-Devantoy, S., Baylé, F. and Cléry-Melun, M. L.** (2014). Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 1630–1640. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.07.013.
- Green, R. C. et al.** (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of Neurology*, 60, 753–759.
- Halvorsen, M., Waterloo, K., Sundet, K., Eisemann, M. and Wang, C. E.** (2011). Verbal learning and memory in depression: a 9-year follow-up study. *Psychiatry Research*, 15, 350–354.
- IBM Corp.** (2013). *IBM SPSS Statistics for Macintosh*, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Kessing, L. V.** (2012). Depression and the risk for dementia. *Current Opinion in Psychiatry*, 25, 457–461. doi:10.1097/YCO.0b013e328356c368.
- Lim, J. et al.** (2013). Sensitivity of cognitive tests in four cognitive domains in discriminating MDD patients from healthy controls: a meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, 25, 1543–1557.
- Luppa, M., Luck, T., Ritschel, F., Angermeyer, M.C., Villringer, A. and Riedel-Heller, S. G.** (2013). Depression and incident dementia. An 8-year population-based prospective study. *PLoS One*, 8, e59246.
- Maeshima, H. et al.** (2012). Residual memory dysfunction in recurrent major depressive disorder—a longitudinal study from Juntendo University Mood Disorder Project. *Journal of Affective Disorders*, 143, 84–88. doi:10.1016/j.jad.2012.05.033.
- Maeshima, H. et al.** (2013). Time course for memory dysfunction in early-life and late-life major depression: a longitudinal study from the Juntendo University Mood Disorder Project. *Journal of Affective Disorders*, 151, 66–70.
- Nordanskog, P., Dahlstrand, U., Larsson, M. R., Larsson, E. M., Knutsson, L. and Johanson, A.** (2010). Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *The Journal of ECT*, 26, 62–67.
- O'Brien, J. T., Lloyd, A., McKeith, I., Gholkar, A. and Ferrier, N.** (2004). A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 2081–2090.
- Paradiso, S., Lamberty, G. J., Garvey, M. J. and Robinson, R. G.** (1997). Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 748–754.
- Rajkowska, G.** (2000). Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry*, 48, 766–777.
- Reynolds, C. F. 3rd., Frank, E. and Kupfer, D. J.** (1996). Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly (“young old”) and midlife patients. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1288–1292.
- Russel, E. W.** (1973). A multiple scoring method for the assessment of complex memory functions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 43, 800–809.
- Schacter, D. L., Alpert, N. M., Savage, C. R., Rauch, S. L. and Albert, M. S.** (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 321–325.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A. and Gado, M. H.** (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience*, 19, 5034–5043.
- Sheline, Y. I. et al.** (2012). Treatment course with antidepressant therapy in late-life depression. *The American Journal of Psychiatry*, 169, 1185–1193.
- Snaith, R. P. and Zigmond, A. S.** (1986). The hospital anxiety and depression scale. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 292, 344.
- Zou, K. et al.** (2010). Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naive, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, 67, 186–188. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.014.

## Résumé de thèse

De par sa localisation anatomique, ses connexions anatomiques et fonctionnelles, l'hippocampe est une structure impliquée dans la mémoire (encodage et stockage de l'information) et dans la régulation des émotions. La prolifération des cellules au niveau du gyrus denté, les nouvelles connexions synaptiques et la modulation de l'efficacité des synapses déjà existantes par la Long Term Potentiation (LTP) et la Long Term Depression (LTD) participent aux fonctions mnésiques. Le rétro-feedback négatif qu'exerce l'hippocampe sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien permet une régulation de la réaction à un stress auquel est soumis l'organisme. La dépression est en outre considérée comme étant un état de stress pour l'organisme.

La prolifération de progéniteurs neuronaux, la plasticité neuronale, sont des caractéristiques essentielles du fonctionnement de l'hippocampe. L'effet des traitements antidépresseurs, aussi bien médicamenteux que l'électro-convulsivo-thérapie (ECT) soulignent l'importance de cette caractéristique.

Concernant plus particulièrement une forme de dépression dite endogène, la mélancolie, de nombreux facteurs génétiques sont retrouvés comme étant des facteurs de vulnérabilité. Des événements traumatiques, particulièrement dans l'enfance, sont à l'origine de l'expression de cette vulnérabilité.

Des troubles de la mémoire sont retrouvés de manière inconstante en lien avec la dépression. Le caractère répétitif de la dépression, qui est une maladie récurrente, pourrait expliquer que ces troubles mnésiques ne soient retrouvés qu'après plusieurs épisodes dépressifs, il s'agirait d'un caractère cumulatif, quantitatif. Ou bien, les spécificités liées à la mélancolie seraient à l'origine d'une plus grande neuro-toxicité de cette forme de dépression et expliqueraient que les troubles de la mémoire soient liés à ce type d'épisode, de manière cette fois qualitative.

Voulant étudier le poids respectif de ces deux hypothèses, l'une impliquant d'étudier des sujets ayant des temps de vie passés en dépression variables et donc des âges variables, et la fonction testée étant la mémoire qui est altérée avec le vieillissement, nous avons tout d'abord étudié l'impact de l'âge. L'âge n'est pas un facteur indépendant pouvant expliquer une moins bonne récupération de la fonction mnésique après un épisode dépressif majeur lorsque sont pris en compte le niveau de performance mnésique de base et les symptômes persistants.

L'étude du poids de l'hypothèse qualitative et quantitative a montré que le temps de vie passé en dépression est corrélé à la performance en mémoire déclarative différée et à la taille de l'hippocampe droit, le score de mélancolie ne l'est pas. En revanche temps de vie passé en dépression et score de mélancolie sont corrélés.

La dépression apparaît donc être toxique par un mécanisme cumulatif de chaque épisode qui représente un état de stress pour l'organisme avec une hyper activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et une sécrétion accrue de cortisol. Mais du fait des facteurs de vulnérabilité génétique, qui sont liés au type endogène de dépression, et à la théorie de l'embrasement, des événements de stress de moins en moins importants précédant un épisode dépressif majeur, ce pourrait être les mêmes sujets qui sont à la fois soumis à des épisodes dépressifs à caractéristique

mélancolique et à un trouble dépressif multi-récurrent. Il s'agit cependant d'une corrélation statistique entre temps de vie passé en dépression et atteinte de l'hippocampe, les mécanismes biologiques de causalité expliquant ce constat ne sont pas connus. Seule une partie de la population pourrait être exposée à une vulnérabilité génétique et à un grand nombre d'épisodes dépressifs, ou bien les épisodes dépressifs pourraient prendre une caractéristique mélancolique après un certain nombre de récurrence. Des recherches dans ce domaine sont à développer. De plus, compte tenu du coût élevé de la dépression et de l'importance de l'impact qu'ont les conditions de vie dans l'enfance, dont les soins maternels et les traumatismes, une attention particulière doit être portée à ces derniers.