



HAL
open science

Spécificité de la dépression dans les démences

Annie Prado-Jean

► **To cite this version:**

Annie Prado-Jean. Spécificité de la dépression dans les démences. Santé publique et épidémiologie. Université de Limoges, 2010. Français. NNT : 2010LIMO310F . tel-01289221

HAL Id: tel-01289221

<https://unilim.hal.science/tel-01289221>

Submitted on 16 Mar 2016

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
de Limoges**

**FACULTÉS
DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE

Sciences pour l'Environnement Gay Lussac-ED 523

FACULTE de MEDECINE

Année 2010

Thèse N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline: Santé Publique et Neuroépidémiologie

Présentée et soutenue par Annie PRADO JEAN

née le 5 décembre 1971 à Campinas-Brésil

Le 30 juin 2010

Spécificité de la dépression dans les démences

Thèse dirigée par le Professeur Jean Pierre CLEMENT

et le Docteur Philippe NUBUKPO

JURY :

Monsieur le Professeur Jacques HUGON

Monsieur le Professeur Vincent CAMUS

Monsieur le Professeur Pierre VANDEL

Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLÉMENT

Monsieur le Professeur Philippe COURATIER

Monsieur le Professeur Pierre Marie PREUX

Monsieur le Professeur Philippe ROBERT

Monsieur le Docteur Philippe NUBUKPO

Président

Rapporteur

Rapporteur

Membre

Membre

Membre

Membre

Membre

Le travail de cette Thèse a été effectué au sein du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin et au sein de l'équipe accueil EA 3174 - NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée (NETEC), École Doctorale « Sciences pour l'Environnement Gay Lussac » (ED 523), Université de Limoges.

Ce travail a été en partie subventionné par la Bourse de Recherche de l'Association Alois de 2006.

A Camille, mon bonheur et ma plus belle réussite.

A mon amour et à nos discussions très enrichissantes.

A ma famille qui m'a toujours soutenue même dans les moments les plus difficiles. A mon papa pour son optimisme, à maman pour ses attentions, à ma sœur pour son sourire, à Marcelo pour sa présence, à Jean-Luc pour les questions, et à Laura ...

Ao meu Brasil, brasileiro como o teu samba ainda toca no meu coração, qui sans toi je n'existerais pas ou je ne serais pas....

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Clément,

Tu m'as motivée pour étudier les démences avec un autre regard. Tu m'as souvent fait confiance et soutenu durant de longues années et tu as accepté de me faire l'honneur d'être mon directeur de Thèse. Que l'aboutissement de ces travaux soit l'expression de ma plus profonde reconnaissance et que la « Force soit avec toi ». Tu as été et tu seras toujours mon Maître, non seulement dans la recherche en psychiatrie, mais aussi dans la vie.

A Monsieur le Docteur Philippe Nubukpo,

Tu as été le premier à me donner ta main et ton temps dans ce nouveau chemin que s'est ouvert à moi. Je te remercie pour tes encouragements qui ont fait avancer mes travaux. Merci d'être mon co-directeur de Thèse.

A Monsieur le Professeur Jacques Hugon,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de Thèse et de juger ce travail. Que ce travail soit une marque forte de reconnaissance pour la confiance que vous m'avez accordée. Et une occasion de revoir les monts verdoyants du Limousin.

A Monsieur le Professeur Vincent Camus,

Je tiens à vous remercier de l'immense plaisir que vous me faites de bien vouloir juger ce travail et de siéger à ce jury de Thèse. Vous avez accepté d'être rapporteur de ma Thèse. Vos travaux, très proches de mon domaine de compétence, ont toujours suscité mon plus vif intérêt. Que cette Thèse soit pour vous l'expression de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre Vandel,

Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites de bien vouloir juger ce travail et de siéger à ce jury de thèse. Vous avez accepté d'être rapporteur de ma Thèse. Vous ne me connaissiez pas, mais vous avez manifesté immédiatement votre grand intérêt pour mes travaux. Que cette Thèse soit pour vous l'expression de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe Robert,

Les contingences professionnelles nous privent de votre participation à ce jury de Thèse, à mon grand regret ! Je tiens néanmoins à vous exprimer vivement toute ma gratitude pour m'avoir soutenu chaleureusement pendant cette dernière ligne droite.

A Monsieur le Professeur Philippe Couratier,

Tu as toujours su être mon guide quand j'en ai eu besoin. J'ai toujours pu bénéficier de tes précieux conseils. Que mes remerciements pour toi soient exprimés par ce travail.

A Monsieur le Professeur Pierre-Marie Preux et cher directeur d'équipe,

Tu as su être là pour contrôler cet électron libre. Que cette Thèse soit non l'aboutissement de notre travail ensemble mais un commencement. Vive l'équipe !

A Monsieur le Professeur Michel Dumas,

Tu as été pour moi plus qu'un Maître, mais un sage pendant ces 18 ans. Tu m'as en plus donné quelque chose d'incalculable, ma famille, car c'est dans tes murs que j'ai connu mon mari. Un merci serait trop peu, donc je t'offre toute ma joie à ce jour.

A Monsieur le Docteur Philippe Thomas,

Je tiens à te remercier pour ta participation à cette recherche et la confiance que tu m'as témoigné tout au long de ce travail en dépit de ton quotidien souvent surchargé. Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans ton précieux soutien. Trouves ici l'expression de ma profonde estime.

A mes collègues du CMRR, vous avez été là dans les moments de bonheur et de rigolade, mais aussi vous m'avez supporté dans les moments difficiles. Combien de cafés ensemble nous avons pris depuis mon arrivée, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup.

A Christine, qui m'accompagne de sa gentillesse, de sa disponibilité et de son soutien depuis les premiers balbutiements de cette recherche. Derrière ton quotidien surchargé, tu as vu naître, grandir et croître cette belle aventure au gré du vent et des tempêtes. Chaque fois, tu as chassé la grisaille. Chaque fois, tu m'as encouragée de tes sourires. Tu vois, la Thèse arrive avec le soleil, au moment de l'été, une saison qui elle, tient généralement ses promesses. J'espère que ce travail aussi !

Nicole, je n'ai rien d'autre à dire qu'un grand MERCI.

Je tiens à remercier le personnel des institutions et leurs résidents pour leur participation à cette recherche et la confiance qu'ils m'ont témoigné tout au long de ce travail en dépit de leur quotidien souvent surchargé. Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans leur précieuse collaboration. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde estime.

RÉSUMÉ

- L'objectif de cette Thèse était d'améliorer la connaissance de la caractérisation de la dépression chez les sujets déments en institution. Il a été réalisé dans un premier temps une évaluation des spécificités cliniques de la dépression chez des sujets déments vivant en EHPAD de la région Limousin (étude DNPI-D) puis dans un deuxième temps, de construire et de valider un instrument d'utilisation rapide et pratique pour les soignants travaillant dans ces institutions afin de repérer les patients âgés atteints de dépression (étude EDDI).

- L'étude « Dépression et troubles du comportement dans les démences (DNPI-D) » était une étude épidémiologique transversale conduite entre 2005 et 2006 dans 17 EHPAD de la région Limousin. Tous les sujets répondant aux critères d'inclusion ont bénéficié d'une évaluation standardisée qui comportait une évaluation des symptômes neuropsychiatriques (Inventaire Neuropsychiatrique), de la dépression (Échelle de Cornell pour la Dépression dans la Démence) et de la cognition (Mini Mental State Examination). Au total, 319 patients atteints de démence ont été inclus et 137 (42,9 %) présentaient une dépression. Les troubles du comportement les plus corrélés à la dépression chez les sujets déments en institution étaient la désinhibition, l'irritabilité, l'agitation et l'anxiété.

- L'étude « Échelle de Dépistage de la Dépression en Institution (EDDI) » a été réalisée en 2 temps. Cet outil a été créé à partir d'une évaluation de 328 patients tirés au sort dans 17 EHPAD du Limousin. Un groupe d'experts psychogérialtres ont sélectionné les items de nombreux instruments étudiant la dépression. Les experts ont retenu 4 outils étudiant la dépression et 1 les troubles du comportement. Ces instruments devaient tenir compte de la fatigabilité des sujets âgés, avoir une utilisation facile et exister en version française validée. Au total, la construction de l'EDDI a permis d'élaborer une échelle reprenant 16 items dichotomiques. La validation de l'EDDI a été réalisée chez 99 patients résidents en EHPAD du Limousin ou de Marseille. Cette validation s'est déroulée en 3 temps (un psychiatre a effectué tout d'abord le diagnostic de dépression selon les critères du DSM-IV (gold standard de comparaison) puis l'EDDI a été passée par le personnel infirmier au cours de leur staff et enfin, un enquêteur formé a passé l'échelle de Cornell pour la dépression dans la démence (CSDD) et le Mini Mental State Examination (MMSE)). L'EDDI a une validité interne satisfaisante avec un coefficient α de Cronbach $> 0,80$, une sensibilité de 86,5 % et une spécificité de 85,1 % pour le score seuil de 5/6.

- Le diagnostic de la dépression dans les démences reste toujours très difficile pour les soignants en raison des tableaux cliniques qui se recouvrent partiellement. La dépression est une pathologie très présente en EHPAD mais qui reste encore insuffisamment diagnostiquée donc insuffisamment traitée. L'amélioration du dépistage de la dépression chez ces patients par le développement d'outils d'utilisation rapide et pratique pour les soignants est essentiel.

Mots-clés : Démence, Dépistage, Dépression, EDDI, EHPAD, Personnes âgées.

ABSTRACT

- This PhD thesis aims to provide greater insight into the characteristics of depression in demented residents in nursing home wards. It was initially made an evaluation of clinical characteristics of depression in patients with dementia living in nursing homes of the Limousin region (study DNPI-D) and a second time, to construct and validate an instrument for rapid use and convenient for healthcare staff in these institutions to identify elderly patients with depression (study EDDI).

- The study "Depression and behavioral disorders in dementia (DNPI-D)" was a cross-sectional study conducted between 2005 and 2006 in 17 nursing homes in the Limousin region. All subjects meeting the inclusion criteria were given a standardized evaluation that included an assessment of neuropsychiatric symptoms (Neuropsychiatric Inventory), depression (Cornell Scale for Depression in Dementia) and cognition (Mini Mental State Examination). In total, 319 patients with dementia were included and 137 (42.9%) had depression. The disorders most correlated with depression among institutionalized demented subjects were disinhibition, irritability, agitation and anxiety.

- The study "Nursing homes short depression inventory (NH-SDI)" was performed in 2 stages. This tool has been created from an evaluation of 328 patients randomly selected in 17 nursing homes in the Limousin. A large variety of instruments designed to measure depression was examined by an expert group of psychogeriatricians in order to select item content. Experts have identified four tools studied depression and a behavioral disorder. These instruments should reflect the fatigability of elderly, have an easy to use and exist in validated French version. In total, the construction of EDDI has developed a scale containing 16 dichotomous items. Validation of EDDI has been performed in 99 patients resident in retirement homes of the Limousin or Marseille. This validation has 3 stages (a psychiatrist made the first diagnosis of depression according to DSM-IV (gold standard for comparison) and the EDDI has been performed by the nurses during their staff and finally, a trained interviewer spent the Cornell scale for Depression in Dementia (CSDD) and the Mini Mental State Examination (MMSE)). The EDDI has a satisfactory internal validity with Cronbach's α coefficient > 0.80 , a sensitivity of 86.5% and a specificity of 85.1% for score threshold of 5 / 6.

- Recognition of depression in dementia is a complex task for healthcare staff and, as a consequence, under-recognition is high. This is partly caused by an overlap of some of the symptoms of dementia with prominent symptoms of depression. Improved detection of depression in these patients by the development of tools for using quick and practical for healthcare staff is essential.

Keys words : dementia, depression, screening, NH-SDI, nursing homes, elderly.

SOMMAIRE

Remerciements	4
Résumé	6
Abstract	7
Introduction.....	12
Objectifs généraux.....	15
Articles et communications liées à la recherche	16
Liste des tableaux.....	18
Liste de figures	19
Liste des annexes.....	20

PARTIE I. L'ÉTAT DE LA QUESTION

CHAPITRE I. LES DÉMENCES

I.1. Épidémiologie des démences.....	26
<i>I.1.1. Facteurs de risque.....</i>	<i>28</i>
<i>I.1.2. Facteurs protecteurs.....</i>	<i>30</i>
<i>I.1.3. Facteurs psychopathologiques</i>	<i>32</i>
I.2. Les différents types de démence.....	35
<i>I.2.1. Les démences dégénératives primaires.....</i>	<i>37</i>
<i>La maladie d'Alzheimer</i>	<i>37</i>
<i>Démence à corps de Lewy.....</i>	<i>53</i>
<i>Démence fronto-temporale.....</i>	<i>57</i>
<i>I.2.2. Démences non-dégénératives secondaires</i>	<i>61</i>
<i>Démences vasculaires</i>	<i>61</i>
<i>Les démences mixtes.....</i>	<i>66</i>
I.3. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD)..	68
<i>I.3.1. Les différents types de SPCD.....</i>	<i>69</i>
<i>I.3.2. Les SPCD dans les différentes démences.....</i>	<i>73</i>
<i>I.3.3. Traitement des symptômes psychologiques et comportementaux</i>	<i>75</i>
I.4. Outils d'évaluation	77
<i>I.4.1. Évaluation des fonctions cognitives</i>	<i>77</i>
<i>I.4.2. Évaluation des symptômes psychologiques et comportementaux.....</i>	<i>80</i>
<i>I.4.3. Evaluation de la perte d'autonomie pour les activités quotidiennes.....</i>	<i>82</i>

CHAPITRE II. LA DÉPRESSION DU SUJET ÂGÉ

II.1. Épidémiologie de la dépression.....	87
II.1.1. Facteurs de risque.....	89
II.1.2. Facteurs protecteurs.....	90
II.2. Diagnostic de la dépression et signes cliniques	91
II.2.1. Dépression- forme typique.....	92
II.2.2. Dépression - forme mélancolique	94
II.2.3. Dépressions atypiques du sujet âgé	94
II.3. Évolution.....	99
II.4. Les traitements de la dépression.....	100
II.5. Outils d'évaluation de la dépression	101

CHAPITRE III. LA DÉPRESSION ET LES DÉMENCES

III.1. Épidémiologie de la dépression dans les démences	106
III.1.1. Dépression, facteur pronostique de démence.....	108
III.1.2. Dépression, facteur de risque de démence.....	109
III.1.3. Facteurs associés à la dépression dans les démences.....	110
III.2. Diagnostic de la dépression chez les sujets déments.....	112
III.2.1. Diagnostic différentiel de la dépression avec démence.....	113
III.2.2. Spécificité de la dépression chez les patients avec une maladie d'Alzheimer	115
III.2.3. Spécificité de la dépression chez les patients avec un autre type de démence....	118
III.3. Outils d'évaluation de la dépression dans les démences	120
III.4. Traitement de la dépression chez les sujets déments	121
III.4.1. Traitements pharmacologiques.....	122
III.4.2. Approche non pharmacologique	124

CHAPITRE IV. QUALITÉS MÉTROLOGIQUES DES OUTILS D'ÉVALUATION

IV.1. Fidélité.....	126
IV.2. Validité	127
IV.2.1. La validité pragmatique (apparente ou d'apparence).....	127
IV.2.2. La validité concourante (ou simultanée)	128
IV.2.3. La validité prédictive.....	129
IV.2.4. La validité de construct.....	129
IV.3. Sensibilité.....	129

PARTIE II. LES TRAVAUX

CHAPITRE I. ÉTUDE DE LA DÉPRESSION ET DES TROUBLES DU COMPORTEMENT CHEZ LES SUJETS DÉMENTES EN INSTITUTION (ARTICLE 1)

I.1. Objectifs et hypothèse	139
I.2. Méthodologie	140
I.2.1. Population de l'étude	140
I.2.2. Procédures	142
I.2.3. Analyse statistique.....	143
I.3. Résultats.....	143
I.3.1. Caractéristiques Cliniques	143
I.3.2. Caractéristiques selon la dépression	145
I.3.3. Analyse factorielle.....	149
I. 4. Discussion	150
I.5. Conclusion.....	152

CHAPITRE II. DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE L'ÉCHELLE DE DÉPISTAGE DE LA DÉPRESSION EN INSTITUTION. (ARTICLE 2)

II.1. Objectif et Hypothèse	157
II.2. Étude 1 : Développement de l'échelle de dépistage de la dépression en institution (EDDI)	157
II.2.1. Méthodologie	157
II.2.1.1. Population de l'étude	157
II.2.1.2. Recueil de l'information	158
II.2.1.3. Méthodologie statistique.....	160
II.2.2. Résultats	161
II.2.2.1. Caractéristiques de la population.....	161
II.2.2.2. Sélection des items	162
II.2.2.3. Échelle de dépistage de la dépression en institution (EDDI).....	165
II. 3. Étude 2 : Validation de l'EDDI	166
II.3.1. Méthodologie	166
II.3.1.1. Population de l'étude	166
II.3.1.2. Recueil de l'information	166
II.3.1.3. Méthodologie statistique.....	167
II.3.2. Résultats	168
II.4. Discussion des 2 études.....	170

PARTIE III. DISCUSSION, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Discussion Générale	174
Conclusion.....	182
Perspectives de recherche	218
Bibliographie.....	184
Annexes.....	237

INTRODUCTION

Les changements démographiques observés dans les pays occidentaux (faibles taux de natalité et augmentation de l'espérance de vie) vont entraîner, dans les décennies à venir, une nette augmentation de la proportion de personnes âgées. En 2000, l'Europe, avec une proportion de personnes âgées de plus de 65 ans de 15 % et une proportion de 75 ans ou plus de 7 %, pouvait être considérée comme le continent ayant la population la plus âgées au monde. En 2030, ces chiffres devraient augmenter à 24 % et 12 % respectivement (EC, 2005). Cette augmentation de population âgée aura alors un effet direct sur les systèmes de soins par une élévation disproportionnée de la prise en charge des personnes atteintes de démence ou de dépression.

Les démences (Maladie d'Alzheimer (MA) et syndromes apparentés), les maladies du cortex cérébral et maladies de la cognition sont de causes et de mécanismes physiopathologiques multiples. Les démences sont des affections neurologiques fréquentes et graves qui dominent la pathologie mentale des personnes âgées. Elles sont définies par l'association d'un syndrome démentiel et l'existence de lésions cérébrales spécifiques consécutives à l'agrégation anormale et le dépôt d'une ou de plusieurs protéine(s) qui sont devenues anormales et qui s'accumulent dans ou entre les neurones (par exemple, la protéine $\alpha\beta$ -amyloïde réalisant les « plaques séniles », la protéine tau anormalement phosphorylée participant à la « dégénérescence neurofibrillaire » dans la maladie d'Alzheimer,...). Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives en particulier de la mémoire, avec un retentissement significatif sur la personnalité, les activités de la vie quotidienne, le fonctionnement social et l'autonomie du patient.

La dépression est la pathologie mentale la plus fréquente chez la personne âgée. C'est une affection hétérogène, tant dans sa clinique que dans son étiopathogénie et il faut distinguer les sujets ayant déjà fait des récurrences dépressives durant la vie adulte de ceux qui présentent leur premier épisode dépressif à un âge tardif. Dans ce dernier cas, la réponse thérapeutique est moins satisfaisante et la chronicisation fréquente. Elle reste encore souvent sous-

diagnostiquée et donc insuffisamment traitée (Gruber–Baldini *et al.*, 2005), entraînant ainsi une augmentation de l'incapacité, de la dépendance et surtout de l'utilisation inadéquate des services de soins (Charney *et al.*, 2003). Seulement 15 à 50 % des patients dépressifs seraient dépistés (Garrard *et al.*, 1998 ; Pouget *et al.*, 2000). Elle serait associée à une augmentation du risque de démence (Jorm, 2000) et de la mortalité (Ruitenberg *et al.*, 2002). Les conséquences néfastes sur la morbidité, sur l'autonomie, sur la qualité de vie et sur le recours aux services de santé sont importantes (Charney *et al.*, 2003). Après un traitement bien conduit, l'évolution est favorable dans 60 % des cas.

La dépression et les démences sont souvent associés (Jorm, 2001). La dépression est fréquemment observée dans les démences, sa prévalence variant entre 0 et 87 % avec une médiane à 41 % (Wragg & Jeste, 1989) pour la maladie d'Alzheimer. Son diagnostic est toutefois souvent difficile dans ce contexte. Dépression et démence sont au cœur de problématiques complexes. La dépression inaugure parfois la maladie démentielle, elle l'aggrave fréquemment. A un stade de plus, ou lorsque le malade a des symptômes pré-démenciels, les troubles confusionnels sont souvent précipités par la dépression. L'épreuve thérapeutique par antidépresseur peut aider au diagnostic différentiel avec une démence débutante, sans éliminer définitivement un risque d'évolution démentielle ultérieure. La dépression favorise les troubles exécutifs et les désordres frontaux des personnes âgées. Elle accélère les troubles comportementaux associés à la démence. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'association entre démence et dépression : l'existence d'un facteur de vulnérabilité commun, être un trouble secondaire à la démence en relation avec des facteurs neurodégénératifs, ou être lié à la prise de conscience des troubles cognitifs par le patient (Emery & Oxman, 1992).

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans la thématique du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin (CMRR) depuis son ouverture le 2 mai 2005 et dans le cadre du développement d'activités de recherches épidémiologiques et cliniques dans ce domaine par l'équipe EA 3174 [Neuroépidémiologie Tropicale et Comparée (NETEC)].

L'objectif de ce travail multidisciplinaire (épidémiologie, neurologie, psychiatrie) était d'apporter une meilleure connaissance de la caractérisation de la dépression chez les sujets déments. Pour atteindre cet objectif, il a été décidé de réaliser dans un premier temps une évaluation des spécificités cliniques de la dépression chez des sujets déments vivant en institution dans les EHPAD de la région Limousin puis dans un deuxième temps, après le constat du sous diagnostic de la dépression de la dépression dans cette population de construire et de valider un instrument d'utilisation rapide et pratique pour les soignants travaillant en institution afin de repérer les patients atteints de dépression. Ces études ont été initiées en juin 2005 et se sont achevées en décembre 2008.

Ce travail sera présenté de la façon suivante :

Partie I. État de la question

Partie II. Les travaux

Partie III. Discussion, conclusions et perspectives

Ce travail a été valorisé en premier lieu par la participation dans l'ouvrage « Psychiatrie de la personne âgée » en 2010 avec les recherches effectuées pour l'état de la question, puis par deux articles originaux dans International Journal of Geriatric Psychiatry en 2010.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX

Objectif principal

Caractériser la dépression chez les sujets déments vivant en institution.

Objectifs spécifiques

Rechercher une relation entre la dépression et l'apparition récente ou l'aggravation de symptômes non cognitifs chez les sujets déments.

Développer et valider un instrument de dépistage adapté à la sémiologie dépressive institutionnelle.

ARTICLES ET COMMUNICATIONS LIÉES À LA RECHERCHE

Articles

1. **Prado-Jean A**, Couratier P, Druet-Cabanac M, Nubukpo P, Bernard-Bourzeix L, Thomas P, Dechamps N, Videaud H, Dantoine T, Clément JP. Specific psychological and behavioural symptoms of depression in patients with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2010, 24:1-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20104514>

2. **Prado-Jean A**, Couratier P, Bénissan-Tevi LA, Nubukpo P, Druet-Cabanac M, Clément JP. Development and validation of an instrument to detect depression in nursing homes. Nursing homes short depression inventory (NH-SDI). *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2010 (in press).

Chapitres de livre :

PSYCHIATRIE DE LA PERSONNE ÂGÉE - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010, 650 pages.

- **Chapitre 2.** *Épidémiologie des troubles psychiatriques.* A Prado-Jean, P Nubukpo, M Druet-Cabanac, P M Preux, JP Clément ; p 12-25.
- **Chapitre 17.** *Trouble cognitif léger.* P Nubukpo, A Prado-Jean, P Couratier, JP Clément ; p 188-194.
- **Chapitre 54.** *Instruments d'évaluation en psychiatrie de la personne âgée.* JP Clément, A Prado-Jean ; p 562-581.

Communications

(CO : communication orale ; CA : Communication Affichée)

1. Tchalla A, Saulnier I, Lachal F, Beaumatin B, **Druet-Cabanac A**, Couratier P, Clément JP, Preux PM, Dantoine T. Risk factors of rapid cognitive decline (RCD) of dementia in a prospective study: 3 years follow-up. *25th Conference of Alzheimer's Disease International, Thessaloniki (Greece), 10-13 March 2010.* (CA)
2. **Prado-Jean A**, Nubukpo P, Benissan-Tevi LA, Chauvin De Vendomois LD, Druet-Cabanac M, Couratier P, Clément JP. "Mise au point et validation d'un instrument de dépistage de la dépression en institution (EDDI)" *10^{ème} Réunion Francophone sur LA MALADIE D'ALZHEIMER – Nantes (France)- 20 au 22 octobre 2009.* (CO)

3. **Prado-Jean A**, Thomas P, Nubukpo P, Bernard-Bourzeix L, Dechamps N, Dantoine T, Couratier P, Clément JP. Are there specific psychological and behavioural symptoms of depression in dementia patients? *19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Paris: (5-7 July 2009)*. Journal of Nutrition Health & Aging (PC6 563). (CA)
4. **Prado-Jean A**, Nubukpo P, Couratier P, Bernard-Bourzeix L, Dechamps N, Dantoine T, Clément JP. Are there specific psychological and behavioural symptoms of depression in dementia patients? *1st International Congress on Clinical Neurology and Epidemiology, MUNICH (Germany), 27-30 Août 2009*. Neuroepidemiology, 2009; 33 (2): Abstract SS17/2 p.172. (CO)
5. **Prado-Jean A**, Thomas P, Nubukpo P, Bernard-Bourzeix L, Dechamps N, Dantoine T, Couratier P, Clément JP. Are there specific psychological and behavioural symptoms of depression in dementia patients? *14th International Congress of International Psychogeriatric Association, MONTREAL (Canada), 1-5 Septembre 2009*. International Psychogeriatrics, 2009 ; 21 (suppl.2) : Abstract PS01.85 p.S122. (CA)
6. Thomas P, **Prado-Jean A**, Monteil J, Clément JP. Usefulness of the DatScan for the aetiological diagnosis of hallucinations in the elderly. *14th International Congress of International Psychogeriatric Association, MONTREAL (Canada), 1-5 Septembre 2009*. International Psychogeriatrics, 2009; 21 (suppl.2) : Abstract PS01.110, p.S134. (CA)
7. **Prado-Jean A**, Couratier P, Thomas P, Nubukpo P, Bernard-Bourzeix L, Dechamps N, Dantoine T, Clément JP. Are there specific neuropsychiatric symptoms of depression in dementia patients? *Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) – VIENNE (Austria), 11-16 July 2009-Alzheimer's and Dementia 2009; 5 (4, Suppl 1): Abstract P2-043, p 274.* (CA)
8. Teissier MP, **Druet-Cabanac A**, Lopez S, Drutel A, Clément JP. Réponse de l'axe corticotrope chez des patients déments : étude de faisabilité. *25^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie, Lille, 1^{er}-4 Octobre 2008*. (CA)
9. Chauvin De Vendomois LD, Hamon S, Kachel F, **Prado-Jean A**, Bonin-Guillaume S. Protocole de prise en charge de la dépression du sujet âgé en institution : Quel dépistage ? Quelle prise en charge pluridisciplinaire ? A propos d'une expérience au sein d'unités d'EHPAD et Long Séjour. SFGG 2008. (CA)
10. Nubukpo P, Tandy S, **Prado-Jean A**, Burbaud F, Preux PM, Clément JP "Social and cultural representation of madness, mental disorder and depression in elderly aged 65 and more, during a community survey in Haute-Vienne (France)" *13^{ème} Congress of International Psychogeriatrics Association. OSAKA, Japon, 14-18 Octobre 2007*. (CO)
11. **Prado-Jean A**, Charrie A, Nubukpo P, Couratier P, Clément JP et les membres du GRECO. Echelle pour le dépistage et évaluation des délires et des hallucinations chez le patient âgé (EDDH). *23^{ème} Congrès International de la Société de Psycho-Gériatrie de Langue Française, Limoges, 19-21 septembre 2007*. (CA)
12. Videaud H, **Prado-Jean A**, Torny JF, Clément JP, Couratier P. Application de la batterie visual object space perception à deux études de cas d'atrophie corticale postérieure. *Société Neuropsychologie de Langue Française. TOURS - 25 mai 2007*. (CO)
13. **Prado-Jean A**, Charrie A, Nubukpo P, Couratier P, Clément JP et les membres du GRECO. Echelle pour le dépistage et évaluation des délires et des hallucinations chez le patient âgé (EDDH). *9^{ème} Réunion Francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés Nice, 20-23 novembre 2007*. (CO)

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE I. L'ETAT DE LA QUESTION

Tableau I.1. Critères diagnostiques de démence du DSM-IV

Tableau I.2. Évolution de la prévalence des démences selon le sexe

Tableau I.3. Récapitulatif de la classification des principales démences

Tableau I.4. Critères diagnostics DSM IV

Tableau I.5. Critères diagnostics NINCDS/ADRDA

Tableau I.6. Critères de diagnostics NINCDS/ADRDA révisés

Tableau I.7. Principales approches non médicamenteuses

Tableau I.8. Critères de diagnostic de la démence à corps de Lewy

Tableau I.9. Critères de diagnostic de la démence fronto-temporale

Tableau I.10. Échelle d'ischémie de Hachinski

Tableau I.11. Comparaison entre les 2 critères de la démence vasculaire.

Tableau I.12. Classification des symptômes comportementaux et psychotiques des démences selon leur gravité

Tableau I.13. Critères diagnostiques de l'état dépressif majeur selon le DSM-IV TR

Tableau I.14. Consensus pour le traitement de la dépression tardive

Tableau I.15. Instruments d'évaluation de la dépression.

Tableau I.16. Critère de diagnostic de la dépression dans la maladie d'Alzheimer

PARTIE II. LES TRAVAUX

Tableau II.1. Caractéristiques cliniques de la population générale et selon le déficit cognitif.

Tableau II.2. Scores moyens de chaque domaine de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) selon la dépression.

Tableau II.3. Fréquences des troubles du comportement selon la dépression et l'atteinte cognitive.

Tableau II.4. Analyse factorielle des domaines du NPI pour la dépression

Tableau II.5. Classement selon le résultat des trois techniques utilisées.

Tableau II.6. La discrimination entre les déprimés (n = 52) et non-déprimés (n = 47)

LISTE DE FIGURES

PARTIE I. L'ETAT DE LA QUESTION

Figure I.1. Prévalence des démences de type Alzheimer et démences vasculaires : étude EURODEM

Figure I.2. Prévalence des démences dans 10 pays d'Europe

Figure I.3. Immunohistochimie des lésions corticales de la maladie d'Alzheimer

Figure I.4. Densité moyenne des lésions neurofibrillaires chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer en fonction de la topographie. Face externe (image de gauche) et interne (droite)

Figure I.5. Évolution des dépôts d'alphasynucléine dans une démence à Corps de Lewy au cours de l'évolution de la pathologie

Figure I.6. La scintigraphie (99mTc-ECD) met en évidence une hypoperfusion franche de l'ensemble du cortex frontal bilatéral, une discrète hypoperfusion des carrefours pariéto-temporaux, une hypoperfusion sévère des structures temporales internes.

Figure I.7. Fréquence des symptômes comportementaux et psychologiques évaluées avec l'inventaire neuropsychiatrique dans la maladie d'Alzheimer (résultats de plusieurs études européennes)

Figure I.8. Différents tests de l'horloge selon les types de démence

Figure I.9. Prévalence de la dépression chez les personnes âgées en Europe

PARTIE II. LES TRAVAUX

Figure II.1. Diagramme de flux de l'étude

Figure II.2. Fréquences des troubles du comportement par le NPI selon la dépression.

Figure II.3. Courbe ROC: Comparaison de l'Échelle de dépistage de la dépression en institution (EDDI) et Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) par rapport le diagnostic de dépression selon le DSM-IV.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Mini Mental Test

Annexe 2. Inventaire Neuropsychiatrique

Annexe 3. Mini-GDS de Nassif et Clément

Annexe 4. Echelle de Cornell

Annexe 5. Dementia Mood Assessment Scale (DMAS)

Annexe 6. Mini International Neuropsychiatric Interview

Annexe 7. Echelle Goldberg

PARTIE I. L'ÉTAT DE LA QUESTION

CHAPITRE I. LES DÉMENCES

Publié en partie dans :

Prado-Jean A, Nubukpo P, Druet-Cabanac M, Preux PM, Clément JP. *Épidémiologie des troubles psychiatriques*. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 12-25.

Nubukpo P, **Prado-Jean A**, Couratier P, Clément JP. *Trouble cognitif léger*. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 188-194.

Clément JP, **Prado-Jean A**. Outils d'évaluations des troubles psychiatriques. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 562-581.

Le terme de « *démence* » a accompli un long cheminement sémantique avant d'arriver à son acception actuelle. Il semble qu'on doive à Galien, au II^{ème} siècle de notre ère, d'avoir introduit le terme « *dementia* » (« *de* », hors de ; « *mens* », esprit), pour désigner des conditions stables d'atteinte de l'esprit, qu'il distinguait du « *delirium* », trouble d'évolution aiguë.

Dans la littérature moderne, c'est Pinel en 1797 qui réintroduit le terme de « *démence* », pour indiquer la disparition des qualités intellectuelles spécifiques à l'homme. Toutefois, ce cadre à l'époque évoquait davantage l'aliénation mentale (Torack, 1983)

On doit à Esquirol, l'élève de Pinel, la séparation du concept de démence des autres sources d'atteinte mentale, comme l'arriération mentale et les psychoses fonctionnelles.

« La démence est une affection cérébrale caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence, de la volonté. (...). L'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois. C'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère » (Esquirol, 1814).

Le concept de démence est alors clairement associé à une notion de permanence et d'incurabilité.

En 1907, Aloïs Alzheimer, publie l'analyse anatomo-clinique d'une patiente âgée de 51 ans décédée après l'aggravation progressive d'un tableau démentiel. Mais c'est à Kraepelin que l'on doit le terme de maladie d'Alzheimer. Dans son influent « *Traité de Psychiatrie* », il individualisait, la « *Maladie d'Alzheimer* » comme une rare démence d'origine dégénérative du sujet jeune, qu'il séparait de la « *démence sénile* », beaucoup plus fréquente, à laquelle il attribuait une cause vasculaire artérioscléreuse. Cette opposition sera acceptée pendant de nombreuses années par la majorité des écoles européennes, assimilant les démences du sujet âgé à une sorte d'involution quasi inexorable, assimilée à la vieillesse.

Il faudra attendre les années 1980 pour que soit clairement affirmé le caractère pathologique des démences du sujet âgé et le fait que la majorité des « *démences*

séniles » étaient en fait indiscernables au plan clinique et neuropathologique des « *démences préséniles d'Alzheimer* ». Ces termes ont alors été abandonnés pour le terme unique de maladie d'Alzheimer, qui recouvre désormais aussi bien les formes précoces du sujet jeune, souvent d'origine génétique et les formes du sujet âgé, majoritairement sporadiques (Alzheimer, 1907).

La publication de critères diagnostiques internationaux de la démence (au sens de démence reliée à une cause organique) est reliée à la publication par l'association américaine de psychiatrie du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Depuis la version du DSM-III (American Psychiatric Association [APA], 1980), puis celle du DSM-III-R (APA, 1987), enfin celle du DSM-IV (APA, 1994) et du DSM-IV-TR (APA, 2003), la définition de la démence a connu peu de modification (Tableau I.1.).

Le terme actuel recouvre les notions suivantes :

- ✓ L'atteinte multiple des fonctions cognitives (atteinte de la mémoire et d'au moins une autre fonction, comme le langage, les gnosies, les praxies, les fonctions exécutives...).
- ✓ Cette atteinte cognitive doit constituer une baisse par rapport au niveau antérieur (témoignant de son caractère acquis et non pas congénital).
- ✓ Cette atteinte cognitive doit avoir un retentissement significatif sur la vie sociale et/ou professionnelle. Ainsi des troubles cognitifs multiples, mais de faible importance, ne peuvent être qualifiés de démence.
- ✓ Les troubles ne doivent pas survenir exclusivement au cours d'un épisode de confusion mentale (delirium, en anglais). En effet, les confusions se caractérisent par une atteinte cognitive diffuse, mais régressive. Mais une confusion peut venir émailler l'évolution d'une démence.
- ✓ Enfin, les troubles cognitifs ne doivent pas pouvoir être expliqués exclusivement par un trouble psychiatrique (comme une psychose ou une dépression) mais celui-ci peut éventuellement être associé.

Tableau I.1. Critères diagnostics de démence du DSM-IV

Critères diagnostics de démence du DSM-IV (F02.8)

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

- ✓ Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).
- ✓ Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - *Aphasie (perturbation du langage)*
 - *Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes,*
 - *Agnosies (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes).*
- ✓ Perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).
- ✓ Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- ✓ Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires que la perturbation est la conséquence physiologique directe de l'une des affections médicales générales figurant sur la liste ci-dessous.
- ✓ Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un délirium.

Des critères diagnostiques pour les démences spécifiques sont apparus depuis. Ainsi, en 1984, le groupe du National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann *et al.*, 1984) a établi des critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer. Les progrès des investigations neurologiques ont fait émerger de nouveaux cadres diagnostiques dont les critères sont pour la plupart très récents (publiés dans les années 1990 à 2000) et encore très évolutifs (Morris, 2000 ; Dubois *et al.*, 2007).

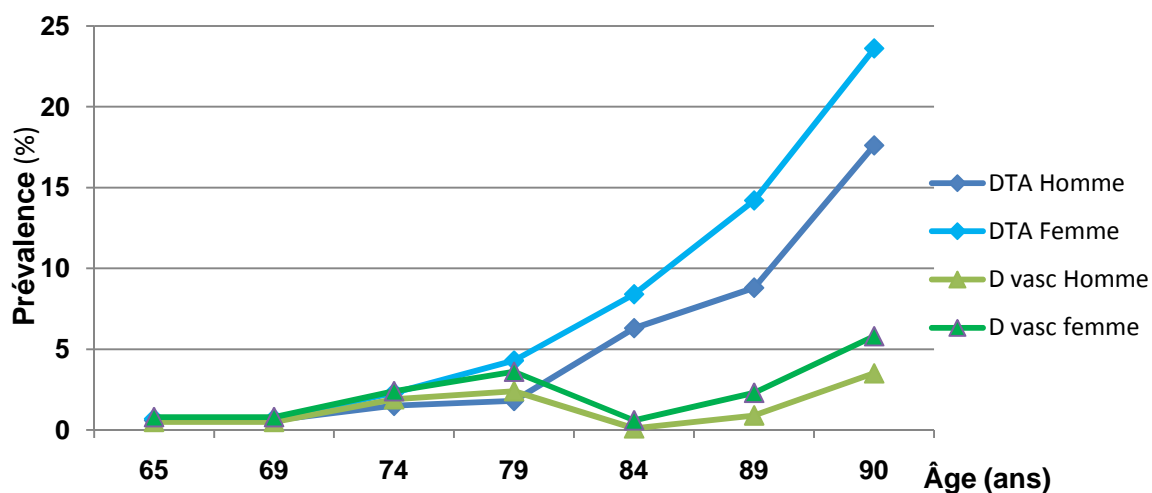
I.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DES DÉMENCES

La MA est la cause la plus fréquente de démence (65 à 70 % des cas), suivie des démences vasculaires (20 %), puis des démences mixtes (10 %). Les autres causes de démence sont constituées par la dégénérescence lobaire fronto-temporale et la démence à corps de Lewy. Il est souvent difficile (voire impossible) d'établir une distinction fiable entre les types de démence.

En 2005, l'étude de consensus Delphi a estimé que 24,3 millions de personnes étaient atteintes de démence dans le monde, et que 4,6 millions de nouveaux cas apparaissent chaque année (un nouveau cas toutes les 7 secondes) (Ferri *et al.*, 2005). Le nombre de personnes touchées doublera tous les 20 ans pour atteindre 81,1 millions en 2040. La majorité des personnes atteintes de démence vivent dans les pays en développement (60 % en 2001 et 71 % en 2040). Les taux d'accroissement de la maladie ne sont pas uniformes, et devraient augmenter de 100 % entre 2001 et 2040 dans les pays industrialisés. Cette augmentation sera plus marquée en Inde, en Chine, en Asie du sud et l'ouest du Pacifique (plus 300 %) (Ferri *et al.*, 2005).

Pour l'Europe, le groupe EURODEM a rassemblé les résultats des prévalences de 11 pays et a estimé la prévalence chez les sujets âgés (> 65 ans) à 6,4 % toutes démences confondues, à 4,4 % pour la MA et à 1,6 % pour les démences vasculaires (Lobo *et al.*, 2000). La prévalence des démences de type Alzheimer augmente progressivement avec l'âge de manière similaire chez l'homme et chez la femme (Figure I.1.).

Figure I.1. Prévalence des démences de type Alzheimer et démences vasculaires : étude EURODEM (Fratiglioni *et al.*, 2000).



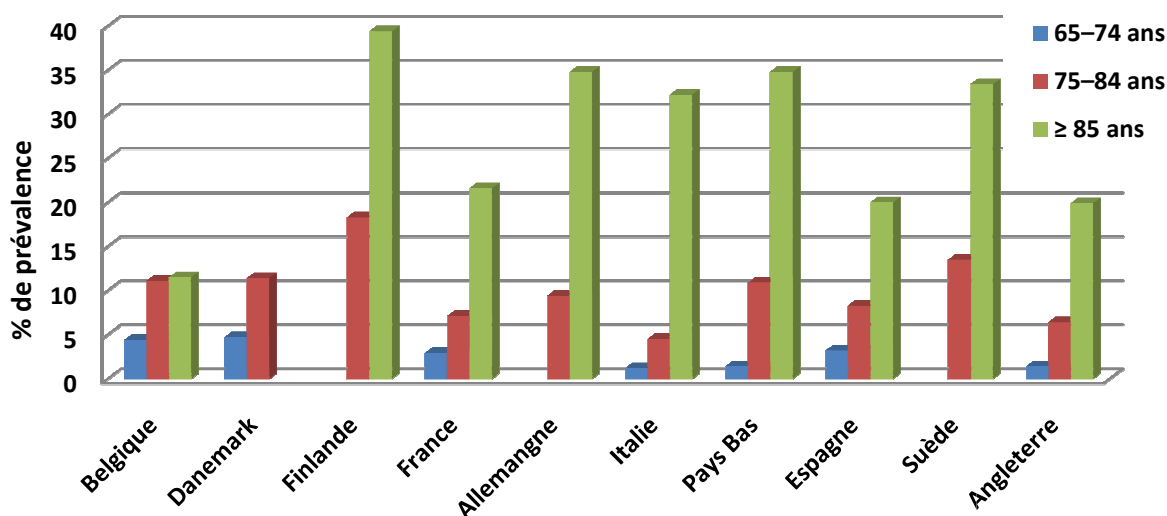
La prévalence des démences est plus élevée chez les femmes et augmente plus rapidement avec l'âge (Tableau I.2). La prévalence de démences de type Alzheimer augmente avec l'âge, de 0,6 % chez les 65-69 ans à 22 % chez les 90 ans et plus (Lobo *et al.*, 2000).

Tableau I.2. Évolution de la prévalence des démences selon le sexe (Lobo *et al.*, 2000).

Tranche d'âge	Incidence annuelle		Prévalence	
	homme	femme	homme	femme
60-64	0,2	0,2	0,4	0,5
65-69	0,2	0,3	1,6	1,1
70-74	0,6	0,5	2,9	3,1
75-79	1,4	1,8	5,6	6,0
80-84	2,8	3,4	11,0	12,6
85-89	3,9	5,4	12,8	20,2
90+	4,0	8,2	22,1	30,8

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la prévalence de la démence varie de 5,9 % en Italie à 9,4 % au Pays-Bas (Figure I.2.) (Berr *et al.*, 2005).

Figure I.2. Prévalence des démences dans 10 pays d'Europe (Berr *et al.*, 2005).



En France, les informations sur les démences proviennent principalement de l'étude PAQUID, étude de cohorte menée en population générale depuis 1989, en Gironde et en Dordogne chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Au cours de 10 ans de suivi, 437 cas incidents de démence ont été identifiés, dont 302 sujets atteints de MA, soit une prévalence de 17,8 % chez les sujets de plus de 75 ans (Letenneur *et al.*, 1999). Cette prévalence augmentait avec l'âge comme pour les autres études européennes, mais cette augmentation était beaucoup plus marquée chez les sujets vivant en institution.

I.1.1. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de démence sont l'âge (McDowell, 2001), les antécédents familiaux de démence (Chang *et al.*, 2004), la présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E (Myers *et al.*, 1996), le sexe féminin [mais l'espérance de vie supérieure peut expliquer cette différence (Edland *et al.*, 2002)] et un bas niveau d'éducation (Stern, 2006).

Le traitement hormonal substitutif augmente le risque de MA (Colucci *et al.*, 2006). L'hypertension artérielle (HTA) et l'athérosclérose sont associées à un risque accru de démence vasculaire, mais aussi de MA (Skoog & Gustafson, 2006 ; Hofman *et al.*, 2006). La production de la protéine A β 42 à l'origine des plaques séniles est favorisée par les facteurs vasculaires qui comportent l'HTA, l'hypercholestérolémie,

le diabète et l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE (Sjogren *et al.*, 2006). Les troubles de la thyroïde sont aussi associés aux troubles cognitifs et aux démences (Tan *et al.*, 2008).

Les sujets célibataires ou vivant seuls ont un risque double de développer une démence par rapport à ceux qui vivent en couple (Helmer *et al.*, 1999 ; Bernhardt *et al.*, 2002). Un faible réseau social et les sentiments de solitude augmente le risque de démence (Fratiglioni *et al.*, 2000 ; Wilson *et al.*, 2007a).

Il a été aussi incriminé la principale profession exercée : travail manuel (Zhang *et al.*, 1999), métier improductif (Bernhardt *et al.*, 2002), profession générant un risque élevé d'erreurs (Andel *et al.*, 2005). L'absence d'activités de loisir ou intellectuellement non stimulantes est néfaste (Lindstrom *et al.*, 2005).

La MA a été retrouvée associée avec l'obésité, une dénutrition et avec une obésité abdominale (Razay *et al.*, 2006). La MA serait aussi associée au syndrome métabolique (RR = 3,2 ; IC_{95%} = 1,2-8,4) (Vanhanen *et al.*, 2006 ; Razay *et al.*, 2007) et logiquement à une trop forte consommation calorique (Pasinetti *et al.*, 2007). Un apport excessif en acides gras polyinsaturés oméga-6 est associé aux risques de MA et de démence vasculaire (Otsuka *et al.*, 2002 ; Lim *et al.*, 2006). Le diabète majeure aussi le risque de survenue de MA par 2 (Arvanitakis *et al.*, 2004) et de démence vasculaire (Akamolafe *et al.*, 2006 ; Biessels *et al.*, 2006), et avant cela, de trouble cognitif léger de type amnésique (Luchsinger *et al.*, 2007). Le pré-diabète (intolérance au glucose) est aussi corrélé avec le risque de MA (Xu *et al.*, 2007). L'association entre diabète et MA est particulièrement forte chez les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE (Peila *et al.*, 2002). L'hyperlipidémie serait cependant significativement associée avec une augmentation de la prévalence seulement chez les non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ et chez les cas de démence non-Alzheimer (Dufouil *et al.*, 2005).

Une association entre la présence de troubles du sommeil (moins bonne efficacité du sommeil, difficultés d'endormissement, plus grand nombre de siestes diurnes, syndrome d'apnée du sommeil) a aussi été retrouvée (Alchanatis *et al.*, 2008).

La consommation de tabac a un effet néfaste (Aggarwal *et al.*, 2006), aggravé par le fait d'être « non porteur » de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE (Merchant *et al.*, 1999). Le risque augmenterait avec le nombre d'années-paquets (Tyas *et al.*, 2003). L'abus et la dépendance alcoolique favorisent la survenue d'une démence (McMurtray *et al.*, 2006).

Un traumatisme crânien sévère serait un facteur de risque de développer une MA plutôt chez les sujets dépourvus de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE (Jellinger *et al.*, 2001). Un petit périmètre crânien entraînerait aussi un risque accru de MA (Mori *et al.*, 1997).

I.1.2. Facteurs protecteurs

En termes de facteurs protecteurs, un niveau culturel élevé acquis durant l'enfance (De Ronchi *et al.*, 1998) et la pratique régulière d'activités cognitives seraient de nature à retarder l'apparition de la maladie. Les études supérieures auraient aussi un effet protecteur (Chibnall & Eastwood, 1998). Cependant le niveau d'éducation n'est pas seulement un indicateur de la stimulation cognitive cumulée, mais aussi du contexte existentiel précoce, en particulier du statut socio-économique durant l'enfance (Qiu *et al.*, 2007).

Les interactions sociales (avoir un réseau social de qualité) ont un effet protecteur (Bernhardt *et al.*, 2002 ; Fratiglioni *et al.*, 2004), le risque de démence diminuant avec le nombre de confidents (Seidler *et al.*, 2003). Les professions avec un challenge élevé, des possibilités de contrôle importantes, des demandes sociales élevées et qui étaient « désirées » ont un effet protecteur (Andel *et al.*, 2005). Une bonne hygiène de vie, c'est-à-dire saine et durable pourrait prévenir le risque de MA (Pope *et al.*, 2003 ; Fratiglioni *et al.*, 2004).

Une sieste inférieure à 60 minutes aurait un effet protecteur et ce d'autant plus que le sujet serait porteur de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE, alors qu'une durée supérieure serait néfaste, surtout chez les porteurs du même allèle (Asada *et al.*, 2000).

L'activité physique protège contre toutes les formes de déclin cognitif, en particulier chez la femme (Lindsay *et al.*, 2004), même pratiquée tardivement comme

la marche (Abbott *et al.*, 2004). Un niveau élevé d'activités de loisir diminue le risque de démence en général (Scarmeas *et al.*, 2001) et de MA en particulier (Crowe *et al.*, 2003), surtout celles de « type cognitif » (Verghese *et al.*, 2003).

Une consommation modérée de vin pourrait avoir un effet protecteur (Lemeshow *et al.*, 1998) à condition de ne pas avoir l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE (Luchsinger *et al.*, 2004). Les conclusions de l'étude de Mukamal *et al.* (2003) préconisent 1 à 3 verres par jour. Le rôle antioxydant de certains composants du vin (notamment les tannins, et les flavanoïdes) ou un effet pseudo-estrogène de l'alcool ont été évoqués. La convivialité associée à une consommation modérée de vin au cours de repas équilibrés paraît être aussi une bonne interprétation de ce constat. Cet effet protecteur de la consommation modérée d'alcool a d'ailleurs été aussi retrouvé dans la cohorte de Rotterdam avec la bière (Ruitenberg *et al.*, 2002), soulignant le fait que le type de boisson alcoolisée importait peu par rapport à la quantité et au contexte de consommation (Letenneur, 2004).

La consommation de poissons serait associée à un risque moindre de MA (Kalmijn *et al.*, 1997) en lien avec leur composition en acides gras (Morris *et al.*, 2005). Il a cependant été montré qu'une consommation régulière était liée à un meilleur niveau culturel, à une plus grande consommation de fruits et légumes et de vin (Barberger-Gateau *et al.*, 2005). Des apports élevés en acides gras polyinsaturés oméga-3 (dont les 2 principes sont DHA et EPA), en partie corrélables avec une consommation élevée de poisson protégeraient de la MA (Larrieu *et al.*, 2004). Les antioxydants consommés dans l'alimentation (carotènes, vitamines C et E) seraient aussi associés à un moindre risque de MA (Zandi *et al.*, 2004). Un régime riche en folates est un facteur protecteur de survenue d'une MA (Luschinger *et al.*, 2007c). Enfin, un régime riche en niacine (vitamine B3 ou vitamine PP) pourrait protéger de la MA et du déclin cognitif lié à l'âge (Morris *et al.*, 2004). Les flavanoïdes, qui sont des substances naturellement présentes dans les fruits, les légumes, les céréales, le thé et le vin, ont un effet protecteur sur les fonctions cognitives (Letenneur *et al.*, 2007). Fruits et légumes consommés plus de 3 fois par semaine diminueraient le risque de MA de 78 % en comparaison avec moins d'une prise par semaine (Dai *et al.*, 2006). Une consommation importante de légumes serait cependant plus pertinente que celle de fruits (Kang *et al.*, 2005 ; Morris *et al.*, 2006). Le régime

méditerranéen est associé à un moindre risque de MA sans qu'aucun lien explicatif soit possible avec une co-morbidité vasculaire (Scarmeas *et al.*, 2006). La consommation de café aurait un effet protecteur (Lindsay *et al.*, 2002). Dans l'étude FINE, il a même été établi une courbe en U dans laquelle le moindre déclin cognitif correspondrait à une consommation de 3 tasses de café par jour (van Gelder *et al.*, 2006).

Le traitement de l'HTA pourrait entraîner une réduction de l'incidence des démences (Hanon & Forette, 2004 ; Ohruï *et al.*, 2004 ; Khachaturian *et al.*, 2006). Plusieurs études ont suggéré que la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était liée à un risque moindre de MA (Szekely *et al.*, 2004 ; De Craen *et al.*, 2005). Pour ce qui concerne le cholestérol, un taux d'HDL élevé est protecteur (risque relatif de 0,1) (Bonarek *et al.*, 2000). Les statines ont été plusieurs années considérées comme protectrices par rapport au risque de MA, cependant sans différence par rapport aux fibrates (Dufouil *et al.*, 2005). Mais par la suite, de nombreuses études ont démontré le contraire avec des méthodologies différentes (modélisation des risques proportionnels en fonction du temps) (Scott & Laake, 2001 ; Li *et al.*, 2004 ; Zandi *et al.*, 2005 ; Zhou *et al.*, 2007). Il est néanmoins intéressant de souligner le fait que les personnes porteuses de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE ont un risque diminué de 67 % grâce aux statines (Li *et al.*, 2004).

I.1.3. Facteurs psychopathologiques

Un certain nombre de facteurs recensés précédemment ont un lien direct avec le style et les habitudes de vie qui dépendent fortement de notre éducation, de notre maturité, donc de notre personnalité et de notre histoire personnelle en particulier infantile (Clément, 1998, 2007). Plusieurs facteurs relatifs à l'histoire de vie des individus ont déjà été évoqués précédemment pour ce qui concerne la profession, le statut matrimonial, les habitudes alimentaires et donc plus généralement le style de vie. Plusieurs publications abondent dans le sens de prendre au sérieux ce dernier et parlent de « *style de vie saine* », de « *stress psychosocial* » et de « *facteurs de risque psychosociaux* » (Persson & Skoog, 1996 ; Zhang *et al.*, 1999 ; Bernhardt *et al.*, 2002 ; Pope *et al.*, 2003).

Comme on l'a vu, le risque de démence serait en effet amoindri par une scolarisation prolongée, un engagement important dans des activités de loisir intellectuellement stimulantes et une profession de nature complexe (Gatz *et al.*, 2006). Des facteurs de risque en lien avec la vie infanto-juvénile (conditions socio-économiques, développement, éducation, scolarité) ont aussi été rapportés (Gatz *et al.*, 2006), comme la pauvreté durant l'enfance (Bidzan & Ussorowka, 1995). Persson & Skoog (1996) ont ainsi montré que certains facteurs de risque psychosociaux se retrouvaient significativement plus chez les sujets de 70 ans et plus devenus déments (par ordre de significativité statistique : enfant, avoir perdu un parent avant l'âge de 16 ans ; adulte, avoir eu un métier physique très rude ; entre 65 et 70 ans, avoir eu un conjoint très malade ; dans la même période, avoir perdu un enfant). Cette étude a montré que le lien existait autant avec la MA qu'avec les autres démences et que le risque augmentait avec le cumul de ces événements de vie. Ces auteurs conclurent que l'association entre facteurs de risque psychosociaux et démence était due aux effets du stress, entraînant des élévations prolongées des taux de glucocorticoïdes, qui en excès peuvent altérer certaines régions du cerveau. Clément *et al.* (2003), en comparant des couples sujets déments et leurs conjoints servant de sujets contrôles, ont montré une fréquence et un impact significativement plus élevés d'événements de vie relatifs à l'enfance, à la vie conjugale et professionnelle (score cumulé) chez les malades ($24,0 \pm 11,2$ et $10,1 \pm 10,4$ respectivement ; $P < 0,0001$) et une prédominance de profils de personnalité (passive-dépendante, évitante, obsessionnelle pour les sujets déments et hystérique et narcissique pour les sujets contrôles). Ils abondent dans le sens d'une dérégulation de l'axe du stress avec les traumatismes infantiles, rendu vulnérable face aux autres d'événements de vie.

Bernhardt *et al.* (2002) avaient rapporté que le fait de vivre avec un conjoint dominant favorisait la survenue d'une démence. Une autre étude de Charles *et al.* (2006) a montré que certains événements de vie précédaient l'apparition de la démence et étaient vécus par l'entourage comme cause de la maladie (mort du conjoint : 15,4 % ; mort d'un proche : 15 % ; brouille familiale : 10,1 % ; mort d'un enfant : 4,4 % ; retraite : 3,9% ; ...).

Meins & Dammas (2000) avaient retrouvé comme caractéristiques pré-morbides de personnalité dans la MA, moins de névrotisme, une meilleure tolérance à la frustration et plus de rigidité par rapport aux valeurs normatives. Une tendance à l'évitement du conflit, à la soumission et à l'indécision seraient des processus psychologiques pré-morbides plus fréquents chez les sujets avec une MA, alors qu'on retrouverait chez les sujets avec une démence vasculaire plutôt des traits de domination et d'autoritarisme (Bauer *et al.*, 1995). Wilson *et al.* (2007b) ont montré qu'un score élevé de caractère consciencieux (*conscientiousness*) est significativement associé avec une réduction du risque incident, donc qu'un bas niveau est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer, comme le sont aussi le nervosisme élevé (c'est-à-dire la tendance à éprouver de la détresse psychologique et l'instabilité émotionnelle) une faible extraversion, une faible ouverture d'esprit et un faible caractère agréable. Cette tendance à éprouver de la détresse psychologique est clairement associée avec une incidence accrue de MCI et de MA (Wilson *et al.*, 2007c).

Plusieurs études ont montré un lien entre démence (MA et démence vasculaire) et d'événements de vie négatifs ou situations psychotraumatiques chroniques (Chang *et al.*, 2004). Kropiunigg *et al.* (1999) ont aussi rapporté 4 facteurs influençant le risque de développer une MA : deux l'augmentant significativement (avoir un conjoint dominant et se contenter d'un travail actif, mais improductif) et deux protecteurs (avoir une bonne estime de soi et exercer une profession désirée).

Les sujets avec une MA d'apparition précoce ont significativement plus d'antécédents psychiatriques familiaux (Devi *et al.*, 2004). Des antécédents psychiatriques personnels seraient un facteur de risque de démence de survenue tardive (Cooper & Holmes, 1998). D'un point de vue psychiatrique, la dépression est le facteur de risque qui a été le plus discuté (Devanand *et al.*, 1996). Certains auteurs n'y voient aucun lien, alors que d'autres estiment que chez le sujet âgé, c'est la situation psychopathologique la plus délétère pour évoluer vers une démence (Speck *et al.*, 1995 ; Devanand *et al.*, 1996, Geerlings *et al.*, 2000 ; Green *et al.*, 2003) en passant ou non par un trouble cognitif léger (Barnes *et al.*, 2006). Ce risque de démence semble augmenter avec le nombre d'épisodes dépressifs (Kessing & Andersen, 2004). Il serait plus marqué chez les sujets avec un haut niveau

d'éducation (Geerlings *et al.*, 2000). Il est cependant important de noter que l'ensemble de ces études n'ont pas pris en considération la variable « traitement » dans l'estimation de ce risque.

I.2. LES DIFFÉRENTS TYPES DE DÉMENCE

Les démences peuvent être classées selon leur sévérité (la plus ancienne), selon leur évolution ou selon l'origine et la topographie des lésions.

1. Selon la sévérité

De façon pragmatique mais pas trop schématique, on distingue :

- ✓ Les **démences légères** : les activités socioprofessionnelles sont altérées mais le sujet est encore autonome ;
- ✓ Les **démences modérées** : une surveillance et une aide intermittente sont nécessaires ;
- ✓ Les **démences sévères** : il faut une assistance permanente dans la vie quotidienne, le patient est totalement dépendant, incohérent ou semi-mutique, incontinent.

Les scores aux échelles cognitives (MMS, *Blessed B*, ADAS-COG) ou comportementales (IADL de Lawton, ADL) donnent une évaluation plus précise de la sévérité des troubles dans les différents secteurs.

2. Selon l'évolution

- ✓ Les **formes progressives** sont de beaucoup les plus fréquentes. C'est l'évolution de toutes les démences dégénératives et de la plupart des démences vasculaires.
- ✓ Les **formes dites curables** sont accessibles à un traitement spécifique dont les résultats sont d'autant meilleurs qu'il est précoce. D'où l'intérêt de dépister à temps : les étiologies infectieuses (paralysie générale, borréliose, brucellose, maladie de Whipple), endocrino-métaboliques (hypothyroïdie, carence en vitamine B12, maladie de Wilson), systémiques (lupus érythémateux disséminé) et les affections curables

par neurochirurgie (hématome sous-dural chronique, hydrocéphalie normopressive).

- ✓ Les **formes séquellaires** observées après encéphalopathies anoxiques, méningo-encéphalites, traumatismes crâniens très sévères, qui sont susceptibles de s'améliorer (ou de s'aggraver) pendant les mois ou les années suivant l'accident. Les troubles finissent par se fixer à un niveau qui peut être démentiel.
- ✓ Les **formes subaiguës**, symptomatiques d'affections rapidement létales : maladie de Creutzfeldt-Jakob, leuco-encéphalite multifocale progressive des immunodépressifs.

3. Selon l'origine de lésions

- ✓ Les **démences primaires**, pour lesquelles les lésions des tissus cérébraux sont les lésions initiales de la démence.
- ✓ Les **démences secondaires** où les lésions primaires sont localisées dans d'autres tissus que les neurones, c'est le cas par exemple des démences vasculaires.

4. Selon la topographie des lésions

On peut distinguer au sein des démences dégénératives :

- ✓ Les **démences dégénératives corticales** : elles affectent préférentiellement le cortex cérébral comme la maladie d'Alzheimer où l'atteinte des régions associatives du néocortex s'associe à celle de la formation hippocampique, la maladie de Pick et les autres démences fronto-temporales.
- ✓ Les **démences dégénératives sous-corticales** : elles affectent les structures sous corticales et s'observent au cours de maladies du système extrapyramidal (chorée de Huntington, démence parkinsonienne, paralysie supranucléaire progressive).

La classification est résumée dans le tableau I.3.

Tableau I.3. Récapitulatif de la classification des principales démences.

DÉMENCES DÉGÉNÉRATIVES PRIMAIRES		DÉMENCES SECONDAIRES
Démences corticales	Démences sous corticales	Irréversibles
<i>Maladie d'Alzheimer</i>	<i>La chorée de Huntington</i>	<i>Démences vasculaires (hypertension)</i>
<i>Démences fronto-temporales</i>	<i>Maladie de Creutzfeldt-Jakob</i>	<i>Démences hémorragiques</i>
	<i>Maladie de Parkinson</i>	<i>Démences post-encéphalitiques</i>
<i>Démences à corps de Lewy</i>	<i>Paralysie supranucléaire progressive</i>	<i>(virales, toxiques, carencielle et tumorale)</i>

I.2.1. Les démences dégénératives primaires

Nous allons revenir ici sur les démences dégénératives primaires les plus fréquentes, la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy, puis les démences fronto-temporales.

La maladie d'Alzheimer

Le 3 novembre 1906, lors de la 37^{ème} rencontre des médecins aliénistes du sud-ouest de l'Allemagne à Tübingen, le Docteur Alois Alzheimer présenta une communication orale concernant le cas clinique d'une patiente soignée près de 5 ans à l'asile communal de Francfort-sur-Main. La soigneuse description clinique s'ensuivit de la projection de plusieurs diapositives montrant les lames histologiques de la patiente (Ulrike, 1999).

Il décrit alors « *l'existence de plaques d'agrégats, communs dans d'autres pathologies, et dans d'autres organes, ainsi que les neurones altérés, sièges de ce qui est appelé alors une dégénérescence neurofibrillaire en expliquant que dans certaines cellules apparemment normales, on découvre certaines fibrilles qui se distinguent par leur épaisseur et leur imprégnabilité. Elles forment d'épais faisceaux et apparaissent peu à peu à la surface de la cellule. En fin de compte, le noyau est détruit ainsi que la cellule et il ne subsiste plus qu'un faisceau de fibrilles là où se trouvaient auparavant des cellules ganglionnaires. Ces fibrilles*

se laissent colorer par d'autres substances que les fibrilles normales, ce qui indique qu'elles ont subi une modification chimique». Il remarque également la raréfaction neuronale qui accompagne ces lésions. Il montre également l'existence dans « l'écorce cérébrale » de nodules de la taille de « grains de mil » « indiquant le dépôt à cet endroit de substances particulières. » (Alzheimer, 1907).

A. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer est une maladie qui atteint exclusivement le cerveau. Il est vraisemblable que l'accumulation extracellulaire de substance béta-amyloïde dans le cerveau soit le mécanisme central de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer (Hardy & Selkoe 2002). Cette accumulation aboutit à la formation de plaques séniles. Certains arguments renforcent cette hypothèse : les mutations de la protéine précurseur du béta-amyloïde sont responsables d'une maladie d'Alzheimer à début précoce ; les différentes mutations associées à une maladie d'Alzheimer mènent à un excès de production de béta-amyloïde. La substance béta-amyloïde est responsable de mort cellulaire in vitro, tandis que la surexpression de la protéine précurseur de substance amyloïde humaine chez des souris transgéniques, conduit à la production de plaques neuritiques identiques à celles observées chez les humains malades. Par ailleurs, l'expression du génotype apolipoprotéine E epsilon 4 est associée à une accélération de l'accumulation de substance amyloïde alors que ce génotype est également un facteur de risque important de la maladie d'Alzheimer. D'autre part, la vaccination par production d'anticorps anti « substance amyloïde » chez les humains s'accompagne d'un enrayerment du processus de déclin cognitif (Hock *et al.*, 2003).

Ces arguments sont à l'origine de l'hypothèse du processus de « cascade amyloïde ». Le mécanisme mis en jeu serait le suivant : La production excessive puis l'accumulation dans le cerveau de substance Béta-amyloïde provoquerait la formation d'une dégénérescence neurofibrillaire, une oxydation, une inflammation, une peroxydation lipidique, une toxicité glutamatergique, et enfin enclencherait en cascade l'apoptose des neurones.

La perte neuronale ou les dysfonctions neuronales de certaines populations cellulaires seraient ainsi à l'origine des déficits observés en neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine, la norépinéphrine et la sérotonine. A la perte neuronale,

s'associe en fait une perte synaptique, qui est vraisemblablement prépondérante lors des stades initiaux de la maladie. La sévérité de l'expression clinique ainsi que l'intensité des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer sont corrélées à la densité des plaques séniles et des lésions de dégénérescence neurofibrillaire.

Les lésions constatées dans la maladie d'Alzheimer

On peut classer les lésions en deux groupes : celles qui consistent en modifications positives (les deux principales sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires) et celles qui sont en rapport avec des modifications négatives (perte de neurones et de synapses). Ce sont les lésions positives qui permettent le diagnostic ; les lésions négatives ont une grande importance physiopathologique mais elles sont peu spécifiques et souvent difficiles à affirmer. On peut aussi classer les lésions selon les protéines qui s'y accumulent : peptide β -amyloïde ($A\beta$) ou protéine Tau ; c'est l'option que nous avons choisie ici. Nous verrons qu'il n'y a pas superposition exacte entre la classification biochimique (accumulation de peptide $A\beta$ ou de protéine Tau) et la classification morphologique (plaque sénile et dégénérescence neurofibrillaire) parce que la plaque sénile, composite, comporte les deux protéines.

- **Lésions positives** : les deux lésions positives sont l'accumulation extracellulaire de peptide $A\beta$ et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau.

- ✓ **Accumulation extracellulaire de peptide $A\beta$** : le peptide $A\beta$ (Glenner & Wong, 1984), amyloïde ou $A\beta$ (comme il est habituel de l'appeler aujourd'hui), est naturellement produit dans le cerveau (Seubert *et al.*, 1992). Il est issu, à la suite de deux coupures enzymatiques (par les β - et γ -secrétases), d'une protéine transmembranaire, la β APP (pour β -Amyloid Precursor Protein, Kang *et al.*, 1987). Dans la maladie d'Alzheimer, pour des raisons qui restent encore mal comprises, le peptide s'accumule principalement en dehors des cellules et échappe aux divers systèmes biologiques d'élimination, enzymatiques ou cellulaires.
- ✓ **La dégénérescence neurofibrillaire (DNF)** : elle est révélée par les colorations argentiques et le marquage des anticorps anti-tau. Ces

techniques permettent de mettre en évidence la dégénérescence neurofibrillaire qui est intra-neuronale, la couronne des plaques séniles et enfin les fibres tortueuses. Ces lésions sont toutes constituées par l'accumulation de paires de filaments décrits « *en torsade* » ou « *en hélice* ».

- ✓ **Plaques séniles** : la plaque sénile est en réalité constituée en son centre de dépôts agrégés de peptide A β , et au niveau de son pourtour il existe une couronne de prolongements marqués par les anticorps anti-tau. (Figure I.3.)

- **Lésions négatives** : la perte neuronale et la perte synaptique sont les deux principales lésions négatives.

- ✓ **La perte neuronale** : il existe une perte neuronale, probablement dès les stades précoces de la maladie, mais qui est beaucoup plus importante à des stades plus tardifs. Les mécanismes de cette perte neuronale ne sont pas bien connus aujourd'hui même si certains éléments se rapprochent d'une apoptose.
- ✓ **La perte synaptique** : elle se traduit par une diminution du nombre de synapses et par une augmentation concomitante de la surface d'apposition.

Progression dans l'espace des lésions de dégénérescence neurofibrillaire

Il existe, pour les lésions neurofibrillaires, une hiérarchie topographique avec une progression des lésions débutant par le cortex entorhinal, puis l'hippocampe, puis l'isocortex (Braak & Braak 1991). Récemment, Delacourte *et al.* (1999) ont défini une séquence de 10 stades dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Elle est la suivante :

Stade 1 : cortex transentorhinal

Stade 6 : cortex temporal moyen

Stade 2 : cortex entorhinal

Stade 7 : cortex temporal supérieur

Stade 3 : cortex hippocampique

Stade 8 : cortex unimodal

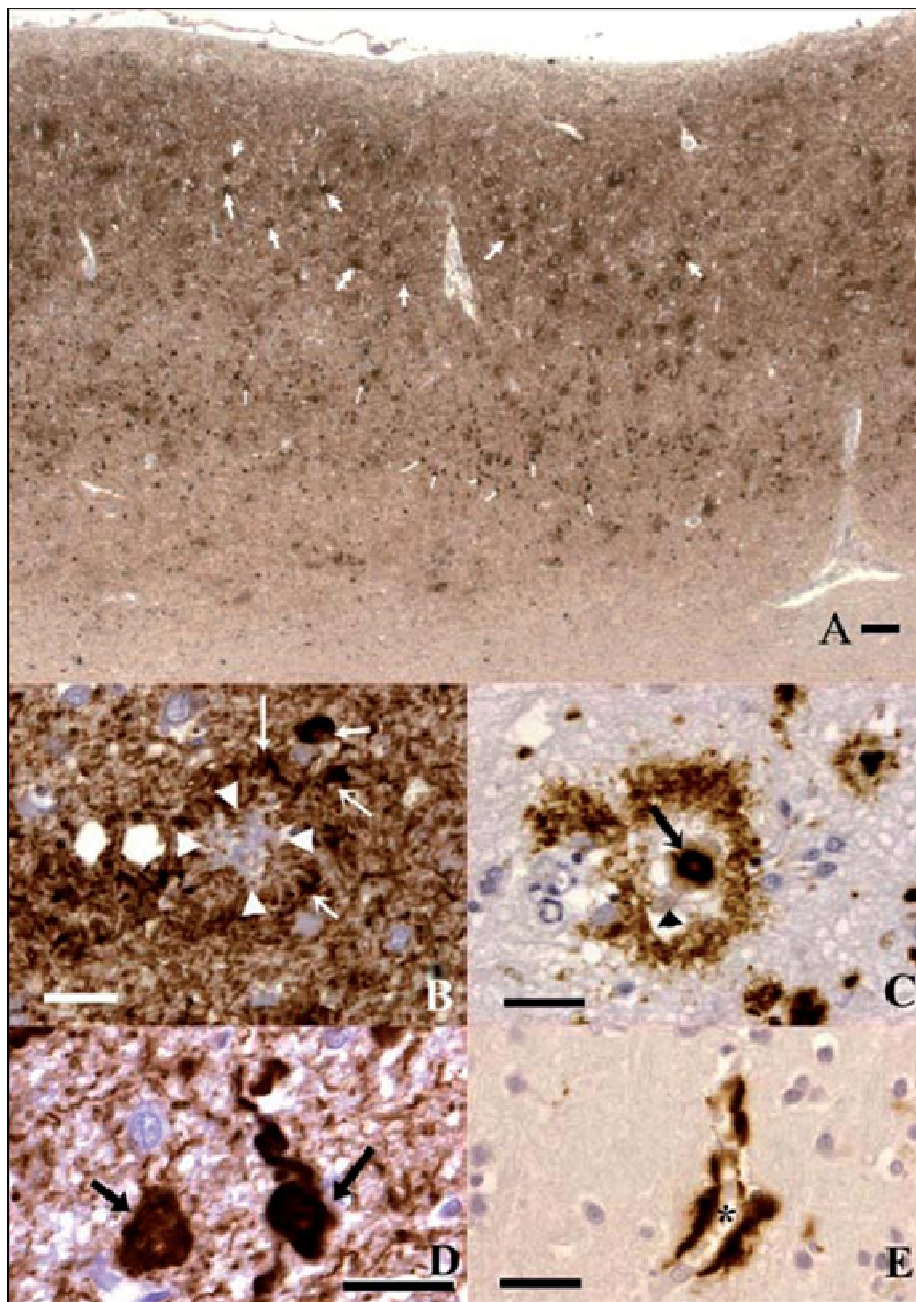
Stade 4 : cortex temporal antérieur

Stade 9 : cortex primaire moteur, somesthésique

Stade 5 : cortex temporal inférieur

Stade 10 : toutes les aires isocorticales

Figure I.3. Immunohistochimie des lésions corticales de la maladie d'Alzheimer.



A : Pathologie Tau dans le cortex cérébral (faible grossissement).. La protéine Tau agrégée apparaît en marron. Les flèches les plus volumineuses indiquent des plaques séniles, les flèches plus petites, les neurones. À noter la sévérité des lésions (tout ce qui apparaît marron est pathologique) et leur distribution laminaire. Barre d'échelle=100 μ m.

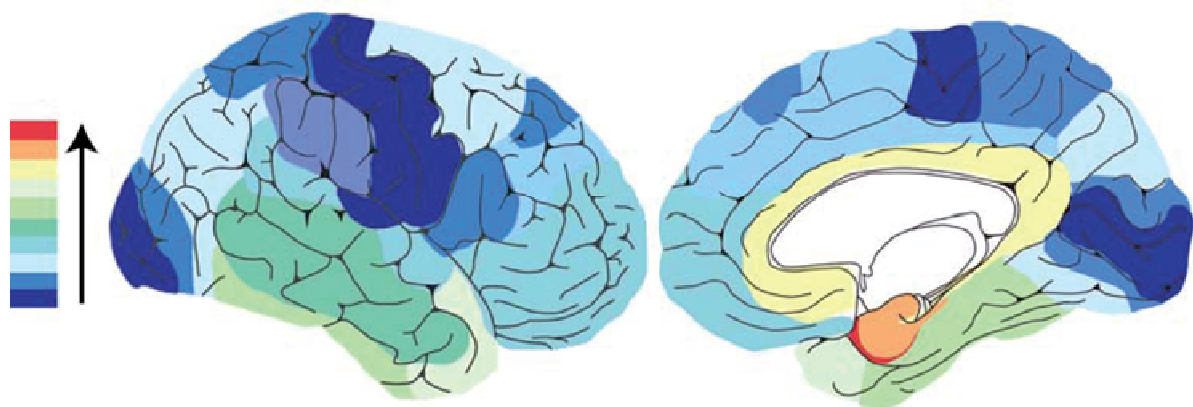
B : Gros plan de la vue précédente sur une plaque sénile. Immunohistochimie de la protéine Tau. Le cœur de la plaque sénile (têtes de flèche) n'est pas immunomarqué. Des prolongements élargis (flèches) constituent la couronne, Tau positive, de la plaque. L'abondance des fibres tortueuses explique l'intensité du marquage du neuropile. Barre d'échelle=20 μ m.

C : Plaque sénile telle qu'elle apparaît après immunohistochimie du peptide A β . Le cœur de la plaque est intensément marqué (flèche). Le cytoplasme d'une cellule microgliale est visible dans le halo clair qui entoure le cœur de la plaque (tête de flèche). Barre d'échelle=20 μ m.

D : Dégénérescences neurofibrillaires mises en évidence par immunohistochimie de la protéine Tau. Deux dégénérescences neurofibrillaires sont visibles (flèches). Le neuropile contient d'innombrables fibres tortueuses. Barre d'échelle=20 μ m. **E** : Angiopathie amyloïde mise en évidence par immunohistochimie du peptide A β . La lumière du capillaire est indiquée par un astérisque. La substance amyloïde s'est déposée dans la paroi et déborde sur le parenchyme. Barre d'échelle=20 μ m

Au niveau des noyaux gris centraux, la dégénérescence neurofibrillaire siège essentiellement dans le noyau basal de Meynert, dont l'atteinte est à l'origine du déficit cholinergique observé chez les patients, le locus coeruleus, les noyaux du raphé et la substance noire. (Figure I.4.)

Figure I.4. Densité moyenne des lésions neurofibrillaires chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer en fonction de la topographie. Face externe (image de gauche) et interne (droite) de la surface corticale (Duyckaerts & Dickson, 2003).



Les éléments qui déterminent la séquence des lésions ne sont pas connus. Cependant, l'hypothèse la plus solide actuellement est celle qui met en jeu les connexions inter-neuronales. En effet, les régions corticales atteintes de dégénérescence neurofibrillaire paraissent toutes innervées par des efférentes provenant de noyaux gris centraux, eux-mêmes sièges de lésions neurofibrillaires (De Lacoste & White, 1993).

B. Diagnostic

Sur un plan clinique, la maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative évolutive s'exprimant par des troubles de la mémoire et un déclin cognitif, le plus souvent associés à des troubles comportementaux, et évoluant vers une perte progressive d'autonomie, caractérisant un syndrome démentiel. À cet égard, la maladie d'Alzheimer représente la cause principale de syndrome démentiel; elle concerne au moins 70 % des cas. Il est important de noter que les critères actuels ne permettent pas de porter le diagnostic de maladie d'Alzheimer qu'à un stade de démence.

Les critères de diagnostics les plus utilisées sont les critères du DSM-IV (APA, 1994) (Tableau I.4.) et ceux du NINCDS/ADRDA (McKhann *et al.*, 1984). Ces critères procèdent en deux temps, d'abord le diagnostic de démence, puis l'attribution de la cause de cette démence à une maladie d'Alzheimer.

Ces critères reposent sur la mise en évidence de troubles de la mémoire associés à une altération d'au moins une fonction cognitive parmi les capacités exécutives, le langage, les praxies et les gnosies. Ces troubles doivent être à l'origine d'un retentissement sur la vie quotidienne, que ce soit sur le plan d'une activité professionnelle, sur le plan de la vie sociale ou bien sur le plan des activités de la vie quotidienne en dehors du travail. Ces troubles doivent représenter un déclin par rapport à un état antérieur. Le début de la maladie doit être progressif, typiquement après 40 ans, et le déclin cognitif continu. Les troubles observés ne doivent pas être expliqués par la seule coexistence d'un syndrome confusionnel.

Enfin, certaines pathologies doivent être exclues. Ces pathologies sont caractérisées par une altération progressive des troubles cognitifs. Citons parmi les atteintes du système nerveux central une tumeur cérébrale, une hydrocéphalie à pression normale, un hématome sous-dural, une maladie cérébro-vasculaire, une maladie de Parkinson ou encore une maladie de Huntington. Parmi les affections dites générales à exclure, nous retiendrons une carence en vitamine B12 ou en folates, une hypothyroïdie, une hypercalcémie, la neurosyphilis, une infection par le VIH. Les troubles ne doivent pas être expliqués par une substance, comme l'alcool, des médicaments ou des drogues, ni par une pathologie psychiatrique telle que la schizophrénie ou un épisode dépressif majeur.

Les critères du NINCDS/ADRDA (Tableau I.5.) permettent 3 diagnostics différents : La maladie d'Alzheimer **probable** (quand l'ensemble des critères cités plus haut sont rassemblés) ; la maladie d'Alzheimer **certaine** (qui peut être affirmée en présence des éléments anatomopathologiques énumérés auparavant, et lorsque un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable a été posé du vivant du malade) ; la maladie d'Alzheimer **possible** (d'un intérêt essentiellement en recherche, rassemble les principaux critères diagnostiques, lorsque l'évolution n'est pas typique, par exemple lorsque l'évolution est marquée par une longue phase en « plateau », lorsqu'un seul trouble cognitif évolue, ou lorsque une maladie cérébrovasculaire

coexiste comme un accident vasculaire cérébral suffisamment important pour expliquer une partie des troubles).

Tableau I.4. Critères diagnostics DSM IV (APA, 1984).

Critères diagnostics de la Démence de type Alzheimer selon le DSM IV APA, 1984
<p>A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :</p> <ol style="list-style-type: none">1) une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises ultérieurement) ;2) une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :<ol style="list-style-type: none">a) <i>aphasie (perturbations du langage),</i>b) <i>apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré les fonctions motrices intactes),</i>c) <i>agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),</i>d) <i>perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite) ;</i>
<p>B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur,</p>
<p>C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu,</p>
<p>D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :</p> <ol style="list-style-type: none">1) à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (maladies cérébrovasculaires, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale),2) à des affections générales pouvant entraîner une démence (hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH),3) à des affections induites par une substance ;
<p>E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un délirium,</p>
<p>F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'axe I (Trouble dépressif majeur, Schizophrénie).</p>

Tableau I.5. Critères diagnostics NINCDS/ADRDA (McKhann *et al.*, 1984).

Critères Diagnostics NINCDS/ADRDA de la maladie d'Alzheimer

McKhann *et al.*, 1984

1-Critères de maladie d'Alzheimer probable sont:

- un syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State, le Blessed Dementia Scale, ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques ;
- la présence de déficits d'au moins deux fonctions cognitives ;
- l'aggravation progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives ;
- l'absence de trouble de la vigilance ;
- la survenue entre 40 et 90 ans (le plus souvent au-delà de 65 ans).

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

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

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

- existence de périodes de plateaux au cours de l'évolution ;
- présence de symptômes associés tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids.
- présence chez quelques patients, surtout à un stade avancé, d'autres signes neurologiques, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche rigidité, myoclonies.

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

- début soudain, apoplectiforme ;
- déficits neurologiques focaux tels que : hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce et
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie.

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

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

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

- les critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable
- la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Tout récemment une révision des critères NINCDS-ADRDA a été proposée par un groupe international d'experts, dans le cadre de la recherche (Dubois *et al.*, 2007). Cette révision a pour objectifs principaux de permettre d'asseoir un diagnostic plus précoce et plus fiable, en intégrant la mise en évidence de troubles de la mémoire spécifiques telles qu'une atteinte de la mémoire épisodique objectivée par des tests (Dubois *et al.*, 2002). Outre ces troubles de la mémoire, les anomalies paracliniques observées dans la maladie d'Alzheimer sont intégrées dans les critères diagnostiques (Tableau I.6.). Cette proposition de révision inclue les définitions de syndromes correspondant aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer.

Il s'agit de :

« **Prodrome de la maladie d'Alzheimer** » : il s'agit de la phase pré dementielle de la maladie d'Alzheimer, caractérisée par la présence de symptômes, mais de sévérité trop faible pour que les critères de maladie d'Alzheimer ne soient remplis.

« **Maladie d'Alzheimer pré clinique** » : il s'agit de la longue période asymptomatique entre la survenue des premières lésions cérébrales et la constatation des premiers symptômes de maladie d'Alzheimer. Les sujets sont normaux avant de satisfaire les critères de maladie d'Alzheimer.

« **Déclin cognitif léger** » ou **MCI (Mild Cognitive Impairment)** : cette entité est caractérisée par une certaine variation dans ses définitions. Il s'agit le plus souvent de l'apparition de symptômes subjectifs de la mémoire ou d'au moins une fonction cognitive, d'une altération objective des performances de la mémoire ou de l'une des fonctions cognitives. En général, il n'y a pas de perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne et les critères diagnostiques de démence ou de maladie d'Alzheimer ne sont pas satisfaits.

Le MCI (Mild Cognitive Impairment) amnésique : il s'agit d'un « sous-type » de MCI, dans lesquels seuls des troubles de la mémoire (symptômes subjectifs et altération objective des performances) existent. Les fonctions cognitives ne sont pas altérées et il n'y a pas de perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne.

La pertinence de cette révision de critères réside dans la possibilité d'intervention thérapeutiques dans des stades plus précoces dans l'évolution des lésions, bien avant d'un syndrome démentiel ne soit avéré.

Tableau I.6. Critères de diagnostic NINCDS/ADRDA révisés (Dubois et al., 2007).

Critères de Diagnostic NINCDS/ADRDA révisés Dubois et al., 2007
<p>Les critères de maladie d'Alzheimer probable sont :</p> <p>1. Critère principal : Troubles de la mémoire épisodique précoces</p> <ul style="list-style-type: none">a. Évolution progressive des troubles de la mémoire sur une période d'au moins 6 mois, rapportée par le patient ou l'entourage, en début de maladie.b. Mise en évidence par des tests d'une atteinte de la mémoire épisodique (déficit en rappels et intrusions).c. Les troubles de la mémoire épisodique peuvent être isolés ou associés à une altération des fonctions cognitives. <p>2. Critères renforçant le diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none">a. Atrophie des régions médiales des lobes temporaux mise en évidence par IRM. Cette atrophie doit résulter d'évaluations qualitatives ou quantitatives du volume du tissu cérébral des régions hippocampiques.b. Anomalies du LCR (Liquide céphalo-rachidien) : Il s'agit de mettre en évidence des anomalies reflétant l'agrégation de Béta-amyloïde dans le système nerveux central, ainsi que l'hyper phosphorylation de la protéine au intra neuronale. En raison d'un manque important de spécificité des anomalies rencontrées dans le LCR, il est préférable de combiner les dosages de la Béta-amyloïde 42 et de la protéine tau totale.<ul style="list-style-type: none">i. <i>Diminution de la concentration de la Béta-amyloïde 42</i>ii. <i>Élévation de la concentration de la protéine tau</i>iii. <i>Élévation de la concentration des différents épitopes de la protéine tau phosphorylée.</i>c. Anomalies métaboliques mises en évidence par imagerie cérébrale fonctionnelle.<ul style="list-style-type: none">i. <i>Réduction du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales par le PET scan. (Tomographie par émission de positrons). La distinction entre maladie d'Alzheimer et démence vasculaire est difficile par cette technique.</i>ii. <i>Hypoperfusion temporo-pariétale bilatérale mise en évidence par le SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)</i>d. Mutation génétique familiale<ul style="list-style-type: none">i. <i>Un cas de mutation découverte dans la famille d'un malade est fortement prédictif d'une maladie d'Alzheimer en cas de troubles de la mémoire épisodique tels que décrits en tant que critère principal.</i> <p>Pour poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable, il faut réunir le critère principal (troubles de la mémoire épisodique précoces), et au moins l'un des 4 critères « renforçant » le diagnostic.</p> <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none">i. <i>Il s'agit d'un début des troubles brutal, des troubles neurologiques focaux, des convulsions, des troubles de l'équilibre ou des signes extrapyramidaux en début d'évolution.</i>ii. <i>Parmi les autres troubles précoces devant faire douter du diagnostic, les experts ont retenus des troubles du comportement tels que l'euphorie, des signes psychotiques, une désinhibition, des troubles visuospatiaux, des hallucinations, une fluctuation des troubles cognitifs et des troubles du sommeil.</i>iii. <i>Une maladie cérébrovasculaire suffisamment sévère pour expliquer les troubles neuropsychiatriques, doit être exclue. Il en est de même pour un syndrome confusionnel, une démence à corps de Lewy diffus.</i>

Si ces critères étaient validés et retenus pour la recherche ou la clinique, cela représenterait un changement considérable dans les pratiques. En effet, l'introduction de critères neurobiologiques représente un progrès certain. De plus, l'abandon de critères tels que le retentissement de la maladie sur les activités de la vie quotidienne permet d'envisager un diagnostic plus précoce.

C. Évolution

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une progression lente, régulière, évoluant sur plusieurs années, et non létale. Cette progression lente et régulière constitue un critère diagnostique du NINCDS-ADRDA. Cependant, si ce critère est requis pour une maladie d'Alzheimer probable, une atypie dans l'évolution, par exemple une phase de plateau puis une progression plus rapide, peut être observée et constitue également un critère diagnostique de maladie d'Alzheimer possible, selon le même comité d'experts. Il s'agit d'une maladie chronique, évoluant sur plusieurs années, probablement plus de 10 ans.

En réalité, comme nous l'avons évoqué plus haut, il existe une phase asymptomatique, caractérisée par des anomalies paracliniques (imagerie cérébrale IRM, analyses du liquide cérébro-spinal et imagerie fonctionnelle), et par la progression des lésions intracérébrales de dégénérescence neurofibrillaire et de dépôts en plaque de substance amyloïde. L'apparition des lésions dans le cerveau précède la phase symptomatique probablement de plusieurs années. La maladie d'Alzheimer n'est pas directement létale. Cependant, lorsque l'évolution de la maladie est très importante, avec un stade sévère et des complications comme une dénutrition majeure, une perte de la marche et des troubles de la déglutition, le décès est inéluctable. Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer participe à l'état fragile du sujet âgé polyopathologique. Ainsi son espérance de vie est très restreinte par rapport à la population de son âge sans pathologie.

Il est très difficile de définir les premiers signes cliniques de la maladie d'Alzheimer. Strictement, jusqu'alors, on ne pouvait parler de maladie d'Alzheimer que lorsque le diagnostic pouvait être affirmé à l'aide des critères diagnostiques internationaux en usage, c'est-à-dire à un stade de syndrome démentiel. La progression de la maladie peut ainsi se décrire par l'évolution des symptômes

observés, tels que les troubles de la mémoire, les troubles phasiques, les troubles des fonctions exécutives, les troubles praxiques et les troubles gnosiques. La perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne est également l'un des éléments constitutifs du diagnostic et peut être décrite également en considérant son évolution.

D'autres manifestations, que l'on pourrait nommer « complications » de la maladie, sont plus souvent décrites comme des signes d'accompagnement et la plupart d'entre eux ont été décrits comme pouvant préexister au syndrome démentiel. Il s'agit des symptômes psychologiques et comportementaux appelés autrefois « troubles du comportement », la dépression, individualisée le plus souvent parmi les symptômes psychologiques et comportementaux, et la dénutrition.

Les connaissances de l'évolution de tous ces signes dans l'histoire « naturelle » de la maladie d'Alzheimer provient d'études réalisées principalement avant l'avènement et la prescription large des médicaments anticholinestérasiques, au milieu des années 90. En effet, même si ces médicaments sont uniquement symptomatiques, et ont parfois une efficacité limitée chez un patient donné, ils sont prescrits pour la majorité des patients constituant les cohortes de maladie d'Alzheimer. Il existe en effet en général un biais de recrutement important dans ces cohortes de suivi, puisque les patients et leur entourage sont « volontaires », et bénéficient probablement de la meilleure prise en charge qui puisse leur être proposée.

Les troubles cognitifs

L'évolution des troubles cognitifs se caractérise par un déclin annuel moyen de $3,6 \pm 4,4$ points de MMS. Lorsqu'ils sont dépistés, le score moyen des patients était de $18,7 \pm 4,5$. L'évolution progressive de ces troubles cognitifs pouvait faire supposer un déclin linéaire. En fait, il est vraisemblable que celui-ci s'accélère au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. L'étude de Wilson *et al.* (2004) illustre bien cette progression possible du déclin cognitif. Les auteurs décrivent un déclin avec une composante linéaire, d'autant plus importante que le sujet est jeune, et une composante « non-linéaire », d'autant plus importante que le niveau d'instruction est plus élevé.

La perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne

La perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne est plus difficile à caractériser car elle dépend de l'outil utilisé pour son évaluation. Il est admis que ce déclin est progressif et total. Le malade évolue ainsi d'une autonomie complète, avant le diagnostic du syndrome démentiel, à une dépendance totale pour toutes les activités. Ce déclin fonctionnel paraît assez étroitement lié au déclin cognitif (Green *et al.*, 1993). La participation des comorbidités est très vraisemblablement significative, même si très peu d'études ont été réalisées à ce sujet (Lyketsos *et al.*, 2005). L'interférence des troubles du comportement sur les capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne est une hypothèse qui a suscité plusieurs études. Cependant, il semblerait que, une fois les troubles cognitifs pris en compte, il n'y a pas de rôle significatif de ces troubles du comportement dans le déclin fonctionnel (Green *et al.*, 1999).

L'institutionnalisation

L'institutionnalisation est également un événement attendu et logique dans l'évolution naturelle de la maladie puisque le malade va perdre progressivement puis complètement son autonomie pour les activités de la vie quotidienne. La même cohorte CERAD a permis de réaliser une estimation de ce risque d'institutionnalisation (Heyman *et al.*, 1997). En moyenne, l'institutionnalisation des patients survenait un peu plus de 3 ans après l'inclusion dans la cohorte, avec un délai plus court (2 ans) pour les hommes. Cependant, il est très difficile de conclure sur ce sujet, puisque les auteurs ont retrouvé une variabilité en fonction de stade de la maladie au moment de l'inclusion dans la cohorte. Le choix de l'institutionnalisation dépend largement de la culture, des conditions socio-économiques de l'entourage du patient et de son pays.

Mortalité

La survie des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer a longtemps été considérée comme non modifiée par la maladie. Une analyse sur les données de la cohorte CERAD a permis d'objectiver au contraire une surmortalité parmi les patients (Heyman *et al.*, 1996). Ainsi, après l'inclusion des patients dans la cohorte, la

médiane de survie était chiffrée à 5,9 ans. La survie était plus longue pour les femmes que pour les hommes (7,2 ans versus 5,7 ans). Les autres facteurs de survie plus courte étaient un âge plus élevé, une sévérité de la démence plus importante et une perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne plus prononcée.

D. Mesures thérapeutiques

La prise en charge s'inscrit dans la longue durée. Elle vise un double objectif : prolonger au maximum l'autonomie de base du patient et l'aider à vivre le mieux possible « avec et malgré sa maladie ». L'important est d'optimiser le fonctionnement de la vie quotidienne en s'appuyant, à chacune des étapes de l'évolution, sur les compétences encore préservées et sur les ressources affectives.

Prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer consiste actuellement en un traitement symptomatique (et non curatif).

Vis-à-vis de l'atteinte cognitive de la maladie d'Alzheimer, on dispose des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui visent à améliorer la transmission cholinergique : le donépézil (*Aricept*[®]), la rivastigmine (*Exelon*[®]), la galantamine (*Reminyl*[®]). Leur prescription, qui doit être faite initialement par un spécialiste, est indiquée dans les formes légères ou modérément sévères de la maladie. Ils améliorent les fonctions cognitives ou retardent le déclin. Ils ont une action favorable sur le fonctionnement de la vie quotidienne. Leur efficacité est inconstante (50 % de non-répondeurs) et limitée. La mémantine (*Ebixa*[®]), antagoniste NMDA, peut être utilisée seule ou en combinaison avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Les recherches en cours montrent qu'en combinaison avec des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, elle présente aussi une efficacité sur les troubles du comportement (Maidment *et al.*, 2008). C'est également une alternative lorsque les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont mal supportés. Lorsque des troubles dépressifs coexistent, une chimiothérapie par ISRS ou par miansérine, mieux tolérés que les tricycliques, est souvent bénéfique.

En France, les médicaments anti-acétylcholinestérasiques sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (score au MMSE compris entre 10 et 26 inclus) et la mémantine aux stades modérés à sévères (score au MMSE entre 19 et 3 inclus).

Prise en charge non-pharmacologique

La maladie d'Alzheimer a un retentissement sur le fonctionnement cognitif, psychologique et social du patient. Il existe aujourd'hui un large consensus selon lequel la prise en charge des malades ne doit pas se limiter au traitement pharmacologique mais doit associer des approches de type non médicamenteux. Ces thérapies sont largement appliquées dans les accueils de jour, hôpitaux de jour, services de rééducation, centres mémoire, cabinets d'orthophonie et représentent un coût économique non négligeable. Il existe en effet une grande variété de thérapies non médicamenteuses qui sont actuellement proposées aux patients déments. Ces thérapies peuvent s'appuyer sur une approche psychosociale, peuvent être issues du domaine de la psychopathologie, avoir été développées au regard des connaissances issues de la neuropsychologie cognitive acquises dans le domaine de la maladie d'Alzheimer ou se fonder sur une stimulation physique ou sensorielle. Ces techniques ont pour objectif d'optimiser la prise en charge du malade en ciblant, en fonction de la thérapie appliquée, différents aspects de la maladie tels que les capacités cognitives, la dépendance, les troubles de l'humeur et du comportement, ou le bien-être du patient. Ces techniques sont très variées (Tableau I.7.).

Tableau I.7. Principales approches non médicamenteuses.

Approches	Techniques	Aspects de la maladie ciblés
Cognitives	Stimulation cognitive Rééducation cognitive	Cognition, autonomie, satisfaction de l'aidant
Psychosociales	Réminiscence Validation Self-maintenance therapy Psychothérapie Thérapie par présence simulée Art-thérapie Thérapie assistée par l'animal (chien)	Dépression, comportement, qualité de vie, satisfaction de l'aidant
Aménagement de l'environnement	Rééducation de l'orientation	Autonomie, cognition, social, qualité de vie
Sensorielles	Musicothérapie Luminothérapie Aromathérapie Snoezelen (stimulation multi sensorielle)	Dépression, comportement, qualité de vie, sommeil
Motrices	Entraînement moteur Gymnastique	Cognition, comportement, autonomie

Démence à corps de Lewy

La démence à corps de Lewy (DCL) représente probablement la seconde cause de démence dégénérative du sujet âgé (environ 15 %), après la maladie d'Alzheimer avec laquelle elle est souvent confondue (Zaccai *et al.*, 2005).

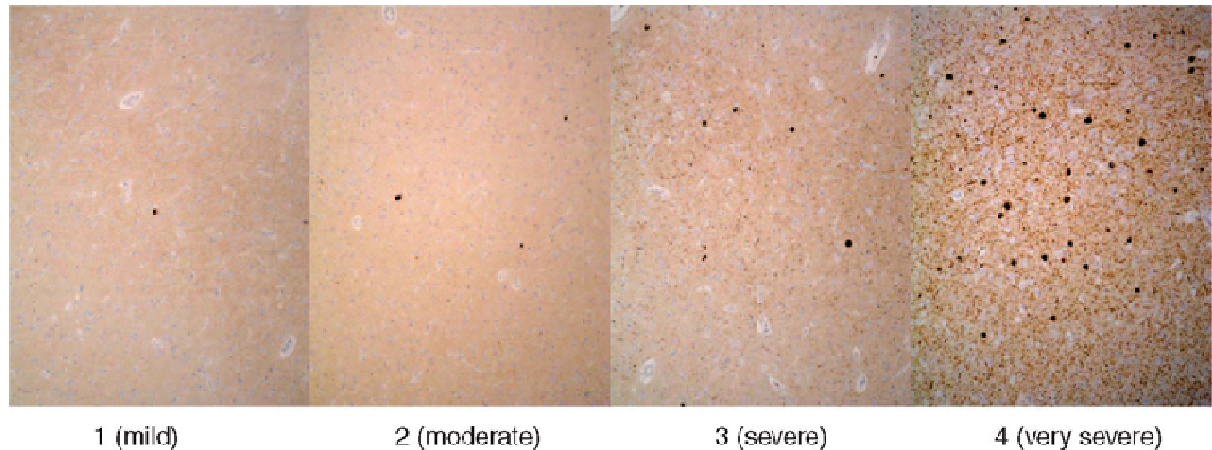
A. Physiopathologie

La particularité neuropathologique des DCL est la présence de corps de Lewy, inclusions intracellulaires ubiquitine plus caractéristiques de la maladie de Parkinson, abondants dans le cortex cérébral et les noyaux gris (McKeith *et al.*, 2006). Ces inclusions contiennent essentiellement une protéine, l'alphasynucléine (Figure I.5.).

Il existe des DCL pures, mais beaucoup des patients présentent l'association de corps de Lewy et des lésions de la maladie d'Alzheimer (plaques séniles et DNF),

réalisant une « variante à corps de Lewy » de la maladie d'Alzheimer (McKeith, 2006 ; McKeith *et al.*, 2006).

Figure I.5. Évolution des dépôts d'alphasynucléine dans une démence à Corps de Lewy au cours de l'évolution de la pathologie (McKeith *et al.*, 2005).



B. Diagnostic

L'âge de début se situe vers 65 ans. Le syndrome démentiel proche de celui de la maladie d'Alzheimer, a pour particularités : la fluctuation de la vigilance et des performances cognitives, la fréquence des hallucinations visuelles souvent accompagnées d'idées délirantes persécutrices, la présence d'un syndrome parkinsonien akinéto-rigide en général discret, l'intolérance marquée aux neuroleptiques (confusion, syndrome malin), la survenue des chutes ou syncopes, l'existence de parasomnies avec des troubles du comportement liés au sommeil paradoxal. Dans cet amalgame de symptômes, en 2006, un consensus a précisé les critères de diagnostic (McKeith *et al.*, 2005) (Tableau I.8.).

C. Évolution

L'évolution du déclin de la DCL est plus rapide que celle de la maladie d'Alzheimer. L'absence d'études épidémiologiques larges avec authentification neuropathologique du diagnostic ne permet pas d'avoir de données très précises sur ce sujet. L'évolution se fait vers une accentuation des troubles cognitifs avec un progressif retrait de toute vie communicative et une accentuation de la symptomatologie parkinsonienne. Par les chutes, les troubles de déglutition et la plus rapide exposition aux complications de l'immobilité que cette composante entraîne, le

pronostic vital serait moins bon que dans la maladie d'Alzheimer. Les traitements actuellement disponibles sont peut-être en train de modifier cette vision classique.

Tableau I.8. Critères de diagnostic de la démence à corps de Lewy (McKeith *et al.*, 2005).

La démence à corps de Lewy : Critère révisé du diagnostic clinique
(McKeith *et al.*, 2005)

1. Critères essentiels pour le diagnostic de DCL

- La fonction cognitive progressive perd de l'importance pour ainsi intervenir au niveau de la fonction professionnelle et sociale.
- Les troubles de la mémoire prononcés ou rémanents ne se manifestent pas nécessairement dans les premiers stades, mais il est évident qu'ils progressent dans la plupart des cas.
- À l'examen, on constate que les pertes d'attention, l'aptitude de portion frontale et sous-corticale, et l'habileté visuelle spatiale sont très prononcées.

2. Critères centraux (*Présence de deux de ces caractéristiques sont suffisantes pour un diagnostic de DCL probable ou possible*)

- Fluctuations cognitives avec variations prononcées de l'attention et de la vigilance.
- Hallucinations visuelles récurrentes généralement bien formées et détaillées.
- Caractéristiques motrices spontanées du syndrome parkinsonien.

3. Critères évocateurs

- Trouble du comportement du sommeil paradoxal.
- Sensibilité sévère aux neuroleptiques.
- Faible absorption transporteur de la dopamine dans le ganglion basal démontré par imagerie SPECT ou PET.

4. Critères compatibles

- Chutes répétées et syncope.
- Évanouissements transitoires (perte inexplicée de la conscience).
- Dysfonctionnement système nerveux autonome, par exemple, l'hypotension orthostatique, incontinence urinaire.
- Délires systématisés.
- Hallucinations dans d'autres modalités.
- Dépression.
- Relative préservation des structures du lobe temporal médian sur CT / IRM.
- Hypoperfusion postérieure à la scintigraphie (SPECT / PET).
- Hypoperfusion myocardique à la scintigraphie au MIBG.
- Anomalies lentes temporales à l'électroencéphalogramme.

5. Diagnostic de DCL est moins probable

- En présence de la maladie cérébrovasculaire évidente que signes neurologiques focaux ou sur l'imagerie cérébrale.
- En présence de toute maladie physique ou trouble du cerveau suffit à rendre compte en partie ou en totalité pour le tableau clinique.
- Si parkinsonisme n'apparaît que pour la première fois à un stade de démence sévère.

6. Succession dans le temps des symptômes

D. Traitement

La prise en charge repose sur une détection et un diagnostic précoce de la maladie associés au traitement des différents symptômes par le biais de thérapeutiques médicamenteuses et d'un soutien orthophonique, kinésithérapique et psychothérapique. La L-dopa peut être utilisée dans le syndrome parkinsonien de la DCL et chez les parkinsoniens déments, à faible dose et en augmentant progressivement jusqu'à la dose minimale efficace pour éviter les effets secondaires. Les anticholinergiques sont proscrits. Les hallucinations visuelles, souvent associées à un délire, une anxiété et des troubles du comportement peuvent être traitées par des anticholinestérasiques. Ils ont un effet antipsychotique dans la DCL, mais pas dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer. Si des études ouvertes ont mis en évidence leur effet bénéfique, seule la rivastigmine a montré son efficacité contre placebo dans les essais thérapeutiques (McKeith *et al.*, 2000).

Les hallucinations régressent quand on améliore les troubles attentionnels. Aux effets secondaires digestifs classiques de ces composés, s'ajoutent l'hypersalivation, le larmoiement et l'instabilité vésicale voire une exacerbation du syndrome extrapyramidal. Si ces médicaments n'ont pas ou peu d'effets, des neuroleptiques atypiques (quétiamine, clozapine, aripiprazole) peuvent être prescrits en prévenant le malade et son aidant du risque d'hypersensibilité. En cas de dépression, les inhibiteurs spécifiques ou non de la recapture de la sérotonine sont efficaces. Les antidépresseurs tricycliques et à effet anticholinergique ne sont pas recommandés. En cas de troubles du sommeil, certains utilisent le clonazepam ou la mélatonine. Les anticholinestérasiques agissent aussi sur l'apathie et sur les troubles du sommeil. Ils peuvent être bénéfiques sur les fluctuations cognitives avec un impact sur le fonctionnement global et les activités de la vie quotidienne. Leurs effets seraient plus importants que dans la maladie d'Alzheimer, mais nous ne disposons pas d'études au long cours.

Démence fronto-temporale

La démence fronto-temporale (DFT) est habituellement considérée comme la troisième forme de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy (elle serait responsable de 10 à 15 % des démences) (Neary *et al.*, 1998). C'est le phénotype le plus fréquent des atrophies lobaires fronto-temporales.

Les DFT apparaissent habituellement lors de la cinquième décennie, plus précoces (débutant entre 40 et 65 ans) donc que le début habituel d'une maladie d'Alzheimer (Neary *et al.*, 2005 ; Graff-Radford *et al.*, 2007). Elles touchent un peu plus souvent les hommes que les femmes (autre différence notable avec la maladie d'Alzheimer). Sous l'angle génétique, la majorité des DFT semble sporadique (Scarpini *et al.*, 2006). Toutefois, il existe des nombreuses formes familiales, autosomiques dominantes. Les formes identifiées sont liées à des mutations du gène de la protéine tau (chromosome 17) et portent majoritairement sur le site de fixation aux microtubules (*microtubule associated protein tau gène-MAPt*) (Stanford *et al.*, 2004 ; Fischer *et al.*, 2007). On connaît aussi des formes génétiques associées à un parkinsonisme précoce (mutation 17q21-22).

A. Physiopathologie

Les données neuropathologiques montrent différents profils (Hodges *et al.*, 2004 ; Kertesz *et al.*, 2005 ; Shi *et al.*, 2005). Les lésions anatomiques consistent essentiellement en une atrophie fronto-temporale respectant les deux tiers postérieurs de T1. Une atrophie des noyaux de la base est assez fréquente. Les anomalies histologiques consistent en une déperdition neuronale accompagnée de gliose diffuse et de spongiose, la présence de cellules ballonnées, de corps de Pick marqués par les anticorps anti-tau et anti-ubiquitine (caractéristiques de la maladie de Pick et ne représente cependant que moins de 20 % des DFT). La forme la plus fréquente est la dégénérescence frontale aspécifique (plus de 60 %) dans lesquelles il n'est pas retrouvé de corps de Pick, peu ou pas de cellules ballonnées. La DFT associée à la sclérose latérale amyotrophique (SLA) s'observerait dans 5 % des cas de SLA.

B. Diagnostic

Les critères du diagnostic clinique sont ceux du consensus de Lund et Manchester (Neary *et al.*, 1998) (Tableau I.9.). Les modifications comportementales en constituent le plus souvent la manifestation inaugurale et peuvent rester longtemps la caractéristique clinique principale (Neary *et al.*, 2005 ; Graff-Radford *et al.*, 2007). Les troubles cognitifs (ou les plaintes cognitives) sont habituellement au second plan, en particulier lors des premiers mois.

Ces troubles du comportement pris isolément ne sont pas spécifiques des DFT, mais leur association précoce, alors que la détérioration cognitive n'est pas encore marquée, est très évocatrice.

Tableau I.9. Critères de diagnostic de la démence fronto-temporale (Neary *et al.*, 1998) .

Démence fronto-temporale - Critères de Lund et Manchester (Neary <i>et al.</i> , 1998)
Troubles comportementaux : <ul style="list-style-type: none">– début insidieux et progression lente– négligence physique précoce– négligence précoce des conventions sociales-désinhibition comportementale précoce (hypersexualité, familiarité excessive)– rigidité mentale et inflexibilité– hyperoralité (gloutonnerie, consommation excessive de cigarettes ou d'alcool)– stéréotypies et persévérations (déambulation, maniérisme, activités rituelles)– comportement d'utilisation et d'imitation– distractibilité, impulsivité– perte précoce de l'autocritique (anosognosie)
Symptômes affectifs : <ul style="list-style-type: none">– dépression, anxiété, sentimentalité excessive, idées fixes, idées suicidaires, idées délirantes– hypocondrie, préoccupations somatiques bizarres– indifférence affective (manque d'empathie, apathie)– amimie (inertie, aspontanéité)
Troubles du langage : <ul style="list-style-type: none">– réduction progressive du langage (aspontanéité)– stéréotypies verbales et palilalie– écholalie et persévérations
Préservation de l'orientation spatiale et des praxies – Signes physiques : <ul style="list-style-type: none">– réflexes archaïques précoces– troubles sphinctériens précoces– hypotension artérielle et variations tensionnelles
Examens complémentaires : <ul style="list-style-type: none">– EEG normal– atteinte prédominant dans les régions frontales (TDM, IRM ou SPECT ou TEMP)– troubles sévères des fonctions exécutives

Le résultat le plus marquant des examens paracliniques est la constatation, à l'imagerie morphologique (IRM ou scanner), d'une atrophie lobaire, frontale et temporale antérieure bilatérale (mais pouvant être plus ou moins asymétrique) qui se majore progressivement en cours d'évolution. Néanmoins, l'imagerie morphologique peut être normale au stade initial.

De ce fait la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) a un grand intérêt pour un diagnostic précoce, montrant une hypoperfusion des lobes frontaux et des pôles temporaux (Miller *et al.*, 1991) (Figure I.6.). L'atteinte est le plus souvent bilatérale, mais elle peut être asymétrique, voire même franchement unilatérale dans certaines formes débutantes. On a aussi décrit des atypies dans le gradient antéropostérieur (variantes frontales pures ou temporales pures).

C. Évolution

Le début est insidieux avec des troubles de l'humeur, des modifications de la personnalité, une baisse de l'attention, un désintérêt, une incurie. Puis peu à peu le déficit progresse, touchant le jugement, l'abstraction et l'autocritique, respectant relativement les fonctions mnésiques. Et en deux à quatre ans le tableau démentiel se complète associant : une réduction massive des idées et des intérêts avec indifférence et incurie ; un appauvrissement du langage ; des troubles de l'humeur et du comportement. L'évolution se fait vers la cachexie et le mutisme, la mort survenant cinq à dix ans après le début des troubles.

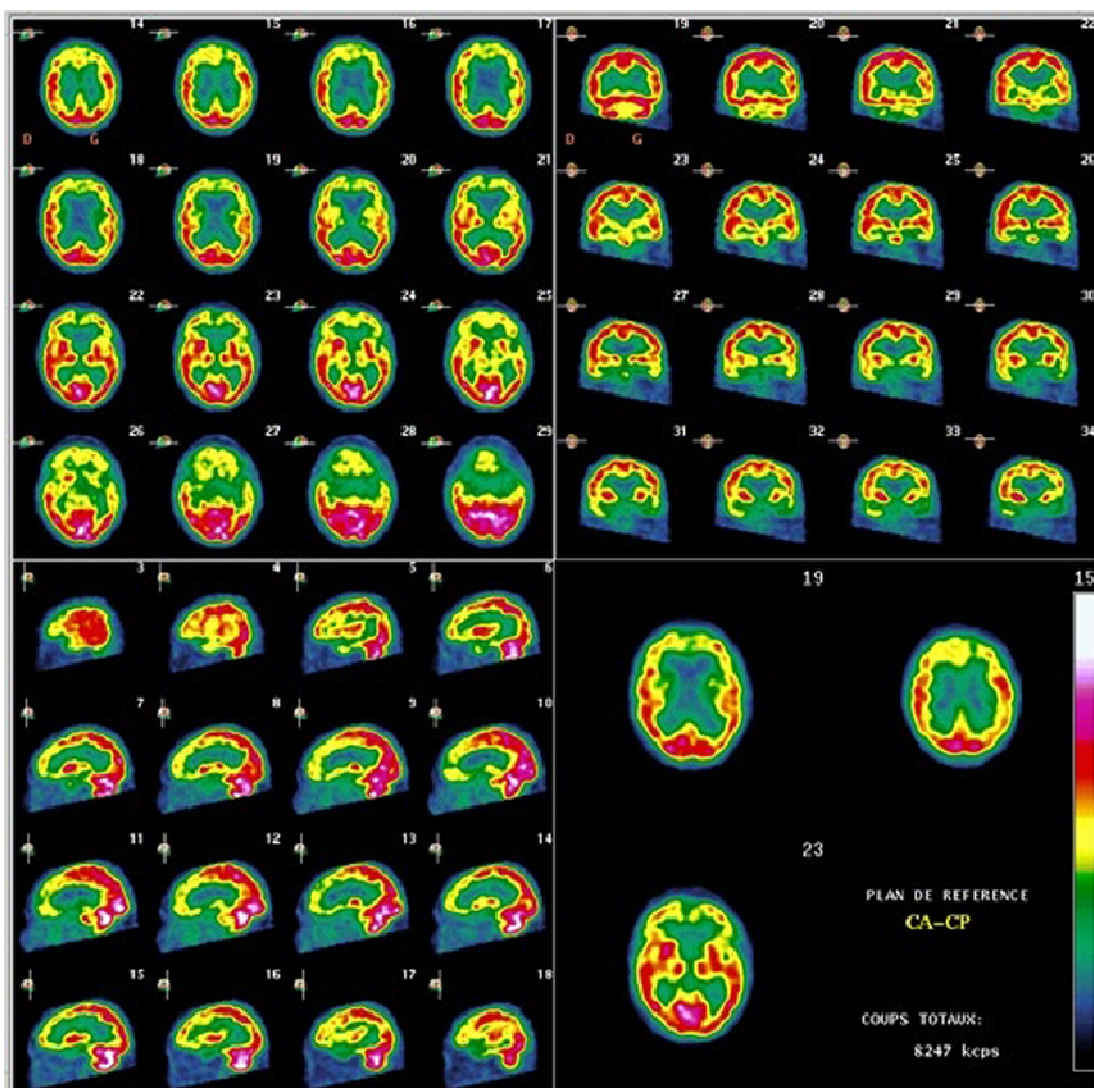
D. Traitement

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement qui permette de guérir définitivement les DFT ou d'en ralentir l'évolution. Le plus souvent, le traitement de la DFT consiste à atténuer les troubles du comportement du malade. Ainsi, les médicaments agissant contre la dépression ou l'anxiété sont parfois efficaces, et notamment le trazodone. Le trazodone permet notamment d'agir efficacement sur le désir incessant de bouger, sur l'augmentation de l'appétit, l'irritabilité et les troubles de l'humeur. Il peut aussi améliorer la qualité du sommeil, perturbé par la maladie.

Ce médicament est disponible dans les pharmacies hospitalières, sur autorisation transitoire d'utilisation (ATU), c'est-à-dire qu'il doit être prescrit par le médecin spécialiste pour un malade en particulier. D'autres médicaments de ce type (appelés sérotoninergiques) sont parfois proposés. De la même manière, d'autres médicaments permettant d'améliorer le sommeil (hypnotiques), de calmer l'agitation (sédatifs), la dépression (antidépresseurs) et l'anxiété voire l'agressivité (certains antipsychotiques) peuvent parfois être essayés.

Les médicaments prescrits en cas de maladie d'Alzheimer pour limiter la détérioration intellectuelle (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) n'ont pas d'effet dans les DFT et peuvent même parfois aggraver les troubles du comportement.

Figure I.6. La scintigraphie (^{99m}Tc -ECD) met en évidence une hypoperfusion franche de l'ensemble du cortex frontal bilatéral, une discrète hypoperfusion des carrefours pariéto-temporaux, une hypoperfusion sévère des structures temporales internes (Bakchine & Habert, 2007).



Puis une prise en charge orthophonique peut aider le maintien du langage et éviter (ou retarder) la survenue de troubles de la déglutition dangereux. L'orthophonie est d'autant plus importante que les troubles du langage peuvent empêcher le malade de s'exprimer clairement, ce qui peut accentuer ses troubles du comportement (agressivité, colère..).

I.2.2. Démences non-dégénératives secondaires

Ces états démentiels qui représentent 15 à 20 % de la totalité des démences sont dus à des causes extrêmement variées. Certaines sont accessibles à des thérapies spécifiques, rendant ces démences parfois curables. Dans cette partie, nous allons tenir surtout compte des démences vasculaires car elles sont les plus fréquentes. Les autres démences représentent moins de 5 % des démences.

Démences vasculaires

Les démences vasculaires (DV) sont définies par les syndromes d'altération cognitive et comportementale secondaires aux maladies vasculaires affectant le cerveau. On considérait classiquement que la DV constituait la seconde grande cause de démence après la maladie d'Alzheimer. Les DV pures semblent en fait relativement rares (moins de 8 % des démences) se plaçant ainsi au quatrième rang des démences, après la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy et les démences frontotemporales (Micieli, 2006). Les banques de données d'autopsies montrent qu'en revanche l'association de lésions de maladie d'Alzheimer et d'une maladie cérébrovasculaire (le plus souvent minime) est extrêmement fréquente (de l'ordre de 30 à 40 % des cas) (de la Torre, 2002).

A. Physiopathologie

Les causes des démences vasculaires sont schématiquement celles des accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'athérosclérose constitue la cause dominante. Par conséquent, le terrain de prédilection de la démence vasculaire est la personne âgée athéromateuse et ayant des facteurs de risque tels qu'un diabète,

une dyslipidémie, un tabagisme, une cardiopathie emboligènes ou une hypertension artérielle (HTA) (Florette & Boller, 1991).

Les difficultés rencontrées pour définir les démences vasculaires tiennent au fait que nous connaissons mal les facteurs qui, chez un patient ayant des lésions cérébrales d'origine vasculaire, conduisent au déclin cognitif.

Les facteurs vasculaires qui interviennent le plus clairement dans la genèse des troubles cognitifs sont au nombre de 3 :

- ✓ **La topographie et le volume des infarctus cérébraux** : du point de vue neuropathologique, les facteurs qui expliquent la survenue d'une démence à la suite d'un AVC sont nombreux. On peut citer la bilatéralité ou le caractère diffus des lésions, le volume important des lésions, la topographie du tissu détruit. Il peut ainsi s'agir de l'atteinte très focale des systèmes qui règlent la mémoire, l'attention, le raisonnement (circuits limbique ou amygdalo-thalamo-frontal, afférences frontales d'origine sous-corticale), la lésion directe du lobe frontal qui contrôle la programmation et la surveillance des activités mentales, et/ou la lésion des aires associatives. Des lésions de faible volume situées dans des sites stratégiques sont donc susceptibles de créer un affaiblissement intellectuel ou d'y contribuer.
- ✓ **L'atteinte de la substance blanche** : la neuropathologie des anomalies de la substance blanche cérébrale révélées par l'IRM ou imagerie par résonance magnétique (hypersignaux dans les séquences pondérées en T2) chez de nombreux patients ayant des facteurs de risque vasculaire (et aussi chez d'autres qui en sont dépourvus) n'est pas encore parfaitement connue. On s'accorde à distinguer 2 groupes d'anomalies : celles qui sont habituellement physiologiques, surtout chez les personnes âgées (notamment les signaux immédiatement périventriculaires) et celles qui, en règle générale, ne le sont pas (c'est le cas des "signaux brillants non identifiés" situés au cœur de la substance blanche). Des lacunes, un état criblé surtout, des zones de raréfaction focale de la substance blanche ont été trouvés dans les régions anormales (Verny *et al.*, 1991). Ces lésions de la substance blanche ont été incriminées pendant longtemps dans le mécanisme des déficits cognitifs.
- ✓ **L'angiopathie amyloïde** : l'angiopathie amyloïde A β (AA) (Hauw *et al.*, 1998 ; Vinters, 2001) est caractérisée par des dépôts de peptide A β sous forme amyloïde dans la paroi des vaisseaux de la microcirculation du cortex et des

leptoméninges. Elle entraîne de petites hémorragies cortico-sous-corticales et surtout des hémorragies lobaires, parfois d'âges différents, volontiers associées à de petits infarctus corticaux. L'AA est observée dans des circonstances variées : dans de rares familles, où la maladie se transmet selon un mode autosomal dominant, elle apparaît parfois isolée. Plus souvent, l'AA est associée à des plaques séniles et à des dégénérescences neurofibrillaires chez des personnes âgées. L'AA est l'une des lésions souvent commune à la maladie d'Alzheimer et aux démences vasculaires.

B. Diagnostic

Le terme de démence vasculaire recouvre un cadre très hétérogène (démences par infarctus corticaux multiples, démences lacunaires, CADASIL, ischémie de la substance blanche...), ce qui explique l'absence de consensus sur un outil diagnostique unique et la faible qualité des critères existants (DSM-IV, ICD10, NINDS-AIREN, ADDTC...) (Bakchine & Blanchard, 2002). En effet, on ne compte pas moins de huit outils différents pour le diagnostic clinique de cette affection. C'est historiquement Hachinski en 1975, qui le premier, a proposé le score ischémique portant son nom : le Hachinski Ischemic Score (HIS) (Hachinski *et al.*, 1975). Cet outil clinique est une combinaison de signes cliniques et de facteurs de risques cardio-vasculaires (cf. Tableau I.10.). Il est traditionnellement utilisé pour le diagnostic de démence vasculaire. Le HIS a été évalué de manière répétée. On lui reconnaît en général une bonne capacité à différencier la démence par infarctissements multiples de la démence dégénérative de type Alzheimer. Dans une méta-analyse, Moroney *et al.* (1997) trouvaient une sensibilité de 89 % et une spécificité de 89,3 % pour le HIS. Son principal point faible réside dans le manque de discrimination entre démence vasculaire et démence mixte (dégénératives et vasculaires).

La plupart de ces critères comporte une partie visant à faire le diagnostic de démence et une seconde partie donnant les arguments en faveur d'une étiologie vasculaire, relation qui est justement la plus difficile à établir. En effet, il ne suffit pas de trouver des facteurs de risque vasculaire (comme une hypertension artérielle ou un diabète) ou bien une image d'accident vasculaire cérébral au scanner pour établir la réalité d'une DV. Les critères CIM-10 (OMS, 1993) et DSM-IV (APA, 1994) ont été

les premiers à mettre l'accent sur la nécessité du lien causal entre troubles cognitifs et pathologie vasculaire cérébrale. La nature de ce lien n'est toutefois pas précisée.

Plus récemment deux groupes de critères actuellement très utilisés ont été proposés en 1992 par le State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC) (Chui *et al.*, 1992) et en 1993 par le National Institute for Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (Roman *et al.*, 1993) avec le soutien de L'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) (Tableau I.11.). Ces deux groupes de critères classent les démences vasculaires comme probables ou possibles. La démence vasculaire probable requiert la présence d'un lien temporel entre la pathologie vasculaire cérébrale mise en évidence à l'examen clinique ou à la neuroimagerie et l'apparition des troubles cognitifs, ce que la catégorie possible ne requiert pas.

Tableau I.10. Échelle d'ischémie de Hachinski (Hachinski *et al.*, 1975).

Échelle d'ischémie de Hachinski (Hachinski <i>et al.</i> , 1975)	
Caractéristiques	Pointage
<i>Début subit</i>	2
<i>Détérioration par paliers</i>	1
<i>Évolution fluctuante</i>	2
<i>Confusion nocturne</i>	1
<i>Préservation relative de la personnalité</i>	1
<i>Dépression</i>	1
<i>Plaintes somatiques</i>	1
<i>Incontinence affective</i>	1
<i>Anamnèse d'hypertension artérielle</i>	1
<i>Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux</i>	2
<i>Signes d'artériosclérose associée</i>	1
<i>Symptômes neurologiques focaux</i>	2
<i>Signes neurologiques focaux</i>	2
<i>Maladie d'Alzheimer, ≤ 4 ; démence mixte, 5 ou 6 ; démence vasculaire, ≥ 7.</i>	

Tableau I.11. Comparaison entre les 2 critères de la démence vasculaire.

	Critères ADDTC (Chui <i>et al.</i> , 1992)	Critères NINDS-AIREN (Roman <i>et al.</i> , 1993)
Définition de la démence	Déclin cognitif suffisant pour interférer avec la conduite des activités de la vie quotidienne	Déclin cognitif suffisant pour interférer avec la conduite des activités de la vie quotidienne et se traduisant par l'atteinte de la mémoire et d'au moins 2 autres sphères cognitives
Démence vasculaire PROBABLE	<p>Ce diagnostic doit inclure tous les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Démence 2. Au moins 2 accidents vasculaires cérébraux mis en évidence par l'anamnèse l'examen clinique ou la neuroimagerie ou survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) unique dont la relation temporelle avec le début de la démence peut être clairement établie, 3. Mise en évidence d'au moins un infarctus non cérébelleux par la neuroimagerie 	<p>Ce diagnostic doit inclure tous les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Démence 2. Maladie vasculaire cérébrale (signes neurologiques focaux à l'examen+neuroimagerie évocatrice de pathologie vasculaire) 3. Relation entre les deux critères précédents, manifestés par : <ol style="list-style-type: none"> a) début de la démence dans les 3 mois suivants un AVC, ou b) début abrupt des troubles cognitifs, ou c) détérioration par paliers des fonctions intellectuelles
Démence vasculaire POSSIBLE	<p>Démence et l'un au moins des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Anamnèse ou signes cliniques d'un AVC unique sans relation temporelle claire avec le début de la démence, b. Maladie de Binswanger incluant tous les éléments suivants : une incontinence précoce ou des troubles de la marche, la présence de facteurs de risque vasculaire et de nombreuses lésions de la substance blanche à la neuroimagerie 	<p>Diagnostic retenu en présence d'une démence et de signes neurologiques focaux quand :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. la neuroimagerie est manquante, ou 2. il n'y a pas de relation temporelle entre la démence et l'AVC, ou 3. il y a des signes cliniques d'une maladie vasculaire cérébrale mais les troubles cognitifs ont un début insidieux et une évolution variable

C. Évolution

Dans les démences vasculaires, la personnalité est relativement préservée mais il y a souvent une labilité émotionnelle et des troubles caractériels. Des épisodes dépressifs caractérisés s'observent dans 60 % des cas, des idées délirantes dans 40 % des cas. La durée de survie est très variable, mais en moyenne plus courte que dans les démences dégénératives.

D. Traitement

Le traitement des démences vasculaires est avant tout préventif. Il est fondé sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. Une fois la démence vasculaire constatée, les traitements proposés visent à améliorer la perfusion cérébrale et à limiter les symptômes. Plusieurs molécules ont été testées dans ce but : l'aspirine, la nicergoline, la nimodipine, la pentoxifylline et la propentofylline. Les bénéfices constatés par rapport aux patients traités par placebo étaient faibles. Fréquemment, les études n'étaient pas randomisées et portaient sur de petits effectifs. Le déficit en neurotransmetteurs observés dans la maladie d'Alzheimer a été aussi objectivé chez les patients atteints d'une démence vasculaire. Par analogie, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACh) ont été aussi étudiés chez des patients atteints d'une démence vasculaire pure ou d'une démence mixte.

Les démences mixtes

Les études neuropathologiques ont montré que les lésions dégénératives (de type Alzheimer) et les lésions vasculaires sont fréquemment associées, particulièrement chez les personnes âgées. Bien que la maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires soient reconnues comme des entités distinctes, il existe peu de données sur leur interaction dans le développement de la démence. La plupart des études épidémiologiques ont défini la démence mixte comme la coexistence de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire. Plusieurs auteurs ont mis en question la validité du concept de démence mixte, mais des études récentes soutiennent l'hypothèse selon laquelle les lésions ischémiques sont des modulateurs importants de la qualité de la fonction cognitive, même au cours de la maladie d'Alzheimer. La Nun Study a montré que parmi 61 cas de maladie d'Alzheimer

diagnostiqués sur des critères neuropathologiques, la détérioration cognitive était plus importante lorsqu'il existait des infarctus cérébraux qu'en leur absence (Snowdon *et al.*, 1997). Grâce au projet Optima (Oxford Project to Investigate Memory and Ageing), Esiri *et al.* (1999) ont trouvé que l'existence d'une maladie cérébrovasculaire associée diminuait significativement les performances cognitives des patients atteints de maladie d'Alzheimer, au moins aux stades les plus précoces.

A. Diagnostic

Le diagnostic de démence mixte demeure difficile à affirmer du vivant du patient : les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer tendent à éliminer les malades comportant des facteurs de risque vasculaires ou atteints d'affections vasculaires cérébrales. Inversement, les critères cliniques de démence vasculaire conduisent à éliminer les patients chez lesquels l'évolution est progressive. C'est, selon toute probabilité, les raisons pour lesquelles les études épidémiologiques réalisées en communauté rapportent une prévalence de cas de démence mixte inférieure à celle suggérée par les études neuropathologiques.

Aucune place n'est donc faite aux démences mixtes, dont le diagnostic devrait être évoqué dans 2 circonstances :

- ✓ Lorsqu'un malade, chez lequel le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été fait, a un AVC qui aggrave son état intellectuel ;
- ✓ Lors de l'aggravation progressive de la démence survenue après un AVC.

I.3. LES SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX DE LA DÉMENCE (SPCD)

Les signes psychologiques et comportementaux de la démence englobent les symptômes de perturbation de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur et du comportement apparaissent fréquemment chez les sujets atteints de démence. Plus précisément, les SPCD comprennent les signes observables avec un potentiel de danger pour l'individu ou son entourage, occasionnant du stress, de la peur ou de la frustration et qui sont parfois considérés comme socialement inacceptables (Finkel *et al.*, 1997).

Les symptômes psychologiques incluent l'anxiété, la dépression, les idées délirantes, les hallucinations et les illusions. D'autre part, les symptômes comportementaux comprennent l'agitation que celle-ci soit verbale ou physique avec ou sans agressivité. Par exemple, l'agitation sera verbale si la personne âgée répète les mêmes mots ou fait des demandes constantes. Elle peut être verbale agressive si la personne atteinte blasphème, crie ou injurie les autres. Une personne qui est agitée physiquement pourra par exemple errer, se déshabiller ou accumuler des objets. L'agitation physique agressive se manifeste par des morsures, des coups ou par des objets lancés.

Plus de 50 % des patients déments présenterait des troubles du comportement (Tueth, 1995). Mais elle est de 80 % chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (Lyketsos *et al.*, 2000 ; Benoit *et al.*, 2003). Un tiers ont des symptômes à intensité sévère (Lyketsos *et al.*, 2000 ; Lyketsos *et al.*, 2002 ; Chan *et al.*, 2003). Cette fréquence tend généralement à augmenter avec la sévérité du déficit cognitif, même si des pics peuvent survenir à des moments particuliers de l'évolution (Lyketsos *et al.*, 2000).

Les symptômes les plus fréquents dans les formes légères à modérées sont l'apathie (jusqu'à 50 % des patients), les symptômes dépressifs (40 à 50 %), l'agitation et l'agressivité. Les symptômes affectifs ou les signes psychotiques sont souvent épisodiques, mais récurrents dans environ deux tiers des cas (Lyketsos *et al.*, 2000 ; Olin *et al.*, 2002).

Les manifestations psychotiques sont considérées comme un facteur prédictif de rapidité de déclin cognitif (Stern *et al.*, 1994) ainsi que l'agitation (Ten *et al.*, 1995), mais ce rapide déclin pourrait être en rapport avec l'utilisation de neuroleptiques (Chui *et al.*, 1994).

Les SPCD ont été classés par l'International Psychogeriatrics Association (2003) selon leur répercussion dans la vie quotidienne du malade et/ou de celle de leur aidant (Tableau I.12.).

Tableau I.12. Classification des symptômes psychologiques et comportementaux des démences selon leur gravité (IPA, 2003).

Groupe I (les plus fréquents / les plus éprouvants)	Groupe II (relativement fréquents / relativement éprouvants)	Groupe III (moins fréquents / prise en charge possible)
Psychologiques Délires Hallucinations Dépression Insomnie Anxiété	Psychologiques Trouble de l'identification Comportementaux Agitation Désinhibition Cris Errance	Comportementaux Pleurs Jurons Questions répétitives Apathie
Comportementaux Agression physique Errance Impatience		

I.3.1. Les différents types de SPCD

A. Délires et troubles de l'identification

Il s'agit de croyances paranoïdes souvent simples et non systématisées comme des accusations temporaires de vol ou d'infidélité du conjoint. Certains délires sont sous-tendus par un trouble de la perception visuelle pouvant conduire à de fausses reconnaissances (Lebert & Pasquier, 1999). Burns (1996) les classent en quatre types : le phénomène du fantôme ; le trouble de la reconnaissance de sa propre image dans le miroir ; la conviction que les personnes observées sur la télévision sont dans la pièce. Mais il existe des délires plus complexes comme le délire de Capgras. Plus communément, il s'agit d'abord de suspicions ou d'idées délirantes à

thèmes de persécution, de préjudice, d'abandon, d'infidélité ou de jalousie, simples, mal systématisées, avec des mécanismes interprétatif et imaginatif entraînant ou non une méfiance, un vécu anxieux et/ou agressif chez le patient. Elles peuvent représenter un mode d'entrée dans la maladie (les thèmes hypocondriaques s'observent à ce stade) ou en compliquer l'évolution à un stade modéré (Clément & Nubukpo, 2008). Aux stades sévères, on peut aussi observer le phénomène du compagnon imaginaire (un ancien proche est revécu dans un soignant ou un objet) qui peut être considéré comme fonctionnant en tant qu'objet transitionnel et sémiologiquement comme une hallucination « mnésique », mélangeant passé et présent.

B. Hallucinations

Les hallucinations sont des expériences sensorielles (visuelles, auditives ou tactiles) sans perception. Perception sans objet à percevoir, symptôme habituel des psychoses, l'ahallucination peut survenir avec une moindre fréquence dans la MA que dans la démence à corps de Lewy (DCL) dont elle représente un critère diagnostique. Elles sont principalement visuelles, auditives et tactiles et rarement très élaborées. Les hallucinations visuelles sont corrélées avec un déclin cognitif rapide (O'Hara *et al.*, 2002).

C. Agitation

L'agitation du sujet dément est une activité verbale, vocale ou motrice inappropriée par sa fréquence ou sa survenue inadaptée au contexte social. L'agitation peut être verbale ou physique agressive ou non. Elle peut prendre des formes multiples :

- ✓ **motrices** : comme la déambulation paisible (*wandering*) ou forcée (*pacing*), et l'akathisie.
- ✓ **verbales et vocales** : comme les gémissements, les cris et les vocalisations anormales.

D. Agressivité

Elle peut être verbale (jurons, injures, menaces...), physique (coups, morsures, griffures, bousculade...) ou les deux et s'accompagner d'agitation. L'agressivité verbale est deux à trois fois plus courante que l'agressivité physique. Les comportements égoïstes, les changements de caractère vers une irritabilité et une tendance aux colères de la phase initiale et l'opposition silencieuse ultérieure peuvent être envisagés comme des équivalents agressifs (Clément & Nubukpo, 2008).

E. Manifestations dépressives

La tristesse de l'humeur peut s'observer à différents stades de démence. Au début, elle serait réactionnelle à la conscience de la perte cognitive, alors qu'avec l'évolution, elle serait l'expression d'un dysfonctionnement neurobiologique peu modulé par l'environnement. Contrairement à ce qui est observé dans la dépression, la tristesse est de courte durée dans une journée. Elle est à différencier de l'apathie, même si cette démarche est parfois difficile du fait d'une symptomatologie abrasée ou qui s'est déplacée sur une modalité d'expression plus comportementale (Clément & Nubukpo, 2008).

F. Anxiété

L'anxiété chez le patient dément n'est pas liée à l'état cognitif, ni aux paramètres démographiques (âge, sexe, niveau culturel). L'anxiété peut être liée à la dépression, à des manifestations psychotiques ou à des situations interpersonnelles (Ballard *et al.*, 1997). Elle est peu exprimée verbalement par le patient, elle s'illustre plutôt par des changements dans le comportement. Le « *sundowning* » est une forme d'angoisse agitée de la fin de journée (Bliwise *et al.*, 1993). Ballard *et al.* (1997) ont proposé de distinguer trois catégories d'anxiété chez ces patients : l'anxiété liée à la dépression (et cela n'aide pas à poser le diagnostic de cette dernière), l'anxiété liée à des manifestations psychotiques (terme discutable, renvoyant aux idées délirantes et aux hallucinations) et l'anxiété liée à des situations interpersonnelles (la plus caractéristique étant l'absence de l'aidant).

G. Désinhibition

Elle s'exprime par une conduite relationnelle ou sociale inappropriée à l'expression verbale ou comportementale. C'est un trouble du contrôle de soi, comme l'euphorie inhabituelle.

H. Apathie

L'apathie est un trouble de la motivation se caractérisant par une perte d'initiative, d'intérêt, de volonté, de motivation et un émoussement émotionnel. L'apathie est le symptôme comportemental le plus fréquent au stade prédéméntiel de la maladie et il est de plus en plus marqué avec l'évolution des pathologies démentielles. Elle est plus fréquente dans les démences frontotemporales que dans la MA où elle survient plus tardivement.

I. Comportement moteurs aberrants

Plusieurs types sont distingués :

- ✓ **la déambulation**, terme utilisé pour décrire un comportement inadapté d'exploration ;
- ✓ **la tasikinésie**, qui est l'incapacité de rester assis ou allongé ;
- ✓ **le syndrome de Godot**, manifestation anxieuse qui consiste à suivre l'aidant principal dans ces déplacements.

J. Troubles du sommeil et du rythme circadien

Une fragmentation du rythme de sommeil peut être observée chez les patients déments. Le sommeil alors de mauvaise qualité (éveils multiples, réveil matinal précoce), peut se compliquer d'une inversion du rythme nyctéméral. Des parasomnies (troubles du comportement liés au sommeil paradoxal) peuvent survenir. Ce sont des rêves mis en acte qui peuvent revêtir un aspect spectaculaire et parfois poser le problème du diagnostic différentiel avec des crises d'épilepsie.

K. Troubles des conduites alimentaires

L'hyperphagie, ingestion de quantités excessives d'aliments, est fréquente. Elle se distingue de l'hyperoralité, où le patient porte à la bouche des objets non comestibles. L'hyperphagie peut comporter dans certains cas une prise d'aliments, le plus souvent sucrés, entre les repas (grignotage), elle est plus fréquente dans les démences frontotemporales.

I.3.2. Les SPCD dans les différentes démences

L'évaluation comportementale peut aider au diagnostic du type de pathologie démentielle.

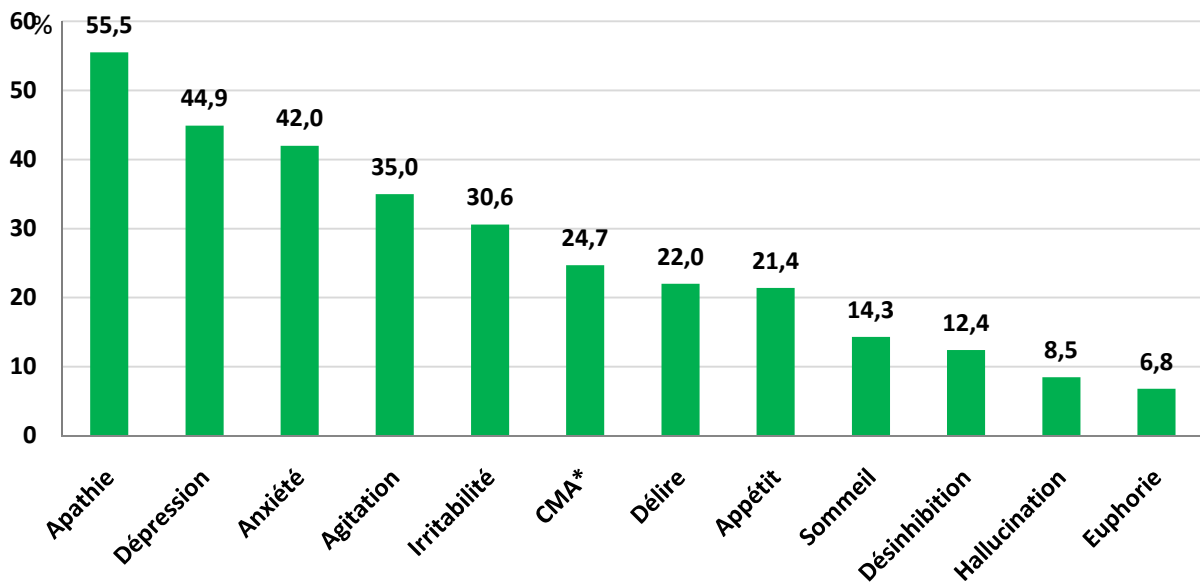
A. Maladie d'Alzheimer

Tous les troubles décrits précédemment peuvent s'observer individuellement au cours de la maladie d'Alzheimer. Mais dans une méta-analyse sur plusieurs études européennes, il a été possible d'établir la fréquence des troubles du comportement chez ces patients avec l'inventaire neuropsychiatrique de Cummings (NPI) (Figure I.7.). Aalten *et al.* (2007) a réalisée avec le groupe de l'European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) sur un nombre de patients important (n=2354), isole 4 syndromes :

- ✓ ***l'hyperactivité*** incluant les items agitation, désinhibition, irritabilité, comportements moteurs aberrants et euphorie ;
- ✓ ***la psychose*** incluant les items délire, hallucination et trouble du sommeil ;
- ✓ ***l'affectif*** incluant les items dépression et anxiété ;
- ✓ ***l'apathie*** incluant les items apathie et troubles de l'appétit.

Cette subdivision est cohérente d'un point de vue clinique mais présente aussi un intérêt au niveau de l'approche étiologique des SPCD.

Figure I.7. Fréquence des symptômes comportementaux et psychologiques évalués avec l'inventaire neuropsychiatrique dans la maladie d'Alzheimer (résultats de plusieurs études européennes) (Robert *et al.*, 2005).



*CMA: Comportement moteur aberrant

B. Démence à corps de Lewy

Les hallucinations visuelles sont un des trois symptômes cardinaux de la DCL. Ces hallucinations sont récurrentes, formées et détaillées. Elles comportent souvent des personnes et des animaux. Elles se distinguent mal de celles de la maladie d'Alzheimer. Les hallucinations auditives peuvent aussi être observées mais plus rarement. Les manifestations dépressives sont fréquentes et peuvent être inaugurales.

C. Démences frontotemporales

Les SPCD sont les premiers symptômes de la DFT. Ils surviennent chez les patients souffrant d'une démence encore légère ou parfois même plusieurs années avant les symptômes cognitifs. Certains symptômes sont beaucoup plus fréquents que dans la maladie d'Alzheimer, comme la désinhibition et l'apathie, mais ils ne sont pas spécifiques. Les hallucinations sont en revanche exceptionnelles.

D. Démences vasculaires

La survenue de troubles de l'humeur au début d'un état démentiel est un élément en faveur du diagnostic de démence vasculaire selon les critères du

NINCDS-AIREN. Les troubles de l'humeur comme l'hyperémotivité, l'émoussement affectif ou encore l'apathie sont fréquents. Délire et hallucinations sont plus fréquents que dans la maladie d'Alzheimer. Et des modifications des conduites alimentaires à type de grignotage d'aliments sucrés sont aussi rapportées.

I.3.3. Traitement des symptômes psychologiques et comportementaux

La prise en charge des SPCD est multimodale et doit être guidée par le niveau d'évolution de la maladie, mais aussi d'une manière plus spécifique par le type et les caractéristiques des symptômes présentés. La prise en charge d'une maladie intercurrente ou de la iatrogénie potentiellement en cause est fondamentale afin de permettre l'amélioration voire la résolution complète des SPCD.

A. Traitements pharmacologiques

Au niveau des traitements des SPCD, il est important de différencier deux types de médicaments : d'un côté les traitements ayant une indication spécifique pour la maladie d'Alzheimer et qui agissent sur les différents aspects de cette pathologie, et d'un autre côté d'autres médicaments qui agissent plus spécifiquement sur un type de SPCD.

Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer actuellement commercialisés sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine. Il faut rappeler ici que leur efficacité sur les SPCD a été rapportée par de nombreuses études cliniques. Quels que soient les traitements cholinergiques, ils ont montré une efficacité sur les SPCD (Birks & Harvey, 2006). Les symptômes les plus particulièrement sensibles sont l'apathie, les symptômes dépressifs, les hallucinations, le délire (Cummings *et al.*, 2004). Leur efficacité sur les SPCD a été aussi mise en évidence dans la maladie à corps de Lewy (McKeith *et al.*, 2000) ou dans les démences vasculaires ou mixtes (Erkinjuntti *et al.*, 2002). La mémantine a, de son côté, montré une efficacité sur les symptômes à type d'agitation et d'agressivité (Gauthier *et al.*, 2005 ; Cummings *et al.*, 2006).

B. Approche non pharmacologique

Le traitement non pharmacologique des SPCD repose sur trois types d'intervention :

1. L'intervention centrée sur la relation aidant-patient : Toutes les catégories d'aidants peuvent être concernées. Trois types d'intervention visant à diminuer le fardeau de l'aidant ont été proposés : un soutien psychologique ; des programmes de formation ; la mise en place d'un réseau de soutien.

2. L'intervention centrée sur l'environnement du patient : Un milieu architectural inadapté peut contribuer à l'apparition des SPCD ou les aggraver. En revanche, un environnement rassurant peut les soulager ou permettre de vivre avec un minimum de sécurité pour le malade comme pour l'aidant (Benoit *et al.*, 2006).

3. L'approche psychothérapique et socio-thérapique : réminiscence, stimulations cognitivo-comportementales ...(Tableau I.7.)

I.4. OUTILS D'ÉVALUATION

L'évolution de la pathologie démentielle est communément réalisée à l'aide d'outils conçus soit pour dépister et/ou diagnostiquer les différents troubles cognitifs, soit pour avoir une appréciation objective des SPCD.

I.4.1. Évaluation des fonctions cognitives

L'évaluation de la mémoire est une étape indispensable au diagnostic. Pour ce qui concerne l'évaluation clinique des fonctions cognitives, l'entretien préliminaire avec le patient reste un élément d'orientation essentiel. On peut schématiquement distinguer deux situations : l'une où le sujet se plaint, l'autre où l'entourage s'inquiète. Par la suite, l'examen proprement dit fera appel soit à des questions concernant la vie du patient et à des événements permettant d'évaluer sa mémoire, soit à des techniques d'examen standardisées. Ici, seront citées uniquement celles de l'examen courant d'une consultation mémoire, car il existe des centaines d'outils utilisés, soit par les médecins, soit par les neuropsychologues ou par les personnels soignants non médicaux.

A. Mini-Mental State Examination

Le Mini Mental State Examination (MMS), qui évalue l'efficacité cognitive globale, permet d'apprécier le niveau de l'atteinte et de repérer les désordres cognitifs impliqués. Comme tous les tests cognitifs, il est influencé par le niveau socioculturel. Il s'agit d'un test facile et rapide à réaliser qui est coté sur un maximum de 30 points (Folstein *et al.*, 1975). D'autres tests peuvent être utiles pour une première évaluation cognitive.

Les items sont très variés et permettent pour les 10 premiers d'explorer l'orientation temporo-spatiale. Les 3 suivants sont couplés à 3 autres items : le rappel des mots. Dans un premier temps, 3 mots sont énoncés au patient après avoir requis au patient son attention, et il lui est demandé de les rappeler immédiatement puis de les retenir, annonçant ainsi le rappel différé des 3 autres items. Suivent 5 items de calcul à rebours qui explorent les capacités attentionnelles du patient et ses capacités de calcul mental. Une courte épreuve distractive, non cotée dans le score

final, consiste à faire épeler le mot « monde » à l'envers. Après le rappel différé libre (sans aide par indiçage), suivent 2 items de dénomination de 2 objets montrés au patient. A condition d'avoir une vue suffisante, ces items explorent les troubles de langage de dénomination. Une courte succession de mots sans signification dans leur ensemble est ensuite énoncée au patient en lui demandant de les répéter strictement. Elle suppose une audition correcte du patient avant d'explorer ses capacités à les reconnaître (impossible s'il existe une agnosie auditive importante), et à utiliser sa boucle phonologique, processus lié au langage et à la mémoire de travail. Une consigne décomposée en 3 gestes autour d'une feuille de papier explore ensuite les capacités du patient à comprendre la consigne (langage), à retenir la consigne suffisamment longtemps durant son exécution, et à accomplir les gestes requis, altérés s'il existe une apraxie idéatoire suffisamment importante. Puis le patient doit exécuter une consigne écrite. Il doit en comprendre l'écriture (langage), puis l'exécuter (praxie idéomotrice). Enfin, il est demandé au patient d'écrire la phrase qu'il souhaite. Cela suppose des fonctions langagières suffisamment conservées afin de ne pas faire d'erreur de syntaxe ou d'éviter des erreurs d'orthographe importantes. La fonction d'écriture est également explorée (langage écrit et praxies idéomotrices). La dernière consigne consiste à recopier selon un modèle, une figure géométrique simple. Elle explore essentiellement les capacités visuo-constructrices. Chaque item est coté sur 1 point. Une cotation « 0 » signifie une erreur. Des normes pour la version française ont été établies afin de normaliser la passation en clinique (Derouesné *et al.*, 1999). Des normes en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'instruction ont également été établies pour la version française. Globalement un score de 27 ou plus atteste l'absence probable de trouble cognitif. Cependant, de tels scores peuvent se retrouver pour des patients avec une maladie d'Alzheimer authentique, ou avec des troubles cognitifs légers (MCI : mild cognitive impairment).

Il s'agit d'un test dont la passation est très largement recommandée dans la population gériatrique, que ce soit à l'occasion de toute hospitalisation, de l'exploration d'une plainte de mémoire ou cognitive, ou encore en consultation gériatrique ou en évaluation gérontologique. Le test est recommandé par l'ANAES (agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) dans le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer. Ce test ne permet en aucun cas le diagnostic d'un syndrome

démontiel, mais permet son dépistage en orientant le patient vers un bilan plus fin comprenant par exemple des explorations neuropsychologiques. La reproductibilité est mauvaise et son interprétation au cours d'évaluations répétées tous les 6 mois doit rester prudente, même si cela peut permettre de repérer des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer avec un déclin rapide. La plupart des essais thérapeutiques l'utilisent de façon conjointe à une évaluation des troubles cognitifs plus complète, car il permet entre autre de bien caractériser une population d'étude. L'échelle est présentée en annexe 1.

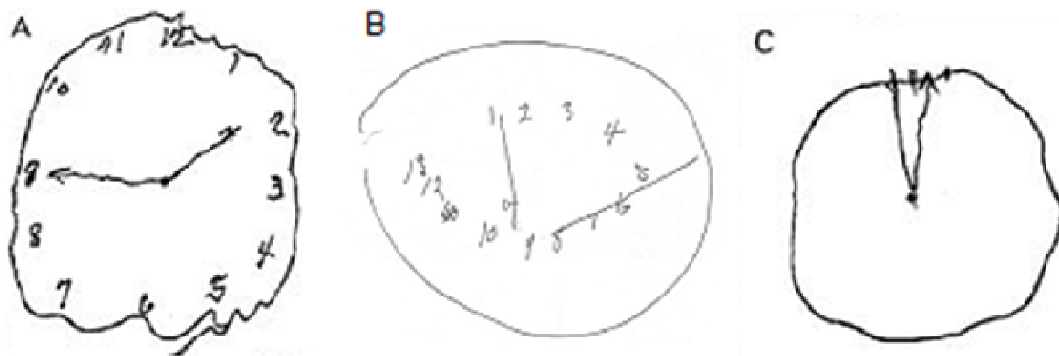
B. Test des 5 mots

Il permet de tester les capacités de mémorisation et de repérer la présence d'une amnésie de type hippocampique caractéristique de la maladie d'Alzheimer (Dubois *et al.*, 2002). Le test des 5 mots comprend une première étape qui vérifie l'encodage initial avec une mesure de rappel libre et indicé (l'indice étant présenté lors de l'étape d'encodage) qui correspond au score d'apprentissage (maximum = 5), suivi d'une tâche interférente non verbale de 3 à 5 minutes. La dernière étape mesure le rappel différé libre et indicé (score de mémoire maximum à 5). Le score global (somme des 2 étapes) est normalement à 10. Dans la maladie d'Alzheimer, on observe un effondrement des performances en rappel libre, un indiçage sémantique inefficace et une performance en rappel total affaiblie. On peut également constater des intrusions, autrement dit des réponses fournies qui n'appartiennent pas à la liste apprise.

C. Test de l'horloge

Le test de l'horloge évalue, les capacités visuoperceptives et visuoconstructives ainsi que les fonctions exécutives. Ce test est peu influencé par le niveau socioculturel (Huntzinger *et al.* 1992). Beaucoup de cliniciens utilisent le test de l'horloge comme un outil de screening pour les patients présentant des troubles cognitifs. L'administration de cette épreuve consiste à présenter une feuille blanche sur laquelle le sujet doit dessiner une horloge et indiquer une heure bien précise (Figure I.8.).

Figure I.8. Différents tests de l'horloge selon les types de démence



A : Maladie d'Alzheimer avec MMSE=29 ; B : Démence à corps de Lewy avec MMSE=29 ;
C : Démence vasculaire avec MMSE= 28.

D. Fluences verbales

Les tâches de fluences verbales sont couramment utilisées en neuropsychologie, et permettent d'évaluer de façon rapide l'intégrité du stock lexico-sémantique et les processus stratégiques de récupération des mots en mémoire. On distingue classiquement deux types de tâches : les fluences littérales et les fluences sémantiques ou catégorielles. La première requiert du sujet de donner le plus possible de mots de la langue commençant par une lettre donnée (P, R...). Dans les fluences sémantiques, on demande au sujet d'évoquer le plus possible de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (animaux, fruits...).

I.4.2. Évaluation des symptômes psychologiques et comportementaux

Le mode de survenue des symptômes, le type précis, l'intensité, l'évolution dans le temps, l'association à d'autres symptômes, le retentissement sur l'adaptation et la vie quotidienne et sur les aidants, les influences de l'environnement doivent être évaluées d'une manière précise. Ces évaluations doivent être répétées au cours du temps. L'évaluation quantitative des SPCD se fait par des échelles d'évaluation ou des entretiens semi-structurés. Certains de ces instruments relèvent directement de la pratique de l'évaluation psychiatrique chez l'adulte jeune. D'autres ont été spécifiquement développés pour le sujet âgé. Parmi ces derniers, il faut distinguer les instruments permettant une évaluation de l'ensemble de la symptomatologie comme la Behave AD (Behavioral pathology in Alzheimer's disease scale) (Reisberg, 1987)

ou comme l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI, Cummings *et al.*, 1994). D'autres échelles s'intéressent spécifiquement à une symptomatologie donnée comme l'échelle d'agitation de Cohen-Mansfield (Cohen-Mansfield, 1989), l'échelle de dépression gériatrique (Yesavage *et al.*, 1983) ou l'Inventaire d'apathie (Robert *et al.*, 2002). Dans la majorité des cas, l'évaluation est effectuée à partir d'un entretien avec un accompagnant informé des comportements du patient. Les auto-évaluations du patient sont moins utilisées. À côté de l'évaluation de la fréquence et de la sévérité des symptômes, il existe aussi une évaluation du fardeau (par exemple, échelle de Zarit) et/ou du retentissement des troubles du comportement sur l'aidant (NPI).

A. Inventaire neuropsychiatrique (NPI)

Il s'agit de l'outil de prédilection pour évaluer les symptômes psychologiques et comportementaux des démences (Cummings *et al.*, 1994; Cummings, 1997). Il a été traduit en français par Robert *et al.* (1995). Il s'applique aussi bien à la maladie d'Alzheimer qu'aux autres démences et est largement utilisé aujourd'hui lors des essais thérapeutiques dans les démences. Il s'agit d'un instrument relativement complexe, qui doit être complété avec l'aide de l'aidant principal, lors d'un entretien de 30 à 45 minutes. Il évalue 12 troubles très variés, incluant les troubles du sommeil et de l'appétit, les troubles d'ordre végétatif, en définissant pour chacun d'eux une fréquence de survenue (cotée de 1 à 4), le degré de sévérité (1 à 3) et le retentissement des troubles sur l'aidant principal. Le score est le produit de la sévérité et de la fréquence et peut donc varier de 0 (pas de trouble) à 12 au maximum. Un score total est obtenu par la somme des premiers sous-scores pour obtenir une cotation sur 144 points. Ce score total paraît assez peu pertinent, alors que les différentes études réalisées insistent beaucoup plus sur les sous-scores étudiés un par un. Une version « soignante » a été validée en français pour la passation de l'inventaire par exemple pour des patients institutionnalisés. L'inventaire est présenté en annexe 2.

I.4.3. Évaluation de la perte d'autonomie pour les activités quotidiennes

Chez les personnes démentes, les activités de la vie quotidienne sont fréquemment perturbées. Toutefois, son évaluation est difficile étant donnée la grande variété des activités quotidiennes selon la culture, l'éducation et l'environnement social du malade. D'autre part, son évaluation est nécessairement indirecte et le professionnel de santé devra évaluer les activités réalisées en se basant le plus souvent sur l'interrogatoire, soit d'un membre de l'entourage proche, soit du sujet lui-même, ce qui pose problème lorsqu'existent des troubles cognitifs. Les échelles couramment utilisées soit en clinique ou dans le cadre de la recherche, sont : l'ADL (*Activities of the Daily Living*) ou encore appelée l'échelle de Katz (Katz *et al.*, 1963), et l'échelle IADL (*Instrumental Activities of the Daily Living*) de Lawton (Lawton & Brody, 1969). Leur réalisation permet, en outre d'évaluer le degré d'autonomie du patient, d'évaluer le besoin en aides, surtout quand la réalisation de ces échelles a lieu au domicile du patient par un professionnel socio-sanitaire.

A. L'échelle de Katz

Elle permet l'évaluation facile de 6 activités décrites comme « élémentaires » de la vie quotidienne. Il s'agit des capacités à manger seul, marcher, aller aux toilettes, se laver seul, être continent et s'habiller. La réalisation de ces 6 activités sans besoin d'aide définit l'autonomie et permet la cotation à « 1 » de chacune de ces activités. La somme peut donc varier de 0 à 6, 0 signifiant une dépendance totale pour chacune de ces activités. Une cotation intermédiaire (« aide partielle ») pour chacune de ces activités engendre une cotation à 0,5. Ces activités, sont en fait perdues assez tardivement dans la maladie d'Alzheimer. L'échelle a été conçue pour les personnes âgées, afin d'évaluer toute perte d'autonomie pour des activités, à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Elle peut être réalisée à l'aide d'un entretien avec l'aidant principal ou avec un soignant quand le malade est institutionnalisé.

B. L'échelle de Lawton

L'IADL (Lawton & Brody, 1969) est un instrument couramment utilisé dans l'évaluation fonctionnelle des sujets âgés. Il s'agit d'une échelle composite, avec en ajout aux 6 activités de Katz, un ensemble de 8 activités dites « instrumentales ». Ces 8 activités instrumentales sont « faire les courses, faire le ménage, se faire à manger et se servir, utiliser un téléphone, gérer ses propres prises de médicaments, gérer son budget et manipuler de l'argent, utiliser les moyens de transports, laver et entretenir son linge ». Comme nous pouvons le voir, 3 activités dépendent largement des habitudes de vie antérieures avec par exemple l'inconvénient que les hommes pourraient ne jamais avoir effectué ces activités que sont laver le linge, faire le ménage et faire un repas. Dans ces cas, il est prévu une cotation « non applicable ». Une cotation maximale de 1 point est prévue quand l'activité est réalisée de façon globalement autonome, puis une cotation à « 0 » quand l'aide nécessaire est plus importante. En réalité, pour chacune de ces activités, plusieurs niveaux de dépendance sont décrits, ce qui permet une cotation assez fine. La cotation de ces 8 activités instrumentales, additionnée à la cotation des 6 activités élémentaires permet de réaliser une somme sur 14, avec une possibilité d'une cotation à 0, pour l'ensemble des activités non réalisées sans aide. Cette échelle a été validée sur une large population de sujets âgés malades, mais pas seulement atteints de démence. Il y avait une bonne reproductibilité entre cotateurs. Mais parmi les avantages, nous devons retenir le fait que les limites entre « 0 » (dépendance) et « 1 » (autonomie) est variable d'une activité à l'autre, en termes de « sévérité », et cela permet probablement d'utiliser l'échelle pendant une longue période durant l'évolution de la démence. Sa cotation est réalisée à l'aide d'un entretien avec l'aidant principal.

Une version courte plus largement utilisée qui comporte 4 items qui permettent de dépister les sujets qui présentent une démence non encore diagnostiquée, ou qui la développeront dans l'année. Ces 4 items explorent l'autonomie ou le degré de dépendance du sujet par rapport à 4 activités pratiques de la vie quotidienne (la capacité à se servir d'un téléphone, à utiliser un moyen de transport, à prendre ses médicaments et à gérer son argent). Ces 4 activités doivent faire l'objet d'une cotation de 1 à 2, 3, 4 ou 5 points selon les items. Le médecin attribue pour chaque item un score en fonction de la grille de cotation. La cotation est basée sur les

réponses du patient et/ou en tenant compte de l'avis d'une personne vivant avec lui au quotidien. Dans un deuxième temps, pour fonder une décision pratique, le médecin simplifie la cotation de chacun des items en codage binaire 0 ou 1. Elle a été traduite en français, en 1986, par Israël *et al.*, et utilisée pour l'inclusion dans de nombreux essais thérapeutiques.

CHAPITRE II. LA DÉPRESSION DU SUJET ÂGÉ

Publié en partie dans :

Prado-Jean A, Nubukpo P, Druet-Cabanac M, Preux PM, Clément JP. *Épidémiologie des troubles psychiatriques*. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 12-25.

Clément JP, **Prado-Jean A**. Outils d'évaluations des troubles psychiatriques. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 562-581.

La dépression est la pathologie mentale la plus fréquente chez la personne âgée. C'est une affection hétérogène, tant dans sa clinique que dans son étiopathogénie et il faut distinguer les sujets ayant déjà fait des récurrences dépressives durant la vie adulte de ceux qui présentent leur premier épisode dépressif à l'âge tardif. Dans ce dernier cas, la réponse thérapeutique est moins satisfaisante et la chronicisation fréquente. Elle reste encore souvent sous-diagnostiquée et donc insuffisamment traitée (Nieremberg, 2001 ; Gruber-Baldini *et al.*, 2005), entraînant ainsi une augmentation de l'incapacité, de la dépendance et surtout de l'utilisation inadéquate des services de soins (Charney *et al.*, 2003). Seulement 15 à 50 % des patients dépressifs seraient dépistés (Garrard *et al.*, 1998 ; Pouget *et al.*, 2000). Elle serait associée à une augmentation du risque de démence (Jorm, 2000) et de la mortalité (Ruitenberg *et al.*, 2002). Les conséquences néfastes sur la morbidité, sur l'autonomie, sur la qualité de vie et sur le recours aux services de santé sont importantes (Charney *et al.*, 2003). Après un traitement bien conduit, l'évolution est favorable dans 60 % des cas. Si la dépression du sujet âgé est aussi méconnue en médecine générale, c'est en partie lié au fait qu'elle prend, à côté d'une présentation qui correspond souvent à celle de l'adulte, des formes spécifiques que l'on peut qualifier de « masques » de la dépression et de formes avec une expression symptomatique atténuée (Gallo & Coyne, 2000), nombreuses à cet âge, mais pouvant constituer les prémices de troubles dépressifs plus sévères. On entend par « dépression masquée », une forme clinique où des symptômes somatiques (ou autres) prennent le devant du tableau.

La dépression est aussi difficile à reconnaître chez le sujet âgé du fait des modifications physiques contemporaines du vieillissement, de l'intrication fréquente avec des affections organiques, et de l'idée fausse mais trop classiquement répandue, que cette période de la vie s'accompagne inéluctablement d'une certaine tristesse.

La vieillesse est en effet une période de crise et de fragilisation en raison des pertes multiples subies : perte de l'activité professionnelle, perte d'un corps en bonne santé, perte de personnes chères... Il y a donc des personnes qui vieillissent bien, mais il en est aussi qui traversent cette période avec difficultés et qui les expriment d'une manière spécifique à cet âge, marquée en particulier par une atténuation des

symptômes dépressifs classiques (la tristesse, le ralentissement et l'anhédonie) et par une plus grande fréquence de présentations atypiques avec des comportements d'agitation, de délire, de confusion et des somatisations (Clément *et al.*, 1999).

Les troubles cognitifs peuvent aussi être au premier plan du tableau clinique, et être mis d'emblée, à tort sur le compte d'une maladie démentielle.

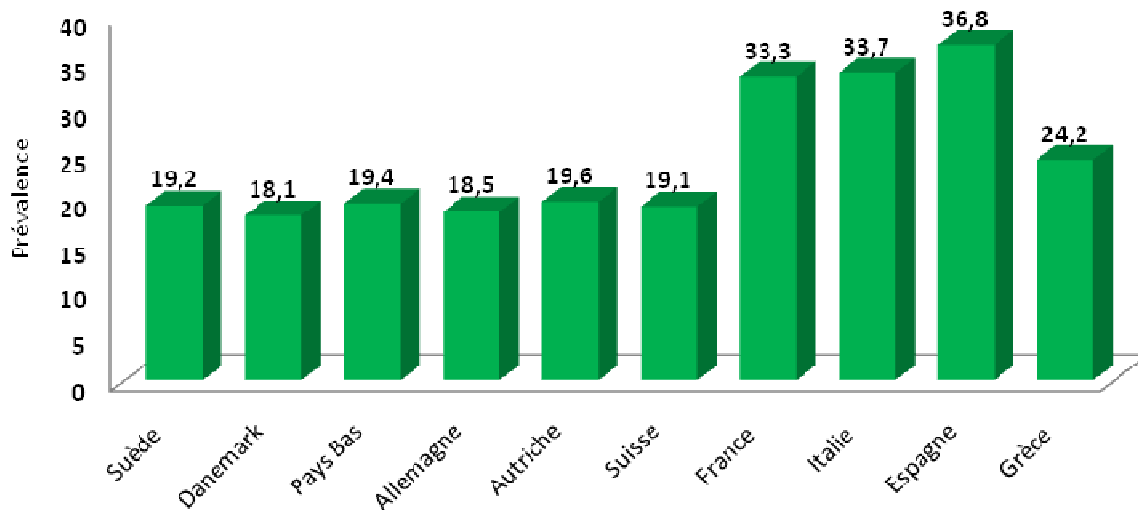
II.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DÉPRESSION

En 2020, la dépression sera la première cause d'invalidité (Chapman *et al.*, 2008). Cependant, il est difficile d'établir une prévalence exacte de la dépression dans cette population, puisque les différentes études épidémiologiques utilisent des définitions de la dépression et des méthodes d'identification de cas différentes.

Si la dépression reste une maladie commune chez les personnes âgées, en population générale, la prévalence de la dépression majeure se situe entre 1 et 5 % (Blazer, 2002 ; Kessler *et al.*, 2003 ; Ritchie *et al.*, 2004 ; Thomas & O'Brien, 2006). La dépression majeure, observée en fin de vie, est souvent précédée d'épisodes antérieurs avec un âge de début vers 30-40 ans (Ritchie *et al.*, 2004). Les symptômes dépressifs sont très communs dans cette population âgée, représentant 10 à 25 % des cas (Blazer, 2002; Thomas & O'Brien, 2006). En Europe, l'étude EURODEP a retrouvé une prévalence de symptômes dépressifs de 12 % chez les sujets de plus de 65 ans (Braam *et al.*, 2005). Une autre étude multicentrique européenne a retrouvé des prévalences plus élevées (Castro-Costa *et al.*, 2007) (Figure I.9.).

La prévalence de ces symptômes dépressifs diminue avec l'âge. Elle est maximale chez l'adulte jeune, a tendance à diminuer jusqu'à l'âge de 75 ans, puis à re-augmenter chez les sujets très âgés (Haynie *et al.*, 2001 ; Heikkinen & Kauppinen, 2004). Cette constatation pourrait être expliquée par le fait que ces sujets sont en majorité des femmes, présentant des incapacités physiques et cognitives plus importantes, et un niveau socio-économique plus bas (Blazer, 2000). Ces taux sont également élevés en médecine générale et varient entre 12 et 20 % (Robinson *et al.*, 2003).

Figure I.9. Prévalence de la dépression chez les personnes âgées en Europe (Castro-Costa *et al.*, 2007)



Dans les institutions prenant en charges les sujets âgés (maisons de retraites, EHPAD et unités de soins de longs séjours), la prévalence des symptômes dépressifs augmentent considérablement, du fait que ces sujets présentent des problèmes de santé complexes, des ruptures avec leurs habitudes de vie et d'autres facteurs aggravants (solitude, mauvaise adaptation, cohabitation). L'incidence annuelle moyenne de la dépression majeure en unité de soins de long séjour est estimée à 6,4 % et la prévalence entre 6 et 32 %, selon les études, avec une valeur moyenne de 12 % (Koenig *et al.*, 1992 ; Payne *et al.*, 2002). Des taux plus élevés sont retrouvés chez les patients présentant des pathologies sévères (pathologie cancéreuse) ou présentant une grande invalidité.

Les patients en EHPAD ont un risque plus important de présenter une dépression. Cette population est la plus étudiée et la prévalence varie de 6 % à 44 % (Teresi *et al.*, 2001 ; McDougall *et al.*, 2007 ; Snowden & Fleming, 2008). Cependant, le diagnostic de dépression y reste difficile et donc aussi sous-estimé (Watson *et al.*, 2003) en raison de tableaux cliniques proches d'autres pathologies du grand âge comme la démence et le délire tardif. La dépression est un facteur important d'aggravation de l'évolution des démences (Bell & Goss, 2001) et des troubles du comportement concomitants. Près d'un tiers des patients déments présentent des symptômes dépressifs (Lyketsos *et al.*, 2002), et le risque de développer une démence est deux fois plus important chez les dépressifs par rapport

aux non dépressifs (Jorm, 2001). Enfin, la dépression à début tardif peut être le premier signe de la maladie d'Alzheimer (Jorm, 2000).

Il existe une relation entre dépression et mortalité, principalement pour la dépression sévère. Dans l'étude de Blazer & Hybels (2004), la composante « bien-être » semble être le facteur prédictif le plus important de mortalité chez les sujets âgés comparativement aux symptômes classiques comme les affects négatifs et les symptômes somatiques.

II.1.1. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés dans la survenue d'une dépression chez la personne âgée, mais tous n'ont pas été confirmés. Les facteurs les plus fréquemment cités dans la littérature sont : l'âge, le sexe féminin, les antécédents de dépression, un faible niveau d'étude, l'isolement social, le statut matrimonial (célibat), le deuil, un niveau de santé subjective bas, la présence de troubles du sommeil, l'existence de pathologies somatiques, la dépendance fonctionnelle et les troubles cognitifs et sensoriels. D'autres facteurs ont plus récemment été impliqués comme les facteurs vasculaires et une susceptibilité génétique.

A. Les facteurs prédisposants

Certaines caractéristiques cliniques, sociales et démographiques présentes avant la pathologie dépressive, comme :

- ✓ **l'âge** : différentes études ont montré une relation importante entre l'âge avancé et la survenue d'une dépression (Meller *et al.*, 1996). A l'inverse, l'étude EURODEP a démontré que la présence de comorbidités était le facteur principal dans la survenue de la dépression, indépendamment de l'âge (Blazer, 2003).
- ✓ **le sexe féminin** : comme pour l'âge, il existe une relation entre l'accumulation des comorbidités ajoutée en plus à une espérance de vie plus longue (Sonnenberg *et al.*, 2000 ; Bergdahl *et al.*, 2002).
- ✓ **un faible niveau d'étude et l'isolement social** : pour Beeson *et al.* (2000), ils sont aussi considérés comme des facteurs de risque. De même pour

Fonda *et al.* (2001) les sujets avec un moindre engagement social, comme par exemple ceux qui ne peuvent plus conduire, présentent un risque plus important de survenue de dépression.

- ✓ **les pathologies vasculaires** : les accidents vasculaires cérébraux de la substance blanche jouent un rôle important dans l'apparition d'une dépression tardive, et plusieurs auteurs ont défini le concept de dépression vasculaire (Devanand *et al.*, 2004).
- ✓ **les maladies physiques** : surtout si elles entraînent une perte d'autonomie. L'association entre dépression et affection organique se fait dans les deux sens (Lin *et al.*, 2003), puisque la dépression aggrave la perte d'autonomie et le pronostic (Baldwin, 2008).
- ✓ **les antécédents de dépression** : ils ont été retrouvés comme multipliant le risque de survenue de dépression par 2,3 dans une méta-analyse (Cole & Dendukuri, 2003).

B. Les facteurs précipitants

Ce sont principalement les événements de vie (EV). La moitié des dépressifs âgés ont vécu un EV sévère dans l'année qui précède l'apparition de la dépression (Murphy, 1982). Ce sont principalement les pertes (perte de proches [veuvage] qui peuvent entraîner des deuils pathologiques, perte redoutée d'un être cher malade, problèmes financiers importants, changements de domicile, séparations, éloignement des enfants, perte d'un animal ...). Les dépressions à début tardif semblent davantage déclenchées par des événements de vie que chez les sujets jeunes (Bruce, 2002).

II.1.2. Facteurs protecteurs

La personnalité pourrait avoir une influence sur les événements de vie dans leur impact dépressogène (Mazure *et al.*, 2002). Des stratégies d'adaptation positive, l'efficacité personnelle et un niveau élevé de maîtrise sur l'environnement sont des traits qui pourraient protéger de la dépression (Blazer, 2005). La résilience (capacité à rebondir ou capacité à bien se développer et à continuer à se projeter dans l'avenir en dépit d'événements déstabilisants, de conditions de vie difficiles, de traumatismes

parfois sévères) serait aussi protectrice (Arean & Reynolds, 2005 ; Clément, 2009). La pratique d'une religion serait un facteur protecteur (Braam *et al.*, 2005). La dépression reste étroitement associée avec l'existence de problèmes organiques, de troubles cognitifs ou de troubles sensoriels. Il en est de même d'une perte de poids (Morley *et al.*, 1994) et de la perte de vision (Horowitz *et al.*, 2005).

Selon Baldwin (2008) les principaux facteurs protecteurs sont :

- ✓ le soutien social,
- ✓ des comportements d'adaptation,
- ✓ une bonne nutrition,
- ✓ l'exercice et condition physique,
- ✓ le contrôle optimal des problèmes de comorbidité,
- ✓ l'attachement religieux.

II.2. DIAGNOSTIC DE LA DEPRESSION ET SIGNES CLINIQUES

La présentation clinique de la dépression chez le sujet âgé est souvent moins évidente et moins franche que chez le sujet plus jeune. Il a été relevé que certains symptômes, comme les plaintes somatiques (Husain *et al.*, 2005), l'irritabilité, le sentiment de ne pas pouvoir faire les choses correctement, la perte d'intérêt sont plus fréquents chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. On rapporte aussi un taux plus élevé de délire, d'agitation (Brodaty *et al.*, 1997), de perturbation de l'appétit, de plaintes relatives au sommeil et d'idées de culpabilité. Enfin, la perte de l'estime de soi est assez habituelle, en rapport avec une conscience par le sujet âgé de son incapacité à subvenir à certains de ses besoins et à sa sécurité.

Il faut préciser que certains sujets âgés ont des difficultés à se reconnaître dépressifs et à s'en plaindre. Cela a été mis en relation avec une plus grande prévalence de l'alexithymie dans cette population (Clément *et al.*, 1997). De même, l'humeur dépressive est parfois inapparente (moins triste) du fait de l'émoussement affectif apparaissant chez certains sujets vieillissants (Baldwin, 2008), et elle peut passer pour de la sérénité (dépression souriante) (Gallo & Rabins, 1999).

Une autre approche, évoquée au début, consiste à distinguer dépression récurrente avec un début dans le jeune âge, de la dépression de survenue tardive après 60 ans. Brodaty *et al.* (2005) ont retrouvé plus fréquemment dans le second groupe des caractéristiques mélancoliques et délirantes.

Enfin, il est important de rappeler que, même si une baisse des performances cognitives s'observe dans la dépression quel que soit l'âge, elle est indéniablement plus marquée avec l'avance en âge. Un bilan neuropsychologique et une imagerie cérébrale peuvent être très utiles s'il existe un doute quant à une origine neurodégénérative ou vasculaire à l'atteinte cognitive, même si une approche clinique rigoureuse doit permettre de trancher.

II.2.1. Dépression- forme typique

Elle est identique à celle de l'adulte et comprend une perte de l'élan vital, associée à une perte de l'intérêt pour les activités habituelles, une perte du goût à faire les choses, une perte des envies et de la capacité à éprouver du plaisir (anhédonie). Ce noyau dépressif se complète d'une tristesse pathologique, d'une douleur morale avec plus ou moins une envie permanente de pleurer (reflet de la souffrance affective), de perturbations psychomotrices (ralentissement ou agitation), d'une perte de l'estime de soi (dévalorisation, auto-dépréciation), d'un pessimisme, de troubles des fonctions instinctuelles (perte d'appétit et/ou du poids, altération du sommeil, fléchissement de la libido), de signes somatiques (asthénie, fatigue excessive, douleurs, perturbations digestives, frilosité), d'un fléchissement intellectuel (troubles de l'attention, de la concentration et plaintes de mémoire associées ou non à de réels troubles). Des idées noires et/ou des ruminations suicidaires peuvent aussi être présentes. Il n'est pas rare que ces symptômes centraux de la dépression soient attribués de façon erronée au vieillissement normal (Clément *et al.*, , 2010).

On peut résumer cette présentation caractéristique dans les critères de l'état dépressif majeur (EDM), tels que proposés par le DSM IV-TR (Tableau I.13.).

Tableau I.13. Critères diagnostiques de l'état dépressif majeur selon le DSM-IV TR (2003).

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur (DSM-IV-TR)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins Un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).

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

3. Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

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

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

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

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

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

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

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

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

II.2.2. Dépression - forme mélancolique

A. La mélancolie

La mélancolie est un état dépressif intense avec majoration de la douleur morale, de l'auto-dévalorisation, de l'auto accusation, de l'anesthésie affective. Le ralentissement est marqué par un «masque de tristesse». Le malade parle peu, à voix basse ou, au contraire, est très agité. Le risque suicidaire est alors majeur. La douleur morale culmine le matin. La perte de poids est souvent significative.

B. La mélancolie délirante

Le potentiel suicidaire est fort. Les idées délirantes sont congruentes à l'humeur. Les thèmes varient autour de la culpabilité, de la faute, de l'attente d'un châtiment, d'idées de ruine, d'idées d'influence, de possession ou d'hypocondrie. La structure du délire est pauvre. Il est monothématique le plus souvent et tous les mécanismes sont possibles. Le syndrome de Cotard associe des idées de damnation, d'immortalité et de négation d'organe (le patient croit par exemple ne plus avoir de tube digestif, donc refuse de se nourrir).

C. Les formes stuporeuses

L'inhibition et le ralentissement atteignent alors leur paroxysme. L'activité motrice est quasi absente. Parfois, seul le faciès douloureux évoque le diagnostic avec le classique «oméga mélancolique » (sourcils froncés en **m**).

II.2.3. Dépressions atypiques du sujet âgé

Le tableau clinique est souvent trompeur, la dépression évoluant à bas bruit ou étant masquée par d'autres traits (Gallo *et al.*, 1997 ; Gallo *et al.*, 1999).

Les traits de la dépression de la personne âgée sont :

- ✓ instabilité, agressivité, colère ; somatisations fréquentes ;
- ✓ démotivation, ennui, sensation douloureuse de vide intérieur ;
- ✓ repli sur soi, isolement ;

- ✓ angoisse matinale ;
- ✓ confusion ;
- ✓ dépendance ;
- ✓ troubles mnésiques allégués ; impression d'inutilité d'être ;
- ✓ suicides programmés, réussis.

A. La dépression avec caractéristiques psychotiques

Des idées délirantes de persécution et de préjudice sont habituelles et parfois de jalousie. Des hallucinations visuelles et auditives peuvent s'observer. Il n'y a pas d'antécédent de même nature et il n'existe pas de syndrome dissociatif, ni d'automatisme mental qui pourrait faire évoquer une pathologie psychotique. L'analyse clinique recherche s'il y a ou non congruence entre la tristesse et le délire. Elle est de pronostic réservé. Deux tiers des patients restent dépressifs 1 an plus tard et 25 % des patients décèdent dans l'année. Outre leur sévérité, les préoccupations centrées sur le corps peuvent prendre l'ampleur d'un syndrome de Cotard, avec une anxiété majeure (Clément *et al.*, 1994).

B. La dépression à masque confusionnel ou somatique

Un syndrome confusionnel peut avoir pour origine une dépression. La personne âgée réagit souvent à la solitude par une agressivité qui, paradoxalement, éloigne ceux que sa souffrance devrait rapprocher d'elle. Plusieurs signes peuvent témoigner de l'ambivalence dépressive fréquente dans ces situations. Le repli sur soi dans une attitude de distanciation familiale ou le refus de sortir de la chambre en institution, sont parfois des formes de défense pour ne plus déranger ou pour se protéger de l'indifférence ambiante. Les somatisations sont fréquentes, par carence d'écoute authentique, pour attirer inconsciemment l'attention de ceux pour qui la personne âgée pourrait être encore digne d'intérêt ou, dans le versant psychosomatique, par incapacité à métaboliser au plan cognitif ses tensions intérieures (Clément *et al.*, 1994). La dépression peut être masquée chez le sujet âgé, sans tristesse apparente, mais avec de nombreuses plaintes physiques : asthénie, céphalées, palpitations, algies, vertiges, dyspnée et surtout constipation. Des symptômes dépressifs accompagnant des affections somatiques (dépression somatogène) sont fréquents en gériatrie (Farisse *et al.*, 1994).

C. La dépression anxieuse

La présentation que l'aîné fait de lui va de l'angoisse à réaliser les actes de la vie quotidienne, source de désapprentissage et donc de dépendance, à l'ennui. Les troubles de l'humeur s'accompagnent beaucoup d'anxiété ; une angoisse surtout matinale qui contraste avec les peurs vespérales de la démence. La tristesse n'est pas toujours apparente derrière les traits figés, la douleur morale est rarement exprimée. Les habiletés cognitives sont volontiers altérées mais on note davantage de plaintes subjectives (sensation de baisse intellectuelle, impression de perte de mémoire), une atteinte objectivée par les tests psychométriques. Cette altération de l'estime de soi, avec des troubles de la mémoire supérieurs à l'altération objective de la mémoire, semble un bon témoin de dépression chez le sujet âgé. Cependant, les tests psychométriques peuvent être altérés par la diminution de l'attention, de la concentration et par l'anxiété (peur du test, du jugement du psychologue). La fatigabilité dépressive des personnes âgées biaise les résultats des tests.

L'anxiété est retrouvée de façon importante : on note que 95 % des dépressifs âgés ont des troubles anxieux. Ces troubles sont dominés par l'anxiété généralisée et de nombreux troubles phobiques tandis que les troubles paniques seraient plus rares (Alexopoulos & Chester, 1992).

Les plaintes somatiques sont multiples, fluctuantes, s'intégrant volontiers à une présentation hypocondriaque. Les troubles du sommeil sont souvent l'objet de consultations. L'ennui du patient entraîne la prescription fréquente de benzodiazépines avec un risque iatrogène élevé. L'anorexie touche certains aliments, viandes, légumes verts, fruits, mais épargne longtemps les féculents, les aliments sucrés. Enfin, la dépression est l'une des étiologies, comme l'une des conséquences des chutes.

D. La dépression hostile

Ailleurs les dépressions hostiles sont marquées par une expression colérique prédominante. Très souvent, les personnes âgées sont hypersensibles aux stimuli, y répondent par de l'agressivité, de la confusion. A l'inverse de ce qui est observé chez les plus jeunes, la culpabilité et l'auto-dépréciation sont au second plan ou absent,

quand la déception de soi et des autres est fréquemment alléguée pour expliquer la situation vécue et appeler la mort. Cette déception est surtout source de colère qui est un moyen de défense essentiellement utilisé pour évacuer sur autrui la souffrance. La personne âgée se laisse malheureusement entailler par la situation et perd encore plus son espoir. Les traits d'hostilité et l'agressivité se retrouvent fréquemment dans les dépressions compliquant la clinique démentielle. Dans ce cas irritabilité, agitation et colères s'associent à une humeur dépressive dans 81 % des cas lors d'une démence de type Alzheimer (Blanchard, 2003).

E. La dépression à forme cognitive

La dépression avec troubles cognitifs, dite pseudo-démentielle, pose le problème de l'intrication des démences et des dépressions. La dépression est en effet fréquente dans la maladie d'Alzheimer. Classiquement, la normalisation des troubles cognitifs après traitement efficace sur la dépression fait porter le diagnostic de dépression pseudo-démentielle. Cette forme de dépression sera plus particulièrement reprise dans le chapitre III.

F. La dépression à forme conative

Les troubles de la vie affective sont centrés à cet âge sur la démotivation qui rend compte de la perte du plaisir à faire, de l'inutilité d'être, de l'insignifiance du lendemain, de la perte de l'habitude puis du goût d'entreprendre, du renoncement à anticiper. Il en résulte un désengagement affectif et relationnel et des troubles de la conation, avec comme postulat cognitif central l'idée négative suivante « *ce que je fais ne compte pas* ». Le « *à quoi bon ?* », dans cette situation, justifie de renoncer à l'effort d'entreprendre. Démotivation et isolement psychologique sont bien mieux acceptés par les aidants que les comportements perturbants. Il faut comprendre la souffrance latente derrière le symptôme pour accepter la personne âgée dans sa peine sans la laisser pour autant se figer dans le refus relationnel. L'isolement aggrave les difficultés affectives et le repli sur soi facilite le désapprentissage (Thomas *et al.*, 1999).

G. Autres formes de dépression

Dépression réactionnelle

La dépression réactionnelle (ou psychogène) est un trouble fréquent "déclenché" par un évènement traumatique récent (un deuil (souvent le conjoint), une chute, une hospitalisation), ou par l'accumulation d'une tension psychique.

Au cours d'une telle dépression, on constate une humeur triste, morose, avec des pleurs fréquents. Cette humeur est très fluctuante d'un jour à l'autre. Elle est souvent aggravée en fin de journée. La tristesse est sensible aux stimulations de l'entourage et s'atténue en cas de réconfort ou d'attentions particulières. Une demande d'aide indirecte est fréquente (la personne évoque notamment la mort et le suicide). On constate souvent une dévalorisation de soi, un manque de confiance, une grande anxiété, une fatigue permanente et un sentiment d'inutilité de tout. Au cours de cette maladie, il est habituel d'avoir des conduites d'échec, c'est-à-dire de prendre des décisions ou des orientations dont il est clair dès le début qu'elles aboutiront à des fiascos. Les signes d'anxiété sont généralement prépondérants, en particulier les difficultés d'endormissement ou, au contraire, le sommeil « refuge ».

Dépressifs « vieilliss »

Ces patients ont des antécédents de syndromes dépressifs récurrents. La durée des décompensations dépressives a tendance à s'accroître avec l'âge et l'intervalle libre entre deux phases a se raccourcir.

Dépression iatrogène

C'est une catégorie qui a tendance à augmenter, compte-tenu de la polymédication du sujet âgé. Il est essentiel de la rechercher devant un syndrome dépressif récent. On pense plus particulièrement aux traitements antihypertenseurs (antihypertenseurs centraux, plus rarement certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et certains antagonistes de l'angiotensine II), ainsi qu'à l'usage parfois abusif de neuroleptiques ou d'hypnotiques.

Syndrome de glissement

Il a été décrit par Carrié en 1956 et désigne un état cachectique résultant d'un processus d'involution menant souvent rapidement à la mort. Cette affection touche les sujets âgés – après intervalle libre de quelques jours- suite à une maladie infectieuse, un accident corporel traumatique ou un accident vasculaire cérébral. Apparaît alors une décompensation de l'état de santé qui n'est pas expliquée par l'événement initial et qui regroupe un refus des soins, un retrait, une anorexie et une indifférence générale ; un renoncement volontaire aux soins.

II.3. ÉVOLUTION

L'évolution de la dépression est variable d'un malade à l'autre. La guérison sans rechute se voit dans 1/3 des cas, 1/3 des patients passent à la chronicité, le dernier tiers rechute ou s'installe dans des états dépressifs résiduels : désengagement, démotivation chronique, ennui et régression.

La dépression favorise l'aggravation des maladies somatiques préexistantes, une mauvaise compliance aux autres traitements, des décompensations organiques. Un risque d'évolution vers une démence reste toujours débattu. Sur une période de 3 ans, on estime que 35 % des sujets âgés vont obtenir une rémission complète, 22 % une récurrence, 29 % aucune rémission et que 14 % seront décédés (Murphy, 1983). La méta-analyse de Cole *et al.* (1999) a retrouvé des chiffres similaires. Les facteurs de risque de mauvais pronostic sont l'existence de symptômes initiaux sévères, d'un déficit cognitif associé et d'une maladie physique concomitante mal équilibrée. Mais le plus important reste un traitement mal conduit, en particulier poursuivi insuffisamment longtemps.

II.4. LES TRAITEMENTS DE LA DÉPRESSION

La décision de traiter une dépression chez le sujet âgé reste encore trop rare. Dans une étude sur la dépression chez le sujet âgé, il a été démontré que 95 % étaient diagnostiquées correctement par le médecin omnipraticien mais que 10 % seulement étaient traitées (Blazer, 2003). Pourtant, on estime qu'un traitement antidépresseur associé ou non à une psychothérapie est efficace dans 62 à 70 % des cas. Trois stratégies principales peuvent être mises en place pour le traitement de la dépression du sujet âgé :

- ✓ la pharmacothérapie,
- ✓ l'électroconvulsivothérapie (ECT), la privation de sommeil, la photothérapie, la stimulation transcrânienne (TMS),
- ✓ la psychothérapie.

Les différents types de traitement peuvent être utilisés de manière séparée ou associée. Alexopoulos *et al.* (2001) ont établi un consensus sur le traitement de la dépression tardive (Tableau I.14.). Les sujets âgés, habitués à une demande et à une consommation médicamenteuse importante, cherchent pour la plupart, une réponse immédiate à leurs difficultés avec les médicaments plutôt qu'avec d'autres moyens thérapeutiques. En face, le praticien se trouve confrontés à une pharmacocinétique et à une pharmacodynamique modifiées par le vieillissement. A cela se rajoutent une polymédication et des interactions médicamenteuses qui parfois rendent le choix du traitement plus complexe.

Tableau I.14 : Consensus pour le traitement de la dépression tardive (Alexopoulos *et al.*, 2001).

Diagnostic	Traitement
<i>Dépression majeure</i>	SSRIs plus psychothérapie, Citalopram (20-30 mg) en premier choix, suivi de la sertraline (50-100 mg) et de la paroxétine (20-30 mg) ; 1 année de thérapie continue si le traitement est efficace ; ECT si la dépression est sévère et résistante aux antidépresseurs.
<i>Dépression avec caractéristique psychotique</i>	SSRIs plus un antipsychotique (risperidone et olanzapine), et ECT si thérapie pas efficace.
<i>Trouble dysthymique</i>	SSRIs plus psychothérapie.
<i>Dépression mineur</i>	Education et suivi rapproché de la dépression, si les symptômes persistent SSRIs plus psychothérapie.
<i>SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor; ECT: électroconvulsivothérapie</i>	

II.5. OUTILS D'ÉVALUATION DE LA DÉPRESSION

Il existe de nombreux instruments d'évaluation de la dépression chez le sujet âgé qui sont cependant plus ou moins spécifiques (Tableau I.15.). Selon qu'il s'agit d'une utilisation à but de dépistage ou dans une perspective de quantifier la sévérité de la dépression, il n'est pas toujours aisé de choisir (Bonin-Guillaume *et al.*, 1995), le choix devant bien sûr se faire soigneusement en fonction de ce que l'on en attend précisément (Snaith, 1993). À côté des qualités métrologiques habituellement requises, certaines considérations ont dû être prises en compte. Elles découlent de la pratique de la psychiatrie du sujet âgé. Il est apparu en effet indispensable de simplifier l'approche psychométrique, tenant à la fois compte de difficultés propres à la personne âgée (fatigabilité, faible concentration, compréhension parfois difficile liée à un faible niveau intellectuel ou à un déficit cognitif acquis), mais aussi à l'évaluateur qui ne dispose pas toujours d'un temps suffisant pour utiliser des instruments longs, en particulier en médecine générale (Clément *et al.*, 1996).

Comme on peut le voir, aucun de ces outils n'est réellement complet. Le Dementia Mood Assessment Scale (DMAS) et la Cornell scale of depression in dementia (CSDD) sont des outils d'évaluation de la dépression avec intrication d'une détérioration mentale. L'échelle « Retardation Rating Scale for Depression » (ERD) n'est intéressante que pour l'évaluation des traitements. Les questionnaires BDI, Zung, et CRS sont utilisables

uniquement en auto-évaluation, mais la population âgée qui n'est pas familiarisée avec ce type d'outil y est plutôt réticente. Le QD2A n'a pas été validé chez le sujet âgé. Le GHQ (General Health Questionnaire) de Goldberg, construite pour des études épidémiologiques, est utilisable en médecine générale pour le dépistage mais ne bénéficie pas d'études de validation française en population gériatrique. Le CES-D est destiné à des études épidémiologiques dans la population générale, et ne doit pas servir comme instrument d'évaluation clinique.

Parmi les questionnaires restant permettant le dépistage d'un trouble dépressif, seul le questionnaire Geriatric depression scale (GDS) est spécifique au sujet âgé et bénéficie d'études de validation. Il reste donc au total 3 échelles particulièrement intéressantes pour la dépression chez le sujet âgé dans la pratique clinique : GDS, Haminton depression rating scale (HDRS), la Montgomery and Asberg depression rating scale (MADRS). Dans une revue de littérature sur les instruments d'évaluation de la dépression du sujet âgé (Bonin-Guillaume *et al.*, 1995), une conclusion similaire avait été énoncée.

A. Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

La MADRS (Montgomery & Asberg, 1979) qui contient peu de thèmes somatiques et qui est très sensible aux fluctuations sous traitement garde un intérêt chez le sujet âgé. Elle a été conçue pour étudier les modifications de l'humeur sous traitement chez les patients dépressifs. C'est une échelle d'hétéro-évaluation en 10 items de passation rapide. La passation se fait au moyen d'un examen clinique avec interrogatoire allant de questions générales à des questions plus détaillées sur les symptômes, qui permettront une appréciation précise de leur sévérité. Cette échelle semble plus sensible et plus fidèle que l'HDRS. Elle contient peu d'items somatiques, et est très sensible aux fluctuations sous traitement. Traduite en français (Lempérière *et al.*, 1984), cette échelle a bénéficié de plusieurs études de validation (Peyré *et al.*, 1989 ; Lang *et al.*, 1991). Le score seuil de dépression est fixé à 15.

B. Geriatric depression scale (GDS)

La GDS (Geriatric Depression Scale) de Yesavage *et al.* (1983) est un questionnaire d'évaluation en 30 items, à réponse oui-non avec possibilité d'auto et d'hétéro-évaluation. On la retrouve parfois traduite sous l'expression d'échelle de dépression gériatrique. Elle permet le dépistage de la dépression chez la personne âgée. L'intérêt de cet outil vient de sa facilité d'administration, du peu d'effort requis pour répondre. Les auteurs ont veillé à ne pas y inclure d'items somatiques. La validité de ce questionnaire est discutable lorsque les patients sont atteints d'une forme modérée ou sévère de démence. Cette échelle a été traduite en 12 langues, dont une traduction française élaborée sur le plan sémantique et culturel par Clément *et al.* (1997).

Il existe deux autres versions : la GDS 15 (Sheikh & Yesavage, 1986), très utilisée en gériatrie et une très simplifiée à quatre items pour le dépistage en médecine générale appelée mini GDS (Clément *et al.*, 1997) (Annexe 3).

C. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

L'HDRS de Hamilton (1960), est l'une des échelles les plus utilisées dans le monde pour l'hétéro-évaluation de la dépression. Elle existe sous différentes formes, à 17 ou 26 items. La version en 17 items est la plus souvent citée. Cette échelle est un bon indicateur de l'intensité globale du syndrome dépressif, suffisamment sensible pour apprécier le changement sous traitement antidépresseur. Ce n'est pas un instrument de diagnostic. En principe, cette échelle est remplie par l'évaluateur dans les minutes qui suivent l'entretien, au cours duquel celui-ci cherche à mettre en évidence d'authentiques symptômes dépressifs, et non des simples fluctuations thymiques mineures. La cotation se fait en additionnant les scores obtenus. Cette échelle a été traduite en français (Guelfi *et al.*, 1981) et validée chez le sujet âgé par diverses études (Bouvard & Cottraux, 1996), mais la présence de 5 items somatiques limite sa validité en cas d'organicité. Par ailleurs, elle nécessite un certain niveau de compréhension et de jugement.

Tableau I.15. Instruments d'évaluation de la dépression (Clement & Prado-Jean, 2010).

Utilisation	Echelle	Type de questionnaire	Nb de Questions	Scores	Cut-off	T (min)	VF	G	Référence
Dépistage	BAS (Brief Assessment Scale for Depression)	Interview semi-structuré	21	0-21	7	5-10			Allen N et al., Age and aging, 1994, 23:213-218
	BAS-D (Brief Assessment Schedule-Depression)	Interview semi-structuré	21	0-21	7	20			MacDonald AJD et al. Psychol Med, 1982
	Beck Hopelessness scale	Auto-évaluation	20	0-21		10	*		Cottraux J et al. Méthodes et échelles d'évaluation des comportements. Ed d'Applications Psychotechniques, 1985
	DEPS (Depression scale)		10	0-30	11	10			Salokangas RKR et al. Acta Psychiatr Scand, 1995, 92 : 10-16.
	EBAS DEP (Even Briefer Assessment Scale for Depression)	Interview semi-structuré	8	0-8	3	3-5		*	Weyerer S et al., Int J Geriatr Psychiatry, 1999, 14: 473-480
	GADS (Goldberg Anxiety and Depression Scale)	Auto-évaluation	18 (9 anxiété + 9 dépression)	0-18	7 total (2 pour la dépression)	5	*	*	Huber P et al. Eur Psychiatry 1999; 17: 1-6
	GDS (Geriatric Depression Scale)- 30	Auto-questionnaire ou interview	30	0-30	11	15	*	*	Clément JP et al. Encéphale, 1997, 23 : 91-99
	GDS-15	Auto-questionnaire ou interview	15	0-15	5	5-10	*	*	Clément JP et al. Encéphale, 1997, 23 : 91-99
	GMSS (Geriatric Mental State Schedule)	By trained interviewer				40-45			
	GSH (Geriatric scale of hopelessness)	Interview semi-structuré	30	0-30	11	20-30		*	Guiguère R. Institut Univ. Geriatrie de Sherbrooke 1992
	Mini-GDS	Interview	4	0-4	1	3	*	*	Clément JP et al. Encéphale, 1997, 23 : 91-99
	SCL-5	Interview semi-structuré	5	0-3	2	5		*	Tambs K, Moum T. Acta Psychiatr Scand, 1993, 87 : 364-367.
Pratique générale	BDI-abrégé	Auto-évaluation	13	0-39	4	15	*		Collet L et Cottraux J. Encéphale, 1986, 12 : 77-79
	BDI-II (Beck Depression Inventory)	Auto-évaluation	21	0-63	10	20	*	*	Bourque P et Beaudette D. Revue Can Sc Comport, 1982, 14 : 211-218
	BfS (Befindlichkeits-Skala) de von Zerssen	Auto-évaluation	28	0-28		30	*		Heimann H et al. Encéphale, 1975, 1 : 165-183
	CRS (Carrol rating scale)	Auto-évaluation	52	0-52	10	15	*		Charles G et al. Encéphale, 1986, 12 : 299-301
	Questionnaire QD 2A	Auto-évaluation	13	0-13	7	5	*		Pichot P et al. Rev Psychol Appl, 1984, 3 : 229-250
	Short Zung interviewer-assisted depression scale	Interview	10	10-40		5		*	Tucker MA et al. Age Ageing, 1987, 16 : 139-144.
	Zung self rating depression scale	Auto-évaluation	20	20-80	50%	10-15	*		Zung WWK. Arch Gen Psychiatr, 1965, 12 : 63-70
Sévérité	EHD (Échelle d'humeur dépressive)	Observation et interview semi-structuré	18		20		*		Jouvent R et al. Encéphale, 1988, 13 : 233-237
	HAMD-7	Interview semi-structuré	7	0-28	4	5	*		McIntyre RS et al., J Psychiatry & Neuroscience 2002, 27(4): 235-239
	HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression)	Interview semi-structuré	17	0-52	8	20-30	*		Gueffli JD et al. Ann Méd Psychol, 1981, 139 : 199-214
	IDD (Inventory to diagnose depression)		22	0-88		20			Zimmerman M, Coryell W. J Consult Clin Psychol, 1987, 55 : 55-59.
	IDS (Inventory of depressive symptomatology)	Auto-questionnaire ou interview	30	0-90		25	*		Corruble E et al., Annales médico-psychologiques, 1999, 157(1): 58-61
	Diagramme HARD	Observation et interview semi-structuré	12	0-72		8			Ferreir M et al. Encéphale, 1986, 12 : 343-350
Suivi	MADRS (Montgomery and Asberg depression rating scale)	Interview structuré	10	0-60	15	20	*	*	Bobon DP et al. Ann Méd Psychol, 1984, 142 : 1206-1212
	ERD (Echelle de raïetissement dépressif)	Observation	14	0-56	15	10	*	*	Jouvent R et al. Encéphale, 1980, 6 : 41-58.
	Raskin Depression rating scale	Observation	3	3-15	9	10-15	*		Lecrubier Y et al. Actual Psychiatr, 1983, 2A : 19-26
Avec troubles cognitifs	CSDD (Cornell Scale for Depression in Dementia)	Interview patient et informant	19	0-38	7	20 avec l'aidant, 10 avec le patient	*		Camus V et al. Encéphale, 1995, 21 : 201-208
	DMAS (Dementia mood assesement scale)	Observation et interview semi-structuré	24 (1-17 dépression et 18-24 sévérité démence)	0-144		20-30	*	*	Camus V et al. Encéphale, 1995, 21 : 201-208
	DSS (Depressive signs scale)	Interview patient et informant	8	0-16	4/5	10	*		Katona CLE, Aldridge CR. J Affect Disord, 1985, 8 : 83-89.
Maison de retraite	BASDEC: Brief Assessment Schedule Depression Cards	Interview	19 cartes	0-19	7	2-8	*		Adshhead R et al. Br Med J, 1992, 305 : 397.
	MDSDRS (Minimum Data Set Depression Rating Scale)	Observation	7	0-14	3	3	*		Burrows AB et al., Age Ageing 2000, 29:165-172
	SELFCARE-D	Auto-évaluation	12	0-72	6	15	*		Bird AS et al. Int J Geriatr Psychiatry, 1987, 2 : 31-38.
Recherche	CES—D (Centre for Epidemiological Studies-depression)	Auto-questionnaire ou interview	20	0-60	16	5	*	*	Führer R, Rouillon F. Psychiatr Psychobiol, 1989, 4 : 163-166

CHAPITRE III. DÉPRESSION ET DÉMENCES

Publié en partie dans :

Prado-Jean A, Nbukpo P, Druet-Cabanac M, Preux PM, Clément JP. *Épidémiologie des troubles psychiatriques*. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 12-25.

Clément JP, **Prado-Jean A**. Outils d'évaluations des troubles psychiatriques. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 562-581.

La dépression et les démences sont les deux pathologies psychiatriques les plus fréquentes chez le sujet âgé. Et elles sont souvent associées (Jorm, 2001). La dépression est fréquemment observée dans les démences, sa prévalence variant entre 0 et 87 % avec une médiane à 41 % (Wragg & Jeste, 1989) pour la maladie d'Alzheimer.

Son diagnostic est toutefois souvent difficile dans ce contexte. Dépression et démence sont au cœur de problématiques complexes. La dépression inaugure parfois la maladie démentielle, elle l'aggrave fréquemment. À un stade de plus, ou lorsque le malade a des symptômes prédéméntiels, les troubles confusionnels sont souvent précipités par la dépression. L'épreuve thérapeutique par antidépresseur peut aider au diagnostic différentiel avec une démence débutante, sans éliminer définitivement un risque d'évolution démentielle ultérieure. La dépression favorise les troubles exécutifs et les désordres frontaux des personnes âgées. Elle précipite les troubles comportementaux et psychiatriques associés à la démence.

Plusieurs types de liens peuvent expliquer les associations entre démence et dépression : celles-ci peuvent être liées au hasard ou à un facteur de vulnérabilité commun ; la maladie dépressive peut également être un trouble secondaire à la démence, lié soit à des facteurs neurodégénératifs, soit à la prise de conscience des troubles cognitifs par le patient (Emery & Oxman, 1992).

III.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DÉPRESSION DANS LES DÉMENCES

Un tiers de personnes avec une pathologie démentielle présentent des symptômes dépressifs (Lyketsos *et al.*, 2002 ; Maynard, 2000). Environ 17 % des patients avec une pathologie démentielle présentent une dépression majeure (Reifler *et al.*, 1982). Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que la dépression est commune dans la maladie d'Alzheimer (Olin *et al.*, 2002b ; Gilley *et al.*, 2004 ; Ownby *et al.*, 2006). Il existe des données très éparses de la prévalence de la dépression dans la maladie d'Alzheimer. Elles varient de 2 % à 85 % (Cummings, 2000). Rien que pour les symptômes dépressifs, ces taux fluctuent entre 25 % à 50 % (Vida *et al.*, 1994 ; Lyketsos *et al.*, 1997 ; Cummings, 2000). Cette variabilité est liée aux différentes méthodologies utilisées dans les études épidémiologiques soit par les

critères diagnostiques utilisés qui ne sont pas superposables d'une étude à l'autre, soit par la sélection des patients et de la durée du suivi. Quelques études suggèrent que la dépression soit un facteur de risque de démence, d'autres parlent d'association (Schweitzer *et al.*, 2002). La prise de conscience de la démence ne semble pas être associée avec le risque de dépression. Il n'y a pas de lien systématique entre la gravité de l'altération cognitive et le risque de dépression (Olin *et al.*, 2002a,b).

Plusieurs études ont démontré une association significative entre la présence d'antécédents de dépressions et un risque plus élevé de démence de type Alzheimer (Jorm *et al.*, 1991 ; Buntinx *et al.*, 1996 ; Devanand *et al.*, 1996 ; Steffens *et al.*, 1997 ; Cooper & Holmes, 1998 ; Kessing *et al.*, 1998 ; Geerlings *et al.*, 2000). Le risque de démence est approximativement doublé chez les sujets présentant une dépression tardive (Jorm, 2001). Une méta-analyse de 13 études (2 études cas-témoins et 11 études longitudinales) a montré une relation entre l'intervalle d'un premier épisode dépressif et la survenue de la maladie d'Alzheimer (Ownby *et al.*, 2006). Ceci pourrait être dû à des mécanismes neurobiologiques communs aux deux pathologies (Heun *et al.*, 2002). Dans une étude récente sur des jumeaux, il a été retrouvé que la présence d'antécédents de dépression augmente trois fois plus le risque de survenue d'une démence, avec des événements de vie précoces et des facteurs génétiques semblables. De plus, la présence d'un premier épisode dépressif, moins de 10 ans avant le début de la maladie d'Alzheimer, augmenterait le risque de survenue de la maladie de 2,5 (Brommelhoff *et al.*, 2009).

Pour les patients avec une démence à corps de Lewy, les prévalences de la dépression sont rapportées entre 14 à 50 %. McKeith *et al.* (1992) ont retrouvé un taux de 50 % chez des patients présentant une démence à corps de Lewy confirmé par une biopsie, mais seulement 14 % présentaient les critères d'une dépression majeure. Déjà, Ballard *et al.* (1995) trouvaient 33 % de dépression majeure selon les critères du DSM-III-R. Les symptômes dépressifs sont fréquents chez les patients présentant une démence à corps de Lewy (Ballard *et al.*, 1995 ; Ballard *et al.*, 1996 ; Weiner *et al.*, 1996).

Différents troubles psychologiques et comportementaux inaugurent la DFT dans un pourcentage élevé des cas. Les troubles affectifs et de l'humeur sont communs dans les démences fronto-temporales, surtout la dépression, l'apathie, l'anxiété, l'irritabilité et l'euphorie (Lopez *et al.*, 1995). la prévalence de la dépression en deux études était d'environ 40 % (Levy *et al.*, 1996 ; Porter *et al.*, 2003). La plupart des études sur la dépression dans les démences fronto-temporales ont utilisé uniquement des échelles comportementales (comme le NPI et le BEHAVE-AD) sans utilisation des critères de diagnostic précis. Dans une étude récente de 8 cas par Blass & Rabins (2009), la dépression selon le DSM-IV était très fréquente et la DFT à son début est souvent confondue avec une dépression (Suzuki *et al.*, 1987).

Les syndromes dépressifs seraient plus fréquents et plus sévères chez les patients atteints de démence vasculaires que chez les sujets atteints de DTA. La prévalence de la dépression majeure dans les démences vasculaires varie de 19 à 45 % (Ballard *et al.*, 1996 ; Ballard *et al.*, 2000).

La relation entre les démences et la dépression reste toujours flou. La question majeure posée reste « *la dépression est-elle un facteur de risque de démence ou simplement un des premiers signes avant l'atteinte cognitive ?* ».

III.1.1. Dépression, facteur pronostique de démence

De plus en plus d'études épidémiologiques réalisées dans la population gériatrique, constatent que la dépression peut représenter un des premiers symptômes de démence (Alexopoulos *et al.*, 1993 ; Devanand *et al.*, 1996 ; Bassuk *et al.*, 1998 ; Yaffe *et al.*, 1999 ; Cervilla *et al.*, 2000 ; Heun *et al.*, 2002). Cette relation est aussi présente pour les plaintes cognitives, établissant ainsi que la dépression n'est pas simplement une réaction au déclin cognitif (Verhey *et al.*, 1993 ; Cummings *et al.*, 1995). Une méta-analyse portant sur le risque de progression vers la démence lorsque les symptômes de la dépression sont constatés lors de la vieillesse a abouti à un risque relatif de 2,01 (Jorm, 2000).

Des études ont constaté une association entre les changements de la substance blanche dans le cerveau des sujets souffrant de dépression (Alexopoulos *et al.*, 2008) peuvent être très pertinents pour indiquer l'existence des mécanismes communs entre la démence et la dépression. Une atteinte vasculaire fronto-striatale

est reconnue pour produire des changements à la fois cognitif et émotionnel chez le sujet âgé (Alexopoulos, 2006). En outre, il a été démontré qu'il existe une augmentation du taux de cortisol avec l'âge (Lupien *et al.*, 2005) et des niveaux élevés de cortisol ont été liés à la fois à la dépression et à l'atteinte cognitive (Rubinow *et al.*, 1984 ; O'Brien *et al.*, 1994 ; Lupien *et al.*, 1998 ; Starkman *et al.*, 2001). Deux études ont mis en évidence un volume plus petit de l'hippocampe à l'IRM chez les patients dépressifs non déments (Sheline *et al.*, 2003 ; Bremmer *et al.*, 2008). Ces différents résultats suggèrent que ces patients dépressifs pourraient être dans les phases très précoces de démence.

III.1.2. Dépression, facteur de risque de démence

La dépression comme un facteur de risque de développement d'une démence en fin de vie, a été beaucoup étudié. Les études cas-témoins évaluant l'association temporelle de la dépression et de la démence (le plus souvent chez les MA) ont donné des résultats mitigés, certaines études montrant un risque accru de démence associée à des antécédents de dépression tandis que d'autres ne retrouvaient aucune relation (Jorm, 2001). Une méta-analyse de 4 études dans lesquelles des patients atteints de MA ont été comparés à des témoins appariés selon l'histoire de la dépression a trouvé un rapport de cotes ajusté de développer une démence de 1,82 (Jorm *et al.*, 1991). Ces résultats sont toutefois limités, car ils ne tiennent pas compte de l'intervalle de temps entre le moment où les symptômes de la dépression ont débuté et celui où les premiers stades de la démence sont apparus.

Des études montrant une relation significative entre dépression à début précoce (par exemple, la dépression qui se développe beaucoup plus tôt que les symptômes de démence) et l'apparition de la démence pourront fournir des preuves plus solides de la dépression comme un facteur de risque réel de démence. Wetherell *et al.* (1999) ont examiné les antécédents de troubles psychiatriques (dépression dans la plupart des cas) et l'apparition de MA dans un échantillon de jumeaux. L'analyse s'est limitée aux personnes dont la pathologie psychiatrique a débuté plus de 10 ans avant l'apparition des symptômes cliniques de la MA, ce qui a abouti à un rapport de cotes de 2,37 pour le développement de la démence. Speck *et al.* (1995) a trouvé un

rapport de cotes similaire de 2,0 pour les patients souffrant de dépression survenant à plus de 10 ans avant la MA.

Il y a eu très peu d'études prospectives longitudinales sur la dépression et la démence, et ceux qui existent sont limités. Les trois études longitudinales qui ont suivi les patients pendant au moins 10 ans, présentent des résultats équivoques sur la dépression en tant que facteur de risque (Buntinx *et al.*, 1996 ; Kessing *et al.*, 1999 ; Ganguli *et al.*, 2006). L'une de ces études, a inclu des patients qui avaient développé une dépression après l'âge de 50 ans comparé à des sujets âgés non dépressifs. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative entre les patients avec et sans dépression (Buntinx *et al.*, 1996). Ces résultats ont été confirmés dans une étude longitudinale de 1265 personnes âgées sans démence, où il n'y existait pas d'association entre les symptômes dépressifs et un déclin cognitif ultérieur (Ganguli *et al.*, 2006). En revanche, dans un échantillon de patients avec des diagnostics psychiatriques divers, Kessing *et al.* (1999), ont trouvé un taux plus élevé d'évolution vers une démence au cours d'un suivi de 21 ans par rapport au sexe et à l'âge chez les patients avec des troubles de l'humeur.

En résumé, les résultats des études transversales étaient plus en faveur de classer la dépression comme un facteur de risque de démence (en particulier dans la MA) que les études longitudinales, ce qui suggère la présence probable de nombreux biais, tels que les biais d'échantillonnage. Si la dépression représente un facteur de risque pour la démence, les mécanismes neurobiologiques sous-jacents n'ont pas encore été déterminés, bien que l'hypothèse de la cascade des glucocorticoïdes peut prêter à cette idée, étant donné que les niveaux chroniques élevés de cortisol sont associées à une atrophie de l'hippocampe et sont souvent observées dans les MA.

III.1.3. Facteurs associés à la dépression dans les démences

Plusieurs facteurs ont été associés à la dépression dans les démences principalement les troubles du comportement, mais aussi une mauvaise qualité de vie (Gonzalez-Salvador *et al.*, 2000 ; Argyriadou *et al.*, 2001), une augmentation du

déclin cognitif et une augmentation de la mortalité (Rovner *et al.*, 1991 ; Bassuk *et al.*, 1998 ; Bellelli *et al.*, 2008).

La dépression est considérée comme une cause d'incapacité excessive chez les patients avec démence et elle contribue à leur déclin fonctionnel global, ainsi qu'à la diminution de leur capacité de réhabilitation (Espiritu *et al.*, 2001 ; Gillen *et al.*, 2001).

Les symptômes affectifs sont fréquemment rapportés par les patients avec démence et par les aidants. Ces symptômes vont de l'anxiété à la perte d'énergie, de l'apathie, à la dépression et à la perte de poids. Mais, la culpabilité et les idées suicidaires sont rares (Weiner *et al.*, 1997). Les patients présentant une histoire familiale de troubles affectifs ont plus de facilité à présenter un épisode dépressif au cours de sa maladie d'Alzheimer (Pearlson *et al.*, 1990).

Des études antérieures ont démontré que certains symptômes comportementaux étaient plus présents chez les patients déments avec une dépression (Starkstein *et al.*, 2005). Lyketsos *et al.* (1997) a retrouvé une association entre la dépression, l'agressivité et les symptômes psychotiques dans la maladie d'Alzheimer. D'autres travaux ont étudié uniquement la relation entre un de ces symptômes et la dépression, comme l'agressivité qui est étroitement liée à la dépression sévère (Lyketsos *et al.*, 1999 ; Menon *et al.*, 2001 ; Heeren *et al.*, 2003) ou l'apathie qui est considéré comme un symptôme étroitement lié aux troubles cognitifs, mais pas à la dépression. La dépression associée à la démence en long séjour paraît dans l'étude de Voyer *et al.* (2009), comme un facteur de risque de confusion (RR= 2,11 [IC_{95%} : 0,85-5,24]). Pour le délire, des études ont montré une association avec la présence de symptômes dépressifs dans la maladie d'Alzheimer (Cummings *et al.*, 1995 ; Bassiony *et al.*, 2002). Selon Bassiony *et al.* (2002) ceci ne peut pas être expliqué par le déclin cognitif lui-même car l'association persiste si elle est ajustée à la sévérité du déclin.

L'apathie est une comorbidité neuropsychiatrique commune de la dépression dans la MA qui sont difficiles à discriminer. Une étude a retrouvé que la prévalence de l'apathie chez les patients avec une maladie d'Alzheimer était de 27,3 %; plus de

40 % de ces patients souffraient de dépression. De même, 56,4 % des patients atteints de MA souffrant de dépression avaient une apathie (Lyketsos *et al.*, 2001).

III.2. DIAGNOSTIC DE LA DÉPRESSION CHEZ LES SUJETS DÉMENTES

Les symptômes de dépression sont souvent présents chez les sujets âgés. Et les sujets âgés avec une dépression se plaignent souvent de troubles de la mémoire (Kliegel & Zimprich, 2005). Au même temps, la dépression est courante pendant la démence et peut être même un des premiers signes de la pathologie démentielle (Jorm, 2000).

Le diagnostic de la dépression dans les démences n'est aisé voire difficile, car les démences et dépression peuvent présenter des tableaux cliniques qui se recouvrent partiellement, (troubles cognitifs, agitation, ralentissement, psychoses, modifications de l'appétit et du sommeil, restriction des champs d'activité, perte d'intérêt, repli sur soi et perte de l'initiative) (Derouesné & Lacomblez, 2004). Ces modifications d'activité sont dans la démence associées à des troubles cognitifs, et dans la dépression des troubles de l'humeur. Mais cette distinction peut être encore plus complexe avec les démences fronto-temporales, car dans 50 % des cas, cette pathologie est reconnue comme une dépression (Suzuki *et al.*, 1987).

Les difficultés de diagnostic de la dépression dans les démences sont démontrées par les variations sur sa prévalence dans la littérature. Il n'existe pas de gold-standard pour aucune des deux pathologies. La plupart du temps, le diagnostic s'effectue par une batterie de tests neuropsychologiques, biologiques, et par l'imagerie. Une autre difficulté est qu'il n'existe pas aujourd'hui des études qui ont ressorti des particularités sémiologiques de la dépression chez les sujets présentant une affection démentielle. C'est pour cela qu'un panel d'experts dans les démences et dans la dépression a suggéré des critères diagnostics de la dépression dans la démence de type Alzheimer (Olin *et al.*, 2002).

III.2.1. Diagnostic différentiel de la dépression avec démence

Le diagnostic de la dépression dans la MA n'est pas simple. Premièrement, les symptômes de dépression, comme le ralentissement psychomoteur, la labilité émotionnelle, des crises de larmes, l'insomnie, la perte de poids, l'incapacité à verbaliser l'état affectif, et le pessimisme peuvent survenir chez des patients à la fois dépressifs et non dépressifs (McGuire & Rabins 1994). En outre, les symptômes de la dépression dans la maladie d'Alzheimer chevauchent avec d'autres manifestations neuropsychiatriques de la démence, et plus particulièrement l'apathie. Les symptômes de dépression, comme la diminution d'intérêt, un retard psychomoteur, fatigue et hypersomnie sont courants dans l'apathie (Marin, 1990; Marin *et al.*, 1993). Cliniquement, les symptômes de dysphorie (tristesse, sentiments de culpabilité, d'autocritique, d'impuissance et de désespoir) aident à distinguer la dépression de l'apathie, qui est caractérisée par un manque de réactivité émotionnelle (Marin, 1997).

Quelques points peuvent permettre de les différencier, comme :

- ✓ Les patients MA qui ont souvent une absence d'intérêt pour leur santé (c'est très souvent la famille à l'origine de la consultation), à l'inverse le sujet dépressif est inquiet pour sa santé et présente des plaintes somatiques multiples.
- ✓ Il est toujours difficile de faire préciser le début d'une MA, qu'il s'agisse de difficultés de mémoire ou de modifications du comportement. Le début est lent, insidieux et remonte dans la plupart des cas à un an, voire plus. Lorsque la famille mentionne un début récent, à l'occasion d'un événement qui l'a frappée, l'interrogatoire met aisément en évidence la présence de troubles beaucoup plus anciens qui n'avaient pas inquiété l'entourage et qui ne prennent toute leur signification qu'à l'occasion de l'épisode récent. À l'inverse, le début d'une dépression est souvent plus net, secondaire à un épisode affectif qui remonte à moins de six mois. La présence d'antécédents psychiatriques, d'épisodes antérieurs de dépression est, bien entendu, un élément d'appoint pour le diagnostic de dépression. Mais il n'est pas rare qu'une dépression survienne chez un sujet âgé sans aucun antécédent et l'absence d'antécédents n'élimine pas la dépression ; à l'inverse, la présence d'antécédents psychiatriques n'élimine pas la MA.

L'évaluation neuropsychologique est généralement considérée comme gold-standard dans la différenciation entre la dépression et les premiers stades de la démence. Les profils cognitifs spécifiques des patients âgés souffrant de dépression, comparativement à ceux avec un début de maladie d'Alzheimer, montrent un modèle différent de déficits qui peuvent aider à différencier les patients avec la dépression de ceux avec une démence au stade initial. Le fait essentiel est que les difficultés de mémoire de la MA et de la dépression relèvent de mécanismes tout à fait différents, ce qui se traduit dans leur sémiologie et peut être mis en évidence simplement. Le trouble mnésique de la MA est lié à une difficulté à mémoriser les informations nouvelles en mémoire épisodique : il ne porte que sur des événements du passé récent. Le sujet répète les questions, pose une question alors que l'information vient de lui être donnée ; parfois l'oubli porte sur un événement entier survenu au cours des heures, des jours, et des semaines précédents. À l'inverse, le passé ancien apparaît longtemps préservé. Les difficultés du patient dépressif sont liées à une perturbation des mécanismes de rappel : ils portent autant sur le passé ancien que sur le passé récent et plus volontiers sur les souvenirs dont la restitution nécessite une recherche active (noms propres, détails d'événements) ou les souvenirs autobiographiques à connotation affective positive alors qu'il peut, à l'inverse, ruminer les souvenirs à connotation négative (Derouesné & Lacomblez, 2004).

Parmi les études, l'évaluation de la cognition chez les patients souffrant de dépression en fin de vie, il a été trouvé des troubles cognitifs surtout au niveau de la mémoire, de l'attention, de la dénomination, de la fluidité verbale, de la capacité visuospatiale, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives (La Rue *et al.*, 1986 ; Kindermann *et al.*, 2000 ; Nebes *et al.*, 2000 ; Butters *et al.*, 2004 ; Ganguli *et al.*, 2006).

Bien que ces troubles soient également observés chez les patients avec une maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs associées au début de la MA sont plus graves que chez les patients souffrant de dépression dans presque tous les domaines cognitifs (Christensen *et al.*, 1997 ; Crowe & Hoogenraad, 1999 ; Ganguli *et al.*, 2006). Les domaines cognitifs touchés varient entre les patients avec une dépression, par opposition à ceux avec une maladie d'Alzheimer débutante. Bien que la mémoire soit le domaine souvent touché en premier chez ces deux

pathologies, la dépression tardive peut présenter un syndrome dysexécutif. Rapp *et al.* (2005) ont trouvé que les patients souffrant de dépression à début tardif ont de moins bons résultats sur les mesures de l'attention et des fonctions exécutives par rapport aux patients ayant des antécédents de dépression et par rapport aux sujets normaux, mais ils sont relativement moins exposés à une diminution de la mémoire épisodique.

III.2.2. Spécificité de la dépression chez les patients avec une maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la dépression dans la MA n'est pas simple.

Premièrement, les symptômes de dépression, comme le ralentissement psychomoteur, la labilité émotionnelle, des crises de larmes, l'insomnie, la perte de poids, l'incapacité à verbaliser ses affects, et le pessimisme sont présents à la fois chez les patients dépressifs et les patients non dépressifs (McGuire & Rabins 1994). En outre, les symptômes de la dépression dans la MA se chevauchent avec d'autres manifestations neuropsychiatriques de la démence, et plus particulièrement l'apathie. L'apathie est une comorbidité neuropsychiatrique courante de la dépression dans la MA ce qui les rend difficiles à discriminer. L'étude Cache County a signalé que la prévalence de l'apathie chez les patients atteints de MA était de 27,3%; et plus de 40 % des patients apathiques avec une MA avaient une dépression. De même, que 56,4 % des patients atteints de MA avec une dépression avaient une apathie (Lyketsos *et al.*, 2001). Les symptômes de la dépression comme la perte d'intérêt, une lenteur psychomotrice, la fatigue, l'hypersomnie et le manque de perspicacité sont courants dans l'apathie (Marin, 1990; Marin *et al.*, 1993). Cliniquement, les symptômes de dysphorie (tristesse, sentiment de culpabilité, d'autocritique, d'impuissance et de désespoir) distinguent la dépression de l'apathie. La recherche actuelle soutient la validité de l'apathie dans MA comme un syndrome distinct et discriminable dans le MA (Starkstein *et al.*, 2001). En outre, la co-occurrence de l'apathie et la dépression semble varier dans les affections neurologiques, suggérant que ce sont deux entités neuro-anatomiquement distinctes (Levy *et al.*, 1998; Marin *et al.*, 1993).

Deuxièmement, la dépression tardive peut être subtile, même pour les gériatres expérimentés. Par exemple, les patients âgés dépressifs ont tendance à nier la présence d'une humeur dépressive et mais signalent un manque de sentiment ou d'émotion ou reconnaissent une perte d'intérêt et de plaisir dans les activités de la vie quotidienne. La tendance de la personne âgée dépressive à signaler moins de symptômes affectifs est retenue dans le concept de "dépression sans tristesse" (Gallo & Rabins, 1999). En outre, l'expression de syndromes dépressifs peuvent changer avec la progression de la MA (Forsell *et al.*, 1993). Ces ambiguïtés cliniques et nosologiques peuvent conduire à un sous diagnostic de dépression tardive (Mulsant & Ganguli, 1999).

Un troisième facteur qui complique le diagnostic de la dépression dans la MA est l'incapacité du patient de communiquer sa détresse de façon cohérente. Car l'aphasie est un symptôme fréquent chez les patients avec une MA, le clinicien doit souvent compter sur le comportement du patient avec ou sans observations de l'entourage. Par exemple, Mackenzie *et al.* (1989) ont constaté 14 % de dépression chez les patients Alzheimer s'ils effectuent l'entretien des patients, et 50 % par l'entretien de l'entourage. Habituellement, les patients atteints de MA se perçoivent comme moins dépressifs que les aidants ou les cliniciens (Teri & Wagner, 1991). Cela pourrait être lié à une meilleure appréciation de l'entourage face à la dépression (par rapport aux patients MA) ou simplement l'échec des aidants à faire la distinction entre l'apathie et la dépression (par exemple, confondant le manque d'initiative avec la perturbation de l'humeur).

Pour palier à toutes ces difficultés de diagnostic de la dépression chez les sujets déments surtout chez les sujets Alzheimer, le National Institute of Mental Health (NIMH) a développé avec un consensus d'experts, un critère provisoire de la dépression dans la maladie d'Alzheimer (NIMH-dAD) (Olin *et al.*, 2002). Ce critère est dérivé du critère de dépression majeure du DSM-IV (APA, 1984), mais la perte d'intérêt a été changée en perte de plaisir social, et des critères spécifiques pour l'irritabilité et l'isolement social ont été inclus. Dans ce critère NIMH-dAD (Tableau I.16.) au moins trois des symptômes sont nécessaires pour le diagnostic, à la place de 5 ou plus pour le diagnostic d'un épisode dépressif majeur. Ce critère a été validé

par une étude de Teng *et al.* (2008), pour lequel ils ont retrouvé une spécificité de 85 % et une sensibilité de 94 %, avec comme gold-standard le DSM-IV.

Tableau I.16. Critère de diagnostic de la dépression dans la maladie d'Alzheimer (Olin *et al.*, 2002).

**National Institutes of Mental Health Criteria for Depression
in Alzheimer's Disease -NIMH-dAD**

Olin *et al.*, 2002

Le patient doit avoir au moins 3 des symptômes suivants dans une période de 2 semaines :

- *Humeur dépressive cliniquement significative*
- *Diminution de l'affect positif ou du plaisir dans les activités habituelles*
- *Perturbation de l'appétit*
- *Perturbations du sommeil*
- *Changements psychomoteurs (par exemple, agitation ou ralentissement)*
- *Perte d'énergie*
- *Sentiments d'inutilité, de désespoir ou de culpabilité excessive*
- *Diminution de la capacité à se concentrer*
- *Pensées récurrentes de mort ou de suicide*
- *L'isolement social ou de retrait*
- *Irritabilité*

Note: Les symptômes ne doivent pas être directement dus à la maladie d'Alzheimer ou d'une toute autre condition médicale. Au moins 1 symptôme le signe de la présence d'une humeur dépressive ou d'une diminution d'affect positif.

Une limitation potentielle de l'utilisation de ce critère est la possibilité d'un sur-diagnostic de la dépression surtout dans les stades sévères de démence.

Olin *et al.* (2002) parle d'hétérogénéité dans l'étiologie de la dépression dans la maladie d'Alzheimer et il distingue quatre sous-types de syndromes dépressifs dans les démences :

- ✓ réaction émotionnelle aux troubles cognitifs ;
- ✓ dépressions récurrentes ;
- ✓ dépression vasculaires, présence d'une pathologie vasculaire avec la MA entraînant une symptomatologie dépressive (Alexopoulos *et al.*, 1997) ;

- ✓ le processus neurodégénératifs de la MA qui entraînerait la symptomatologie dépressive (ex : les troubles de l'humeur dûs aux conditions médicales générales) (Alexopoulos, 2003).

III.2.3. Spécificité de la dépression chez les patients avec un autre type de démence

A. Dépression et démence à corps de Lewy

Selon les critères de diagnostic de DCL, en principe, les symptômes cliniques typiques incluent progressivement une réduction des fonctions cognitives, des fluctuations, des hallucinations visuelles et un syndrome extrapyramidal (McKeith *et al.*, 2005). Plus de la moitié des patients DCL ont eu un diagnostic de dépression au cours de l'évolution de la maladie. De précédentes recherches ont signalé que l'association entre les dépressions et DCL était plus forte qu'avec les autres pathologies à l'origine d'une démence. Par exemple, McKeith *et al.* (1992) ont constaté que la prévalence des symptômes dépressifs était plus élevée chez les patients avec une DCL que chez les patients avec une démence de type Alzheimer.

Certains patients développent une dépression avant de commencer à présenter les symptômes qui répondent aux critères de DCL. Dès les années 1980, Reding *et al.* (1985) ont rapporté que les patients avec une dépression qui présentaient également certains symptômes caractéristiques de DCL (comme la manifestation d'état confusionnel après l'administration de faibles doses d'antidépresseurs tricycliques et la présence de signes extrapyramidaux), étaient susceptibles de développer une démence ultérieurement. Cette relation semble indiquer la relation entre la DCL et la dépression. L'étude d'une série d'autopsies de Kosaka (2007) a permis de démontrer qu'un nombre important de patients diagnostiqués et traités pour une schizophrénie présentaient plutôt une démence à corps de Lewy.

B. Dépression et démence vasculaire

La dépression est une complication fréquente de démence vasculaire intervenant dans 25 à 80 % des patients au cours de leur maladie. La dépression n'est pas liée à la sévérité du trouble cognitif ou à la co-existence de délires (Cummings, 1988). Une analyse factorielle en composante principale a relevée deux profils différents : un premier avec une prédominance des troubles de l'humeur, un autre avec une composante uniquement psychomotrice et une troisième avec une composante végétative. La composante psychomotrice est surtout liée à l'évolution des lésions vasculaires (Naarding *et al.*, 2003).

La fréquence de la dépression diffère selon le sous-type de démence vasculaire et elle est très fréquente dans DV avec lésions des lobes frontaux, soit corticales ou sous-corticales. Outre le site des lésions, les autres contributeurs à la dépression chez les DV comprennent les autres pathologies associées, les traitements médicamenteux (tels que les antihypertenseurs ou les glycosides cardiotoniques) et les réactions psychologiques à l'invalidité. La dépression de DV répond plus au moins bien au traitement par antidépresseurs.

C. Dépression et démence fronto-temporale

La démence fronto-temporale chez les patients de plus de 65 ans peut ainsi être confondue avec une dépression, car leurs manifestations comportementales sont au premier plan dans les deux pathologies (Derouesné & Lacomblez, 2004). La distinction repose sur l'analyse de ces manifestations, surtout lorsqu'il y a une désinhibition évocatrice de lésions frontales. Sur le plan cognitif, la distinction est difficile car les deux pathologies présentent des perturbations des mécanismes de rappel et des épreuves exécutives. Une série de cas a montré que les troubles de l'humeur chez les patients avec une démence fronto-temporale se présentent de trois façons distinctes. La première est la dépression majeure telle que décrite par le DSM-IV. La seconde est une labilité de l'humeur avec une hyperréactivité à l'environnement. Puis la troisième se présente par un syndrome de profonde apathie sans signe de dépression (Blass & Rabins, 2009).

III.3. OUTILS D'ÉVALUATION DE LA DÉPRESSION DANS LES DÉMENCES

Bien que les outils standards de la dépression ont été utilisés dans l'évaluation de la dépression dans la démence, des difficultés dans leur application conduit à l'élaboration de barèmes spécialisés pour une utilisation dans la démence. Les plus utilisées sont l'échelle de Cornell pour la dépression dans la démence (Alexopoulos *et al.*, 1988), et le Dementia Mood Assessment Scale (Sunderland *et al.*, 1988 ; annexe 9). Ces deux échelles sont faciles à utiliser et se sont concentrées surtout sur les signes faciles à distinguer chez les personnes avec une atteinte cognitive, et qui ont une forte corrélation avec le diagnostic de trouble dépressif. D'autres échelles tels que la Depressive Signs Scale (Katona & Aldridge, 1985) et Greenwald et Kramer's Gestalt rating de la dépression dans la démence sévère (1991) ont également été jugées faciles par certains, mais elles ne sont pas traduites en français. En France, l'échelle la plus utilisée reste la GDS sous sa forme courte à 4 items (Clément *et al.*, 1997) et sous sa forme à 15 items, mais elles n'ont pas été validées dans une population avec un score inférieur à 15 au MMSE. En général, les échelles décrites sont des aides et ne remplacent pas une évaluation complète par un psychogériatre. Elles sont cependant utiles dans le dépistage des troubles de l'humeur et pourraient aider à mieux identifier les personnes dépressives.

Il n'existe actuellement aucun moyen simple et rapide pour différencier la démence associée à des changements liés à une dépression. La règle d'or reste une évaluation minutieuse de l'histoire passée, des antécédents familiaux, du type de symptômes et de l'évolution temporelle (progression dite subaiguë par rapport aux changements chroniques lents), conjuguée à l'examen psychiatrique.

A. Échelle de Cornell (Cornell Scale for Depression in Dementia-CSDD)

L'échelle de Cornell pour la dépression dans la démence (CSDD) a été spécifiquement développée pour évaluer les signes et les symptômes de la dépression majeure chez des patients atteints de démence. Parce que certains de ces patients ne peuvent donner des informations fiables, la CSDD utilise une approche globale des conclusions qui dérivent de l'information du patient et de l'entourage. L'information est obtenue à travers deux entretiens semi-structurés; un

entretien avec l'entourage et l'autre avec le patient. L'entretien est centré sur les symptômes dépressifs et les signes survenant au cours de la semaine précédant l'entrevue. La CSDD prend environ 20 minutes pour être administrée. Chaque élément est évalué pour la gravité sur une échelle de 0-2 (0 = absent, 1 = léger ou intermittent, 2 = sévère). Les scores sont additionnés. Des scores supérieurs à 10 indiquent une dépression majeure probable. Au dessus de 18, cela indique une dépression majeure. Des scores inférieurs à 6 sont associés à l'absence de symptômes dépressifs. Elle a été validée et publiée en français par Camus *et al.* (1995). (Annexe 4)

B. Dementia Mood Assessment Scale (DMAS)

Ce n'est pas un instrument de diagnostic de la dépression dans la démence mais une mesure de l'humeur chez les personnes atteintes de démence légère à modérée. Les 17 premiers items des 24 évaluent la dépression, les 7 derniers la sévérité de la démence. Il se présente comme un entretien semi-structuré, avec la plupart des items qui varient de 0 (dans les limites normales) à 6 (le plus sévère). Les comportements enregistrés sont généralement ceux qui ont eu lieu dans la semaine précédente (Annexe 5).

III.4. TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION CHEZ LES SUJETS DÉMENTS

Les deux approches pharmacologiques et non pharmacologiques ont été jugées utiles pour réduire la dépression chez le sujet avec des troubles cognitifs ou une démence. Le traitement pharmacologique de la dépression chez ces patients, bien que commun, présente quelques difficultés. Ces patients atteints de démence ont plus de comorbidités que ceux sans démence, nous les retrouvons dans environ 60 % des patients atteints de la MA. La présence importante de comorbidités entraîne chez ces patients l'utilisation de plusieurs médicaments. Par conséquent, les interactions médicamenteuses et la pluri-médication peuvent aider à provoquer chez certains de ces patients des SPCD, ou peuvent jouer un rôle important dans la réponse parfois atypique de ces patients aux médicaments utilisés pour traiter ces troubles du comportement (Daiello, 2007). Compte-tenu de leur fragilité physique et cognitive, ces patients peuvent aussi être particulièrement sensibles aux effets

indésirables. Prescrire de nouveaux médicaments destinés à traiter la dépression ou d'autres SPCD chez ces patients devrait toujours être faite en utilisant l'adage, "*Start low, and go slow.*" (Thompson *et al.*, 2007).

III.4.1. Traitements pharmacologiques

Les antidépresseurs sont souvent prescrits pour le traitement de la dépression dans la démence. Une méta-analyse a examiné le traitement de la dépression avec des antidépresseurs tricycliques (ATC; imipramine et clomipramine) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, la sertraline et la fluoxétine) dans cinq études sur des patients présentant une démence (Thompson *et al.*, 2007). La réponse aux traitements et la rémission ont été supérieures au placebo dans l'échantillon combiné, mais des baisses significatives dans les scores cognitifs sont survenus lors de l'utilisation des ATC dans les deux études qui les utilisent. Plusieurs études sur le traitement pharmacologique des SPCD ont démontré des effets positifs de divers antidépresseurs comme par exemple; la sertraline, la fluoxétine, le citalopram, la trazodone (Sink *et al.*, 2005 ; Buhr & White, 2006 ; Hermann & Lanctôt, 2007), mais surtout le citalopram et la sertraline car ils sont les plus couramment prescrits (Lyketsos *et al.*, 2003 ; Caballero *et al.*, 2006 ; Starkstein & Mizrahi, 2006). Des essais cliniques sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ont démontré une réelle efficacité pour le citalopram (Nyth *et al.*, 1992) et la sertraline (Lyktesos *et al.*, 2000), mais pas pour la fluoxétine (Lyktesos & Lee, 2004). Des études de cas et de petites études pilotes indiquent que d'autres antidépresseurs, y compris la buspirone et la mirtazapine, peuvent améliorer la dépression chez ces patients souffrant de démence (Cooper, 2003 ; Buhr & White, 2006 ; Herrmann & Lanctôt, 2007), mais il n'y a pas encore des grands essais randomisés effectués dans cette population à ce jour.

Le guide de pratique publié en 2007 par le « Work Group on Alzheimer's Disease and Other Dementias of the American Psychiatric Association » (Rabins *et al.*, 2007) considèrent actuellement les ISRS comme le traitement pharmacologique de premier choix pour la dépression dans la démence, car les ISRS ont tendance à être mieux tolérés que les autres antidépresseurs. Toutefois, ils suggèrent que si ces patients ne peuvent pas tolérer des dosages plus élevés lorsque cela est nécessaire

à la rémission de la dépression, des traitements alternatifs tels que le bupropion, la venlafaxine, et la mirtazapine peuvent être envisagés.

Actuellement, des nouveaux médicaments se révèlent prometteurs dans le traitement de la dépression dans la démence comme les cholinergiques, les anticonvulsivants et la mémantine.

A. Les cholinergiques

La diminution de l'activité cholinergique, résultant principalement d'une diminution de la concentration d'acétylcholine causée par la démence liée aux modifications neurologiques, a été associée à une diminution des fonctions cognitives de la démence, ainsi que l'augmentation des SPCD, notamment l'anxiété et la dépression (Garcia-Alloza *et al.*, 2005). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été utilisés pour cibler avec succès ces problèmes en augmentant les niveaux d'acétylcholine chez les patients atteints de démence légères à modérées (Birks, 2006). En particulier, un essai randomisé a montré une amélioration des scores de dépression des patients atteints de démence, telle que mesurée par l'échelle de dépression de Hamilton, pour les patients ayant reçu la rivastigmine ou en combinaison avec la fluoxétine, comparativement au placebo (Mowla *et al.*, 2007)

B. Les anticonvulsivants

Les anticonvulsivants, à travers leur modulation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), peuvent être une autre voie pour le traitement des SPCD. Les concentrations de GABA sont souvent diminuées dans les régions corticales du cerveau des patients atteints de démence, et les médicaments qui augmentent le taux GABA ont démontré une capacité à améliorer les troubles de l'humeur (Buhr & White, 2006). Cependant, les essais cliniques pour traiter les SPCD ont donné des résultats contradictoires (Sival *et al.*, 2002 ; Sink *et al.*, 2005 ; Franco & Messinger-Rapport, 2006 ; Sajatovic *et al.*, 2007), des résultats positifs pour le valproate de sodium, qui conduit à une amélioration significative des comportements mélancolique, triste et anxieux et pour la lamotrigine chez les patients âgés atteints de démence qui a apporté une amélioration de l'agitation et de la dépression.

III.4.2. Approche non pharmacologique

Des interventions non pharmacologiques ne sont pas seulement des compléments importants de la prise en charge médicale, mais peuvent aussi être autonomes, en particulier dans les moins "biologiques" des syndromes dépressifs tels que des symptômes dépressifs réactionnels au début de la démence. Teri (1994) a fait valoir que des événements et des interactions aversives peuvent perpétuer la dépression dans la démence, et elle a décrit des stratégies visant à accroître les interactions agréables. Elle note que si l'aidant est informé de ces stratégies, ainsi que d'autres stratégies de résolution de problème, il est possible d'obtenir un changement de comportement. L'adaptation des attentes de l'aidant naturel à un niveau plus réaliste réduit la frustration à la fois du patient et de l'aidant lui-même. Le soutien des aidants naturels n'est pas seulement important pour la réduction des symptômes du patient, mais aussi pour le bien-être des soignants eux-mêmes. Le taux de stress et de la symptomatologie psychiatrique de soignants est considérable (Haley *et al.*, 1987), et il conduit à une plus grande utilisation de médicaments psychotropes chez les aidants (Covinsky *et al.*, 2003) et est souvent une question-clé dans la décision d'institutionnaliser. Les interventions familiales peuvent arriver à retarder à l'institutionnalisation du patient (Lawton *et al.*, 1989; Mohide *et al.*, 1990; Mitelman *et al.*, 1996) ainsi qu'à améliorer la qualité de vie de l'aidant (Belle *et al.*, 2006).

Diverses thérapies ont été utilisées à différents stades du processus de démence. Il s'agit notamment d'accompagnement individuel, des groupes de paroles, de la thérapie par la reminiscence, la thérapie cognitive, la thérapie comportementale, les techniques de relaxation et la thérapie familiale (Baldwin, 1991; Teri & Gallagher-Thompson, 1991). D'autres approches comprennent la musique, l'art et l'aromathérapie. La plupart de ces approches sont difficiles à évaluer objectivement, mais elles contribuent dans la gestion individualisée de la personne démente dépressive.

CHAPITRE IV. QUALITÉS MÉTROLOGIQUES DES INSTRUMENTS D'ÉVALUATION

Publié en partie dans :

Clément JP, **Prado-Jean A.** Outils d'évaluations des troubles psychiatriques. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 562-581.

La valeur scientifique d'un instrument de mesure est estimée au moyen des qualités métrologiques ou psychométriques. Celles-ci peuvent décrire en termes de fidélité, validité et de sensibilité, bien que la sensibilité soit actuellement partiellement intégrée à la validité.

IV.1. FIDÉLITÉ

La fidélité désigne la précision d'un instrument et de sa reproductibilité dans le temps (test-retest) ou par différents observateurs (interjuges). La consistance interne de l'instrument est aussi un indicateur de fidélité, plus précisément d'homogénéité (indice montrant que les items d'un questionnaire mesurent la même chose et saturent entre eux). Il existe donc plusieurs coefficients d'homogénéité.

Dans la stabilité temporelle, ou fidélité test-retest, toutes les conditions externes étant égales, la répétition d'une mesure doit donner les mêmes résultats. *La fidélité test-retest* consiste à répéter l'évaluation sur les mêmes sujets mais à des temps différents sans qu'aucune procédure thérapeutique (par exemple) soit intervenue. L'intervalle de temps entre les deux passations est choisi en fonction du type d'instrument : plus il doit évaluer un trait permanent, plus le délai est long. Ainsi les questionnaires de personnalité devraient être plus stables que ceux évaluant la dépression. La stabilité du questionnaire sera d'autant plus grande que le coefficient de corrélation est élevé. Cette stabilité temporelle est très difficile à établir quand il s'agit de données comme la dépression, l'anxiété et encore plus si notre population est âgée, car les fluctuations de leurs états physique et psychique sont conséquentes.

Dans *la fidélité interjuges*, un même résultat doit être obtenu par deux observateurs utilisant le même instrument au même moment. La fidélité interjuges est donc représentée par la corrélation (ou par le coefficient Kappa) obtenue par plusieurs observateurs avec un même instrument et en cotant les mêmes patients. Elle représente une estimation de la cohérence des jugements des évaluateurs.

La *consistance interne ou homogénéité* correspond à une corrélation des différents items entre eux ainsi qu'à une corrélation des items avec la note totale (corrélation item/total). Différentes méthodes évaluent cette « cohérence interne » :

- ✓ le coefficient de corrélation item-total : on mesure alors la valeur du coefficient de corrélation entre chaque item et le score global diminué de la note de l'item étudié ;
- ✓ le coefficient de fidélité pair-impair : en tirant au sort les items, on divise l'échelle de départ en deux sous-échelles qui sont ensuite corrélées entre elles ;
- ✓ le coefficient de corrélation moyen inter-item : on mesure la valeur du coefficient de corrélation entre chaque item et le score global et on prend la moyenne de ces coefficients ;
- ✓ le coefficient α de Cronbach (Cronbach, 1951) est la plus utilisée. Le coefficient α de Cronbach total doit être supérieur à 0,60. Plus il est élevé, plus la validité est forte.

IV.2. VALIDITÉ

On dit qu'une échelle est valide lorsque la mesure qu'elle permet d'obtenir correspond bien à ce que l'on désire mesurer. La validité concerne ce que l'instrument mesure et le fait éventuellement qu'il soit prédictif du résultat pronostiqué. On peut l'estimer en comparant l'instrument à une valeur de référence. Pour Bagner *et al.* (2006), la validité de structure ou validité théorique (*construct*) regroupe les différentes catégories de la validité. Elle se subdivise en trois catégories : validité apparente (*face validity*), la validité de contenu et la validité de critère (*criterion validity*). C'est sans doute la qualité métrologique la plus importante d'une épreuve (Fermanian, 1996). Elle apprécie l'adéquation entre ce que l'outil est censé mesurer et ce qu'il mesure effectivement. Il y a différents types de validité.

IV.2.1. La validité pragmatique (apparente ou d'apparence)

Elle est encore dite « de contenu » (même si certains auteurs séparent clairement les deux (Fermanian, 1996)), doit être envisagée en premier. Elle est

fondée sur la comparaison logique entre l'énoncé des items et le comportement qui doit être mesuré. Pour l'évaluer, un juge compétent, après avoir inspecté très attentivement l'instrument, se prononce sur sa valeur apparente. Il étudie chaque item afin de voir s'il explore au moins une dimension du phénomène mesuré. Cela nécessite donc d'avoir établi au préalable la liste des dimensions importantes du phénomène.

On considère cinq étapes dans l'établissement d'une validité de contenu : le recensement des écrits sur le domaine, les réflexions personnelles sur la signification du concept, l'identification des composantes du concept et leur utilisation dans d'autres travaux, l'identification des items et leurs analyses empiriques par l'étude des interrelations entre les items. Cette validité pragmatique fait aussi référence à la pertinence du contenu de l'instrument. Elle résulte donc d'un jugement subjectif prenant en compte les aspects visibles de l'échelle : longueur, libellé des items, modalités de réponse, acceptabilité de l'épreuve ... Elle n'est pas nécessairement une qualité dans le cadre de l'auto-évaluation. En effet, plus grande est la validité apparente pour une échelle de ce type, plus grande est la facilité pour le sujet de fausser les réponses, consciemment ou inconsciemment, dans le sens d'une majoration des symptômes ou de leur dissimulation en fonction par exemple de la désirabilité sociale.

IV.2.2. La validité concourante (ou simultanée)

Elle est déterminée par la concordance empirique entre le score obtenu et celui donné par un autre test censé mesurer la même pathologie et passé simultanément. Elle est aussi appelée *validité de critère* (ou contre critère). Il faudrait donc idéalement déterminer une bonne corrélation de l'échelle étudiée avec d'autres instruments mesurant le même phénomène et considérés comme le mesurant correctement (estimés être les outils de référence indiscutables, dénommés *gold standard*), c'est la *validité convergente* ou concourante, mais aussi une mauvaise corrélation avec des instruments évaluant des pathologies différentes *validité divergente* ou discriminante. La validité concourante est une pratique très répandue. Elle est cependant de valeur douteuse car, si les résultats des deux épreuves sont faiblement corrélés, il est impossible de savoir si cela est dû à une supériorité ou à une infériorité de la nouvelle épreuve par rapport à l'ancienne (Fermanian, 1995).

Notons que la corrélation peut aussi se faire avec le jugement clinique : on parle alors de validité empirique, qui est la plus ou moins grande correspondance du résultat avec des données observées cliniquement.

IV.2.3. La validité prédictive

Elle utilise comme critère extérieur empirique un critère ultérieur à la passation. Le phénomène est donc d'abord mesuré par l'échelle étudiée, puis après un certain temps seulement par le critère de référence.

IV.2.4. La validité de construct

Elle complète les précédentes. Le procédé le plus utilisé est l'analyse factorielle (la méthode aujourd'hui la plus employée est l'analyse en composantes principales avec rotation orthogonale de type Varimax, dite de Kaiser), qui permet de tester l'hypothèse selon laquelle la symptomatologie mesurée peut être structurée de manière interprétable. L'analyse factorielle (exploratoire) substitue aux N items un nombre n plus petit de dimensions, chacune étant définie par une combinaison appropriée d'items co-variants. Autrement dit, elle permet de décomposer un ensemble de variables en plusieurs facteurs, plus homogènes, suffisamment indépendants les uns des autres, mettant en évidence les dimensions fondamentales sous-jacentes à la symptomatologie s'exprimant dans les items. L'existence d'une structure factorielle stable demande à être confirmée par des reproductions sur des échantillons différents de patients. Certaines échelles qui explorent un phénomène unidimensionnel n'ont pas de structure factorielle.

IV.3. SENSIBILITÉ

La sensibilité se définit par la capacité à mesurer les différences entre deux sujets ou entre deux passations chez le même sujet. Elle concerne donc la finesse de discrimination permise par l'instrument entre les degrés de la propriété mesurée. Elle est directement liée au nombre d'items constituant l'échelle et au nombre de degrés de cotation de chaque item. Une échelle contenant beaucoup d'items sera sensible mais, en pratique, difficile à utiliser. On dit qu'une échelle est sensible quand

elle répartit les sujets d'un échantillon déterminé avec le minimum d'ex-æquo sur le maximum d'échelons, ou si elle donne des résultats différents d'un individu à un autre et d'un moment à l'autre. Elle ne dépend pas seulement de l'instrument, mais aussi de la population à laquelle on l'applique. La valeur diagnostique d'un instrument nécessite donc d'abord de calculer sa sensibilité et sa spécificité (Derouesné, 1989), paramètres qui varient également en fonction des valeurs seuils adoptées mais aussi, dans certains cas (en particulier la démence), en fonction du degré d'évolution de la maladie. Ces données devraient ensuite être rapportées, selon le théorème de Bayes, à la prévalence de l'affection. Cette prévalence, qui est de 50 % dans l'étude initiale de beaucoup de travaux qui sont passibles de la même erreur méthodologique (Derouesné, 1989), car effectués sur un nombre égal de sujets ayant une maladie déterminée d'un côté (par exemple, la démence) et une autre maladie de l'autre (par exemple, la dépression), devient beaucoup plus faible lorsque le test est utilisé en situation clinique, ce qui en diminue grandement la valeur diagnostique.

On distingue la *sensibilité discriminante* (interindividuelle) pour le diagnostic, c'est-à-dire la plus ou moins grande capacité de l'échelle à discriminer des différences entre les individus, et la *sensibilité intra-individuelle* pour le changement, c'est-à-dire la capacité à détecter des différences chez le même sujet à des moments différents.

La *sensibilité* (se) correspond donc à la proportion de personnes réellement malades identifiées comme telles d'après l'instrument. C'est le rapport entre le nombre de vrais positifs (vp) et la somme des nombres de vrais positifs et de faux négatifs (fn) ($se = vp/[vp + fn]$). Il en découle que la *spécificité* (sp) est la proportion de personnes réellement non malades, considérées comme non malades d'après l'instrument. C'est le rapport entre le nombre de vrais négatifs (vn) et la somme des nombres de vrais négatifs et de faux positifs (fp) ($sp = vn/[vn + fp]$). Une relation inverse existe entre la spécificité et la sensibilité d'un instrument.

On peut aussi calculer la *valeur prédictive positive* (vpp) qui est la probabilité qu'un patient à résultat positif soit réellement atteint de la maladie, c'est le rapport entre le nombre de vrais positifs et la somme des nombres de vrais positifs et de faux positifs ($vpp = vp/[vp + fp]$). Enfin, la *valeur prédictive négative* (vpn) est la probabilité

qu'un patient à résultat négatif soit réellement indemne de la maladie, elle correspond au rapport entre le nombre de vrais négatifs et la somme des nombres de vrais négatifs et de faux négatifs ($vpn = vn/[vn + fn]$).

Désormais, on utilise l'analyse ROC (*receiver operating characteristics*), car les scores-seuils varient d'une étude à l'autre, en particulier lorsqu'un instrument est transposé dans un autre contexte culturel ou un autre contexte d'utilisation (Fombonne & Führer, 1992). Elle consiste à calculer le rapport entre les classements vrais positifs (sensibilité)/faux positifs (spécificité) pour chacun des seuils possibles de l'instrument. La courbe ainsi obtenue peut être considérée comme la représentation graphique d'un ensemble de tableaux de contingence pour chaque seuil possible. Plus la surface sous la courbe (AUC, *area under the curve*) est importante, plus le pouvoir discriminant est grand (Hanley & McNeil, 1982). Elle remplace le beaucoup plus simple coefficient de Youden ($se + sp - 1$), sa valeur maximale correspondant à la valeur-seuil qui est associée à la valeur prédictive positive la plus élevée (Loas *et al.*, 1996).

Pour améliorer la sensibilité d'un instrument, certains effets néfastes peuvent être aussi diminués : l'effet plafond en insérant un item difficile et l'effet plancher en insérant un item facile.

Un questionnaire, une échelle d'évaluation comme un entretien semi-structuré devraient posséder des qualités minimales de fidélité, de validité et de sensibilité, bien qu'il existe une certaine incompatibilité entre la sensibilité et la fidélité. La validité d'un instrument apparaît la qualité psychométrique à étudier dans la mesure où un instrument valide est forcément fidèle alors que l'inverse n'est pas nécessaire. Il y a certaines validités à préférer en fonction de l'instrument.

CONCLUSION

Les liens entre la dépression et les démences sont très importants, mais il reste encore imprécis. La dépression est elle un facteur de risque, un prodrome de démence, et surtout la dépression peut elle aggraver la pathologie démentielle ? Ces questions sont toujours pertinentes, le travail à pour but de mieux caractériser la dépression dans les démences et de mieux reconnaître ça présentation clinique.

PARTIE II. LES TRAVAUX

INTRODUCTION GÉNÉRALE DES TRAVAUX

Ce travail de Thèse avait pour objectif de donner un meilleur aperçu de la pathologie dépressive chez les sujets déments. L'état de la question nous a permis de mieux connaître les différents types de démence et les différents tableaux cliniques de la dépression chez les sujets âgés, mais surtout de mieux comprendre les différentes questions encore en suspend quant aux relations entre ces deux pathologies.

Cette deuxième partie visait à éclaircir en partie cette relation, mais dans un contexte très précis les institutions, où ces pathologies y sont très présentes.

La première question posée ici, était : *Comment se présente-t-elle ? Est-elle différente de la dépression courante à cet âge ?* Pour y répondre nous avons effectué la première étude « Dépression et troubles du comportement dans les démences – DNPI-D ».

L'autre question qui découlait était : *Comment faciliter sa reconnaissance par les personnels soignants ?* Nous avons donc élaboré un outil de dépistage de la dépression pour ce milieu, par deux études, une pour l'élaboration de l'instrument et l'autre pour sa validation.

CHAPITRE I. ÉTUDE DE LA DÉPRESSION ET DES TROUBLES DU COMPORTEMENT CHEZ LES SUJETS DÉMENTES EN INSTITUTION (ARTICLE 1)

Publié dans:

Prado-Jean A, Couratier P, Druet-Cabanac M, Nubukpo P, Bernard-Bourzeix L, Thomas P, Dechamps N, Videaud H, Dantoine T, Clément JP. Specific psychological and behavioural symptoms of depression in patients with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2010, 24:1-8.

Chez les patients déments, les symptômes comportementaux et psychologiques (SPCD) sont parmi les plus importantes complications et touchent plus de 90 % de ces patients au cours de leur maladie (Tariot *et al.*, 1995 ; Lyketsos *et al.*, 2002 ; Steinberg *et al.*, 2004a ; Aalten *et al.*, 2005 ; Zuidema *et al.*, 2007). Ces symptômes contribuent à exacerber la souffrance du patient et de leur entourage (Rabins *et al.*, 1999) et ils sont la principale cause d'institutionnalisation (Liken *et al.*, 2001 ; Gaugler *et al.*, 2009). Dans les démences, les symptômes les plus fréquents sont l'apathie (36 %), la dépression (32 %) et l'agitation/agressivité (30 %) (Lyketsos *et al.*, 2002). Ces taux sont 3 à 4 fois plus élevés que chez les sujets âgés non déments (Lyketsos *et al.*, 2002). La dépression est un SPCD très fréquemment rencontré dans les démences et peut apparaître tout au long de son évolution (Hamilton, 1960 ; Alexopoulos *et al.*, 1988 ; Doody *et al.*, 2001 ; Lyketsos and Olin, 2002). Près d'un tiers des personnes démentes présentent des symptômes dépressifs (Lyketsos *et al.*, 2002) et le risque de démence est multiplié par deux chez les sujets âgés dépressifs (Jorm, 2001). Cependant, les liens entre dépression et démence restent encore mal élucidés. Une dépression de survenue tardive peut être le premier signe d'une maladie d'Alzheimer débutante (Jorm *et al.*, 2000). La dépression est reconnue aujourd'hui comme participant au risque de déclin cognitif rapide et de mortalité (Bassuk *et al.*, 1998 ; Bellelli *et al.*, 2008). Des études ont démontré que certains symptômes non caractéristiques étaient plus présents chez les patients déments avec une dépression (Starkstein *et al.*, 2005). D'autres travaux ont étudié uniquement la relation entre un de ces symptômes et la dépression, comme l'agressivité qui est étroitement liée à la dépression sévère (Menon *et al.*, 2001; Heeren *et al.*, 2003) ou l'apathie qui est considéré comme un symptôme étroitement lié aux troubles cognitifs, mais pas à la dépression.

I.1. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE

Cette étude « Dépression et troubles du comportement dans les démences – DNPI-D », avait pour objectif de caractériser les symptômes comportementaux et psychologiques liés à la dépression chez des sujets déments. Cette caractérisation devait permettre une meilleure reconnaissance et une prise en charge plus globale des ces troubles.

L'hypothèse de l'étude était que chez les patients déments en institution la dépression avait un impact sur la présence ou la gravité de certains troubles du comportement.

I.2. MÉTHODOLOGIE

Il s'agissait d'une étude épidémiologique, transversale, qui a été conduite en 2005 pendant un an, dans les maisons de retraite de la région Limousin.

I.2.1. Population de l'étude

A. Critères de sélection

Les patients inclus devaient présenter les critères du DSM-IV pour la démence (American Psychiatric Association, 1984) et devaient avoir donné leur consentement éclairé de participation (ou consentement par procuration de la personne habilitée pour les patients souffrant de troubles cognitifs sévères avec MMSE < 15). Ils devaient être âgés de plus de 65 ans et résider en maison de retraite depuis au moins 3 mois.

B. Critères de non sélection

Les personnes atteintes de détérioration cognitive liée à une maladie de Parkinson, un alcoolisme ou un autre trouble neurologique ou psychiatriques ont été exclus. Il en était de même pour les personnes présentant des troubles aigus psychiatriques non stabilisés ou traités par des traitements antidépresseurs ou psychotropes, ou présentant des troubles somatiques importants ou invalidants.

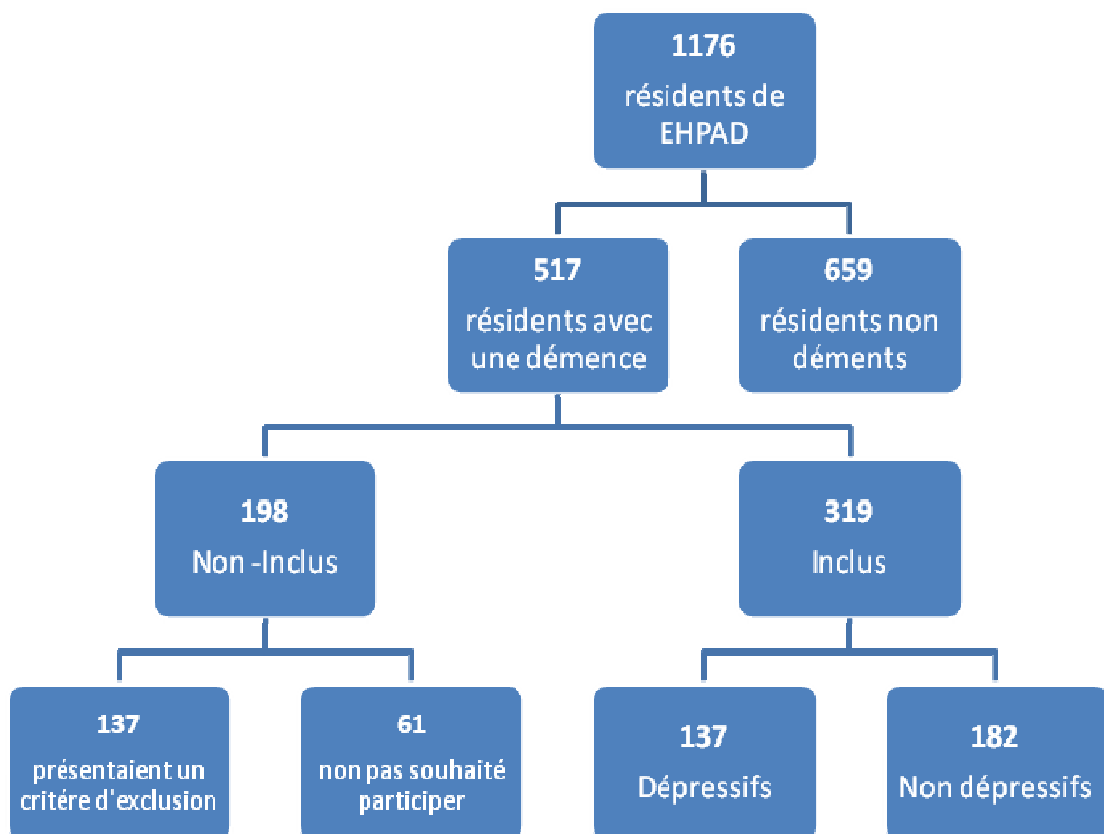
C. Recrutement de la population

Le recrutement des patients a eu lieu entre février et septembre 2005, dans les maisons de retraite du Limousin. Trente sept établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ont été contactés, mais uniquement 17 ont accepté de participer de l'étude, ce que correspond à 1 176 résidents âgés de 65 ans ou plus. Sur ces 1 176 résidents, 517 (44 %) présentaient une démence, mais seulement 61,7 % (319) ont pu participer à l'étude (Figure II.1.).

D. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée en fonction de la prévalence de la dépression chez les patients déments en institution selon les études existantes (Menon *et al.*, 2001 ; Teresi *et al.*, 2001 ; Janzing *et al.*, 2002 ; Heeren *et al.*, 2003 ; Arbus *et al.*, 2003 ; Jongenlis *et al.*, 2004). Cette prévalence variait de 14,1 % à 85,6 %. Pour une précision de 5 %, un risque α de 5 % et une prévalence de la dépression attendue chez les sujets déments de 30 %, le nombre de sujets nécessaires était de 318 sujets.

Figure II.1. Diagramme de flux de l'étude.



I.2.2. Procédures

Tous les sujets ont bénéficié d'une évaluation standardisée qui comportait un recueil des données sociodémographiques détaillées, une évaluation des symptômes neuropsychiatriques, de la dépression et de la cognition. Le protocole a été approuvé par le Comité de protection des personnes (région Sud Ouest - IV).

A. La cognition

L'ensemble des fonctions cognitives a été évalué en utilisant le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975), instruments de dépistage fréquemment utilisés pour le diagnostic de la démence. Les patients ont été classés comme ayant une démence sévère (score <10), modérée (10-20) ou légère (> 20).

B. Les symptômes dépressifs

Les symptômes dépressifs ont été évalués par un psychiatre avec l'aide de l'échelle de Cornell pour la dépression dans la démence (CSDD) version française (Camus *et al.*, 1995). Il s'agit d'un instrument de 19 items utilisant des informations obtenues en interrogeant le patient et son soignant (Alexopoulos *et al.*, 1988). Les scores vont de 0 (absent) à 2 (sévere), avec un score maximum de 38 points. Les patients ont été considérés comme dépressifs quand ils avaient un score total supérieur à 6, le score-seuil considéré comme offrant une spécificité et une sensibilité optimale chez des sujets atteints de démence (Alexopoulos *et al.*, 1988).

C. Les symptômes neuropsychiatriques

L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) version française (Robert *et al.*, 1995) évalue les 12 catégories de symptômes neuropsychiatriques fréquemment rapportés dans la démence : délire, hallucinations, agitation, agressivité, dépression, anxiété, euphorie, apathie, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, troubles du sommeil, et anomalies de l'alimentation. Les données ont été recueillies par un examinateur entraîné en aveugle du diagnostic de dépression, au cours d'une entrevue structurée avec les soignants, qui a également évalué la gravité du comportement sur une échelle de trois points et la fréquence sur une échelle de 4 points. En multipliant les scores de gravité et de fréquence, nous obtenons des sous-

scores de 0-12 par symptôme. La somme des sous scores donne le score total du NPI. La fiabilité et la validité du NPI ont été établis (Cummings et McPherson, 2001), et il est largement utilisé dans les études épidémiologiques.

I.2.3. Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été réalisées pour caractériser les données démographiques et cliniques des deux groupes : dépressifs et non dépressifs. Des analyses bivariées comparant toutes les variables entre les sujets dépressifs (CDSS score > 6) et non dépressifs ont été réalisées en utilisant des tests du χ^2 pour les variables qualitatives et des tests t de Student pour les variables quantitatives. Une analyse par corrélation de Spearman a été réalisée sur les données brutes pour les scores du NPI, score du CDSS, et le score du MMSE. Une analyse comparative a été menée pour déterminer si les symptômes psycho-comportementaux étaient significativement associés les uns avec les autres. Une analyse factorielle a été utilisée pour identifier les facteurs sous-jacents qui pouvaient expliquer la structure des corrélations observées dans les SPCD dans cette étude. L'analyse factorielle en composantes principales a été effectuée sur les scores composites des symptômes NPI. Le symptôme dépression dans le NPI, a été exclu de l'analyse. Les facteurs ont été retenus pour la rotation, si la valeur propre était > 1. Les symptômes ont été inclus dans un facteur s'ils présentaient une valeur $\geq 0,5$ (mesure du degré de corrélation). Les résultats ont été confirmés par la rotation Varimax des facteurs. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Le degré de significativité était de 0,05 pour toutes les analyses.

I.3. RÉSULTATS

I.3.1. Caractéristiques Cliniques

Trois cent dix neuf patients avec une démence ont été inclus (âge moyen = $85,6 \pm 7,9$ ans [65-102]), dont 244 de femmes (76,5 %) et 75 d'hommes (23,5 %). Le MMSE moyen était de $14,0 \pm 6,7$, avec 81 patients (25,4 %) présentant une démence sévère (MMSE < 10) ; 160 (50,2 %) une démence modérée ($10 \leq$ MMSE < 20) et 78

(24,4 %) une démence légère (MMSE \geq 20). Les patients avaient une durée de séjour moyenne dans l'institution de $51,2 \pm 53,6$ mois [4-392]. Les troubles du comportement étaient présents dans 75,9 % de la population avec un score total moyen au NPI de $10 \pm 13,5$ [0-99]. Le score moyen à la CDSS était de $6,7 \pm 5,3$ [0-34]. Cent trente sept patients (42,9 %) étaient dépressifs. Dans le tableau II.1., les données cliniques sont détaillées selon le déficit cognitif. Cent vingt trois patients (38,5 %) présentaient des antécédants de dépression.

Tableau II.1. Caractéristiques cliniques de la population générale et selon le déficit cognitif.

	Population générale	MMSE <10	10≤MMSE>20	MMSE ≥20
	n=319	n=81	n=160	n=78
Age moyen (ans)	85,6 ± 7,9	85,4 ± 8,2	86,8 ± 7,3	82,9 ± 8,4
Sexe (% femmes)	244 (76,5)	70 (86,4)	123 (76,9)	51 (65,4)
MMSE moyen	13,9 ± 6,7	4,7 ± 3,3	14,7 ± 2,8	22,1 ± 1,3
Durée d'institutionnalisation (mois)	50,8 ± 53,6	46,9 ± 38,3	56,7 ± 6,5	42,4 ± 38,1
Cornell score moyen	6,7 ± 4,8	7,3 ± 5,6	5,5 ± 5,1	6,7 ± 5,3
NPI* score moyen	14,2 ± 15,5	10,2 ± 13,8	5,2 ± 7,9	10,0 ± 13,5
Troubles du comportement (%)	242 (75,9)	65 (80,2)	124 (77,5)	53 (67,9)

*NPI : Neuropsychiatric inventory

Selon le NPI, la dépression était le trouble le plus fréquent chez ces patients (36,1 %), suivi par l'irritabilité / instabilité de l'humeur (27,3%), l'agitation / agressivité (26,3 %), l'anxiété (26,3 %), l'apathie (18,2 %), les troubles de l'appétit / troubles de l'alimentation (16,6 %), l'impulsivité / désinhibition (16,3 %), les idées délirantes (15,7 %), les troubles du sommeil (13,5 %), les comportements moteurs aberrants (13,2 %), les hallucinations (9,7 %) et enfin l'euphorie / exaltation (7,5 %). En fonction des scores moyens individuels, la dépression ($1,55 \pm 2,9$) était le trouble le plus important suivi de l'apathie ($1,14 \pm 2,8$) et de l'anxiété ($1,03 \pm 2,4$) ; tous les autres scores moyens étaient inférieurs à 1.

Les troubles du comportement en fonction de la sévérité de l'atteinte cognitive étaient plus fréquents et ils représentaient 80,2 %, mais ils n'étaient pas significativement différents, sauf pour les comportements moteurs aberrants ($p < 0,001$) qui étaient plus importants (25,9 %) chez les sujets à un stade avancé de la maladie (MMSE < 10) comparativement aux autres stades (11,3 % pour les démences modérées et 3,8 % pour les démences légères). Dans ces trois groupes, la dépression restait le trouble le plus fréquent, suivi des comportements moteurs

aberrants et de l'apathie pour les démences sévères, de l'anxiété et de l'apathie pour les modérées et de l'anxiété et de l'irritabilité pour les légères.

I.3.2. Caractéristiques selon la dépression

La population a été divisée en deux groupes distincts selon leur score à la CDSS : les patients dépressifs avec un score supérieur à 6, soit 137 (42,9 %) sujets versus 182 (57,1 %) sujets considérés non dépressifs. 43,2 % des déments sévères étaient dépressifs, 49,4 % des déments modérés et 29,5% des déments légers. Il n'existait pas de différence significative en fonction de l'âge, du sexe, du score au MMSE et de la durée de séjour entre ces deux groupes. Il existait une corrélation négative entre la CSDD et le MMSE ($\rho = - 0,121$; $p = 0,031$), et de plus la CSDD était fortement corrélée avec le NPI ($\rho = 0,629$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$).

Le score moyen du NPI total était significativement ($p < 0,001$) plus élevé chez les sujets dépressifs ($17,4 \pm 16,3$ versus $4,5 \pm 6,9$). Il existait des différences statistiquement significatives pour chaque dimension du NPI, sauf pour l'euphorie (tableau II.2.). Toutes les dimensions du NPI étaient corrélées ($\alpha = 0,01$) à la CSDD : dépression ($\rho = 0,643$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), agitation ($\rho = 0,363$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), anxiété ($\rho = 0,361$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), désinhibition ($\rho = 0,285$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$) et irritabilité ($\rho = 0,280$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), troubles du sommeil ($\rho = 0,279$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), délire ($\rho = 0,260$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), hallucination ($\rho = 0,259$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), troubles de l'appétit ($\rho = 0,249$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), apathie ($\rho = 0,248$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$), comportement moteur aberrant ($\rho = 0,197$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$) et euphorie ($\rho = 0,178$; $p < 0,0001$; $\alpha = 0,01$).

Tableau II.2. Scores moyens de chaque domaine de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) selon la dépression.

Domaines du *NPI	Dépressifs	Non Dépressifs	Significativité
	n=137	n=182	<i>p</i>
<i>Délires</i>	1,31±2,9	0,21±0,9	<0,0001
<i>Hallucinations</i>	0,69±2,1	0,12±0,8	0,002
<i>Agitation</i>	1,50±2,5	0,46±1,7	<0,0001
<i>Dépression</i>	3,23±3,8	0,29±1,0	<0,0001
<i>Anxiété</i>	1,84±3,1	0,42±1,4	<0,0001
<i>Euphorie</i>	0,34±1,2	0,12±0,8	0,055
<i>Apathie</i>	1,74±3,4	0,68±2,7	0,002
<i>Disinhibition</i>	1,42±3,2	0,45±1,8	0,001
<i>Irritabilité</i>	1,60±2,9	0,47±1,3	<0,0001
<i>Comportement moteur aberrant</i>	1,20±2,9	0,43±1,7	0,006
<i>Troubles du sommeil</i>	1,04±2,4	0,19±1,1	<0,0001
<i>Troubles de l'appétit</i>	1,50±3,0	0,58±2,2	0,002

* NPI: Neuropsychiatric Inventory

La fréquence des SPCD était significativement ($p < 0,0001$) plus importante dans le groupe des dépressifs (80,5 % versus 60,4 % chez les non dépressifs), de même que chaque domaine pris séparément (Figure II.2.). Les symptômes les plus présents chez les dépressifs étaient la dépression suivie de l'agitation, de l'anxiété, de l'irritabilité et de l'apathie. Chez les non dépressifs, il s'agissait de l'irritabilité suivie de l'anxiété, de l'agitation et de la dépression.

En fonction de la sévérité de l'atteinte cognitive, la fréquence des SPCD étaient significativement différentes pour tous les troubles, sauf pour l'euphorie chez les sujets avec une démence modérée ($10 \geq \text{MMSE} < 20$). Au stade sévère, uniquement l'euphorie, l'anxiété, la désinhibition et les troubles du sommeil étaient significativement plus importants chez les dépressifs. Au stade léger, les troubles significativement plus importants étaient le délire, les hallucinations, l'agitation, l'anxiété, l'euphorie et l'irritabilité (tableau II.3.).

Figure II.2. Fréquences des troubles du comportement par le NPI selon la dépression.

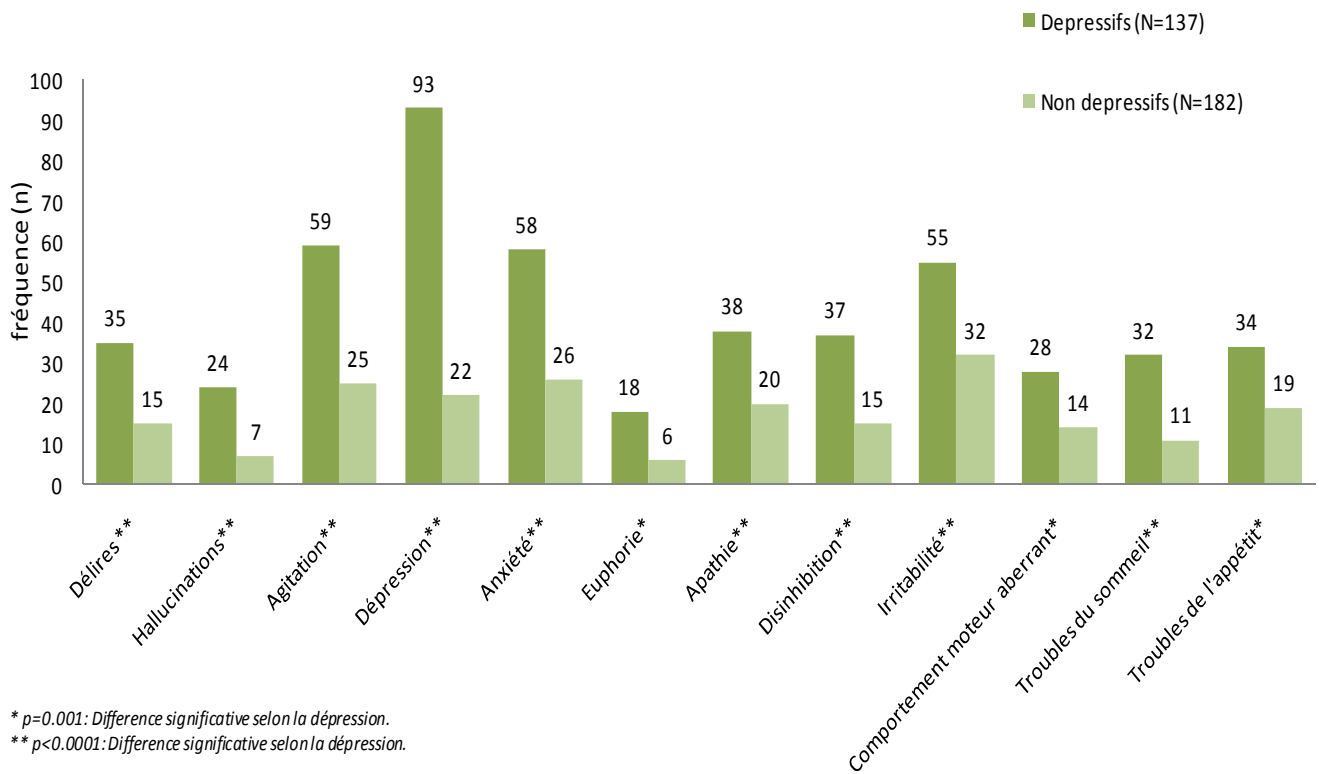


Tableau II.3. Fréquences des troubles du comportement selon la dépression et l'atteinte cognitive.

Domaines du NPI	MMSE<10				p^a	10=MMSE<20				p^a	MMSE=20				p^a
	Dépressifs		Non dépressifs			Dépressifs		Non dépressifs			Dépressifs		Non dépressifs		
	N=35		N=46			N=79		N=81			N=23		N=55		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
<i>Délires</i>	9	25,7	8	17,4	0,362	21	26,6	4	4,9	<0,0001	5	21,7	3	5,5	0,045
<i>Hallucinations</i>	2	5,7	5	10,9	0,693	18	22,8	1	1,2	<0,0001	4	17,4	1	1,8	0,025
<i>Agitation</i>	15	42,8	11	23,9	0,07	32	40,5	7	8,6	<0,0001	12	52,2	7	12,7	<0,0001
<i>Dépression</i>	27	77,1	3	6,5	<0,0001	50	63,3	9	11,1	<0,0001	16	69,6	10	18,2	<0,0001
<i>Anxiété</i>	12	34,3	3	6,5	0,001	36	45,6	13	16,0	<0,0001	10	43,5	10	18,2	0,02
<i>Euphorie</i>	5	14,3	0	0,0	0,013	9	11,4	5	6,2	0,243	4	17,4	1	1,8	0,025
<i>Apathie</i>	9	25,7	6	13,0	0,146	25	31,6	10	12,3	0,003	4	17,4	4	7,3	0,225
<i>Disinhibition</i>	12	34,3	6	13,0	0,023	20	25,3	5	6,2	0,001	5	21,7	4	7,3	0,114
<i>Irritabilité</i>	12	34,3	8	17,4	0,081	31	39,2	12	14,8	0,001	12	52,2	12	21,8	0,014
<i>Comportement moteur aberrant</i>	11	31,4	10	21,7	0,324	15	19,0	3	3,7	0,002	2	8,7	1	1,8	0,206
<i>Troubles du sommeil</i>	10	28,6	2	4,3	0,002	17	21,5	5	6,2	0,005	5	21,7	4	7,3	0,114
<i>Troubles de l'appétit</i>	13	37,1	7	15,2	0,023	17	21,5	6	7,4	0,011	4	17,4	6	10,9	0,435

NPI: Neuropsychiatric Inventory; MMSE: Mini Mental State Examination; ^a Test χ^2

I.3.3. Analyse factorielle

Le tableau II.4. montre les résultats de l'analyse factorielle exploratoire pour le groupe des sujets dépressifs, qui a été effectué avec les sous scores du NPI, sans la composante dépression.

Tableau II.4. Analyse factorielle des domaines du NPI pour la dépression.

Domaines du NPI*	Facteur 1	Facteur 2	Facteur 3	Facteur 4
<i>Délire</i>			0,517	
<i>Hallucination</i>			0,631	
<i>Agitation</i>	0,791			
<i>Anxiété</i>	0,612			
<i>Euphorie</i>			0,822	
<i>Apathie</i>		0,512		
<i>Désinhibition</i>	0,838			
<i>Irritabilité</i>	0,707			
<i>Comportement moteur aberrant</i>		0,610		
<i>Trouble du sommeil</i>		0,844		
<i>Trouble de l'appétit</i>				0,822
<i>Valeur propre</i>	2,469	1,796	1,612	1,152
<i>Variance, %</i>	25,2	17,3	11,6	9,9

* NPI: Neuropsychiatric Inventory

L'analyse en composantes principales, utilisant les critères des valeurs propres supérieures à 1, a réduit les 11 domaines du NPI en 4 facteurs. Les quatre facteurs expliquaient 63,9 % de la variance des résultats. Le premier facteur (24,9 % de la variance totale) avec désinhibition, irritabilité, agitation et anxiété. Le deuxième facteur (17,3 % de la variance totale) avec troubles du sommeil, mouvements moteurs aberrants et apathie. Le troisième facteur (11,6 % de la variance totale) avec euphorie, hallucinations et idées délirantes. Le dernier facteur (9,9 % de la variance totale) ne concernait que les troubles de l'appétit et de l'alimentation. Le premier facteur était celui qui présentait la plus forte corrélation avec la CSDD ($\rho=0,422$; $p<0,0001$; $\alpha=0,01$), les autres facteurs étaient aussi tous corrélés.

I. 4. DISCUSSION

Cette étude a permis de montrer que chez les patients déments en institution, les troubles du comportement tel que l'irritabilité, l'agitation et l'anxiété étaient fortement liés à la dépression. Tous les troubles du comportement étaient significativement plus importants chez les sujets dépressifs. Cette population présentait un âge moyen élevé $85,6 \pm 7,9$ ans et une proportion de femmes plus élevée en accord avec la distribution selon le sexe dans les autres études effectuées dans ce milieu (Brodaty *et al.*, 2001 ; Menon *et al.*, 2001 ; Heeren *et al.*, 2003 ; Zuidema *et al.*, 2007 ; Theison *et al.*, 2009).

La prévalence de la dépression dans cette étude était de 42,9 % selon la CDSS, et de 36,1 % selon le NPI. Les études antérieures ont retrouvé une prévalence se situant entre 21,7 % et 85,6 % (Menon *et al.*, 2001 ; Heeren *et al.*, 2003 ; Arbus *et al.*, 2003 ; Theison *et al.*, 2009). Ces variations peuvent s'expliquer par le fait que ces études ont été menées dans des structures différentes selon les pays, et donc dans des environnements différents. Les symptômes de la dépression peuvent être masqués par la démence et les sujets déments ne sont souvent plus capables d'exprimer leur souffrance psychologique. La dépression apparaît donc une pathologie très présente en institution, mais reste encore insuffisamment diagnostiquée, voire insuffisamment traitée (Watson *et al.*, 2003), comme l'illustre ce travail qui a exclu, *a priori*, les patients dépressifs traités. L'expression comportementale de la dépression ne diffère pas selon le sexe ou l'âge.

Dans notre étude, la dépression était moins fréquente chez les patients présentant une démence à un stade léger, en désaccord avec la plupart des études antérieures (Burns *et al.*, 1990 ; Lyketsos *et al.*, 2000 ; Aalten *et al.*, 2005). Seule une méta-analyse a suggéré qu'il n'existerait pas de lien entre dépression et la sévérité de la démence (Verkaik *et al.*, 2007). Cela va dans le sens de la composante dépression du NPI qui, dans notre étude, est retrouvée à des fréquences semblables aux 3 stades de sévérité de la démence. Toutefois, la corrélation négative entre le score MMSE et le score CDSS dans la présente étude est compatible avec les résultats de deux études antérieures (Margallo-Lana *et al.*, 2001 ; Aalten *et al.*, 2005). On a aussi pu constater que chez les patients avec une importante détérioration

cognitive, la CDSS était réalisée principalement avec l'aide des soignants qui avaient été préalablement sensibilisés au repérage de la dépression chez les déments sévères, ceci pourrait expliquer la fréquence de dépression plus importante dans notre étude.

Près des trois quarts de la population étudiée (75,8 %) présentait au moins un des symptômes de SPCD. En excluant la composante dépression du NPI, la fréquence reste importante (62,4 %). Cette prévalence reste comparable à d'autres études (Brodaty *et al.*, 2001 ; Pitkala *et al.*, 2004 ; Selbaek *et al.*, 2007 ; Zuidema *et al.*, 2007). Le score global au NPI est relativement bas par rapport à une autre étude française comparable qui a retrouvé un score moyen au NPI de $25,7 \pm 19,6$ (Ousset *et al.*, 2003). Dans notre étude, les troubles du comportement n'étaient pas liés à l'âge ou au sexe en contradiction avec une étude récente qui retrouvait un effet du sexe sur la présence de certains troubles comme l'anxiété, la dépression et l'apathie (Zuidema *et al.*, 2009).

Évaluer individuellement, les troubles les plus fréquents sont la dépression, l'irritabilité, l'agitation et l'anxiété, mais les troubles avec les scores les plus élevés étaient la dépression, l'apathie et l'anxiété. Ces résultats correspondent à ceux retrouvés dans la plupart des études antérieures, comme ceux de Zuidema *et al.* (2007) qui notaient que les troubles les plus importants chez les patients déments en institution étaient l'irritabilité, l'apathie, l'agitation. Il en est de même pour Selbaek *et al.* (2007) qui retrouvaient l'irritabilité, la dépression, l'agitation, et l'apathie.

La prévalence des SPCD chez les patients dépressifs est très importante (96,4 %). Tous ces symptômes sont significativement plus fréquents, mais il existe des symptômes plus marqués dans ce groupe comme : l'agitation, l'irritabilité et l'anxiété. Ils sont fortement corrélés à la CSDD et ils forment le premier facteur de l'analyse en composantes principales.

Naturellement, la dépression, l'agitation, l'irritabilité et l'anxiété restent les symptômes les plus fréquents dans cette population. Ce constat était attendu, car les patients sont souvent institutionnalisés quand ces symptômes entraînent une trop lourde charge à l'aidant et correspondent à l'évolution péjorative de la maladie démentielle (Gaugler *et al.*, 2009).

Dans cette étude, nous n'avons pas observé de différence selon la sévérité de la maladie démentielle, mais uniquement des différences selon la dépression co-existante. D'autres études ont montré un lien étroit entre l'agitation et la dépression (Cohen-Mansfield and Marx, 1988 ; Menon *et al.*, 2000 ; Heeren *et al.*, 2003) mais une étude récente n'a pas retrouvé de lien entre la dépression et l'agitation (Theison *et al.*, 2009).

L'expression de la dépression du sujet âgé en institution apparaît donc marquée par l'agitation et l'agressivité, mais ce lien de causalité reste à discuter comme pour les autres symptômes. Les constats de cette étude conduisent à s'interroger sur l'intérêt du dépistage de la dépression et son impact sur la prise en charge de ces patients. En effet, le repérage de la dépression derrière ces troubles du comportement conduirait-il à une prise en charge plus adaptée de ces patients combinant des symptômes évidents et des symptômes plus cachés de la dépression et ainsi pourrait-il améliorer la tolérance de l'entourage soignant ?

Plusieurs études, qui se sont posées la question de la prise en charge médicamenteuse des troubles du comportement chez le sujet dément, ont d'une part constaté que les traitements par antipsychotiques entraînaient un déclin cognitif plus rapide (Ballard *et al.*, 2005) et pouvaient également augmenter le risque de mortalité (Schneider *et al.*, 2005 ; Ballard *et al.*, 2008), et d'autre part que le traitement par certains antidépresseurs amélioraient de façon considérable certains troubles du comportement et diminuaient le déclin cognitif (Nyth & Gottfries, 1990 ; Moretti *et al.*, 2002; Lyketsos and Olin, 2002; Lyketsos *et al.*, 2003 ; Finkel *et al.*, 2004 ; Steinberg *et al.*, 2004b ; Sink *et al.*, 2005 ; Pollock *et al.*, 2007 ; López-Pouza *et al.*, 2008).

I.5. CONCLUSION

Les symptômes comportementaux et psychologiques sont fréquents en EHPAD. Le modèle de ces symptômes varie selon la gravité du déclin cognitif, mais la dépression est un co-facteur important sur l'aggravation de ces symptômes. L'amélioration de la détection de la dépression chez les patients atteints de démence avec troubles du comportement est fortement recommandée, étant donné que la

dépression est un syndrome invalidant, mais curable chez un patient qui a souvent d'autres pathologies incurables.

CHAPITRE II. DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE L'ÉCHELLE DE DÉPISTAGE DE LA DÉPRESSION EN INSTITUTION. (ARTICLE 2)

Article soumis :

Prado-Jean A, Couratier P, Bénissan-Tevi LA, Nubukpo P, Druet-Cabanac M, Clément JP. Development and validation of an instrument to detect depression in nursing homes. Nursing homes short depression inventory (NH-SDI). *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2010 (*in press*).

La dépression est une affection fréquente chez les résidents en institution (Jones *et al.*, 2003) avec une prévalence allant de 30 à 45 % (Watson *et al.*, 2003). Cependant, la dépression du sujet âgé demeure souvent sous-estimée car seulement 37 % de ces dépressions sont reconnues en tant que telle par les soignants de l'institution (Teresi *et al.*, 2001). Il existe donc une insuffisance de traitement (Datto *et al.*, 2002; Levin *et al.*, 2007) avec pour conséquences, une augmentation du risque suicidaire (Conwell *et al.*, 1991), une aggravation des troubles organiques (Bell & Goss, 2001), une mauvaise compliance aux soins, une détérioration de la relation avec les aidants, un risque d'évolution démentielle (Devanand *et al.*, 1996), et enfin, une mortalité accrue (Fuhrer *et al.*, 1999).

Bagley *et al.* (2000) retrouvaient une faible capacité de reconnaissance de la dépression (27 %) par les personnels soignants. Dans une étude antérieure, l'utilisation d'un instrument de dépistage permettait d'augmenter cette reconnaissance du trouble de 55 % (Teresi *et al.*, 2001). Les personnels soignants sont proches des résidents et sont les plus à même pour reconnaître ce trouble dans la population vivant en institution.

Il existe de nombreux outils largement utilisés en institution pour le dépistage de la dépression, comme la Geriatric Depression Scale, la Cornell Scale for Depression in Dementia ou la Dementia Mood Assessment Scale. Ces différents instruments ont été validés dans cette population (Leshner, 1986 ; McGivney *et al.*, 1994 ; Kurlowicz *et al.*, 2002). Cependant, il existe peu d'instruments de dépistage validés et utilisables par le staff infirmier. Un instrument a été conçu par Burrows *et al.* (2000), mais cet outil ne tient pas compte de certains troubles comme la perte d'appétit, les troubles du sommeil ou de symptômes positifs comme les hallucinations et les délires souvent présents chez les sujets âgés dépressifs (Blazer, 2009).

II.1. OBJECTIF ET HYPOTHÈSE

Cette étude a été réalisée en 2 temps et avait pour objectif de proposer un outil de dépistage des troubles dépressifs destiné aux personnels soignants des institutions prenant en charge des personnes âgées.

Objectif de l'étude 1 : développer un instrument pour dépister les troubles dépressifs, utilisable facilement par les personnels soignants travaillant en institution (Échelle de Dépistage de la Dépression en Institution ou EDDI).

Objectif de l'étude 2 : valider cet instrument de dépistage des troubles dépressifs, utilisable facilement par les personnels soignants travaillant en institution.

II.2. ÉTUDE 1 : DÉVELOPPEMENT DE L'ÉCHELLE DE DÉPISTAGE DE LA DÉPRESSION EN INSTITUTION (EDDI)

II.2.1. Méthodologie

II.2.1.1. Population de l'étude

A. Critères de sélection

Les résidents ayant répondu à l'étude devaient être âgés de plus de 65 ans, être résident depuis au moins 3 mois dans la maison de retraite et avoir donné son consentement éclairé (ou consentement par procuration de la personne habilitée pour les patients souffrant de troubles cognitifs sévères avec MMSE < 15).

B. Critères de non sélection

Les personnes présentant des troubles somatiques importants ou invalidants ou ne répondant pas aux critères d'inclusion ont été exclues de l'étude.

C. Recrutement de la population

Le recrutement des patients a été réalisé entre février et septembre 2005, dans les maisons de retraite du Limousin. Les 37 établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ont été contactés, mais uniquement 17 ont accepté de participer à l'étude, permettant un recrutement de 1 176 résidents de 65 ans ou plus. Parmi ces 1 176 résidents, uniquement 328 résidents répondaient aux critères de sélection. Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Sud Ouest-IV.

II.2.1.2. Recueil de l'information

Les résidents ont fait l'objet d'une évaluation standardisée qui comprenait un questionnaire recueillant les données sociodémographiques et les évaluations des symptômes neuropsychiatriques, de la dépression et de la cognition.

A. Dépression

Le diagnostic de la dépression a été établi par un psychiatre selon les critères du DSM-IV-R à l'aide du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) indépendamment de l'évaluation des autres échelles de dépression (Sheehan *et al.*, 1989) (Annexe 7).

B. Troubles cognitifs

L'ensemble des fonctions cognitives a été évaluée par le même examinateur psychiatre que pour la dépression, en utilisant le Mini Mental State Examination (MMSE), instruments de dépistage le plus utilisé dans ce milieu (Folstein *et al.*, 1975) (Annexe 1).

C. Instruments utilisés pour la création de l'EDDI

Une grande variété d'instruments étudiant la dépression a été examinée par un groupe d'experts psychogériatres afin de sélectionner les items (Camus, 2004; Snowden & Fleming, 2008). De nombreux instruments n'ont pas été retenus car ils ne répondaient pas à trois contraintes essentielles : la fatigabilité des sujets âgés,

une utilisation facile et une version française validée. Dans ce large éventail d'instruments, seulement quatre ont été sélectionnés pour la dépression et 1 pour les troubles du comportement.

- La mini-GDS (échelle de dépression gériatrique) est un questionnaire à 4 items pour le dépistage de la dépression avec des réponses binaires « Oui / Non ». Une réponse « Oui » indique une dépression probable (sensibilité de 80 % et spécificité de 69 %) (Clément *et al.*, 1997) (Annexe 3).

- L'échelle de dépression et de l'anxiété de Goldberg (GADS) est un inventaire des symptômes en 18 items en auto-évaluation basée sur des réponses binaires « Oui / Non » concernant la dépression (9 items) et l'anxiété (9 items) survenant dans le mois précédent le passage du questionnaire. Les répondants sont considérés comme anxieux lorsque leur score d'anxiété est supérieur ou égal à 5, et dépressifs si le score pour la dépression est supérieur ou égal à 3 (Goldberg *et al.*, 1988) (Annexe 6).

- L'échelle de Cornell pour la dépression dans la démence (CSDD) est un instrument à 19 items utilisant des informations obtenues en interrogeant le patient et son aidant (Alexopoulos & Chester, 1992). Les sous-scores vont de 0 (absence) à 2 (sévère), avec un score maximum de 38 points. Les patients sont considérés comme dépressifs quand leur score est supérieur à 6, score-seuil considéré comme offrant une spécificité et une sensibilité optimale chez des sujets atteints de démence (Alexopoulos & Chester, 1992; Vida *et al.*, 1994) (Annexe 4).

- La Dementia Mood Assessment Scale (DMAS) se compose d'une échelle de 17 items et d'entretiens semi-structurés, avec la plupart des items cotés de 0 (dans les limites de la normale) à 6 (très sévère). Les évaluations sont basées sur l'impression des soignants en comparaison au comportement attendu chez un individu de la même classe d'âge et de même sexe. Les comportements enregistrés sont généralement ceux qui ont eu lieu dans la semaine précédente (Sunderland *et al.*, 1988) (Annexe 5).

- L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) évalue les 12 catégories de symptômes neuropsychiatriques fréquemment rapportés dans la démence : délire, hallucinations,

agitation, agressivité, dépression, anxiété, euphorie, apathie, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, troubles du sommeil, et anomalies de l'alimentation. Il est, dans cette étude, basé sur l'impression des soignants (Cummings, 1997) (Annexe 2).

Pour maximiser l'utilité clinique, le nouvel instrument a été conçu avec les caractéristiques suivantes : (1) relative brièveté pour réduire au minimum le temps d'administration, (2) format de réponse binaire « Oui / Non » pour faciliter l'utilisation par le personnel infirmier, et (3) instrument d'observation. L'instrument a été spécialement conçu pour mesurer les symptômes de la dépression chez les personnes âgées. Le but était de dépister la dépression pour en favoriser le diagnostic.

Ces échelles ont été administrées au cours d'entretiens en face à face avec les résidents et le même enquêteur. Ces entretiens ont été réalisés en aveugle du résultat des deux examens antérieurs (diagnostic de dépression et évaluation des fonctions cognitives réalisés par un psychiatre).

II.2.1.3. Méthodologie statistique

A. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée en fonction de la prévalence de la dépression chez les résidents en EHPAD (Parmelee *et al.*, 1989 ; Watson *et al.*, 2003). Cette prévalence variait entre 30 % et 50 %. Pour une précision de 5 %, un risque α de 5 % et une prévalence de la dépression attendue chez les résidents d'EHPAD de 30 %, le nombre de sujets nécessaires était de 318 sujets.

B. Analyses statistiques

Trois méthodes ont été utilisées pour sélectionner les éléments à retenir dans le développement du questionnaire. Tout d'abord, chaque item a été évalué par corrélation avec son propre score total pour pouvoir identifier les items les plus fortement corrélés (*item-total Spearman's rank correlation coefficients method*). Le score NPI utilisée est celui de la composante dépression. La seconde méthode

consistait à comparer les moyennes par le test de Student pour chaque item en fonction du diagnostic de la dépression par la MINI. Troisièmement, une confirmation par une régression logistique pas à pas descendante dans laquelle la dépression représentait la variable dépendante et les items de chaque échelle les variables explicatives.

A chaque étape les items ont été classés selon leurs coefficients de corrélation ou leurs degrés de significativité pour la comparaison de moyennes et aussi pour la régression logistique (les items non significatifs ou pas corrélés étaient cotés à 20). Ceci a permis d'établir un classement des items permettant par la méthode de rangs de choix moyens (Pichot *et al.*, 1984), dans laquelle sont additionnés les rangs obtenus par ces trois techniques. Pour éviter la redondance, nous avons retiré les items qui, s'ils étaient sélectionnés pour l'échelle, ne pouvaient pas augmenter la fiabilité de plus de 0,02 (Curt *et al.*, 1997) et même s'ils étaient apparus à deux reprises. Le coefficient α de Cronbach a été calculé (Cronbach, 1951), par une procédure étape par étape.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS for Windows version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Le degré de significativité était de 0,05 pour toutes les analyses.

II.2.2. Résultats

II.2.2.1. Caractéristiques de la population

Au total, 328 résidents ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 83,9 ans ($\pm 9,9$ ans), étendue de 65 à 102 ans. Il était retrouvé une prédominance féminine, 229 (69,8 %) étaient des femmes et 99 (30,2 %) des hommes (sex-ratio de 0,43).

Le MMSE moyen était de 18,6 ($\pm 6,6$) ; étendue de 1 à 30. 232 résidents avaient une atteinte cognitive sévère soit 70,7 % de la population d'étude (IC_{95%} : 68,9-71,6). Le score moyen du NPI était de 8,7 ($\pm 12,5$) ; étendue de 0 à 69. 238

résidents avaient des troubles neuropsychiatriques soit 72,6 % de la population d'étude (IC_{95%} : 69,6-74,7).

Cent sept résidents soit 32,6 % de la population d'étude (IC_{95%} : 27,6-38,0) étaient diagnostiqués comme dépressifs selon les critères diagnostiques du DSM-IV. L'utilisation d'autres échelles permettait de dépister 198 résidents dépressifs par la mini GDS soit 60,4 % de la population d'étude (IC_{95%} : 54,8-65,7), 196 résidents dépressifs par l'échelle de dépression Goldberg soit 59,8 %, de la population d'étude (IC_{95%} : 54,2-65,1), 114 résidents dépressifs par le CSDD soit 34,8 % de la population d'étude (IC_{95%} : 29,7-40,2) et 118 résidents dépressifs par la composante dépression du NPI soit 36,0 % de la population d'étude (IC_{95%} : 30,8-41,5). Les résidents dépressifs ne différaient pas des résidents non-dépressifs par rapport au sexe, à l'âge, au niveau d'éducation ou à l'existence de troubles cognitifs. Il existait une différence significative pour la présence de symptômes neuropsychiatriques. Le score moyen du NPI était de 12,5 (\pm 14,7) chez les dépressifs et de 6,8 (\pm 10,9) pour les non dépressifs ($p < 0,0001$).

II.2.2.2. Sélection des items

Les items ont été sélectionnés à l'aide des trois techniques décrites dans la méthodologie, et une liste de classement définitive a été établie (Tableau II.5.). Seuls les six meilleurs items de chaque échelle ont été inclus dans la liste finale des 28 (à l'exception de la mini GDS pour laquelle tous ses items ont été inclus). La procédure de sélection, étape par étape de Cronbach nous a permis de supprimer des items superflus, sans affecter la puissance statistique de l'outil, en particulier les items de la mini GDS.

Les items hallucination et apathie du NPI ont été identifiés par les experts comme particulièrement importants, et donc également incluses. Un total de 17 items ont été sélectionnés : le découragement, la tristesse (1) ; le désespoir, le pessimisme (2) ; soucis (3) ; le manque d'énergie (4) ; les difficultés de concentration (5) ; le mal-être matinal (6) ; les plaintes physiques (7) ; l'anxiété (8) ; l'apparence dépressive (9) ; l'incapacité à ressentir du plaisir (10) ; la perte d'intérêt (11) ; la perte d'appétit (12) ; les idées délirantes (13) ; les hallucinations (14) ; l'agitation, l'agressivité (15) ;

l'apathie (16) ; les troubles du sommeil (17). Il a été possible de regrouper les éléments (1) et (9) ensemble. Cela a permis de proposer un instrument avec 16 items « Oui / Non » et un score total de 0 à 16 points.

Tableau II.5. Classement selon le résultat des trois techniques utilisées.

Échelles	Classement
DMAS*	
<i>Plaintes psychosomatiques</i>	2
<i>Énergie</i>	3
<i>Anxiété</i>	4
<i>Apparence déprimée</i>	1
<i>Capacité de plaisir</i>	6
<i>Désespoir, dépendance</i>	5
CSDD*	
<i>Anxiété</i>	3
<i>Tristesse</i>	1
<i>Perte des intérêts</i>	5
<i>Diminution d'appétit</i>	6
<i>Manque d'énergie</i>	4
<i>Pessimisme</i>	2
GADS*	
<i>Soucis</i>	3
<i>Énergie</i>	1
<i>Désespoir</i>	5
<i>Difficulté de concentration</i>	4
<i>Ralenti</i>	5
<i>Mal-être matinal</i>	2
NPI*	
<i>Idées délirantes</i>	3
<i>Hallucinations</i>	6
<i>Agitation</i>	4
<i>Dépression</i>	1
<i>Apathie</i>	2
<i>Sommeil</i>	5
Mini-GDS*	
<i>Découragement</i>	1
<i>Vide</i>	3
<i>Heureux</i>	4
<i>Désespoir</i>	2

DMAS: Dementia Mood Assessment Scale; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; GADS: Goldberg Anxiety and Depression Scale; NPI: Neuropsychiatric Inventory; GDS-4: Short Geriatric Depression Scale

II.2.2.3. Échelle de dépistage de la dépression en institution (EDDI)

Il est recommandé que cette échelle soit remplie grâce à l'appréciation de différents membres de l'équipe soignante.

Chaque item doit être renseigné par une réponse OUI ou NON, si celui-ci a été observé chez le patient de façon franche dans les 2 semaines qui précèdent.

Le patient :	OUI	NON
1. apparaît découragé, triste, dépressif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. exprime désespoir et pessimisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. est soucieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. manque d'énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. a des difficultés pour se concentrer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. est plus mal le matin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. a des plaintes physiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. n'a pas de plaisir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. est désintéressé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. a une diminution d'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. a des idées délirantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. a des hallucinations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. est agité et/ou agressif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. est apathique et/ou indifférent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. est anxieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. a des troubles du sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Total :	/16

II. 3. ÉTUDE 2 : VALIDATION DE L'EDDI

II.3.1. Méthodologie

II.3.1.1. Population de l'étude

A. Critères de sélection

Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés de plus de 65 ans, être résidant depuis au moins 3 mois en EHPAD et avoir donné leur consentement éclairé (ou consentement par procuration de la personne habilitée pour les patients souffrant de troubles cognitifs sévères avec MMSE < 15).

B. Critères de non sélection

Les personnes présentant des troubles somatiques importants ou invalidants ou ne répondant pas aux critères d'inclusion ont été exclues de l'étude.

C. Recrutement de la population

Les patients inclus dans l'étude provenaient de trois EHPAD (2 à Marseille et 1 en Haute-Vienne). Parmi les 115 personnes invitées à participer, 99 (86,1 % de la population totale) ont accepté de répondre à l'étude.

II.3.1.2. Recueil de l'information

Ce protocole a été approuvé par le Comité Protection des personnes Sud Ouest IV. Tous les sujets ont répondu à une évaluation standardisée réalisée en 3 temps.

1. En premier lieu, un psychiatre a effectué le diagnostic de dépression selon les critères du DSM-IV. Cette évaluation a été considérée comme le gold standard de comparaison.

2. Dans un deuxième temps, une évaluation par l'EDDI a été effectuée par le personnel infirmier de l'institution concernée au cours de leur staff.

3. Dans un troisième temps, un enquêteur formé a passé l'échelle de Cornell pour la dépression dans la démence (CSDD) et le Mini Mental State Examination (MMSE).

Tous les investigateurs ont effectué les examens en aveugle les uns par rapport aux autres.

II.3.1.3. Méthodologie statistique

Le coefficient α de Cronbach et le coefficient de corrélation inter-items ont été calculés pour l'analyse de l'homogénéité interne. Pour l'analyse de la validité, les scores moyens EDDI chez les dépressifs et non-dépressifs ont été comparés en utilisant le test t de Student.

La performance de l'instrument de dépistage a été évalué par référence à deux critères : la sensibilité (probabilité qu'une personne ayant un diagnostic de dépression aura été dépistée positive) et la spécificité (probabilité que quelqu'un sans diagnostic de dépression soit dépistée négative). Ces critères sont indépendants de la prévalence de la maladie dans la population, et peuvent donc être comparés facilement à travers les études. Ces critères et les valeurs prédictives positive et négative (VPP et VPN) ont été calculés pour les différents scores-seuils. Les scores-seuils ont également été évalués en utilisant la courbe ROC (Receiver operating characteristics).

Les analyses bivariées comparant toutes les variables entre les individus dépressifs et non dépressifs ont été réalisées en utilisant des tests du χ^2 pour les variables qualitatives et le test t de Student pour les variables quantitatives. La corrélation de Spearman et l'établissement de la courbe ROC ont été réalisées afin de comparer l'EDDI avec la CSDD. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 17.0 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois) et l'analyse de la courbe ROC avec MedCalc version 11.1.1.0. Le degré de significativité était de 0,05 pour toutes les analyses.

II.3.2. Résultats

L'échantillon comprenait 99 résidents. L'âge moyen était de 83,3 ans ($\pm 9,4$ ans). La répartition selon le sexe était de 67 femmes (67,7 %) et de 32 hommes (32,3 %) soit un sex-ratio de 0,47. Le MMSE moyen était de 13,5 ($\pm 8,9$) ; 78 avaient des troubles cognitifs importants (MMSE <14). Cinquante-deux résidents étaient dépressifs (52,5 %, IC_{95%} : 42,3-62,0) selon le DSM-IV, et 46 selon la CSDD (46,5 %, IC_{95%} : 36,5-56,7).

Le coefficient α de Cronbach était de 0,85 et le coefficient split-half était de 0,81. Le groupe de dépressifs avait un score moyen de EDDI total significativement plus élevé que le groupe sans dépression ($8,6 \pm 3,1$ *versus* $2,8 \pm 2,5$; $p < 0,0001$). La somme des meilleures valeurs de sensibilité et de spécificité était de 171,6. Ce résultat a été obtenu pour le score seuil de 5/6. La 2^{ème} valeur était de 170,8 pour un le score seuil de 4/5. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) pour les scores seuils entre 1 et 10 sont présentés au tableau II.6.

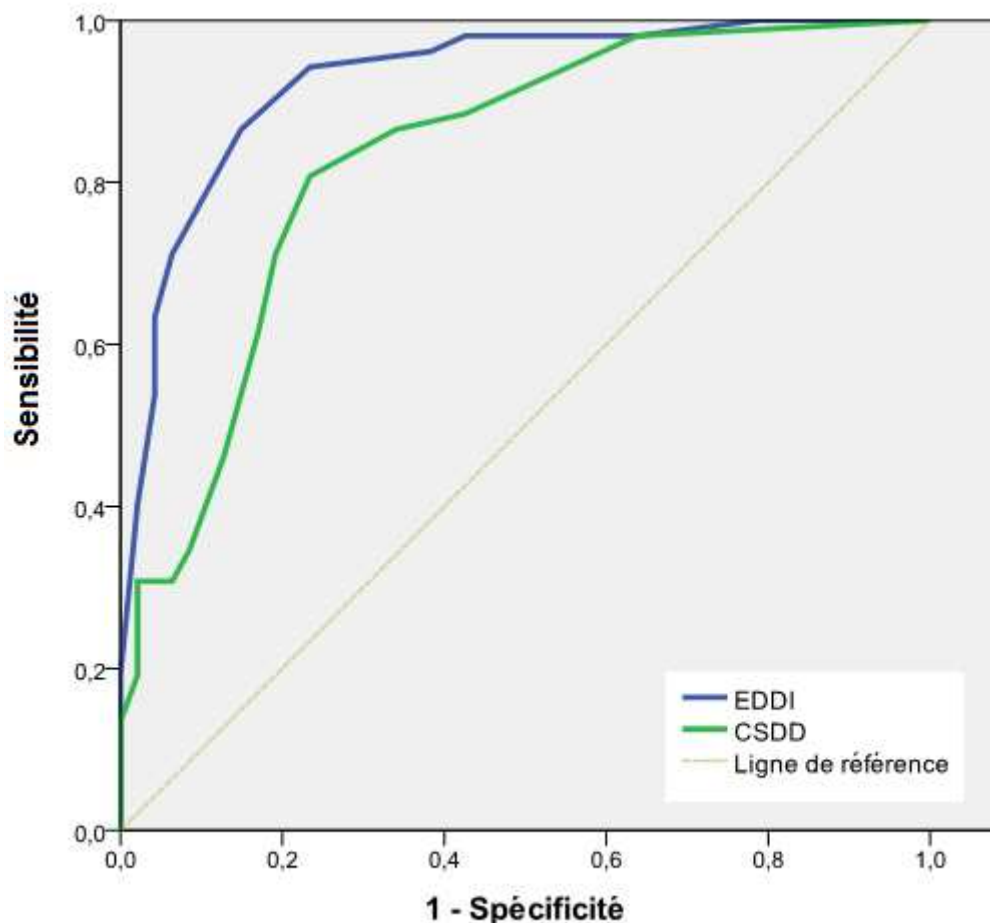
Tableau II.6. La discrimination entre les dépressifs (n = 52) et non-dépressifs (n = 47)

Score-seuil	Sensitivité	95% CI	Spécificité	95% CI	VPP	95% CI	VPN	95% CI
1/2	98,08	89,7 - 100,0	36,17	22,7 - 51,5	63	51,5 - 73,4	94,4	72,7 - 99,9
2/3	98,08	89,7 - 100,0	57,45	42,2 - 71,7	71,8	59,9 - 81,9	96,4	81,7 - 99,9
3/4	96,15	86,8 - 99,5	61,7	46,4 - 75,5	73,5	61,3 - 83,6	93,5	78,6 - 99,2
4/5	94,23	84,1 - 98,8	76,6	62,0 - 87,7	81,7	69,6 - 90,5	92,3	79,1 - 98,4
5/6	86,54	74,2 - 94,4	85,11	71,7 - 93,8	86,5	74,1 - 94,5	85,1	71,5 - 93,9
6/7	71,15	56,9 - 82,9	93,62	82,5 - 98,7	92,5	79,6 - 98,4	74,6	61,6 - 85,0
7/8	63,46	49,0 - 76,4	95,74	85,5 - 99,5	94,3	80,8 - 99,3	70,3	57,6 - 81,1
8/9	53,85	39,5 - 67,8	95,74	85,5 - 99,5	93,3	77,6 - 99,2	65,2	52,8 - 76,3
9/10	40,38	27,0 - 54,9	97,87	88,7 - 99,9	95,5	77,2 - 99,9	59,7	47,9 - 70,8

VPP, Valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative

Les courbes ROC, présentées dans la figure II.3., ont également permis de montrer que les deux scores seuils de 4/5 et 5/6 donnent les meilleurs résultats. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,93 (IC_{95%} : 0,88-0,98 ; $p < 0,0001$) pour l'EDDI et pour la CSDD de 0,83 (IC_{95%} : 0,75-0,91). Il existait une corrélation positive entre l'EDDI ($\rho = 0,58$, $\alpha = 0,01$, $p \leq 0,0001$) et le CSDD. Dans la population d'étude, l'EDDI était plus sensible et plus spécifique que l'échelle de Cornell pour le dépistage de la dépression.

Figure II.3. Comparaison des performances entre l'Échelle de dépistage de la dépression en institution (EDDI) et de la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) par rapport au diagnostic de dépression selon le DSM-IV : Courbe ROC.



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

II.4. DISCUSSION DES 2 ÉTUDES

Dans ces deux études, il a été exposé l'élaboration puis la validation d'un nouvel outil destiné à dépister les syndromes dépressifs en EHPAD. Un atout majeur pour cet outil est qu'il est basé sur l'observation par les infirmiers. De plus, le questionnaire n'est pas une charge supplémentaire pour le personnel soignant, car il est très court et peut être effectué à tout moment. Il présente une bonne sensibilité pour la détection de la dépression dans cette population particulière.

La construction de cet instrument a pris en compte de nombreux paramètres de la dépression du sujet âgé en institution. Ses items paraissent pertinents et sont caractéristiques de la symptomatologie dépressive du sujet âgé institutionnalisé dans sa globalité. Chaque item de l'EDDI correspond bien aux différents domaines de la dépression du sujet âgé ou à certaines formes cliniques : humeur dépressive (items 1 et 2), perte de l'intérêt et du plaisir (8, 9 et 14), ralentissement psychomoteur (4 et 5), anxiété (3 et 15), troubles du comportement (13), symptômes somatiques (7, 10 et 16), symptômes psychotiques (11 et 12), ainsi que la variation nyctémérale (6). Il est à noter que les items 11 et 12 ne font pas partie du tableau classique de la dépression, mais ils gardent un intérêt dans certaines formes cliniques de dépression du sujet âgé. L'item 7 (plaintes physiques) peut interférer avec des affections somatiques chez certaines personnes âgées. Néanmoins, c'est un symptôme fréquent, non spécifique mais qui, dans 30 % des cas, constitue le symptôme initial de la maladie dépressive de la personne âgée (Clément *et al.*, 2004).

La sélection des échelles utilisées a été décidée par un groupe d'experts choisis parmi des cliniciens ayant au moins 5 années d'expérience par rapport la dépression du sujet âgé. Les critères utilisés pour ce choix étaient : l'utilisation fréquente dans cette population ; la facilité de passation et la prise en compte de tous les paramètres de la dépression du sujet âgé. Le NPI a été ajouté, car les troubles du comportement sont très présents dans cette population et peuvent augmenter avec la présence de la dépression (Starkstein *et al.*, 2005).

Trois techniques différentes ont été appliquées afin de permettre de les sélectionner en fonction des différents critères. La régression logistique a permis d'éviter les redondances des items mais persistait l'inconvénient de la variabilité des

classements des items discriminatifs selon le nombre d'itérations. Les corrélations item-score total ne donnent que des coefficients bruts qui augmentent avec l'intensité de la dépression. Mais la comparaison de moyennes entre les deux groupes dépressifs et non dépressifs selon le DSM IV-R, a permis d'extraire les items les plus discriminatifs. Il est donc apparu préférable de cumuler les différentes analyses par la méthode des rangs de choix moyens de Pichot *et al.* (1984), permettant ainsi de sélectionner les items les plus représentatifs de la dépression dans cette population. La technique de Cronbach a permis d'éliminer les items redondants et de garder uniquement ceux influençant la validité interne de l'échelle.

Le questionnaire a une validité interne satisfaisante avec un coefficient α de Cronbach $> 0,80$ avec une sensibilité de 86,5 % et une spécificité de 85,1 % pour le score seuil de 5/6. L'EDDI semble avoir une meilleure spécificité pour le dépistage de dépression chez ces sujets que la GDS-15 (Cheikh & Yesavage, 1986) qui a 63,3 % de spécificité pour un score seul de 5/6. De même, il était retrouvé une meilleure sensibilité dans cette population de l'EDDI par rapport au CSDD (plus grande surface sous la courbe par l'EDDI).

La prévalence de la symptomatologie dépressive dans les deux populations était de 32,6 % pour la première étude et de 46,5 % pour la deuxième. Ces résultats sont proches de ceux rapportés par Teresi *et al.* (2001) à 44 %, et Parmelee *et al.* (1989) à 43 %. Les deux populations étudiées présentaient des troubles cognitifs importants avec respectivement un MMSE moyen de 18,6 et de 13,5. Ces caractéristiques sont similaires à celles habituellement observées dans les populations comparables par des études antérieures qui retrouvaient un pourcentage élevé de résidents avec des troubles cognitifs sévères (Teresi *et al.*, 2001; Koehler *et al.*, 2005).

Le test-retest n'a pas été évalué dans cette étude transversale, mais sera évalués dans une prochaine enquête longitudinale à-venir. Une étude transculturelle sera bientôt réalisée pour la traduction en anglais.

En conclusion, l'EDDI s'avère un bon instrument de dépistage de la dépression en EHPAD et peut être facilement utilisé par le personnel soignant et complété *a posteriori* en réunions de synthèse. Les résidents présentant un score supérieur au

score seuil doivent être mieux évalués pour une prise en charge approfondie de la dépression. Ce dépistage permettra une meilleure prise en charge et ainsi entraîner la diminution des troubles du comportement corrélés à la dépression du sujet âgé. Tout ceci aidera à une diminution de la charge de l'équipe soignante.

PARTIE III.

DISCUSSION, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce travail avait pour objectif d'améliorer la connaissance de la pathologie dépressive chez les sujets déments vivants en institution, en caractérisant leur symptomatologie et en facilitant sa reconnaissance par la création et la validation d'un outil de dépistage.

Les rapports entre la dépression et les démences restent toujours mal élucidés. Depuis ces 10 dernières années, plusieurs études se sont intéressées à cette relation. Leurs conclusions étaient que la symptomatologie dépressive était associée à la démence avec un retentissement important sur le pronostic de ces patients, alors que la dépression est une pathologie traitable. Cependant, il reste encore de nombreuses questions en particulier sur l'étiologie, l'histoire ou les caractéristiques de la dépression dans les démences.

Pourquoi caractériser la dépression du sujet âgé dément ?

La dépression est la pathologie mentale la plus fréquente chez la personne âgée. Il s'agit d'une affection hétérogène, tant dans sa clinique que dans son étiopathogénie. Elle peut se présenter par un tableau trompeur. Il s'agit d'une dépression évoluant à bas bruit ou masquée par d'autres symptômes, même si l'épisode dépressif majeur présente souvent les mêmes caractéristiques que chez l'adulte. Ces masques peuvent empêcher le diagnostic car ils mettent en avant du tableau clinique une symptomatologie inhabituelle comme un délire, ou des troubles du caractère de type hostilité inhabituelle, ou des phénomènes anxieux parfois sévères et confusogènes, ou une présentation hypocondriaque, ou enfin une forme cognitive, le masque démentiel. Cette forme clinique reflète l'importance des rapports entre la dépression et la démence (Déruesné & Lacomblez, 2004).

Le diagnostic de la dépression dans les démences est difficile à individualiser pour les soignants. Les démences et la dépression présentent des tableaux cliniques qui se recouvrent partiellement, les deux présentant des troubles cognitifs, de l'agitation, un ralentissement, des symptômes psychotiques, des modifications de l'appétit et du sommeil et aussi une restriction des champs d'activité, une perte

d'intérêt, un repli sur soi et une perte de l'initiative. La dépression a une présentation plus comportementale car les symptômes psychologiques sont souvent masqués par la pathologie démentielle. Les symptômes comportementaux sont ceux trouvés dans les démences, mais en présence de la dépression, ils sont exacerbés et souvent l'unique moyen d'exprimer leur souffrance psychologique. L'atteinte cognitive les empêche fréquemment de communiquer leur détresse de façon cohérente. Cette approche est prise partiellement en compte dans le NIMH-dAD (Olin *et al.*, 2002). Ces critères de diagnostic de la dépression dans la maladie d'Alzheimer reprennent des facteurs, comme l'irritabilité, l'agitation et la perte de plaisir social, mais sans donner de précision, et en restant très proches des critères de la dépression majeure.

C'est cette composante comportementale qui ressort le plus de l'étude DNPI-D, dans laquelle les patients déments en institution présentaient des troubles du comportement comme l'irritabilité, l'agitation et l'anxiété fortement liés à la dépression. Petrovic *et al.* (2007) retrouvaient ces trois symptômes comme les plus fréquents dans une population de MA avec 58,5 % de dépressifs. Dans cette étude, ils ne retrouvaient uniquement qu'un lien entre la dépression et l'agitation. Dans l'étude DNPI-D, tous les troubles du comportement étaient significativement plus importants chez les sujets dépressifs, comme retrouvé dans d'autres études (Cummings *et al.*, 1995 ; Lyketsos *et al.*, 1997 ; Bassiony *et al.*, 2002 ; Voyer *et al.*, 2009).

Plusieurs études ont démontré que la plupart des SPCD ne se présentaient pas isolés, mais sous forme de clusters ou de syndromes. Ces clusters varient souvent selon le temps, la sévérité et le diagnostic. Ces syndromes sont souvent décrits dans des études qui utilisent l'analyse factorielle à composante principale (ACP), c'est-à-dire une approche statistique qui permet au praticien de réduire l'information en un nombre de composantes plus limitées que le nombre initial, sur des échelles multi-catégorielles des SPCD, dont le NPI (Frisoni *et al.*, 1999 ; Lyketsos *et al.*, 2001 ; Aalten *et al.*, 2003 ; Mirakhur *et al.*, 2004 ; Petrovic *et al.*, 2007 ; Colombo *et al.*, 2007). La plupart de ces études ont retrouvé 3 à 4 facteurs principaux.

Dans l'étude DNPI-D, l'ACP a permis de proposer 4 facteurs de la dépression dans les démences :

- ✓ **Le premier facteur appelée hyposérotinergique** - désinhibition, irritabilité, agitation et anxiété ;
- ✓ **Le facteur hypodopaminergique** - troubles du sommeil, mouvements moteurs aberrants et apathie ;
- ✓ **Le facteur hyperdopaminergique** - euphorie, hallucinations et idées délirantes ;
- ✓ **et le dernier facteur** - les troubles de l'appétit et de l'alimentation.

Mirakhur *et al.* (2004), ont retrouvé comme premier facteur « affectif » avec l'irritabilité, l'agitation, l'anxiété et la dépression. Dans étude DNPI-D, la dépression était retirée de l'analyse car c'était elle que nous souhaitons caractériser. Même dans l'étude de Petrovic *et al.*(2007), le facteur qui ressort comme le plus fort est toujours celui qui présente l'irritabilité, l'agitation et l'anxiété, ce que corrobore nos résultats. Puisque, même s'ils ne cherchaient pas à caractériser la dépression leur population de sujets MA étaient très dépressifs, donc la dépression pouvait avoir un effet sur leurs résultats.

L'approche biologique mise ici en avant est en correspondance avec les modèles de la dépression. Le premier est sérotoninergique et une hyposérotinergie est retrouvée dans la dépression. Elle est surtout présente dans le cortex préfrontal (Malison *et al.*, 1998 ; Mann *et al.*, 2000) et se traduit souvent par une irritabilité, de l'agressivité, de la boulimie, de l'impulsivité, et de l'anxiété. L'hyposérotinergie au niveau du cortex préfrontal a été retrouvée surtout chez des patients avec une histoire antérieure de dépression, ce que peut être le cas de nos sujets car 49,6 % présentaient des antécédents de dépression. La dopamine a été reconnue comme présentant un rôle dans les mécanismes biologiques de la dépression. L'hypodopaminergie entraîne une dépression très ralentie. Au contraire, une hyperdopaminergie se retrouve dans les dépressions délirantes et hallucinatoires avec un peu d'agitation. Le déséquilibre en dopamine entraîne des troubles du sommeil (Monti & Jantos, 2008). Avec cette approche nous pouvons conclure que la dépression dans les démences est surtout corrélée avec la composante hyposérotinergique. La prise en charge médicamenteuse actuelle de

la dépression dans les démences (Rabins *et al.*, 2007) priorise l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ce que contribue avec l'idée d'une présentation plutôt hyposérotoninergique de la dépression dans les démences.

L'agitation, l'irritabilité et l'agressivité apparaissent comme les symptômes les plus liés à la présence de dépression chez ces sujets déments, ceci a été retrouvé dans des études antérieures (Aarsland *et al.*, 1998 ; Menon *et al.*, 2001 ; Heeren *et al.*, 2003 ; Starkstein *et al.*, 2005 ; Petrovic *et al.*, 2007 ; Verkaik *et al.*, 2009 ; Kunik *et al.*, 2010). Vilalta-Franch *et al.* (2006) ont retrouvé la même constatation chez les patients déments non institutionalisés. Donc l'irritabilité et l'agitation paraissent ici comme un signal d'alarme à prendre en compte dans la dépression dans les démences, ce que permettra une meilleure prise en charge de ces troubles voire même de les éliminer avec un traitement antidépresseur.

L'étude DNPI-D, présentait la dépression comme étant moins fréquente chez les patients atteints de démence à un stade léger, en désaccord avec la plupart des études antérieures (Burns *et al.*, 1990 ; Lyketsos *et al.*, 2000 ; Aalten *et al.*, 2005). Seule une méta-analyse a suggéré qu'il n'existerait pas de lien entre dépression et la sévérité de la démence (Verkaik *et al.*, 2007). La constatation que la symptomatologie dépressive n'est pas plus fréquente au début, qu'au stade modéré ou sévère de la démence, ne corrobore pas l'hypothèse que la dépression serait une réaction émotionnelle aux déficits cognitifs surtout dans les stades légers de la pathologie démentielle.

La présence d'une faible corrélation négative entre le score MMSE et le score CDSS dans la présente étude est compatible avec les résultats de deux études antérieures (Margallo-Lana *et al.*, 2001 ; Aalten *et al.*, 2005). Mais le fait qu'elle augmente avec le déclin cognitif soutient plutôt l'hypothèse d'une relation entre les processus neurodégénératifs et la pathologie dépressive (Alexopoulos, 2003) ou celle de la dépression vasculaire (Alexopoulos *et al.*, 2009). Dans notre cas, nous ne pouvons pas distinguer l'une ou l'autre car le type de démence et les pathologies associées n'ont pas été précisés. Il s'agit d'une importante limitation de cette étude car dans ce milieu les pathologies démentielles étaient mal diagnostiquées. La

plupart du temps, les sujets déments arrivaient en institution à un stade très évolué de leur maladie et sans diagnostic préalable. Actuellement avec la mise en place des différents plans Alzheimer (2002 et 2008), les diagnostics sont mieux réalisés en amont dans les centres mémoire.

Pourquoi améliorer le dépistage de la dépression en institution ?

La prévalence de la dépression est importante dans l'étude DNPI-D (42,9 %). Cette prévalence élevée a été retrouvée dans d'autres études (Theison *et al.*, 2009 ; Baller *et al.*, 2010). Dans l'étude de Baller *et al.* (2010), la dépression diagnostiquée n'était pas plus importante chez les sujets déments par rapport aux sujets non déments mais les symptômes dépressifs étaient significativement plus souvent observés chez les sujets déments. Ces résultats pourraient être liés au fait que le diagnostic de dépression chez ces sujets reste difficile. Elle est donc souvent sous-diagnostiquée. Mais la dépression chez les personnes atteintes de démence est associée à une baisse de la qualité de vie (Shin *et al.*, 2005), une plus grande utilisation du système de soins de santé (Kunik *et al.*, 2005), à des taux de mortalité plus élevés (Suh *et al.*, 2005) et à une aggravation des troubles du comportement, qui peuvent être présents dans 58 à 100 % des sujets déments en institution (Zuidema & Koopmans, 2002), comme retrouvé dans l'étude DNPI-D. Les troubles du comportement et la dépression sont une importante cause d'institutionnalisation par épuisement de la famille du malade (Kales *et al.*, 2005 ; Spitznagel *et al.*, 2006).

Des recherches antérieures ont montré que les problèmes les plus graves subis par les soignants en institution sont liés à la prise en charge des patients souffrant de démence avec dépression, agressivité et apathie (Ekman *et al.*, 1991 ; Hallberg & Norberg, 1993). Il en est de même, pour l'agitation et l'agressivité qui sont très fortement corrélées à une altération du moral, au fonctionnement social et aussi à une forte somatisation chez le personnel soignant (Léger *et al.*, 2001). En plus de cet impact sur les soignants, cette institutionnalisation entraîne une augmentation importante des coûts. Pour Murman & Colenda (2005), un point de NPI en moins correspond à un accroissement annuel du coût total compris entre 2,3 % et 3,8 % selon la gravité des troubles du comportement. Ces conséquences demandent une reconnaissance et des interventions précoces.

La dépression apparaît donc comme une pathologie très présente en institution, mais reste encore insuffisamment diagnostiquée, voire insuffisamment traitée (Watson *et al.*, 2003), comme l'illustre l'étude DNPI-D qui a exclu les patients dépressifs traités. Bagley *et al.* (2000) ont retrouvé des faibles taux de repérage de la dépression (27 %) par les soignants. Cette reconnaissance reste aussi faible dans ce milieu même s'il s'agit d'autres disciplines. Une revue de la littérature par Brühl *et al.* (2007) montrait que la reconnaissance pouvait être aussi faible : 44 % par les psychiatres, 37 % par les travailleurs sociaux ou 14 % par les médecins généralistes. Il a été démontré dans une autre étude, qu'avec l'aide d'un instrument de dépistage, la reconnaissance de la dépression par les soignants augmentait de 55 % (Teresi *et al.*, 2001). Les soignants sont donc dans une position particulièrement importante pour reconnaître ce trouble en institution, d'autant plus aisément, s'ils étaient aidés par des instruments de repérage suffisamment adaptés à leur pratique.

Comment améliorer la reconnaissance de la dépression en institution ?

Le diagnostic de la dépression reste difficile car il doit être effectué par des soignants entraînés. Son dépistage peut être facilité par l'utilisation d'instruments n'entraînant pas d'augmentation de la charge de travail des soignants des institutions. L'instrument le plus utilisé dans ce milieu pour le dépistage est la GDS, même si elle a été validée dans une population en institution en auto-questionnaire (Koenig *et al.*, 1988). Elle est difficilement applicable autrement que par un entretien face à face avec les personnes qui présentent des troubles cognitifs et sa performance semble moins bonne dans ce contexte (Gerety *et al.*, 1994 ; McGivney *et al.*, 1994). Il existe deux instruments utilisés par les soignants des institutions qui tiennent compte de la charge ajoutée par un entretien. Ce sont des instruments surtout basés sur l'observation des soignants : la Nurses Observation Scale for geriatrics patients (NOSGER ; Spiegel, 1992) et le Minimum data set-based depression rating scale (Burrows *et al.*, 2000). La première perd de sa spécificité avec l'augmentation des troubles cognitifs et la deuxième ne tient pas compte de certains troubles comme la perte d'appétit, les troubles du sommeil ou la présence de symptômes comme les hallucinations et les délires souvent présents chez les sujets âgés dépressifs (Blazer, 2009).

C'est dans ce but que nous avons élaboré et validé un nouvel instrument de repérage de la dépression dans cette population. Un outil d'utilisation rapide et pratique pour les soignants qui travaillent en institution et qui prennent en charge des personnes âgées. Il s'agit de l'échelle de dépistage de la dépression en institution - EDDI.

Pour construire cet outil, nous avons retenu des instruments déjà très utilisés et largement validés, mais qui ne prenaient pas en compte toute la symptomatologie de la dépression dans les démences comme la composante comportementale. C'est pour cela que nous avons retenu le NPI. De plus, vu l'importance de la symptomatologie psychotique dans la dépression chez le sujet âgé, nous avons retenu les composantes délire et hallucinations du NPI. La présence d'éléments délirants lors d'un épisode dépressif chez un sujet âgé est très fréquente. Elle touche presque un tiers des patients âgés dépressifs (32 %) (Brodaty *et al.*, 1997), et la dépression avec caractéristiques psychotiques représente 45 % des dépressions majeures du sujet âgé (Meyers & Grenberg, 1986). Lyktesos *et al.* (2001) ont démontré un lien entre la dépression et les symptômes psychotiques.

Ses items paraissent pertinents et étaient caractéristiques de la symptomatologie dépressive du sujet âgé institutionnalisé dans sa globalité. Chaque item de l'EDDI correspond bien aux différents domaines de la dépression du sujet âgé ou à certaines formes cliniques : humeur dépressive (items 1 et 2), perte de l'intérêt et du plaisir (8, 9 et 14), ralentissement psychomoteur (4 et 5), anxiété (3 et 15), troubles du comportement (13), symptômes somatiques (7, 10 et 16), symptômes psychotiques (11 et 12), ainsi que la variation nycthémérale (6). Il est à noter que les items 11 et 12 ne font pas partie du tableau classique de la dépression. Ils gardent un intérêt dans certaines formes cliniques de dépression du sujet âgé et comme l'item 7 (plaintes physiques) très fréquent. Dans 30 % des cas, il constitue le symptôme initial de la maladie dépressive de la personne âgée (Clément *et al.*, 2004).

Un atout majeur de cet outil est qu'il est basé sur l'observation des soignants les plus proches des patients, les infirmières. De plus, le questionnaire n'est pas une charge supplémentaire pour le personnel soignant, car il est très court (16 items) et

peut être effectué à tout moment. Le questionnaire a une validité interne satisfaisante avec un coefficient α de Cronbach $> 0,80$ avec une sensibilité de 86,5 % et une spécificité de 85,1 % pour un score seuil de 5/6. L'EDDI semble avoir une meilleure spécificité pour le dépistage de la dépression chez ces sujets que la GDS-15 (Sheikh & Yesavage, 1986) qui a 63,3 % de spécificité pour un score seuil de 5/6. La CSDD présente une sensibilité bien inférieure à l'EDDI car elle subit trop les influences de comorbidités et ne semble pas appropriée pour l'utilisation chez les sujets institutionnalisés ayant un taux élevé de démence et des autres pathologies fonctionnelles (Kurlowicz *et al.*, 2002).

L'EDDI a été bien accepté par les soignants des institutions qui ont participé à sa validation et surtout il est rentré dans la pratique courante de ces institutions. Son utilisation a entraîné une augmentation du taux de dépistage de la dépression et donc une diminution des troubles du comportement et par conséquent une diminution de la charge ressentie par les soignants. Une étude plus approfondie doit évaluer l'impact de l'EDDI sur l'amélioration de la prise en charge des sujets déments.

Comme nous l'avons vu dans les différentes études de cette Thèse, la symptomatologie dépressive semble présenter une très forte composante comportementale. Il existe un lien étroit entre la dépression dans les démences et les symptômes comme l'agitation, l'irritabilité et le délire. Ces résultats ont été corroborés dans l'analyse de la deuxième étude dans laquelle les items comme le délire, les hallucinations, les troubles du sommeil, les troubles de l'appétit et l'agitation ont été retenus. Il ne s'agit que de résultats préliminaires qui devront être vérifiés dans une étude longitudinale plus large.

CONCLUSION

Les travaux de cette Thèse, ont permis d'améliorer la compréhension de la symptomatologie dépressive chez les sujets déments en institution. Ils ont contribué à faire un état des lieux sur la prévalence de la dépression chez les sujets déments en institution et les SPCD qui lui sont associés.

Globalement, les résultats confirment la forte prévalence de la dépression chez les sujets déments (42,9 %) et montrent que cette pathologie dépressive augmente et aggrave les SPCD (80,5 % versus 60,4 % chez les non dépressifs). Enfin, que la pathologie dépressive chez les sujets déments se présente sous une forme comportementale, avec l'agitation, l'irritabilité comme symptômes principaux.

Nos résultats soulignent l'hétérogénéité des symptomatologies dépressives dans les démences reflétant probablement la diversité et la complexité des mécanismes physiopathologiques sous jacents. Ils mettent en exergue l'absence de la prise en charge thérapeutique de la dépression, qui est spontanément peu rapportées par les malades et très peu reconnue par le personnel soignant.

La deuxième partie de cette Thèse a voulu, par le biais d'un nouvel instrument de repérage de la dépression dans cette population, d'utilisation rapide et pratique par les soignants travaillant en institution, améliorer la prise en charge de cette pathologie dépressive et ainsi diminuer son effet néfaste sur les sujets déments en institution. La diminution des SPCD peut ainsi diminuer la charge des personnels soignants dans un premier temps et une amélioration du pronostic global de ces patients.

Ce travail devra être complété par une étude longitudinale qui pourrait apporter plus d'information sur le rôle de la dépression dans l'évolution de la pathologie démentielle, puis par une évaluation de l'effet du dépistage de la dépression en institution par l'EDDI.

Des études sur la dépression et les démences doivent encore être développées car des nombreuses questions restent sans réponse : son rôle dans l'évolution des démences, sa présentation clinique et surtout l'amélioration de ses traitements.

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

L'outil de dépistage, « l'EDDI », sera traduit en anglais pour une étude transculturelle en collaboration avec une équipe anglophone canadienne, dans le cadre d'un projet conjoint. Et dans un deuxième temps, nous effectuerons une étude sur l'impact socio-économique de l'utilisation de cet outil en institution.

Ce travail a permis d'initier un nouveau projet que fait suite à notre travail de Thèse. Il s'agit du projet « Facteurs psychopathologiques de risque de conversion du trouble cognitif léger en démence », qui a obtenu le financement du programme national de recherche clinique en 2009. Ce projet a pour but d'élucider le rôle des facteurs psychopathologiques tels que la dépression, les événements de vie, ou le mode de vie sur la survenue et l'évolution des démences. Il s'agira tout d'abord de montrer l'importance des facteurs psychosociaux dans le risque de survenue d'atteintes lésionnelles cérébrales à l'origine de syndromes démentiels ; de montrer le poids des événements de vie traumatisants sur la santé psychique et physique des individus ; de montrer les relations qui existent entre style et habitudes de vie délétères et la personnalité de l'individu ; puis sur un plan clinique, de pouvoir repérer les individus vulnérables et ainsi pouvoir envisager des programmes de prévention autour de conseils d'hygiène de vie, déjà bien documentés, mais aussi autour de la vulnérabilité psychique et biographique associables à des soins psychiques médicamenteux ou de psychothérapie ; enfin de pouvoir proposer une approche clinique alternative moins coûteuse et plus humaine comme alternatives des marqueurs actuels plus invasifs.

Dans la même perspective, nous participerons à une étude sur l'axe corticotrope et le risque de conversion en démence. Cette recherche tentera d'élucider le rôle de la dépression ou du stress dans les mécanismes neurobiologiques de la démence de type Alzheimer. Ce projet a été déposé dans le cadre d'un appel d'offre à « France Alzheimer », et demande le financement d'une bourse d'un doctorant que je co-encadrerai en vu de la préparation d'une habilitation à diriger les recherches.

BIBLIOGRAPHIE

Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, et al. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the Neuropsychiatric Inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003; 15: 99-105.

Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005; 20(6): 523-530.

Aarsland D, Cummings JL, Yenner G, Miller B. Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1996; 153(2): 243-247.

Abbott RD, White LR, Ross GW et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004; 292: 1447-1453.

Argyriadou S, Melissopoulou H, Krania E, Karagiannidou A, Vlachonicolis I, Lionis C. Dementia and depression: two frequent disorders of the aged in primary health care in Greece. *Fam Pract*, 2001; 18(1): 87-91.

Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA et al. The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology*, 2006; 26: 140-146.

Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol*, 2006; 63: 1551-1555.

Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Liappas I, Chroneou A, Soldatos C, Roussos C. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2008; 12: 17-24.

Alexopoulos GS. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues in Clin Neurosci*, 1999; 1: 68-80.

Alexopoulos GS. Clinical and biological interactions in affective and cognitive geriatric syndromes. *Am J Psychiatry*, 2003; 160(5): 811-814.

Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry*, 2006; 60:1304-1305.

Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*, 1988; 23(3): 271-284.

Alexopoulos GS, Chester JG. Outcomes of geriatric depression. *Clin Geriatric Med*, 1992; 8: 363-376.

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry*, 1993; 150: 1693-1699.

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 915-922.

Alexopoulos G, Katz I, Reynolds C, Carpenter D, Docherty J. The Expert Consensus Guideline Series: pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med*, 2001; (special issue): 1-86.

Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Klimstra S, Lim KO, Hoptman MJ. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 2008; 165(2): 238-244.

Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, 1907; 64: 146-148.

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed. Revised). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.

American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994: 143-146.

American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV-TR. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2003: 403-412.

Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2005; 60 (5): 251-258.

Arbus C, Andrieu S, Amouyal-Barkate K, Nourhashémi F, Schmitt L, Vellas B. Les symptômes dépressifs dans la maladie d'Alzheimer : résultats préliminaires de l'étude REAL.FR. *Rev Med Interne*, 2003 ; 24 (suppl 3): S325-332.

Arcan PA, Reynolds CE. The impact of psychosocial factors on late-life depression. *Biol Psychiatry*, 2005; 58: 277-282.

Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*, 2004; 61: 661-666.

Asada T, Motonoga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K. Associations between retrospectively recalled napping behaviour and later development of Alzheimer's disease: association with APOE genotypes. *Sleep*, 2000; 23: 629-634.

Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol*, 2002; 15(4): 445-450.

Bagley H, Cordingley L, Burns A, Mozley CG, Sutcliffe C, Challis D, Huxley P. Recognition of depression by staff in nursing and residential homes. *J Clin Nurs*, 2000; 9: 445-450.

Bagner DM, Harwood M & Eyberg SM. Psychometric considerations in child behavioral assessment. In M. Hersen (Ed.) *Comprehensive handbook of behavioral assessment, Vol. 2: Child assessment*. San Diego: Elsevier, 2006.

Bakchine S, Blanchard F. Diagnostic criteria for vascular dementia: a step towards new ones? *Psychogeriatrics*, 2004 ; 4(4): 127-129.

Bakchine S, Habert MO. Classification des démences: aspects nosologiques. *Med Nucléaire*, 2007; 31: 278-293.

Ballard CG, Saad K, Coope B, Graham C, Gahir M, Wilcock GK, Oyebode F. The aetiology of depression in the carers of dementia sufferers. *J Affect Disord*, 1995; 35(1-2): 59-63.

Ballard CG, Patel A, Solis M, Lowe K, Wilcock G. A one-year follow-up study of depression in dementia sufferers. *Br J Psychiatry*, 1996; 168(3): 287-291.

Ballard C, Coope B, Oyebode F, Wilcock G. Depression in dementia sufferers--comparison of diagnostic criteria. *J Am Geriatr Soc*, 1997; 45(1): 123-124.

Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord*, 2000; 59(2): 97-106.

Ballard CG, Perry RH, McKeith IG, Perry EK. Neuroleptics are associated with more severe tangle pathology in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005; 20(9): 872-5.

Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. *Int Rev Psychiatry*, 2008; 20(4): 396-404.

Baller M, Boorsma M, Frijters DH, van Marwijk HW, Nijpels G, van Hout HP. Depression in Dutch homes for the elderly: under-diagnosis in demented residents? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009 Oct 5 (Early view).

Baldwin RC. Outcome for elderly depressives. *Br J Psychiatry*, 1991; 159: 156-157.

Baldwin R. Mood disorders: depressive disorders. In: R Jacoby, C Oppenheimer, T Denning, A Thomas Eds. *Oxford Textbook of old age psychiatry*. Oxford, Oxford University Press, 2008: 524-556.

Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, et al. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutr*, 2005; 59: 817-825.

Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson KD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63: 273-279.

Barrois C. « Post-traumatic stress disorders » (PTSD) et « Etats de stress post-traumatique » : les dangers et erreurs cliniques et conceptuelles de ces dénominations dans les classifications DSM-IV et CIM-10. *Ann Méd Psychol*, 1996; 154: 542-547.

Bassiony MM, Warren A, Rosenblatt A, Baker A, Steinberg M, Steele CD, Sheppard JME, Lyketsos CG. The relationship between delusions and depression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002; 17: 549-556.

Bassuk SS, Berkman LF, Wypij D. Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55(12):1073-1081.

Bauer J, Stadtmuller G, Qualmann J, Bauer H. Premorbid psychological processes in patients with Alzheimer's disease and in patients with vascular dementia. *Z Gerontol Geriatr*, 1995; 28: 179-189.

Beekman AT, Penninx BW, Deeg DJ, de Beurs E, Geerling SW, van Tilburg W. The impact of depression on the well-being, disability and use of services in older adults: a longitudinal perspective. *Acta Psychiatr Scand*, 2002; 105(1): 20-27.

Beeson R, Horton-Deutsch S, Farran C, Neundorfer M. Loneliness and depression in caregivers of persons with Alzheimer's disease or related disorders. *Issues Ment Health Nurs*, 2000; 21(8): 779-806.

Bell M, Goss AJ. Recognition, assessment and treatment of depression in geriatric nursing home residents. *Clin Excell Nurse Pract*, 2001; 5(1): 26-36.

Belle SH, Burgio L, Burns R, et al. Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health (REACH) II Investigators. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2006; 145 (10): 727-738.

Bellelli G, Frisoni GB, Turco R, Trabucchi M. Depressive symptoms combined with dementia affect 12-months survival in elderly patients after rehabilitation post-hip fracture surgery. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008; 23(10): 1073-1077.

Benoit M, Staccini P, Brocker P, et al. Les symptômes comportementaux et psychologiques de la maladie d'Alzheimer : résultats de l'étude REAL.FR. *Rev Med Interne*, 2003; 24 (suppl 3): S319-324.

- Benoit M, Arbus C, Blanchard F, et al. Professional consensus on the treatment of agitation, aggressive behaviour, oppositional behaviour and psychotic disturbances in dementia. *J Nutr Health Aging*, 2006; 10(5): 410-415.
- Bergdahl E, Allard P, Alex L, Lundman B, Gustafson Y. Gender differences in depression among the very old. *Int Psychogeriatr*, 2007; 19(6): 1125-1140.
- Bernhardt T, Seidler A, Frolich L. The effect of psychosocial factors on risk of dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2002; 70: 283-288.
- Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005; 15(4): 463-471.
- Bidzan L, Ussorowska D. Risk factors for dementia of the Alzheimer type. *Psychiatr Pol*, 1995; 9: 297-306.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006; 5: 64-74.
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD001190.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; (1): CD005593.
- Blanchard M. Depression du sujet age In. Olie JP, Poirier MF, L o H. *Les Maladies Dépressives*. Paris: Flammarion, 2003: 40-52.
- Blass DM, Rabins PV. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics*, 2009; 50(3): 239-247.
- Blazer DG. Psychiatry and the oldest old. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(12): 1915-1924.
- Blazer DG. The prevalence of depressive symptoms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002; 57(3): M150-151.
- Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003; 58(3): 249-265.
- Blazer DG, Hybels CF. What symptoms of depression predict mortality in community-dwelling elders? *J Am Geriatr Soc*, 2004; 52(12): 2052-2056.
- Blazer DG. Depression and social support in late life: a clear but not obvious relationship. *Aging Ment Health*, 2005; 9(6): 497-499
- Blazer DG. Depression in Late Life: Review and Commentary. *Focus*, 2009; 118-136.
- Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the Paquid study. *Neuroepidemiology*, 2000; 19: 141-148.
- Bonin-Guillaume S, Clément JP, Chassain AP, Léger JM. Évaluation psychométrique de la dépression du sujet âgé : quels instruments ? Quelles perspectives d'avenir ? *Encéphale*, 1995; 21: 25-34.
- Bouvard M, Cottraux J. *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie*. Masson, Paris, 1996, 280 pages.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991; 82: 239-259.

Braam AW, Prince MJ, Beekman AT, et al. Physical health and depressive symptoms in older Europeans. Results from EURODEP. *Br J Psychiatry*, 2005; 187: 35-42.

Bremmer MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, Hoogendijk WJ. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord*, 2008; 106(3): 249-255.

Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, Mitchell P. Increased rate of psychosis and psychomotor change in depression with age. *Psychol Med*. 1997; 27(5): 1205-1013.

Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H, Lie D. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16: 504-512.

Brodaty H, Cullen B, Thompson C, Mitchell P, Parker G, Wilhelm K, Austin MP, Malhi G. Age and gender in the phenomenology of depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005; 13(7): 589-596.

rommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging*, 2009 ; 24(2):373-384.

Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry*, 2002; 52: 175-184.

Brühl KG, Luijendijk HJ, Muller MT. Nurses' and nursing assistants' recognition of depression in elderly who depend on long-term care. *J Am Med Dir Assoc*, 2007; 8(7): 441-445.

Buhr GT, White HK. Difficult behaviors in long-term care patients with dementia. *J Am Med Dir Assoc*, 2006; 7: 180-192.

Buntinx F, Kester A, Bergers J, Knottnerus JA. Is depression in elderly people followed by dementia: a retrospective cohort study based in general practice. *Age and Ageing*, 1996; 25: 231-233.

Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *Br J Psychiatry*, 1990; 157: 81-86 and 92-94.

Burns A. Psychiatric symptoms and behavioral disturbances in dementia: a review of therapy. *Int Psychogeriatr*, 1996; 8 (Suppl 2): 201-207.

Burrows AB, Morris JN, Simon SE, Hirdes JP, Phillips C. Development of a minimum data set-based depression rating scale for use in nursing homes. *Age Ageing*, 2000; 29: 165-172.

Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61(6): 587-595.

Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*, 2003; 182: 449-454.

Caballero J, Hitchcock M, Beversdorf D, et al. Long-term effects of antidepressants on cognition in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharm Ther*, 2006; 31: 593-598.

Camus V, Schmitt L. Dépression et démence: contribution à la validation française de deux échelles de dépression « Cornell Scale for Depression in Dementia » et « Dementia Mood Assessment Scale ». *Encéphale*, 1995; 21: 201-208.

Camus V. Évaluation de la symptomatologie dépressive chez les personnes âgées. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2004; 2 (Suppl 1): S13-17.

- Castro-Costa E, Dewey M, Stewart R, et al. Prevalence of depressive symptoms and syndromes in later life in ten European countries: the SHARE study. *Br J Psychiatry*, 2007; 191: 393-401.
- Cervilla JA, Prince M, Joels S, Mann A. Does depression predict cognitive outcome 9 to 12 years later? Evidence from a prospective study of elderly hypertensives. *Psychol Med*, 2000; 30: 1017-1023.
- Chan DC, Kasper JD, Black BS, Rabins PV. Presence of behavioral and psychological symptoms predicts nursing home placement in community-dwelling elders with cognitive impairment in univariate but not multivariate analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003; 58(6): 548-554.
- Chang Q, He Y, Ni B, Feng K, Jiang Y, Jiang B. A case-control study on the risk factors of Alzheimer's disease in military elderly men. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2004; 25(10): 890-893.
- Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis*, 2008; 5(1): A22.
- Charles E, Bouby-Serieys V, Thomas P, Clément JP. Link between life events, traumatism and dementia; an open study including 565 patients with dementia. *Encephale*, 2006 ; 32: 746-752.
- Charney DS, Reynolds CF 3rd, Lewis L et al. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60: 664-672.
- Chemerinski E, Petracca G, Sabe L, Kremer J, Starkstein SE. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 68-72.
- Chibnall JT, Eastwood R. Postsecondary education and dementia risk in older Jesuit priests. *Int Psychogeriatr*, 1998; 10: 359-368.
- Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, Jacomb P. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 1997; 3(6): 631-651.
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 1992; 42(3 Pt 1): 473-480.
- Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS. Extrapyrmidal Signs and Psychiatric Symptoms Predict Faster Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*, 1994; 51(7): 676-681.
- Clément JP. États confusionnels et délirants du sujet âgé : orientation diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Prat*, 1994; 44: 1443-1447.
- Clément JP. Dépression du sujet âgé : perspectives. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil*, 2004; 2(suppl 1): S69-S72.
- Clément JP. Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences. *Morphologie*, 2007; 91: 207-220.
- Clément JP, Léger JM, Nassif RF, Paulin S. Short evaluations of depression in the elderly: issues for general practice. *8th congress of the Association of European Psychiatrists, London, July 7-12, Eur Psychiatry*, 1996; 11(Suppl. 4): 212S.
- Clement JP, Nassif RF, Leger JM, Marchan F. Mise au point et contribution a la validation d'une version francaise breve de la Geriatric Depression Scale de Yesavage. *L'Encephale*, 1997; 23:91-99.
- Clément JP. Démence : affection du cerveau, du psychisme ou bien des deux à la fois ? *Alzheimer Actualités*, 1998; 131: 9-12.

- Clément JP, Paulin S, Léger JM. Troubles de l'humeur. In JM Léger, JP Clément, J Wertheimer (Eds), *Psychiatrie du Sujet Âgé*. Médecine-Sciences-Flammarion, Paris, 1999: 112-128.
- Clément JP, Darhout N, Nubukpo P. Life events, personality and dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2003; 1(2): 129-138.
- Clément JP, Nubukpo P. Maladie d'Alzheimer et troubles psychiatriques. *PSN*, 2008 ; 6: 76-81.
- Clément JP. Personnalité, cognition et résilience. In: *La résilience de la personne âgée, un concept novateur pour prendre en soin la dépendance et la maladie d'Alzheimer*. M Delage & A Lejeune eds. Solal, Marseille, 2009: 63-72.
- Clément JP, Nubukpo P, Bonin-Guillaume S. La pathologie dépressive. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 : p141-158.
- Clément JP, Prado-Jean A. Outils d'évaluations des troubles psychiatriques. In. *Psychiatrie de la personne âgée* - Ed. Flammarion Médecine Science, Paris, France, 2010 ; p 562-581.
- Cohen-Mansfield J, Marx MS. Relationship between depression and agitation in nursing home residents. *Compr Gerontol*, 1988; 2(3): 141-146.
- Cohen-Mansfield J. Agitation in the elderly. *Adv Psychosom Med*, 1989; 19: 101-113.
- Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 1999; 156(8): 1182-1189.
- Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and metaanalysis. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1147-1156.
- Colombo M, Vitali S, Cairati M, Vaccaro R, Andreoni G, Guaita A. Behavioral and psychotic symptoms of dementia (BPSD) improvements in a special care unit: a factor analysis. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007; 44 (Suppl 1):113-120.
- Colucci M, Cammarata S, Assini A et al. The number of pregnancies is a risk factor for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2006; 13: 1374-1377.
- Cooper B, Holmes C. Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-base case-control study. *Age Ageing*, 1998; 27: 181-188.
- Cooper JP. Buspirone for anxiety and agitation in dementia. *J Psychiatry Neurosci*, 2003; 28: 469.
- Covinsky KE, Newcomer R, Fox P, et al. Patient and caregiver characteristics associated with depression in caregivers of patients with dementia. *J Gen Intern Med*, 2003; 18: 1006–1014.
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and internal structure of tests. *Psychometrika*, 1951; 16: 297-334.
- Crowe SF, Hoogenraad K. Differentiation of dementia of the Alzheimer's type from depression with cognitive impairment on the basis of a cortical versus subcortical pattern of cognitive deficit. *Arch Clin Neuropsychol*, 2000; 15(1): 9-19.
- Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2003; 58: 249-255.
- Cummings JL. Depression in vascular dementia. *Hillside J Clin Psychiatry*, 1988; 10(2): 209-231.
- Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 1997; 48(5 suppl 6): S10-16.

Cummings JL. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*, 2000; 21(6): 845-861.

Cummings JL. Behavioral and neuropsychiatric outcomes in Alzheimer's disease. *CNS Spectr*, 2005; 10(11 Suppl 18): 22-25.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994; 44(12): 2308-2314.

Cummings JL, Ross W, Absher J, et al. Depressive symptoms in Alzheimer disease: assessment and determinants. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1995; 9: 87-93.

Cummings JL, McPherson S. Neuropsychiatric assessment of Alzheimer's disease and related dementias. *Aging (Milano)*, 2001; 13: 240-246.

Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2004; 161(3): 532-538.

Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*, 2006; 67(1): 57-63.

Curt F, Mesbah M, Lellouch J, Dellatolas G. Handedness scale: how many and which items? *Laterality*, 1997, 2:137-154.

Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med*, 2006; 119(9): 751-759.

Daiello LA. Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update. *Med Health R I*, 2007; 90(6): 191-194.

Datto CJ, Oslin DW, Streim JE, Scheinthal SM, DiFilippo S, Katz IR. Pharmacologic treatment of depression in nursing home residents: a mental health services perspective. *J Geriatr Psychiatry Neuro*, 2002; 15: 141-146.

Davison TE, McCabe MP, Mellor D, Ski C, George K, Moore KA. The prevalence and recognition of major depression among low-level aged care residents with and without cognitive impairment. *Aging Ment Health*, 2007; 11(1): 82-88.

De Craen AJ, Gussekloo J, Vrijssen B, Westendorp RG. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol*, 2005; 161: 114-120.

De la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke*, 2002; 33(4): 1152-1162.

De Lacoste MC, White CL 3rd. The role of cortical connectivity in Alzheimer's disease pathogenesis: a review and model system. *Neurobiol Aging*, 1993; 14(1): 1-16.

De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternico A, Graziani S, Dalmonte E. The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology*, 1998; 50: 1231-1238.

Derouesné Ch. Démence et dépression : considérations théoriques. In : *Démences et dépressions, Actes du V^e congrès de la Fondation nationale de gérontologie*. Paris, Maloine, 1989: 6-18.

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Mini-Mental State Examination: une méthode utile pour l'évaluation de l'état cognitive des patients par le médecin. Version française consensuelle. *Presse Med*, 1999; 28(21): 1141-1148.

Derouesné C et Lacombez L. Démences et dépression. *Psychol NeuroPsychiatr Viel*, 2004 ; 2(Suppl. 1): S35-S42.

Devanand DP, Gertrude H, Sano M, et al. Depressed mood in the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53: 175-182.

Devanand DP, Adorno E, Cheng J, et al. Late onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients. *J Affect Disord*, 2004; 78(3): 259-267.

Devi G, Williamson J, Massoud F et al. A comparison of family history of psychiatric disorders among patients with early- and late-onset Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004; 16: 57-62.

Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001; 56(9): 1154-1166.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 2007; 6(8):734-746.

Dufouil C, Richard F, Fievet N et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology*, 2005; 64: 1531-1538.

Duyckaerts C, Dickson D. Neuropathology of Alzheimer's disease. In : *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. Dickson D (ed). ISN Neuropath Press, Basel, 2003: 47-65.

Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E. Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester, Minn. *Arch Neurol*, 2002; 59: 1589-1593.

Ekman S, Norberg A, Viitanen M et al. Care of demented patients with severe communication problems. *Scand J Caring Sci*, 1991; 5: 163-170.

Emery VO, Oxman TE. Update on the dementia spectrum of depression. *Am J Psychiatry*, 1992; 149(3): 305-317.

Erkinjuntti T, Gauthier S, Bullock R, Kurz A, Hammond G, Schwalen S, Zhu Y, Brashear R. Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6). *J Psychopharmacol*, 2008; 22(7): 761-768.

Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's Disease. *Lancet*, 1999; 364: 919-920.

Espirito DA, Rashid H, Mast BT, Fitzgerald J, Steinberg J, Lichtenberg PA. Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16(11): 1098-1103.

Esquirol JE. Démence. In : *Dictionnaire des sciences médicales, par une société de médecins et de chirurgiens*. Panckoute, Paris, 1814 : 280-293.

Europe Commission. "Confronting demographic change: a new solidarity between the generations". Green Paper, 2005.

Farisse JF, Antoni M, Scotto JC. Syndrome Dépressif et troubles somatiques : a propos d'un cas. *Psychologie médicale*, 1994; 26(12): 1303-1306.

- Fermanian J. Évaluer correctement la validité d'une échelle : les nombreux pièges à éviter. *Rev Épidémiol Santé Publ*, 1996 ; 44: 278-286.
- Fermanian J. Problèmes posés par le choix d'une échelle. In : JD Guelfi, V Gaillac, R Dardennes. *Psychopathologie quantitative*. Masson, Paris, 1995: 33-40.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005; 366(9503): 2112-2117.
- Finkel SI. Managing the behavioral and psychological signs and symptoms of dementia. *Int Clin Psychopharmacol*, 1997; 12(Suppl 4): S25-28.
- Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004; 19(1): 9-18.
- Fischer D, Mukrasch MD, Bergen MV, et al. Structural and microtubule binding properties of tau mutants of frontotemporal dementias. *Biochemistry*, 2007; 46(10): 2574–2582.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975 ; 12: 189-198.
- Fombonne E, Führer R. L'application de l'analyse ROC en psychiatrie. *Encéphale*, 1992; 28: 545-50.
- Fonda SJ, Wallace RB, Herzog AR. Changes in driving patterns and worsening depressive symptoms among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2001; 56(6): S343-351.
- Forsell Y, Jorm AF, Winblad B. Variation in psychiatric and behavioural symptoms at different stages of dementia: data from physicians' examinations and informants' reports. *Dementia*, 1993; 4(5): 282-286.
- Franco KN, Messinger-Rapport B. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *J Am Med Dir Assoc*, 2006; 7: 201-202.
- Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000; 54(11 Suppl 5): S10-15.
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, 2004; 3: 343-353.
- Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, et al. Behavioural syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999; 10: 130-138.
- Fuhrer R, Dufouil C, Antonucci TC, Shipley MJ, Helmer C, Dartigues JF. Psychological disorder and mortality in French older adults: do social relations modify the association? *Am J Epidemiol*, 1999; 149: 116-126.
- Gallo J, Rabins P, Lyketsos C. Depression without sadness: functional outcomes of nondysphoric depression in later life. *J Am Geriatr Soc*, 1997; 45: 570–578.
- Gallo J, Rabins P, Anthony J. Sadness in older persons: 13-year follow-up of a community sample in Baltimore, Maryland. *Psychol Med*, 1999; 29: 341–350.
- Gallo JJ, Rabins PV. Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *Am Fam Physician*, 1999; 60(3): 820-826.
- Gallo JJ, Coyne JC. The challenge of depression in late life: bridging science and service in primary care. *JAMA*, 2000; 284: 1570-1572.

Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang CC. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63(2): 153-160.

Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, Diez-Ariza M, et al. Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 2005; 43: 442-449.

Garrard J, Rolnick SJ, Nitz NM et al. Clinical detection of depression among community-based elderly people with self-reported symptoms of depression. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1998; 53: 92-101.

Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006; 20(3 suppl 2) : S84-88.

Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Med Care*, 2009; 47(2): 191-198.

Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005; 20(5): 459-464.

Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 2010; 22(3): 346-372.

Guelfi JD, Dreyfus JF, Ruschel S, Blanchard C, Pichot P. Factorial structure of the Hamilton depression scale. *Ann Med Psychol (Paris)*, 1981; 139(2): 199-214.

Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry*, 2000; 176: 568-575.

Gerety MB, Williams JW Jr, Mulrow CD, Cornell JE, et al. Performance of case-finding tools for depression in the nursing home: influence of clinical and functional characteristics and selection of optimal threshold scores. *J Am Geriatr Soc*, 1994; 42(10): 1103-1109.

Gilley DW, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Predictors of depressive symptoms in persons with Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2004; 59(2): 75-83.

Gillen R, Tennen H, McKee TE, Gernert-Dott P, Affleck G. Depressive symptoms and history of depression predict rehabilitation efficiency in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001; 82(12): 1645-1649.

Glennner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984; 120(3): 885-890.

Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*, 1988, 297: 897-899.

González Salvador MT, Arango López C, Lyketsos CG. Treatment of agitation in dementia patients. *Med Clin (Barc)*, 1999; 113(15): 592-597.

Graff-Radford NR, Woodruff BK. Frontotemporal dementia. *Semin Neurol*, 2007; 27(1): 48-57.

Green CR, Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M, Davis KL. Functional decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, 1993; 41(6): 654-661.

Green CR, Marin DB, Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M, Fine E, Davis KL. The impact of behavioral impairment of functional ability in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999; 14(4): 307-316.

- Green RC, Cupples LA, Kurz A et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*, 2003; 60: 753-759.
- Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Marin DB, Laitman LB, Hermann CK, Mohs RC, Davis K. Dementia with coexistent major depression. *Am J Psychiatry*, 1989; 146(11): 1472-1478.
- Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Boustani M et al. Characteristics associated with depression in long-term care residents with dementia. *Gerontologist*, 2005; 45: 50-55.
- Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 1975; 32(9): 632-637.
- Haley WE, Levine EG, Brown SL, Berry JW, Hugues GH. Psychological, social, and health consequences of caring for a relative with senile dementia. *J Am Geriatr Soc*, 1987; 35(5): 405-411
- Hallberg IR, Norberg A. Strain among nurses and their emotional reactions during 1 year of systematic clinical. *J Adv Nurs*, 1993; 18:1860-1875
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1960; 23: 56-62.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiving operating characteristics (ROC) curve. *Radiology*, 1982; 143: 29-36.
- Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci*, 2004; 226: 71-74.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002; 297(5580): 353-356.
- Harwood DG, Barker WW, Ownby RL et al. Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000; 15(5): 393-400.
- Hauw JJ, Seilhean D, Duyckaerts C. Cerebral amyloid angiopathy. In: Ginsberg MD, Bogouslavsky J, ed. *Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis and management*. Blackwell Science; Massachusetts, 1998: 1772-1794.
- Haynie DA, Berg S, Johansson B, Gatz M, Zarit SH. Symptoms of depression in the oldest old: a longitudinal study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2001; 56(2): 111-118.
- Heeren O, Borin L, Raskin A, et al. Association of depression with agitation in elderly nursing homes residents. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2003; 16(1): 4-7.
- Heikkinen RL, Kauppinen M. Depressive symptoms in late life: a 10-year follow-up. *Arch Gerontol Geriatr*, 2004; 38(3): 239-250.
- Helmer C, Damon D, Letenneur L et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology*, 1999; 53: 1953-1958.
- Herrmann N, Lanctôt KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*, 2007; 52: 630-646.
- Heun R, Kockler M, Ptok U. Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia? *Eur Psychiatry*, 2002; 17: 254-258.
- Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996; 46(3): 656-660.

- Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C. Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XVII. *Neurology*, 1997; 48(5): 1304-1309.
- Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, et al. Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med*, 2002; 8(11): 1270-1275.
- Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, Kril JJ, Halliday GM. Clinicopathological correlates in fronto-temporal dementia. *Ann Neurol*, 2004; 56(3): 399-406.
- Hofman A, de Jong PT, van Duijn CM, Breteler MM. Epidemiology of neurological diseases in elderly people : what did we learn from the Rotterdam Study? *Lancet Neurol*, 2006; 5: 545-550.
- Horowitz A, Reinhardt JP, Boerner K. The effect of rehabilitation on depression among visually disabled older adults. *Aging Ment Health*, 2005; 9(6): 563-570.
- Huntzinger JA, Rosse RB, Schwartz BL, Ross LA, Deutsch SI. Clock drawing in the screening assessment of cognitive impairment in an ambulatory care setting: a preliminary report. *Gen Hosp Psychiatry*, 1992; 14(2): 142-144.
- Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA et al. Age-related characteristics of depression, a preliminary STAR*D report. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005; 13: 852-860.
- Israël L, Waintraub L. Autonomie ou capacité fonctionnelle ? Revue critique de quelques échelles actuellement utilisées en gériatrie pour l'évaluation des activités de la vie quotidienne. *Psychol Méd*, 1986; 18: 2225-2231.
- Jellinger KA, Paulus W, Wrocklage C, Litvan E. Effects of closed traumatic brain injury and genetic factors on the development of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2001; 8: 707-710.
- Jones RN, Marcantonio ER, Rabinowitz T. Prevalence and correlates of recognized depression in U.S. nursing homes. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51:1404-1409.
- Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, 1991; 20 Suppl 2: S43-47.
- Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*, 2000; 46(4): 219-227.
- Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*, 2001; 35(6): 776-781.
- Kales HC, Chen P, Blow FC, Welsh DE, Mellow AM. Rates of clinical depression diagnosis, functional impairment, and nursing home placement in coexisting dementia and depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005; 13(6): 441-449.
- Kalmijn S, Launer L, Ott A et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol*, 1997; 42: 776-782.
- Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 1987; 325(6106): 733-736.
- Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol*, 2005; 57: 713-720.
- Katona CL, Aldridge CR. The dexamethasone suppression test and depressive signs in dementia. *J Affect Disord*, 1985; 8(1): 83-89.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 1963; 185: 914-919.

- Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of fronto-temporal dementia. *Brain*, 2005; 128 (9): 1996–2005.
- Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med*, 1998; 28(5): 1027-1038.
- Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand*, 1999; 100(3): 176-185.
- Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Aff Disord*, 2003; 73: 261-269.
- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75: 1662-1666.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003; 289(23): 3095-3105.
- Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2006; 63: 686-692.
- Kindermann SS, Kalayam B, Brown GG, Burdick KE, Alexopoulos GS. Executive functions and P300 latency in elderly depressed patients and control subjects. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2000; 8(1): 57-65.
- Kliegel M, Zimprich D, Eschen A. What do subjective cognitive complaints in persons with aging-associated cognitive decline reflect? *Int Psychogeriatr*, 2005; 17(3): 499-512.
- Koehler M, Rabinowitz T, Hirdes J, Stones M, Carpenter GI, Fries BE, et al. Measuring depression in nursing home residents with the MDS and GDS: an observational psychometric study. *BMC Geriatr*, 2005; 5:1-8.
- Koenig HG, Meador KG, Cohen HJ, Blazer DG. Self-rated depression scales and screening for major depression in the older hospitalized patient with medical illness. *J Am Geriatr Soc*, 1988; 36(8): 699-706.
- Koenig HG, Meador KG, Cohen HJ, Blazer DG. Screening for depression in hospitalized elderly medical patients: taking a closer look. *J Am Geriatr Soc*, 1992; 40(10): 1013-1017.
- Kosaka K. Dementia with Lewy bodies--from its finding to the present, including the CDLB guideline-revised. *Rinsho Shinkeigaku*, 2007; 47(11): 703-707.
- Kropiunigg U, Sebek K, Leonhardsberger A, Schemper M, Dal-Bianco P. Psychosocial risk factors for Alzheimer's disease. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 1999; 49: 153-159.
- Kunik ME, Snow AL, Davila JA, Steele AB, Balasubramanyam V, Doody RS, Schulz PE, Kalavar JS, Morgan RO. Causes of aggressive behavior in patients with dementia. *J Clin Psychiatry*, 2010 Mar 9 (Early view).
- Kurlowicz LH, Evans LK, Strumpf NE, Maislin G. A psychometric evaluation of the Cornell Scale for Depression in Dementia in a frail, nursing-home population. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002; 10: 600-608.
- Lang F, Pellet J, Postic Y, Beau JM, Lancrenon S, Blanchon Y et al. Widlocher's depressive retardation scale and Montgomery Asberg's depression rating scale: an inter-rater study. *Eur Psychiatry*, 1991; 6: 47-52.

La Rue A, D'Elia LF, Clark EO, Spar JE, Jarvik LF. Clinical tests of memory in dementia, depression, and healthy aging. *Psychol Aging*, 1986; 1(1): 69-77.

Larrieu S, Letenneur L, Berr C et al. Sociodemographic differences in dietary habits in a population-based sample of elderly subjects: the 3C study. *J Nutr Health Aging*, 2004; 8: 497-502.

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 1969; 9(3): 179-186.

Lawton MP, Brody EM, Saperstein AR. A controlled study of respite service for caregivers of Alzheimer's patients. *Gerontologist*, 1989; 29(1): 8-16.

Lee TW, Tsai SJ, Yang CH, Hwang JP. Clinical and phenomenological comparisons of delusional and non-delusional major depression in the Chinese elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003; 18(6): 486-490.

Léger JM, Ouango JG. Agitation et agressivité du sujet âgé : signes de souffrance, marqueurs d'inadaptation au milieu. *La Revue de Gériatrie*, 2001; 26(2).

Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF et al. An illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the Paquid study. *Am J Epidemiol*, 1998; 148: 298-306.

Lempérière T, Lépine JP, Rouillon F, Hardy P, Ades J, Luaute JP, Ferrand I. Comparaison des différents outils pour l'évaluation de la dépression à-propos d'une étude sur la Athymil 30 mg. *Ann Med Psychol (Paris)*, 1984; 142(9): 1206-1214.

Leshner E. Validation of the geriatric depression scale among nursing home residents. *Clin Gerontologist* 1986; 4:21-27.

Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 66(2): 177-183.

Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res*, 2004; 37: 189-193.

Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol*, 2007; 165: 1364-1371.

Levin CA, Wei W, Akincigil A, Lucas JA, Bilder S, Crystal S. Prevalence and treatment of diagnosed depression among elderly nursing home residents in Ohio. *J Am Med Dir Assoc*, 2007; 8: 585-594.

Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Crag AH, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998; 10: 314-319.

Li G, Higdon R, Kukull WA et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology*, 2004; 63: 1624-1628.

Liken MA. Caregivers in crisis: moving a relative with Alzheimer's to assisted living. *Clin Nurs Res*, 2001; 10(1): 52-68.

Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 25: CD005379.

Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290(18): 2428-2429.

Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 2002; 156(5): 445-453.

Lindsay J, Sykes E, McDowell I, Verreault R, Laurin D. More than the epidemiology of Alzheimer's disease: contributions of the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Psychiatry*, 2004; 49: 83-91.

Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G et al. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn*, 2005; 58: 157-165.

Loas G, Otmani O, Fremaux D et al. Étude de la validité externe, de la fidélité et détermination des notes seuils des échelles d'alexithymie de Toronto (TAS et TAS-20) chez un groupe de malades alcooliques. *Encéphale*, 1996; 22: 35-40.

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of Dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts, *Neurology*, 2000; (sup5): S4-9.

Lopez OL, Gonzalez MP, Becker JT, Reynolds CF 3rd, et al. Symptoms of depression in Alzheimer's disease, frontal lobe-type dementia, and subcortical dementia. *Ann N Y Acad Sci*, 1995; 769: 389-392.

López-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*, 2008; 47(2): 207-215.

Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 2004; 52: 540-546.

Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2007; 64: 570-575.

Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, 1998; 1: 69-73.

Lupien SJ, Schwartz G, Ng YK, et al. The Douglas Hospital longitudinal study of normal and pathological aging: Summary of findings. *Rev Psychiatr Neurosci*, 2005; 30: 328-334.

Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, Warren A. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997; 9(4): 556-561.

Lyketsos CG, Steele C, Galik E, Rosenblatt A, Steinberg M, Warren A, Sheppard JM. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry*, 1999; 156(1): 66-71.

Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(5): 708-714.

Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JA, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16(11): 1043-1053.

Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 2002; 288: 1475-1483.

Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry*, 2002; 52(3): 243-252.

- Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease: Efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: The DIADS. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60: 737-746.
- Lyketsos CG, Toone L, Tschanz J, et al. Population-based study of medical comorbidity in early dementia and "cognitive impairment, no dementia (CIND)": association with functional and cognitive impairment: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005; 13(8): 656-664.
- Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: A systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2008; 42: 32-38.
- Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, et al. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16(1): 39-44.
- Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 22-30.
- Marin RS. Differential diagnosis of apathy and related disorders of diminished motivation. *Psychiatr Ann*, 1997; 27: 30-33.
- Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord*, 1993; 28: 7-14.
- Maynard CK. Differentiate depression from dementia. *Nurse Pract*, 2003; 28(3): 18-19.
- Mazure CM, Maciejewski PK, Jacobs SC, Bruce ML. Stressful life events interacting with cognitive/personality styles to predict late-onset major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002; 10: 297-304.
- McDougall FA, Matthews FE, Kvaal K, Dewey ME, Brayne C. Prevalence and symptomatology of depression in older people living in institutions in England and Wales. *Age Ageing*, 2007; 36(5): 562-568.
- McDowell I. Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging (Milano)*, 2001, 13: 143-162.
- McGivney SA, Mulvihill M, Taylor B. Validating the GDS depression screen in the nursing home. *J Am Geriatr Soc*, 1994; 42: 490-492.
- McGuire MH, Rabins PV. Mood disorders. In: Coffey CE, Cummings JL, eds. *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994: 246-260.
- McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med*, 1992; 22(4): 911-922.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 2000; 356(9247): 2031-2036.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2005; 65(12): 1863-1872.
- McKeith I, Perry E, Aarsland D. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology*, 2006; 67(11):1931-1934.
- McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis*, 2006; 9(3 Suppl): 417-423.

- MacKenzie TB, Robiner WN, Knopman DS. Differences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 1174–1178.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984; 34(7): 939-944.
- McMurtray A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006; 21: 59-64.
- Meins W, Dammast J. Do personality traits predict the occurrence of Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000; 15: 120-124.
- Meller I, Fichter MM, Schroppel H. Incidence of depression in octo- and nonagenarians: results of an epidemiological follow-up community study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1996; 246(2): 93-99.
- Menon AS, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, et al. Relationship between aggressive behaviours and depression among nursing home residents with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16: 139-146.
- Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1999. 52: 1408-1412.
- Meyers BS, Greenberg R. Late-life delusional depression. *J Affect Disord*, 1986; 11(2): 133-137.
- Micieli G. Vascular dementia. *Neurol Sci*, 2006; 27(Suppl 1): S37–39.
- Miller BL, Cummings JL, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology*, 1991; 41(9): 1374–1382.
- Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004; 19: 1035-1039.
- Montgomery S, Asberg A: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiat*, 1979; 134: 382-389.
- Monti JM, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res*, 2008; 172: 625-646
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Depression and Alzheimer's disease: symptom or comorbidity? *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2002; 17(6): 338-344.
- Mori E, Hirono N, Yamashita H et al. Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 18-24.
- Mohide EA, Pringle DM, Streiner DL, Gilbert JR, Muir G, Tew M. A randomized trial of family caregiver support in the home management of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 1990; 38(4): 446-454.
- Morley JE, Kraenzle D. Causes of weight loss in a community nursing home. *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42(6): 583-585.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW et al. Meta-analysis of the Hachinski ischemic score in pathologically verified dementias. *Neurology*, 1997; 49: 1096-1105.
- Morris JC. The nosology of dementia. *Neurol Clin*, 2000; 18(4): 773-788.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75: 1093-1099.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*, 2005; 62: 1849-1853.

- Morris MC, Evans DA, Tanguey CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*, 2006; 67: 1370-1376.
- Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Haghighi AB. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27: 484-487.
- Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittelman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adult. *JAMA*, 2003; 289: 1405-1413.
- Murman DL, Colenda CC. The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease - Can drugs ease the burden? *Pharmacoeconomics*, 2005; 23 : 227-242.
- Murphy E. Social origins of depression in old age. *Br J Psychiatry*, 1982; 141: 135-142.
- Murphy E. The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry*, 1983; 142: 111-119.
- Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60(suppl 20): 9-15.
- Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology*, 1996, 46: 673-677.
- Naarding P, de Koning I, dan Kooten F, Dippel DW, Janzing JG, van der Mast RC, Koudstaal PJ. Depression in vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003; 18(4): 325-330.
- National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease: Consensus recommendations for the post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1997; 18(4 suppl): S1-2.
- Nearly D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998; 51(6): 1546-1554.
- Nearly D, Snowden J, Mann D. Fronto-temporal dementia. *Lancet Neurol*, 2005; 4(11): 771-780.
- Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda MD, Houck PR, Reynolds CF 3rd. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med*, 2000; 30(3): 679-691.
- Nierenberg AA. Current perspectives on the diagnosis and treatment of major depressive disorder. *Am J Manag Care*, 2001; 7(Suppl11): S353-366.
- Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 1992; 86(2): 138-145.
- Nyth AL, Gottfries CG.. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry*, 1990; 157: 894-901.
- O'Brien JT, Schweitzer I, Ames D, et al. Cortisol suppression by dexamethasone in the healthy elderly: effects of age, dexamethasone levels, and cognitive function. *Biol Psychiatry*, 1994; 36: 389-394.
- Ohrai T, Tomita N, Sato-Nakagawa T et al. Effects of brain penetrating ACE inhibitors on Alzheimer's disease progression. *Neurology*, 2004; 63: 1324-1325.
- Olin JT, Schneider LS, Katz IR, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002a; 10(2): 125-128.

Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002b; 10(2): 129-141

Organisation Mondiale pour la santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision*. Genève, 1993: vol. 1.

Otsuka M, Yamaguchi K, Ueki A. Similarities and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia from the viewpoint of nutrition. *Ann N Y Acad Sci*, 2002; 977: 155-161.

Ousset PJ, Sorel H, Cazard JC, Vellas B. Behavioral disorders in dementia: intervention study in a long-term care unit. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2003; 1(3): 207-212.

Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63: 530-538.

Parmelee PA, Katz IR, Lawton MP. Depression among institutionalized aged: assessment and prevalence estimation. *J Gerontol*, 1989; 44: M22-29.

Pasinetti GM, Zhao Z, Qin W et al. Caloric intake and Alzheimer's disease. Experimental approaches and therapeutic implications. *Interdiscip Top Gerontol*, 2007; 35: 159-175.

Payne JL, Sheppard JM, Steinberg M, et al. Incidence, prevalence, and outcomes of depression in residents of a long-term care facility with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002; 17(3): 247-253.

Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 2002; 51: 1256-1262.

Pearlson GD, Ross CA, Lohr WD, Rovner BW, Chase GA, Folstein MF. Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1990; 147(4): 452-456

Persson G, Skoog I. A prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1996; 11: 15-22.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999 ; 56: 303-308.

Peyré F, Martinez R, Calache M, Verdoux H, Bourgeois M. Revalidation de l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) sur un groupe de 147 patients déprimés hospitalisés. *Ann Médical Psychol*, 1989; 147 : 762-767.

Pichot P, Boyer P, Pull CB, Rein W, Simon M, Thibault A. Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, le questionnaire QD2. II. Forme abrégée QD2A. *Rev Psychol Appl*, 1984; 34: 323-340.

Pinel P. *Traité médico-philosophique sur l'aliénation. (1809). 2e édition*. Le Seuil, Paris, 2005.

Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Behavioral symptoms and the administration of psychotropic drugs to aged patients with dementia in nursing homes and in acute geriatric wards. *Int Psychogeriatr*, 2004; 16(1): 61-74.

Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, Huber KA. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007; 15(11): 942-952.

Pope SK, Shue VM, Beck C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? *Annu Rev Public Health*, 2003; 24: 111-132.

Pouget R, Yersin B, Wietlisbach V, Bumand B, Büla CJ. Depressed mood in a cohort of elderly medical inpatients: prevalence, clinical correlates and recognition rate. *Aging (Milano)*, 2000; 12(4): 301-307.

Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Current Op Psychiatry*, 2007; 20: 380-385.

Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, et al. American Psychiatry Association Work Group on Alzheimer's Disease and Other Dementias, American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*, 2007; 164(12 suppl): 5-56.

Rabins PV, Lyketsos CG, Steele CD. *Practical Dementia Care*. Oxford University Press: New York, 1999.

Rabins PV. Consultation corner. Confronting controversies over antidepressants. *Johns Hopkins Med Lett Health After*, 2009; 21(10): 4-5.

Rapp MA, Dahman K, Sano M, Grossman HT, Haroutunian V, Gorman JM. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(4): 691-698.

Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. Obesity, abdominal obesity and Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006; 22: 173-176.

Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2007; 64: 93-96.

Regier DA, Narrow WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res*, 1990; 24(Suppl 2): 3-14.

Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 1987; 48(Suppl): 9-15.

Riedel-Heller SG, Busse A, Angermeyer MC. The state of mental health in old-age across the 'old' European Union- a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 2006; 113(5): 388-401.

Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, et al.. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry*, 2004; 184: 147-152.

Robert P, Medecin I, Vincent S. *Inventaire neuropsychiatrique, validation de la version française destinée à évaluer les troubles du comportement chez les sujets déments*. Serdi, Paris, 1995: 63-86.

Robert PH, Clairet S, Benoit M, et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002; 17(12): 1099-1105.

Robert P.H., Verhey F.R.J., Byrne E.J., et al. « Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia : clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium ». *European Psychiatry*, 2005; 20(7): 490-496.

Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry*, 2003; 54(3): 376-387.

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993; 43(2): 250-260.

Rovner BW, German PS, Brant LJ, Clark R, Burton L, Folstein MF. Depression and mortality in nursing homes. *JAMA*, 1991; 265(8): 993-996.

- Rubinow D, Post RM, Savard R, Gold PW. Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41: 279-283.
- Ruitenbergh A, van Swieten JC, Witteman JC et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 2002; 359: 281-286.
- Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007; 22: 945-950.
- Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001; 57: 2236-2242.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*, 2006; 63: 1709-1717.
- Scarpini E, Galimberti D, Bresolin N. Genetics and neurobiology of frontotemporal lobar degeneration. *Neurol Sci*, 2006; 27(Suppl 1): S32-34.
- Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002; 17(11): 997-1005.
- Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; 4: DC003160.
- Seidler A, Bernhardt T, Nienhaus A, Frolich L. Association between the psychosocial network and dementia – a case-control study. *J Psychiatr Res*, 2003; 37: 89-98.
- Selbaek G, Kirkevold O and Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbance and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007; 22: 843-849.
- Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*, 1992; 359(6393): 325-327.
- Sheehan D., Lecrubier Y., Shenan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiat*, 1989; 59: 22-33.
- Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. In *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. ed The Haworth Press, 1986: 165-173.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 2003; 160(8): 1516-1518.
- Shi J, Shaw CL, Du Plessis D, Richardson AM, et al. Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2005; 110(5): 501-512.
- Shin IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005; 13(6): 469-474.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA*, 2005; 293: 596-608.
- Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, et al. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia--a randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002; 17: 579-585.

Sjogren M, Mielke M, Gustafson D, Zandi P, Skoog I. Cholesterol and Alzheimer's disease – Is there a relation? *Mech Ageing Dev*, 2006; 127: 138-147.

Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 2006; 28: 605-611.

Snaith RP. What do depression scales measure? *Br J Psychiatry*, 1993; 163: 293-298.

Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, 1997; 277: 813-817.

Snowdon J, Fleming R. Recognising depression in residential facilities: an Australian challenge. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008 ; 23(3): 295-300.

Sonnenberg CM, Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg W. Sex differences in late-life depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2000; 101(4): 286-292.

Speck CE, Kukull WA, Brenner DE et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 1995; 6: 366-369.

Spitznagel MB, Tremont G, Davis JD, Foster SM. Psychosocial predictors of dementia caregiver desire to institutionalize: caregiver, care recipient, and family relationship factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2006; 19(1): 16-20.

Stanford PM, Brooks WS, Teber ET, Hallupp M, et al. Frequency of tau mutations in familial and sporadic fronto-temporal dementia and other tauopathies. *J Neurol*, 2004; 251(9): 1098–1104.

Starkman MN, Giordani B, Berent S, et al. Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom Med*, 2001; 63: 985-993.

Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2001; 158(6): 872-877.

Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(11): 2086-2093.

Starkstein SE, Mizrahi R. Depression in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 2006; 6: 887-895.

Steinberg M, Sheppard JM, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC, Lyketsos CG. The incidence of mental and behavioral disturbances in dementia: the Cache county study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003; 15(3): 340-5.

Steinberg M, Tschanz JT, Corcoran C, Steffens DC, Norton MC, Lyketsos CG, Breitner JC. The persistence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004a; 19(1): 19-26.

Steinberg M, Munro CA, Samus Q, V Rabins P, Brandt J, Lyketsos CG. Patient predictors of response to treatment of depression in Alzheimer's disease: the DIADS study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004b; 19(2): 144-150.

Stern Y, Albert M, Brandt J, et al. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology*, 1994; 44(12): 2300-2307.

Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20: 112-117.

Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC. A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 1997; 41(8): 851-856.

- Suh GH, Shah A. Effect of antipsychotics on mortality in elderly patients with dementia: a 1-year prospective study in a nursing home. *Int Psychogeriatr*, 2005; 17(3): 429-441.
- Sunderland T, Hill JL, Lawlor BA, Molchan SE. NIMH Dementia Mood Assessment Scale (DMAS). *Psychopharmacol Bull*, 1988; 24: 747-753.
- Suzuki H, Kuroda S, Ishizu H, et al. Depression in the early stages of Pick's disease. *Acta Med Okayama*, 1999; 53: 253-257.
- Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 2004; 23: 159-169.
- Tan ZS, Beiser A, Vasan RS et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 1514-1520.
- Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, et al. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*, 1995; 152(9): 1349-1357.
- Tatsch MF, Bottino CM, Azevedo D, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006; 14(5): 438-445.
- Teng E, Ringman JM, Ross LK et al. Diagnosing depression in Alzheimer Disease with the national institute of mental health provisional criteria. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008; 16: 469-477.
- Teresi J, Abrams R, Holmes D, Ramirez M, Eimicke J. Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2001; 36(12): 613-620.
- Teri L, Wagner AW. Assessment of depression in patients with Alzheimer's disease: Concordance among informants. *Psychol Aging*, 1991; 6: 180-285.
- Teri L, Gallagher-Thompson D. Cognitive-behavioral interventions for treatment of depression in Alzheimer's patients. *Gerontologist*, 1991; 31(3): 413-416.
- Theison AK, Geisthoff UW, Förstl H, Schröder SG. Agitation in the morning: symptom of depression in dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009; 24(4): 335-340.
- Thomas AJ and O'Brien JT. Mood disorders in the elderly. *Psychiatry*, 2006; 5 (4): 127-130.
- Thomas Ph, Hazif-Thomas C : Demotivation et troubles de la conation In. *Psychiatrie du sujet âgé* Leger JM, Clement JP, Wertheimer J ed. Flammarion, Paris, 1999: 316-327.
- Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctôt KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry*, 2007; 52(4): 248-255.
- Torack R. The early history of senile dementia. In: Reisberg B, ed. *Alzheimer's Disease: The Standard Reference*. The Free Press, New York, 1983: 23-28.
- Tueth MJ. Dementia: diagnosis and emergency behavioral complications. *J Emerg Med*, 1995; 13(4): 519-525.
- Tyas SL, White LR, Petrovitch H et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*, 2003; 24: 589-596.

- Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, et al. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2006; 61: 213-219.
- Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*, 2006; 67: 843-847.
- Verghese J, Lipton RB, Katz MJ et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 2003; 348: 2508-2516.
- Verhey FRJ, Rozendaal N, Ponds RWHM, Jolles J. Dementia, awareness and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1993; 8: 851-856.
- Verkaik R, Nuyen J, Schellevis F, Francke A. The relationship between severity of Alzheimer's disease and prevalence of comorbid depressive symptoms and depression: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007; 22(11): 1063-1086.
- Verkaik R, Francke AL, van Meijel B, Ribbe MW, Bensing JM. Comorbid depression in dementia on psychogeriatric nursing home wards: which symptoms are prominent? *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009; 17(7): 565-573.
- Verny M, Duyckaerts C, Pierot L, Hauw J-J. Leuko-araïosis. *Dev Neurosci*, 1991; 13: 245-250.
- Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, Gauthier S. Depression in Alzheimer's disease: receiver operating characteristic analysis of the Cornell Scale for Depression in Dementia and the Hamilton Depression Scale. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994; 7: 159-162.
- Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a microvascular link between parenchymal and vascular dementia? *Ann Neurol*, 2001; 49(6): 691-693.
- Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, López-Pousa S et al. Comparison of different clinical diagnostic criteria for depression of Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006; 14: 589-597.
- Voyer P, Richard S, Doucet L, Carmichael PH. Predisposing factors associated with delirium among demented long-term care residents. *Clin Nurs Res*, 2009; 18(2): 153-171.
- Watson LC, Garrett JM, Sloane PD, Gruber-Baldini AL., Zimmerman S. Depression in assisted living: results from a four-state study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003; 11(5): 534-542.
- Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, Honig L, White C 3rd, Speciale S, Rosenberg RN. Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *Am J Psychiatry*, 1996; 153(10): 1269-1273.
- Weiner MF, Svetlik D, Risser RC. What depressive symptoms are reported in Alzheimer's patients? *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997; 12(6): 648-652.
- Wetherell JL, Gatz M, Johansson B, Pedersen NL. History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer disease in a twin sample. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999; 13(1): 47-52.
- Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, Evans DA. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*, 2004; 12; 63(7): 1198-1202.
- Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, Tang Y, Bennett DA. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2007a; 64: 234-240.
- Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Bienas JL, Bennett DA. Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 2007b; 64: 1204-1212.

Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA. Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology*, 2007c; 68: 2085-2092.

Wood S. Depression screening and management programmes with staff assistance in primary care increase response and remission rates, but programmes without staff assistance do not show benefits. *Evid Based Nurs*, 2010; 13(2): 49-50.

Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1989; 146(5): 577-587.

Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes*, 2007; 56: 211-216.

Yaffe K, Blackwell T, Gore R, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 425-430.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 1982-1983; 17(1): 37-49.

Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*, 2005; 34(6): 561-566.

Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2004; 61: 82-88.

Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62: 217-224.

Zhang X, Li C, Zhang M. Psychosocial risk factors of Alzheimer's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 1999; 79: 335-338.

Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia of Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007; 23: 194-201.

Zuidema SU, Koopmans RTCM. Prevalence and determinants of BPSD in nursing homes: a review of the literature. *Nijmegen: UMC St. Radboud*, 2002.

Zuidema SU, Derksen E, Verhey FR, Koopmans RT. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007; 22(7): 632-638.

Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Predictors of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients: influence of gender and dementia severity. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009; 24(10): 1079-1086.

ANNEXES

Annexe 1. Le Mini Mental Test

(Folstein *et al.*, 1975)

Adaptation française standardisée : Derouesne & Bakchine, 1992

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

ORIENTATION

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

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

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

Sous-total /5

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

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

Sous-total /5

APPRENTISSAGE

Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure :

- 11. Cigare (ou citron)
- 12. Fleur (ou clé)
- 13. Porte (ou ballon)

Répétez les trois mots.

Sous-total /3

ATTENTION ET CALCUL

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

- 14. $100 - 7 = 93$
- 15. $93 - 7 = 86$
- 16. $86 - 7 = 79$
- 17. $79 - 7 = 72$
- 18. $72 - 7 = 65$

Sous-total /5

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points à l'épreuve de calcul, demander : voulez-vous épeler le mot «**MONDE**» à l'envers : **EDNOM**.

Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct [_____]

(ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global)

RAPPEL

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous avais demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- 19. Cigare (ou citron)
- 20. Fleur (ou clé)
- 21. Porte (ou ballon)

Sous-total /3

LANGAGE

22. Montrer un crayon

Quel est le nom de cet objet ?

23. Montrer une montre

24. « *Écoutez bien et répétez après moi :*

*pas de **MAIS**, de **SI**, ni de **ET** »*

25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :

« Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

prenez cette feuille de papier avec la main droite,

26. pliez-la en deux,

27. et jetez-la par terre »

28. Montrer au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

FERMER LES YEUX *et dire au sujet :*

« Faites ce qui est écrit »

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

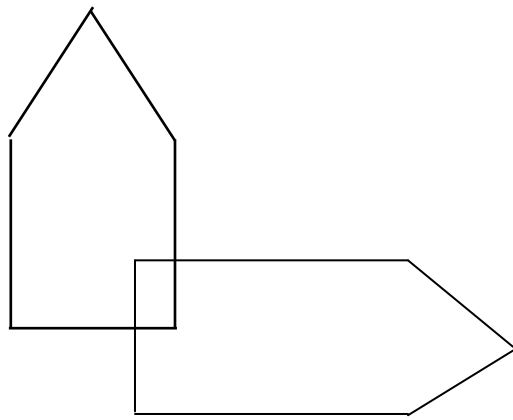
« Voulez-vous écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière »

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

« Voulez-vous recopier ce dessin »

SCORE TOTAL (0 à 30)

/30



Interprétation

Extraits de : ANAES, "Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer". "...Tout âge et tout niveau socioculturel confondus, le seuil le plus discriminant est 24 (un score inférieur à 24 est considéré comme anormal). ...il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs en fixant le seuil à 24 quels que soient l'âge et le niveau socioculturel. Il existe des patients (le plus souvent plutôt jeunes et de haut niveau socioculturel) qui sont déments avec un MMS à 28 par exemple. Inversement, il existe des patients (le plus souvent plutôt âgés et de faible niveau socioculturel) qui ne sont pas déments malgré un MMS à 20 par exemple. ... L'âge et le niveau socioculturel du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation du résultat d'un examen neuropsychologique (accord professionnel). Il est recommandé d'utiliser un instrument pour lequel existent des données normatives en fonction de l'âge et du niveau socioculturel. Ces données n'existent actuellement que pour la version anglo-saxonne du MMSE mais pas pour la version française.

L'état affectif et le niveau de vigilance du patient doivent aussi être pris en considération dans l'interprétation du résultat d'un examen neuropsychologique (accord professionnel)

« Nombre d'années de scolarité : données anglo saxonnes (JAMA) indicatives pour l'interprétation du score.

Bibliographie :

- ANAES, site web, "Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer", février 2000, p 23.
- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF, "Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level". *JAMA*, 1993 ; 269 : 2386-2391.
- Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B, "Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien.", *Presse Méd* 1999 ; 28 : 1141-1148.
- (GRECO : Groupe de Recherche et d'Évaluation des fonctions Cognitives)

Annexe 2. Inventaire Neuropsychiatrique

NPI- Version Française

COTATION

La **fréquence** est cotée par :

1. **Quelquefois** : moins d'une fois par semaine
2. **Assez souvent** : environ une fois par semaine
3. **Fréquemment** : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours
4. **Très fréquemment** : tous les jours ou pratiquement tout le temps

La **gravité** est cotée par :

1. **Léger**: changements peu perturbants pour le patient
2. **Moyen**: changements plus perturbants pour le patient mais sensibles à l'intervention de l'aidant
3. **Important** : changements très perturbants, insensibles à l'intervention de l'aidant

Dans chaque domaine, le score est déterminé comme suit:

$$\text{score du domaine} = \text{fréquence} \times \text{gravité}$$

Retentissement sur l'aidant :

A quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel (pour vous, en tant que soignant, entourage)

0. **Pas du tout**
1. **Minimum**
2. **Légèrement**
3. **Modérément**
4. **Sévèrement**
5. **Très sévèrement extrêmement**

Dans chaque domaine il y a 4 scores : Fréquence, Gravité, Total (fréquence X gravité), Retentissement sur l'aidant.

NPI
RÉCAPITULATIF

ITEMS	OUI	NON	NA*	(1) Fréquence Entourez le score	(2) Gravité Entourez le score	Score total F x G
Idées délirantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Hallucinations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Agitation/Agressivité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Dépression/Dysphorie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Anxiété	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Exaltation de l'humeur/Euphorie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Apathie/indifférence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Désinhibition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Irritabilité/Instabilité de l'humeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Comportement moteur aberrant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	
Appétit/Troubles de l'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 2 3 4	1 2 3 4	

NA = question inadaptée (non applicable)

F x G = Fréquence x Gravité

A. IDÉES DÉLIRANTES

(NA)

"Le patient/la patiente croit -il/elle des choses dont vous savez qu'elles ne sont pas vraies ? Par exemple, il/elle insiste sur le fait que des gens essaient de lui faire du mal ou de le/la voler. A-t-il/elle dit que des membres de sa famille ne sont pas les personnes qu'ils prétendent être ou qu'ils ne sont pas chez eux dans sa maison ? je ne parle pas d'une simple attitude soupçonneuse; ce qui m'intéresse, c'est de savoir si le patient/la patiente est vraiment convaincu(e) de la réalité de ces choses"

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente croit -il/elle être en danger ou que les autres ont l'intention de lui faire du mal ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente croit -il/elle que les autres le/la volent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente croit -il/elle que sa conjointe/son conjoint a une liaison ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente croit -il/elle que des hôtes indésirables vivent sous son toit ? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente croit -il/elle que sa conjointe/son conjoint ou d'autres; personnes ne sont pas ceux qu'ils prétendent être ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente croit -il/elle qu'il/elle n'est pas chez lui/elle dans la maison où il/elle habite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente croit -il/elle que des membres de sa famille ont l'intention de l'abandonner ? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Est -ce que le patient/la patiente croit que des personnes que l'on voit à la télévision ou dans des magazines sont réellement présentes dans sa maison ? (essaie -t -il de leur parler ou de communiquer avec elles ?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Croit -il/elle en d'autres choses inhabituelles sur lesquelles je ne vous ai pas interrogé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces idées délirantes.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes) Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

- Quelquefois** : moins d'une fois par semaine = 1
Assez souvent : environ une fois par semaine = 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours = 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps = 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

- Léger** : les idées délirantes sont présentes mais elles semblent inoffensives et sont peu éprouvantes pour le patient/la patiente. = 1
Moyen : les idées délirantes sont éprouvantes et perturbantes pour le patient/la patiente. = 2
Important : les idées délirantes sont très perturbantes et représentent une source majeure de trouble du comportement (l'utilisation de médicaments "à la demande" indique que les idées délirantes ont un degré de gravité important). = 3

B. HALLUCINATIONS

(NA)

"Le patient/la patiente a-t-il/elle des hallucinations ? Par exemple, a-t-il/elle des visions ou entend-il/elle des voix ? Semble-t-il/elle voir, entendre ou percevoir des choses qui n'existent pas ? je ne parle pas du simple fait de croire par erreur à certaines choses par exemple affirmer que quelqu'un est encore en vie alors qu'il est décédé. Ce que je voudrais savoir, c'est si le patient/la patiente voit ou entend vraiment des choses anormales ?"

NON : Passez à la section suivante
indiquées ci - dessous

OUI : Posez les questions complémentaires

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente dit -il/elle entendre des voix ou se comporte -t -il/elle comme s'il/elle entendait des voix ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente parle-t -il/elle à des personnes qui ne sont pas là ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente dit -il /elle voir des choses que les autres ne voient pas ou se comporte-t-il /elle comme s'il/elle voyait des choses que les autres ne voient pas (des personnes, des animaux, des lumières, etc ...) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente dit -il/elle sentir des odeurs que les autres ne sentent pas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/ la patiente dit -il /elle ressentir des choses sur sa peau ou semble -t -il/elle ressentir des choses qui rampent sur lui/elle ou qui le/la touchent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente dit -il/elle avoir des goûts dans la bouche dont on ne connaît pas la cause ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente décrit -il/elle d'autres sensations inhabituelles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces hallucinations.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces. choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent :... "

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : les hallucinations sont présentes mais elles semblent inoffensives et sont peu éprouvantes pour le patient/la patiente.	= 1
Moyen : les hallucinations sont éprouvantes et perturbantes pour le patient/la patiente.	= 2
Important : les hallucinations sont très perturbantes et représentent une source majeure de trouble du comportement Il peut se révéler nécessaire d'administrer des médicaments "à la demande" pour les maîtriser.	= 3

C. AGITATION/ AGRESSIVITÉ

(NA)

"Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ? Est -il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ?"

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci -dessous

	OUI	NON
1. Le patient/ la patiente est -il/elle agacé(e) par les personnes qui essayent de s'occuper de lui/d'elle ou s'oppose -t -il/elle à certaines activités comme prendre un bain ou changer de vêtements?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente est -il/elle buté(e), exige -il/elle que tout soit fait à sa manière?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente est -il/elle peu coopératif(ve) et refuse -t il/elle l'aide qu'on lui apporte ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente a -t- il/elle d'autres comportements qui font qu'il n'est pas facile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente crie -t -il/elle ou jure -t- il/elle avec colère ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente fait -il/elle claquer les portes, donne -il:elle des coups de pieds dans les meubles, ou lance-il/elle des objets ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente essaie -t il/elle de frapper les autres ou de leur faire du mal ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Le patient/la patiente montre- t- il/elle d'une autre façon son agressivité ou son agitation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette agitation.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces. choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : ce comportement est perturbant pour le patient/la patiente mais il est possible de le contrôler en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose en le/la rassurant.	= 1
Moyen : ce comportement est perturbant pour le patient/la patiente et il est difficile d'attirer l'attention du patient/de la patiente vers autre chose ou de le/la contrôler.	= 2
Important : l'agitation est très perturbante pour le patient/la patiente et représente une source majeure de difficultés ; il est possible que le patient/la patiente ait peur qu'on lui fasse du mal. L'administration de médicaments est souvent nécessaire.	= 3

D. DEPRESSION / DYSPHORIE

(NA)

"Le patient/la patiente semble -t -il/elle triste ou déprimé(e) ? Dit -il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e) ?"

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci- dessous

	OUI	NON
1. Y- a - t -il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente pleure facilement ou sanglote, ce qui semblerait indiquer qu'il/elle est triste ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente dit -il/elle ou fait -il/elle des choses indiquant qu'il/elle est triste ou qu'il/elle n'a pas le moral ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente se rabaisse -il/elle ou dit -il/elle qu'il/elle a l'impression d'être un(e) raté(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente dit -il/elle qu'il/elle est quelqu'un de mauvais ou qu'il/elle mérite d'être puni(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente semble -il/elle très découragé(e) ou dit -il/elle qu'il/elle n'a pas d'avenir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente dit -il/elle qu'il/elle est un fardeau pour sa famille ou que sa famille serait bien mieux sans lui/elle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente désire -il/elle mourir ou parle -t il/elle de se suicider ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Le patient/la patiente montre -il/elle d'autres signes de dépression ou de tristesse ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cet état dépressif.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces. choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : l'état dépressif est éprouvant pour le patient/la patiente mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente sur autre chose ou en le/la rassurant.	= 1
Moyen : l'état dépressif est éprouvant pour le patient/la patiente : les symptômes dépressifs sont exprimés spontanément par le patient/la patiente et sont difficiles à soulager.	= 2
Important : l'état dépressif est très éprouvant et représente une source majeure souffrance pour le patient/la patiente.	= 3

E. ANXIETE

(NA)

"Le patient/la patiente est -il/elle très nerveux(se), inquiet(ète) ou effrayé(e) sans raison apparente ? Semble -t -il/elle très tendu(e) ou a -t -il/elle du mal à rester en place ? Le patient/la patiente a -t -il/elle peur d'être séparé(e) de vous ?

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci- dessous

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente dit -il/elle se faire du souci au sujet des événements qui sont prévus ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente se sent mal à l'aise, incapable de se relaxer ou excessivement tendu(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Y-a-t-il des période pendant lesquelles le patient/la patiente a (ou se plaint d'avoir) le souffle coupé, il/elle cherche son souffle ou soupire sans autre raison apparente que sa nervosité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente se plaint- il/elle d'avoir l'estomac noué, des palpitations ou le coeur qui cogne du fait de sa nervosité ? (Symptômes non expliqués par des problèmes de santé)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente évite -t il/elle certains endroits ou certaines situations qui le/la rendent plus nerveux (se) comme par exemple circuler en voiture, rencontrer des amis ou se trouver au milieu de la foule ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente est -il/elle nerveux ou contrarié (e) lorsqu'il/elle est séparé (e) de vous (ou de la personne qui s'occupe de lui/elle)? (S'agrippe -t il/elle à vous pour ne pas être séparé (e) ?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes d'anxiété ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cet état d'anxiété.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces. choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : l'état d'anxiété est éprouvant pour le patient/la patiente mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente sur autre chose ou en le/la rassurant.	= 1
Moyen : l'état d'anxiété est éprouvant pour le patient/la patiente : les symptômes dépressifs sont exprimés spontanément par le patient/la patiente et sont difficiles à soulager.	= 2
Important : l'état d'anxiété est très éprouvant et représente une source majeure souffrance pour le patient/la patiente.	= 3

F. EXALTATION DE L'HUMEUR / EUPHORIE

(NA)

"Le patient/la patiente semble -t -il/elle trop joyeux(se) ou heureux(se) sans aucune raison ? Je ne parle pas de la joie tout à fait normale que l'on éprouve lorsque l'on voit des amis, reçoit des cadeaux ou passe du temps en famille. Il s'agit plutôt de savoir si le patient/la patiente présente une bonne humeur anormale et constante, ou s'il/elle trouve drôle ce qui ne fait pas rire les autres ?"

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci- dessous

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente semble -t -il/elle se sentir trop bien ou être trop heureux(se) par rapport à son état habituel ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente trouve - t -il/elle drôle ou rit -il/elle pour des choses que les autres ne trouvent pas drôle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente semble -t -il/elle avoir un sens de l'humour puéril et une tendance à rire sottement ou de façon déplacée (lorsqu'une personne en victime d'un incident malheureux par exemple)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente raconte -t -il/elle des blagues ou fait -il/elle des réflexions qui ne font rire personne sauf lui/elle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Fait -il/elle des farces puériles telles que pincer les gens ou prendre des objets et refuser de les rendre juste pour s'amuser ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente se vante -t -il/elle ou prétend -il/elle avoir plus de qualités ou de richesses qu'il/elle n'en a en réalité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente montre -il/elle d'autres signes révélant qu'il/elle se sent trop bien ou est trop heureux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cet état d'exaltation de l'humeur/euphorie.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : l'humeur joyeuse est perçue par la famille ou les amis mais ne perturbe pas le patient/la patiente.	= 1
Moyen : l'humeur joyeuse est nettement anormale.	= 2
Important : l'humeur joyeuse est très prononcée ; le patient/la patiente est euphorique et pratiquement tout l'amuse.	= 3

G. APATHIE / INDIFFERENCE

(NA)

"Le patient/la patiente a -t -il (elle perdu tout intérêt pour le monde qui l'entoure ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque -t -il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? Est -il devenu plus difficile d'engager une conversation avec lui /elle ou de le/la faire participer aux tâches ménagères ? Est -il/elle apathique ou indifférent(e) ?"

NON : Passez à la section suivante
dessous

OUI : Posez Les questions complémentaires indiquées ci-

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente semble -t -il/elle moins spontané(e) ou active que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente est -il/elle moins enclin(e) à engager une conversation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Par rapport à son état habituel. le patient/la patiente se montre -t -il/elle moins affectueux(se) ou manque -t il/elle de sentiments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente participe- t- il/elle moins aux tâches ménagères (corvées)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente semble -t -il/elle moins s'intéresser aux activités et aux projets des autres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente a- t -il/elle perdu tout intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente est -il/elle moins enthousiaste par rapport à ses centres d'intérêt habituels ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Le patient/la patiente montre- t -il/elle d'autres signes indiquant qu'aucune activité nouvelle ne l'intéresse ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cet état d'apathie/indifférence.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces. choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : l'apathie est perceptible mais a peu de conséquences sur les activités quotidiennes ; la différence est légère par rapport au comportement habituel du patient/de la patiente ; le patient/la patiente réagit positivement lorsqu'on lui suggère d'entreprendre des activités.	= 1
Moyen : l'apathie est flagrante ; elle peut être surmontée grâce aux persuasions et encouragement de la personne s'occupant du patient/de la patiente : elle ne disparaît spontanément qu'à l'occasion d'événements importants tels que la visite de parents proches ou de membres de la famille.	= 2
Important : l'apathie est flagrante et la plupart du temps aucun encouragement ni événement extérieur ne parvient à la faire disparaître.	= 3

H. DESINHIBITION

(NA)

"Le patient/la patiente semble -t -il/elle agir de manière impulsive, sans réfléchir ? Dit -il/elle ou fait -il/elle des choses qui, en général, ne se font pas ou ne se disent pas en public ? Fait -il/elle des choses qui sont embarrassantes pour vous ou pour les autres ?"

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci - dessous

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente agit -il/elle de manière impulsive sans sembler se préoccuper des conséquences de ses actes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente parle -t -il/elle à des personnes qui lui sont totalement étrangères connue s'il/elle les connaissait ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente dit -il/elle aux gens des choses déplacées ou blessantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente dit -il/elle des grossièretés ou fait -il/elle des remarques d'ordre sexuel, chose qu'il/elle n'aurait pas faite habituellement?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente parle -t -il/elle ouvertement de questions très personnelles ou privées dont on ne parle pas, en général en public ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente prend -il/elle des libertés, touche -t- il/elle les gens ou les prend -il/elle dans les bras d'une façon qui lui ressemble peu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente montre -t -il/elle d'autres signes indiquant une perte de contrôle de ses impulsions ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette désinhibition.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : l'impulsivité est perceptible mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose et en le/la conseillant.	= 1
Moyen : l'impulsivité est flagrante et peu difficilement être surmontée par la personne s'occupant du patient/de la patiente.	= 2
Important : l'impulsivité est insensible à toute intervention de la personne s'occupant du patient/de la patiente et est une source de gêne ou d'embarras en société.	= 3

I. IRRITABILITÉ /INSTABILITÉ DE L'HUMEUR

(NA)

"Le patient/la patiente est -il/elle irritable, faut -il peu de choses pour le/la perturber ? Est -il/elle d'humeur très changeante ? Se montre -t -il/elle anormalement impatient(e) ? Je ne parle pas de la contrariété résultant des trous de mémoire ou de l'incapacité d'effectuer des tâches habituelles. Ce que je voudrais savoir, c'est si le patient/la patiente fait preuve d'une irritabilité, d'une impatience anormales, ou a de brusques changements d'humeur qui ne lui ressemblent pas".

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci -dessous

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente a -t il/elle mauvais caractère ? Est-ce qu'il/elle "sort de ses gonds" facilement pour des petits riens ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente a -t -il/elle des sautes d'humeur qui font qu'il/elle peut être très bien l'espace d'un moment et en colère l'instant d'après ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente a -t -il/elle de brusques accès de colère ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Est -il/elle impatient(e), supportant mal les retards ou le fait de devoir attendre les activités qui sont prévues ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente est il/elle grincheux(se) et irritable ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente cherche -t il/elle les disputes et est -il/elle difficile à vivre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente montre -t -il/elle d'autres signes d'irritabilité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette irritabilité/instabilité de l'humeur.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : l'irritabilité ou l'instabilité de l'humeur est perceptible mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose et en le/la rassurant.	= 1
Moyen : l'irritabilité ou l'instabilité de l'humeur est flagrante et peu difficilement être surmontée par la personne s'occupant du patient/de la patiente.	= 2
Important : l'irritabilité ou l'instabilité de l'humeur est flagrante ; elle est généralement insensible à toute intervention de la personne s'occupant du patient/de la patiente et est une source de gêne ou d'embarras en société.	= 3

J. COMPORTEMENT MOTEUR ABERRANT

(NA)

"Le patient/la patiente fait -il/elle les cent pas, refait -il/elle sans cesse les même choses comme ouvrir les placards ou les tiroirs, ou tripoter sans arrêt les objets ou enrouler de la ficelle ou du fil ?".

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci -dessous

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente tourne -t -il/elle en rond dans la maison sans but apparent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente farfouille -t il/elle un peu partout, ouvrant et vidant les placards ou les tiroirs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente n'arrête t -il/elle pas de mettre et d'enlever ses vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Le patient/la patiente a -t -il/elle des activités répétitives ou des "manies" qu'il/elle recommence sans cesse ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente a -t -il/elle des gestes répétitifs comme par exemple tripoter des boutons ou des choses, enrouler de la ficelle, etc ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente a -t -il/elle trop la bougeotte, semble -t il/elle incapable de rester tranquillement assis(e) ou lui arrive -t il fréquemment de balancer les pieds ou de tapoter des doigts ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Y -a -t -il d'autres activités que le patient/la patiente ne cesse de répéter ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ce comportement moteur aberrant.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : le comportement moteur aberrant est perceptible mais il a peu de conséquences sur les activités quotidiennes du patient/de la patiente.	= 1
Moyen : le comportement moteur aberrant est flagrant mais il peut être maîtrisé par la personne s'occupant du patient/de la patiente.	= 2
Important : le comportement moteur est flagrant. Il est généralement insensible à toute intervention du patient/de la patiente et est très éprouvant.	= 3

K. SOMMEIL

(NA)

"Est-ce que le patient/la patiente a des problèmes de sommeil (ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement) ? Est-il/elle debout la nuit ? Est-ce qu'il/elle erre la nuit, s'habille ou dérange votre sommeil ?".

NON : Passez à la section suivante
ci -dessous

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées

	OUI	NON
1. Est-ce que le patient/la patiente a des difficultés à s'endormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Est-ce que le patient/la patiente se lève durant la nuit (ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Est-ce que le patient/la patiente erre, fait les cent pas ou se met à avoir des activités inappropriées la nuit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Est-ce que le patient/la patiente vous réveille durant la nuit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Est-ce que le patient/la patiente se réveille la nuit, s'habille et fait le projet de sortir en pensant que c'est le matin et qu'il est temps de démarrer la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Est-ce que le patient/la patiente se réveille trop tôt le matin ; plus tôt qu'il/elle n'en avait l'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Est-ce que le patient/la patiente dort de manière excessive pendant la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Est-ce que le patient/la patiente a durant la nuit d'autres comportements qui vous préoccupent et dont nous n'avons pas parlé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces troubles du sommeil.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ... "

Quelquefois : moins d'une fois par semaine = 1

Assez souvent : environ une fois par semaine = 2

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours = 3

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps = 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : des comportements nocturnes se produisent mais ne sont pas particulièrement perturbants. = 1

Moyen : des comportements nocturnes se produisent, perturbent le patient et le sommeil du caregiver. Plus d'une sorte de comportement nocturne peut être présente. = 2

Important : des comportements nocturnes se produisent. Plusieurs types de comportements peuvent être présents. Le patient est vraiment bouleversé durant la nuit et le sommeil (du caregiver) de son compagnon est nettement perturbé (de façon importante). = 3

L. APPETIT / TROUBLE DE L'APPETIT

(NA)

"Est-ce qu'il y a eu des changements dans son appétit, son poids ou ses habitudes alimentaires(coter NA si le patient est incapable d'avoir un comportement alimentaire autonome et doit se faire nourrir) Est-ce qu'il y a eu des changements dans le type de nourriture qu'il/elle préfère ?".

NON : Passez à la section suivante

OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci -dessous

	OUI	NON
1. Est-ce que le patient/la patiente a perdu l'appétit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Est-ce que le patient/la patiente a plus d'appétit qu'avant ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Est-ce que le patient/la patiente a maigri ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Est-ce que le patient/la patiente a grossi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Est-ce que le patient/la patiente a eu un changement dans son comportement alimentaire comme de mettre par exemple trop de nourriture dans sa bouche en une seule fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Est-ce que le patient/la patiente a eu un changement dans le type de nourriture qu'il/elle aime manger comme par exemple :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Trop de sucreries ou d'autres sortes de nourritures particulières ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Est-ce que le patient/la patiente a développé des comportements alimentaires comme par exemple manger exactement le même type de nourriture chaque jour ou manger les aliments exactement dans le même ordre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Est-ce qu'il y a eu d'autres changements de son appétit ou de sa façon de manger sur lesquelles je ne vous ai pas posé de questions ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces changements d'appétit ou de sa façon de manger.

FREQUENCE

"Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez -vous qu'elles se produisent : ..."

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	= 1
Assez souvent : environ une fois par semaine	= 2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	= 3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	= 4

GRAVITE

"Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont -ils perturbant ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez -vous que leur degré de gravité est : ..."

Léger : des changements dans l'appétit ou les aliments sont présents mais n'ont pas entraîné de changement de poids et ne sont pas perturbants.	= 1
Moyen : des changements dans l'appétit ou les aliments sont présent et entraînent des fluctuations mineures de poids.	= 2
Important : des changements évidents dans l'appétit et les aliments sont présents et entraînent des fluctuations de poids, sont embarrassants et d'une manière générales perturbent le patient.	= 3

Annexe 3. Mini-GDS (Nassif et Clement)

(GDS : Geriatric Depression Scale)

La version brève de la Geriatric Depression Scale est un outil de dépistage d'une dépression. Elle ne permet pas de porter un diagnostic de dépression.

Poser les questions au patient en lui précisant que, pour répondre, il doit se resituer dans le temps qui précède, au mieux une semaine, et non pas dans la vie passée ni dans l'instant présent.

- | | |
|--|------------------|
| 1. Vous sentez-vous souvent découragé (e) et triste ? .. | oui = 1, non = 0 |
| 2. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? | oui = 1, non = 0 |
| 3. Etes-vous heureux (se) (bien) la plupart du temps ? .. | oui = 0, non = 1 |
| 4. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ? | oui = 1, non = 0 |

Cotation

Si score total égal ou supérieur a 1, très forte probabilité de dépression si le score total = 0, très forte probabilité d'absence de dépression.

Annexe 4. Echelle de Cornell

Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)

Système de cotation :

A – Impossible à évaluer 1 – Modéré ou Intermittent

0 – Absent 2 – Sévère

A – Troubles de l'humeur		A	0	1	2
1	Anxiété : expression anxieuse, ruminations, inquiétude.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Tristesse : expression triste, voix triste, au bord des larmes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Manque de réaction : aux événements plaisants.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Irritabilité : facilement irrité, facilement en colère.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B – Troubles du Comportement		A	0	1	2
5	Agitation : impatience, mouvements de frottement des mains, d'étirements des cheveux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Ralentissement moteur : mouvements ralentis, discours ralenti, lenteur des réactions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Plaintes fonctionnelles multiples : (coter 0 en présence de symptômes gastro-intestinaux exclusifs.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Perte des intérêts : moins impliqué dans les activités habituelles (coter seulement si un changement brutal est intervenu depuis moins d'un mois.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C – Signes physiques		A	0	1	2
9 Diminution de l'appétit :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
s'alimente moins que d'habitude.					
10 Perte de poids :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(coter 2 si perte supérieure à 2 Kg en un mois.)					
11 Manque d'énergie :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
se fatigue facilement, incapable de soutenir une activité (coter seulement si un changement brutal est intervenu depuis moins					
D – Modification des rythmes		A	0	1	2
12 Variations de l'humeur dans la journée :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
symptômes plus intenses le matin.					
13 Difficultés d'endormissement :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
endormissements plus tardifs que d'habitude.					
14 Nombreux réveils nocturnes :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 Réveil matinal précoce :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
réveil plus précoce que d'habitude.					
E – Troubles idéatoires		A	0	1	2
16 Suicide :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue. Désir de suicide, tentative de suicide.					
17 Auto-dépréciation :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
auto-accusation, diminution de l'estime de soi, sentiment d'échec.					
18 Pessimisme :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
s'attend au pire.					
19 Délire congruent à l'humeur :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
idées délirantes de ruine, d'incurabilité, de perte.					

Annexe 5. Dementia Mood Assessment Scale (DMAS)

Echelle d'évaluation de l'humeur au cours des démences (Sunderland *et al.*, 1988).

Instructions : Echelle basée sur un entretien clinique et une information objective obtenue auprès de la famille ou de professionnels. Choisir la description de l'échelle qui paraît être la plus fidèle à l'état du malade. La comparaison doit s'effectuer par rapport au comportement attendu chez un individu de la même classe d'âge et du même sexe. Chaque item doit être coté dans un continuum allant de 0 (dans les limites de la normale) à 6 (très sévère). Les descriptions représentent des indications générales de sévérité. La présence d'un caractère spécifique n'est pas nécessaire pour classer un individu dans une certaine catégorie, son absence ne justifie pas de sous-coter. Quand un sujet s'inscrit entre deux cotations. Les notes intermédiaires 1.3.5 seront utilisées.

1. ACTIVITÉ MOTRICE VOLONTAIRE

0. Reste actif dans les activités journalières (sans tenir compte des aptitudes ou des compétences).
2. Participe aux activités planifiées, mais peut avoir besoin d'être guidé pour organiser son temps libre.
4. A besoin d'aide pour organiser le temps non structuré, mais participe toujours aux activités organisées.
6. N'entame spontanément que peu, voire aucune activité. Ne participe pas volontiers aux activités, même fortement stimulé.

2. SOMMEIL (COTER A ET B)

A. Insomnie

0. Absence d'insomnie, d'impatience
2. Impatience le nuit, ou insomnie occasionnelle (de plus d'une heure). Peut se plaindre de mal dormir
4. Réveil matinal précoce, intermittentes ou fréquentes difficultés d'endormissement (>1 heure). Peut se lever pour de courtes périodes, pour d'autres raisons que pour satisfaire un besoin naturel.
6. Troubles du sommeil presque toutes les nuits, avec insomnie, réveils fréquents et/ou agitation, qui modifient profondément le cycle veille/sommeil.

B. Somnolence diurne

0. Pas de somnolence apparente.
2. Peut apparaître somnolent pendant le journée avec des assoupissements occasionnels.
4. Assoupissement fréquent pendant le journée.
6. Essaye de dormir souvent pendant le journée.

3. APPÉTIT (COTER A OU B)

A. Diminution de l'appétit

- 0. Pas de diminution de l'appétit
- 1. Montre moins d'intérêt pour les repas.
- 4. Perte d'appétit ou perte de plus de 500g/semaine.
- 6. A besoin d'encouragements ou d'assistance pour manger ou perte > 1kg/semaine.

B. Augmentation de l'appétit

- 0. Pas d'augmentation de l'appétit.
- 2. Montre in intérêt accru pour les repas et l'organisation des repas.
- 4. Grignotages fréquents en dehors des repas ou prise de poids de plus de 500g/semaine.
- 6. Absorptions de nourriture excessive tout au long de la journée ou prise de poids > 1kg/semaine.

4. PLAINTES PSYCHOSOMATIQUES

- 0. Absence de plaintes, ou cohérentes avec état physique.
- 2. Très préoccupé par sa santé (que les problèmes médicaux soient réels ou imaginaires)
- 3. Plaintes physiques fréquentes ou demandes répétées de soins médicaux sans rapport avec l'état physique réel.
- 6. Plaintes physiques préoccupantes, centrées sur les plaintes spécifiques, à l'exclusion de tout autre problème.

5. ENERGIE

- 0. Niveau d'énergie normal
- 2. Baisse modérée d'énergie
- 4. Souvent fatigué. Activités habituelles souvent perturbés par la fatigue
- 6. Tente souvent de rester seul assis ou allongé durant la journée. Semble épuisé, malgré le faible taux d'activité.

6. IRRITABILITÉ

- 0. Pas plus d'irritabilité que d'habitude
- 2. Sensibilité excessive, basse tolérance aux frustrations usuelles, sarcastiques.
- 4. Impatient, demande répétées, réactions de colère fréquentes.
- 6. Irritabilité globale ne pouvant être supprimée par diversion ou explication.

7. AGITATION PHYSIQUE

0. Pas d'impatience ou d'agitation physique.
2. Agitation anxieuse (mouvement d'émission, tape du pied) ou tension corporelle.
4. Difficultés à rester assis immobile. Bouge de place en place sans raison valable.
6. Se tord les mains ou marche de long ne large fréquemment. Incapable de rester assis pour une activité organisée.

8. ANXIÉTÉ

0. Pas d'anxiété apparente.
2. Appréhension ou inquiétude mais accessible à la rassurance.
4. Soucieux de faits mineurs ou trop préoccupé par des problèmes particuliers. Tension visible au niveau du visage ou du comportement. Demande à être souvent rassuré.
6. Contrarié et tendu en permanence. Nécessite une attention et une rassurance permanente pour garder le contrôle de l'anxiété.

9. APPARENCE DÉPRIMÉE

0. Ne paraît pas déprimé. Ni être déprimé à l'interrogatoire.
2. Paraît parfois triste ou abattu. Admet que le moral est bas de temps en temps.
4. Paraît fréquemment déprimé, malgré la capacité à exprimer ou expliquer ses pensées.
6. Montre une apparence déprimée, même à un observateur occasionnel. Peut être associée à des pleurs spontanés fréquents.

10. CONSCIENCE DE L'ÉTAT ÉMOTIONNEL

0. Parfaitement conscient de son état émotionnel. Les émotions exprimées sont cohérentes avec les situations en cours.
2. Nie parfois les sentiments appropriés à la situation.
4. Nie souvent les réactions émotionnelles. Peut laisser apparaître des sentiments appropriés au cours de conversations centrées sur des sujets personnels.
6. Nie en permanence son état émotionnel, même lors des confrontations directes.

11. RÉPONSE ÉMOTIONNELLE

0. Réponse émotionnelle (sourire et pleurs) adaptée. Etablit un contact visuel régulier. Parle et plaisante spontanément en groupe.
2. Evite occasionnellement le contact visuel mais réponse adaptée en cas de contact visuel initié par autrui. Peut parfois sembler distant, indifférent, en situation sociale.
4. Souvent assis parmi les autres, le regard vide. Répond par des mimiques pauvres.
6. Ne recherche pas les contacts sociaux. Exprime peu d'émotions même au contact des êtres chers. Paraît incapable de réagir positivement ou négativement à des situations émotionnelles (calme).

12. CAPACITÉ DE PLAISIR

0. Jouit normalement des activités et des contacts avec l'entourage.
2. Intérêt réduit, semble ressentir moins de plaisir.
4. Manifestations moins fréquentes de plaisir, montre moins de plaisir en présence de l'entourage.
6. Exprime rarement joie ou plaisir, même lors d'activités jugées habituellement comme attrayantes

13. ESTIME DE SOI

0. Pas de perte apparente de l'estime de soi ou de sentiment d'infériorité.
2. Baisse légère et occasionnelle de l'estime de soi. Peut se sentir capable d'identifier ses forces et ses réussites.
4. Auto-dépréciation spontanée, sentiment de dévalorisation sans relation objective à la réalité.
6. Sentiment persistant de dévalorisation ne pouvant se dissiper malgré la réassurance.

14. CULPABILITÉ

0. Absence.
2. Auto-accusation. A l'interrogatoire, se décrit comme un fardeau pour sa famille et ses amis.
4. Se décrit spontanément comme une charge pour l'entourage (famille, soignants). Idées spontanées de culpabilité, d'erreurs, sensibles à la réassurance.
6. Préoccupations continues à thème de culpabilité, de honte.

15. DÉSESPOIR, DÉPENDANCE

0. Absence de désespoir, de dépendance
2. S'interroge sur ses capacités à affronter la vie, l'avenir. Demande d'aides pour des tâches simples ou des décisions qu'il peut habituellement assumer.
4. Pessimiste, mais peut être rassuré quant à l'avenir. Recherche fréquemment une assistance même sans besoin.
6. Se sent désespéré vis-à-vis du futur. Exprime des sentiments de perte, d'absence ou de peu de contrôle sur sa vie.

16. IDÉATIONS SUICIDAIRES

0. Absence. Nie toute idée de suicide.
2. Considère sa vie comme indigne d'être vécue ou constate que l'entourage vivrait mieux sans lui/elle. Absence de projet exprimé de passage à l'acte suicidaire.
4. Désire de mort, désir de mourir dans son sommeil, ou prie Dieu de le/la prendre maintenant.
6. Tout geste, tentative de geste, ou projet exprimé de passage à l'acte.

17. PAROLE

0. Flux, modulation, et rythme d'élocution normaux. Le discours est clair, fluent.

2. Silences. Pauses répétées durant la conversation. Voix basse, douce, monotone.

4. Elocution spontanée réduite. Les réponses aux questions directes sont moins fluides ou marmonnées. N'entame pas spontanément la conversation, est difficile à entendre.

6. Parle rarement spontanément, les propos sont difficiles à entendre.

Annexe 6. Mini International Neuropsychiatric Interview

(MINI)

Version française : 5.0.0
DSM-IV

INSTRUCTIONS GENERALES

Le MINI (DSM-IV) est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (moyenne 18,7 min. \pm 11,6 min.; médiane 15 minutes), explorant de façon standardisée, les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le MINI peut être utilisé par des cliniciens, après une courte formation. Les enquêteurs non-cliniciens, doivent recevoir une formation plus intensive.

• **Entretien :**

Afin de réduire le plus possible la durée de l'entretien, préparez le patient à ce cadre clinique inhabituel en lui indiquant que vous allez lui poser des questions précises sur ses problèmes psychologiques et que vous attendez de lui / d'elle des réponses en oui ou non.

• **Présentation :**

Le MINI est divisé en modules identifiés par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique.

Au début de chacun des modules (à l'exception du module « Syndromes psychotiques »), une ou plusieurs question(s) / filtre(s) correspondant aux critères principaux du trouble sont présentées dans un cadre grisé.

A la fin de chaque module, une ou plusieurs boîtes diagnostiques permet(tent) au clinicien d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints .

• **Conventions :**

Les phrases écrites en « lettres minuscules » doivent être lues « mot à mot » au patient de façon à standardiser l'exploration de chacun des critères diagnostiques.

Les phrases écrites en « MAJUSCULES » ne doivent pas être lues au patient. Ce sont des instructions auxquelles le clinicien doit se référer de façon à intégrer tout au long de l'entretien les algorithmes diagnostiques.

Les phrases écrites en « gras » indiquent la période de temps à explorer. Le clinicien est invité à les lire autant de fois que nécessaire au cours de l'exploration symptomatique et à ne prendre en compte que les symptômes ayant été présentés au cours de cette période.

Les phrases entre (parenthèses) sont des exemples cliniques décrivant le symptôme évalué. Elles peuvent être lues de manière à clarifier la question.

Lorsque des termes sont séparés par un *slash (/)*, le clinicien est invité à ne reprendre que celui correspondant au symptôme présenté par le patient et qui a été exploré précédemment (par ex. question A3).

Les réponses surmontées d'une flèche (→) indiquent que l'un des critères nécessaires à l'établissement du diagnostic exploré n'est pas atteint. Dans ce cas, le clinicien doit aller directement à la fin du module, entourer « NON » dans la ou les boîtes diagnostiques correspondantes et passer au module suivant.

Instructions de cotation:

Toutes les questions posées doivent être cotées. La cotation se fait à droite de chacune des questions en entourant, soit OUI, soit NON en fonction de la réponse du patient.

Le clinicien doit s'être assuré que chacun des termes formulés dans la question ont bien été pris en compte par le sujet dans sa réponse (en particulier, les critères de durée, de fréquence, et les alternatives « et / ou »).

Les symptômes imputables à une maladie physique ou à la prise de médicaments de drogue ou d'alcool ne doivent pas être cotés OUI. Le MINI Plus qui est une version plus détaillée du MINI explore ces différents aspects.

Sinon→ : ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

A. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

A1	Au cours de votre vie avez-vous eu une période de deux semaines ou plus, où vous vous sentiez particulièrement triste, cafardeux(se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours ?	NON	OUI	1
A2	Au cours de votre vie, avez-vous eu une période de deux semaines ou plus où vous aviez presque tout le temps le sentiment de n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous plaisaient habituellement ?	NON	OUI	2
A1 OU A2 SONT-ELLES COTEES OUI ?				→
		NON	OUI	

A3

- a Actuellement, vous sentez-vous particulièrement triste, déprimé(e) ?
NON OUI
- b Actuellement, avez-vous le sentiment de n'avoir plus goût à rien ?
NON OUI

SI A3a ET A3b = NON : PASSER A A5 ET EXPLORER L'EPISODE LE PLUS GRAVE
SI A3a ou A3b = OUI : PASSER A A4

A4

- a Depuis combien de temps dure cette période ? _____ jours
- b L'EPISODE ACTUEL DURE-T-IL DEPUIS AU MOINS 14 JOURS ?
NON OUI

SI A4b = OUI : EXPLORER L'EPISODE ACTUEL
SI A4b = NON : EXPLORER L'EPISODE PASSE LE PLUS GRAVE

A5

Durant cette période d'au moins deux semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e) / sans intérêt pour la plupart des choses :

- a Votre appétit a-t-il notablement changé, ou avez-vous pris ou perdu du poids sans en avoir l'intention ? (variation au cours du mois de $\pm 5\%$, c. à d. $\pm 3,5$ kg, pour une personne de 70 kg)
COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE
- NON OUI 3
- b Aviez-vous des problèmes de sommeil presque toutes les nuits (endormissement, réveils nocturnes ou précoces, dormir trop) ?
- NON OUI 4
- c Parliez-vous ou vous déplaciez-vous plus lentement que d'habitude, ou au contraire vous sentiez-vous agitée(e), et aviez-vous du mal à rester en place, presque tous les jours ?
- NON OUI 5

→ : ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

- | | | | | |
|---|---|-----|-----|---|
| d | Vous sentiez-vous presque tout le temps fatigué(e), sans énergie, et ce presque tous les jours ? | NON | OUI | 6 |
| e | Vous sentiez-vous sans valeur ou coupable, et ce presque tous les jours ? | NON | OUI | 7 |
| f | Aviez-vous du mal à vous concentrer ou à prendre des décisions, et ce presque tous les jours ? | NON | OUI | 8 |
| g | Avez-vous eu à plusieurs reprises des idées noires comme penser qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e), ou avez-vous pensé à vous faire du mal ? | NON | OUI | 9 |

Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN A5 ?
(ou 4 si A1 OU A2 EST COTEE NON)

→
NON OUI

A6 Ces problèmes entraînent-ils / entraînaient-ils chez vous une souffrance importante ou bien vous gênent-ils / gênaient-ils vraiment dans votre travail, dans vos relations avec les autres ou dans d'autres domaines importants pour vous ?

→
NON OUI 10

A7 Les problèmes dont nous venons de parler ont-ils toujours été déclenchés et maintenus par une maladie physique, ou par la prise de médicaments ou de drogues ?

NON OUI 11

A7 EST-ELLE COTEE OUI ?

SI OUI, SPECIFIER SI L'EPISODE EXPLORE EST ACTUEL OU PASSE

NON	OUI
EPISODE DEPRESSIF MAJEUR	
ACTUEL	_____
PASSE	_____

SI LE PATIENT PRESENTE OU A PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR :

A8

a Au cours de votre vie, combien de périodes de deux semaines ou plus avez-vous eues durant lesquelles vous vous sentiez particulièrement déprimé(e) ou sans intérêt pour la plupart des choses et où vous aviez les problèmes dont nous venons de parler ?

Nombre d'EDM : _____
Episode actuel compris

b Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période ?

_____ ans (Première fois)

c Quand pour la dernière fois avez-vous eu une telle période ?

_____ ans (Dernière fois)

→ : ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

A'. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR AVEC CARACTERISTIQUES MELANCOLIQUES (option)

SI LE PATIENT PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR ACTUEL, EXPLORER CI-DESSOUS :

A9 a	A2 EST-ELLE COTEE OUI	NON	OUI	12
b	Au cours de cette dernière période, lorsque vous vous sentiez le plus mal, aviez-vous perdu la capacité à réagir aux choses qui vous plaisaient ou qui vous rendaient joyeux(se) auparavant ?	NON	OUI	13
SI NON : Lorsque quelque chose d'agréable survenait, étiez-vous incapable de vous réjouir, même temporairement ?				
A9a OU A9b	SONT-ELLES COTEES OUI ?	→ NON	OUI	

Au cours des deux dernières semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e) et sans intérêt pour la plupart des choses :

A10

- | | | | | |
|----------|---|-----|-----|----|
| a | Les sentiments dépressifs que vous ressentiez étaient-ils différents de ceux que l'on peut ressentir lorsque l'on perd un être cher ? | NON | OUI | 14 |
| b | Vous sentiez-vous, en général, plus mal le matin que plus tard dans la journée ? | NON | OUI | 15 |
| c | Vous réveilliez-vous au moins deux heures trop tôt, en ayant des difficultés à vous rendormir, presque tous les jours ? | NON | OUI | 16 |
| d | A5c EST-ELLE COTEE OUI ? | NON | OUI | 17 |
| e | A5a EST-ELLE COTEE OUI (ANOREXIE OU PERTE DE POIDS) ? | NON | OUI | 18 |
| f | Vous sentiez-vous excessivement coupable ou ressentiez-vous une culpabilité qui était hors de proportion avec ce que vous viviez ? | NON | OUI | 19 |

Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN A10 ?

NON	OUI
EPISODE DEPRESSIF MAJEUR avec <i>Caractéristiques Mélancoliques</i> ACTUEL	

Annexe 7. Echelle Goldberg

Comment vous êtes senti au cours de ce dernier mois ?

	Oui	Non
1. Vous êtes vous senti (e) tendu (e) ou à bout ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Vous êtes vous fait beaucoup de soucis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Vous êtes vous senti (e) irritable ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous eu de la peine à vous détendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Avez-vous mal à dormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous souffert de maux de tête ou de la nuque ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous eu un des problèmes suivants : tremblements, picotements, vertiges, transpiration, diarrhée ou besoin d'uriner plus souvent que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Vous êtes vous fait du souci pour votre santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous eu de la peine à vous endormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Manquez-vous d'énergie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous perdu l'intérêt pour vos activités habituelles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous perdu confiance en vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Vous est il arrivé de vous sentir sans espoir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Avez-vous perdu du poids en raison d'une perte d'appétit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Vous êtes vous réveillé (e) plus tôt que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Vous êtes vous senti (e) ralenti (e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Avez-vous eu tendance à vous sentir moins bien le matin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AUTEUR : Annie PRADO JEAN

TITRE : SPÉCIFICITÉS DE LA DÉPRESSION DANS LES DÉMENCES

DIRECTEURS DE THESE : le Professeur Jean-Pierre CLEMENT et le Docteur Philippe NUBUKPO

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Médecine de Limoges, le 30 juin 2010.

RÉSUMÉ : L'objectif de cette Thèse était d'améliorer la connaissance de la caractérisation de la dépression chez les sujets déments en institution. Il a été réalisé dans un premier temps une évaluation des spécificités cliniques de la dépression chez des sujets déments vivant en EHPAD de la région Limousin (étude DNPI-D) puis dans un deuxième temps, de construire et de valider un instrument d'utilisation rapide et pratique pour les soignants travaillant dans ces institutions afin de repérer les patients âgés atteints de dépression (étude EDDI).

- L'étude « Dépression et troubles du comportement dans les démences (DNPI-D) » était une étude épidémiologique transversale conduite entre 2005 et 2006 dans 17 EHPAD de la région Limousin. Tous les sujets répondant aux critères d'inclusion ont bénéficié d'une évaluation standardisée qui comportait une évaluation des symptômes neuropsychiatriques (Inventaire Neuropsychiatrique), de la dépression (Échelle de Cornell pour la Dépression dans la Démence) et de la cognition (Mini Mental State Examination). Au total, 319 patients atteints de démence ont été inclus et 137 (42,9 %) présentaient une dépression. Les troubles du comportement les plus corrélés à la dépression chez les sujets déments en institution étaient la désinhibition, l'irritabilité, l'agitation et l'anxiété.

- L'étude « Échelle de Dépistage de la Dépression en Institution (EDDI) » a été réalisée en 2 temps. Cet outil a été créé à partir d'une évaluation de 328 patients tirés au sort dans 17 EHPAD du Limousin. Un groupe d'experts psychogériatres ont sélectionné les items de nombreux instruments étudiant la dépression. Les experts ont retenu 4 outils étudiant la dépression et 1 les troubles du comportement. Ces instruments devaient tenir compte de la fatigabilité des sujets âgés, avoir une utilisation facile et exister en version française validée. Au total, la construction de l'EDDI a permis d'élaborer une échelle reprenant 16 items dichotomiques. La validation de l'EDDI a été réalisée chez 99 patients résidents en EHPAD du Limousin ou de Marseille. Cette validation s'est déroulée en 3 temps (un psychiatre a effectué tout d'abord le diagnostic de dépression selon les critères du DSM-IV (gold standard de comparaison) puis l'EDDI a été passée par le personnel infirmier au cours de leur staff et enfin, un enquêteur formé a passé l'échelle de Cornell pour la dépression dans la démence (CSDD) et le Mini Mental State Examination (MMSE)). L'EDDI a une validité interne satisfaisante avec un coefficient α de Cronbach $> 0,80$, une sensibilité de 86,5 % et une spécificité de 85,1 % pour le score seuil de 5/6.

- Le diagnostic de la dépression dans les démences reste toujours très difficile pour les soignants en raison des tableaux cliniques qui se recouvrent partiellement. La dépression est une pathologie très présente en EHPAD mais qui reste encore insuffisamment diagnostiquée donc insuffisamment traitée. L'amélioration du dépistage de la dépression chez ces patients par le développement d'outils d'utilisation rapide et pratique pour les soignants est essentiel.

MOTS CLES : Démence, Dépistage, Dépression, EDDI, EHPAD, Personnes âgées.

DISCIPLINE : Neuroépidémiologie et Santé Publique

INTITULE ET ADRESSE UFR/LABORATOIRE :

Thèse préparée dans le **Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin** – 15, rue du Dr. Marcland- 87000 Limoges ;

et dans l'équipe **EA 3174 – Neuroépidémiologie Tropicale et Comparée (NETEC)** – Université de Limoges - 2, rue du Dr. Marcland- 87000 Limoges.