

Relations entre dépression et troubles cognitifs

Relationship Between Depression and Cognitive Disorders

Marie-Therese Clerc und Armin von Gunten

Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Résumé: La dépression, le trouble cognitif léger et la démence sont fréquemment associés, en particulier chez la personne âgée. Des mécanismes neuropathologiques similaires semblent sous-tendre et expliquer en partie leurs liens et influences réciproques. Nous proposons une brève revue du rôle de la dépression en tant que facteur de risque, prodrome et conséquence des troubles cognitifs et esquissons quelques pistes au sujet de sa prise en charge.

Mots-clés: Dépression, démence, troubles cognitifs, MCI

Zusammenfassung: Depressionen, leichte kognitive Störungen und Demenzen sind besonders bei älteren Menschen häufig assoziiert. Ähnliche neuropathologische Mechanismen scheinen diesen Zusammenhang und die gegenseitigen Einflüsse mindestens teilweise zu erklären. Wir schlagen hier eine Kurzreview der Rolle der Depression als Risikofaktor, Prodrom oder Folge der kognitiven Störungen vor und skizzieren kurz mögliche Behandlungsansätze.

Schlüsselwörter: Depression, Demenz, kognitive Störungen, MCI

Abstract: Depression, mild cognitive impairment and dementia are frequently associated, particularly in old age. Similar neuropathological mechanisms seem to underlie and partly explain their mutual relationship and influence. We propose a brief review on the role of depression as a risk factor, a prodrome and a consequence of cognitive disorders and provide some thoughts on appropriate care options.

Keywords: Depression, dementia, cognitive disorders, MCI

Introduction

La dépression et les troubles cognitifs sont les deux syndromes neuropsychiatriques les plus fréquents du sujet âgé. Les formes les plus fréquentes de la dépression (dépression majeure, dépression mineure, syndrome dépressif cliniquement significatif) concernent 20–50 % des personnes de plus de 65 ans, le trouble cognitif léger (*mild cognitive impairment, MCI*) 10–40 % et la démence 1–30 %, leur prévalence augmentant significativement avec l'âge et l'institutionnalisation [1, 2]. Dépression, MCI et démence sont aussi fréquemment associés. La complexité réside dans la nature et la direction de cette association. Premièrement, un certain degré d'atteinte cognitive n'existe pas seulement dans le MCI et la démence, mais aussi dans la dépression [3–6]. Deuxièmement, la dépression augmente la prévalence des troubles cognitifs et réciproquement [7, 8]. Troisièmement, la nature lente et insidieuse de la démence complique l'étude de son développement, en particulier lorsqu'il s'agit de suivre les éventuelles conséquences à long terme d'un ou plusieurs épisodes dépressifs [9–12]. Quatrièmement, il existe pour chacun des syndromes un grand nombre de facteurs de risque propres et de variables contextuelles pouvant influencer la survenue et le décours de la maladie et biaiser l'établissement d'un lien de causalité [1, 13]. Enfin, sur le plan neuropathologique, les lésions corticales et sous-corticales des trois syndromes présentent des similarités [4, 11, 14].

De nombreuses études mettent en évidence les relations complexes qui unissent la dépression, le MCI et la démence. Il existe vraisemblablement des mécanismes communs qui expliquent, au moins en partie, comment ces syndromes peuvent être tour à tour un facteur de risque, un prodrome ou une conséquence les uns des autres. Le but du présent article est de résumer l'état actuel des connaissances dans ce domaine.

Le but du présent article est de résumer l'état actuel des connaissances dans ce domaine.

Abréviations utilisées dans l'article:

FRCV	Facteurs de risque cardio-vasculaires
MCI	Mild cognitive impairment, trouble cognitif léger
PET	Positron emission tomography, tomographie par émission de positron
SPECT	Single photon emission computerized tomography, tomographie par Émission monophotonique

Troubles cognitifs et lésions cérébrales dans la dépression

Le ralentissement psychomoteur et les difficultés de concentration font partie des critères diagnostiques de la dépression. Ces observations cliniques ne représentent cependant que la pointe de l'iceberg. Les tests neuropsychologiques révèlent une atteinte plus étendue touchant en particulier la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et l'attention [3, 4]. Cette atteinte peut être à l'origine d'un phénotype démentiel. On sait aujourd'hui que ces troubles cognitifs liés à la dépression peuvent se développer même chez des sujets jeunes dont c'est le premier épisode dépressif [5], et a fortiori chez le sujet âgé souffrant d'un trouble récurrent.

Des anomalies de plusieurs structures cérébrales ont été mises en évidence dans la dépression [4]. L'imagerie par résonance magnétique montre une atrophie du cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire, des hippocampes, de l'amygdale et des noyaux gris centraux, en particulier le putamen et le noyau caudé. La dépression du sujet âgé peut aussi être accompagnée de lésions d'origine vasculaire (cf. infra). En imagerie fonctionnelle, la tomographie par émission de positrons (PET) met en évidence un hypométabolisme dans le néocortex frontal et temporal, les hippocampes, le cingulum et les ganglions de la base. La tomographie par émission monophotonique (SPECT) révèle une diminution de la perfusion dans les régions frontales, temporales, cingulaires et sous-corticales.

Certains examens complémentaires, notamment le taux d'amyloïde-beta 40-42 dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien ainsi que le PET utilisant des ligands pour les protéines amyloïde et tau, révèlent des résultats pathologiques chez les sujets âgés dépressifs, même en l'absence de troubles cognitifs [4, 13, 15]. Quelques études ont mis en évidence des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer, plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires, dans le cerveau de sujets dépressifs cognitivement sains, mais aussi une perte neuronale et la présence de corps de Lewy [4, 11, 14].

Quelles relations entre la dépression et les troubles cognitifs?

La dépression comme facteur de risque

La survenue de troubles cognitifs plus ou moins durables et sévères dans la dépression s'explique par des mécanismes biologiques similaires à ceux des pathologies démentielles [4, 11, 13] (Fig. 1).

- Les *facteurs de risque cardio-vasculaires* (FRCV) ont une relation bidirectionnelle avec la dépression. Celle-ci augmente le risque de développer une maladie cardio-vasculaire, en partie pour des raisons comportementales (mauvaise adhérence au traitement, sédentarité, tabagisme, alimentation déséquilibrée), mais aussi par la

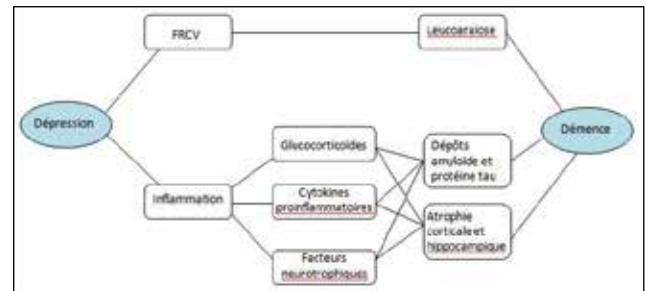


Figure 1. Neurobiologie des troubles cognitifs dans la dépression.

réaction inflammatoire qu'elle induit (cf. infra). L'augmentation de la cortisolémie favorise le développement d'un syndrome métabolique, l'inflammation systémique provoquant des lésions endothéliales favorisant l'artériosclérose et l'hypertension artérielle.

- Les FRCV augmentent le risque de lésions de la substance blanche et d'accidents vasculaires cérébraux, lesquels vont à leur tour favoriser la survenue d'une dépression appelée « dépression vasculaire ». Le mécanisme consiste en des lésions de la substance blanche dues à l'ischémie chronique, correspondant à des zones de démyélinisation, de perte axonale et de gliose. Elles apparaissent comme des hyperintensités à l'imagerie par résonance magnétique en pondération T2 et sont décrites comme une leucoencéphalopathie ou une leucoaraïose. Elles perturbent la transmission des informations entre les zones du cerveau impliquées dans la dépression, en particulier les connexions fronto-striées. Plus ces lésions sont étendues, plus elles favorisent la survenue d'un syndrome dépressif, de troubles cognitifs à prédominance exécutive et d'un ralentissement psychomoteur. Les accidents vasculaires cérébraux sont aussi associés à un risque augmenté de dépression, particulièrement dans les six mois suivant l'épisode. Leur étendue, leur localisation et leurs conséquences fonctionnelles y ont une importance controversée.
- La dépression, au même titre que d'autres événements de vie stressants, suscite une réaction inflammatoire centrale et périphérique mesurable par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien et par les taux de cortisol, corticotropin releasing factor, C-reactive protein et de diverses cytokines pro-inflammatoires (interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor α). Cette réaction inflammatoire est fortement soupçonnée de contribuer à l'atrophie corticale et hippocampique, à l'accumulation anormale de protéines amyloïde et tau et à la diminution de plusieurs facteurs neurotrophiques (brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, insulin-like growth factor 1, vascular endothelial-derived growth factor, transforming growth factor β 1) impliqués dans la neurogenèse et le maintien de l'intégrité des neurones et des synapses. Ces processus pathophysiologiques contribuent aux troubles cognitifs liés à la dépression et fournissent une explication plausible sur leur persistance. On observe en effet qu'ils ne sont pas systématiquement réversibles

après la rémission complète des symptômes thymiques [6]. Ce risque de développer un MCI augmente en fonction du nombre, de la durée et de la sévérité des épisodes dépressifs, indiquant un effet toxique et cumulatif de ces derniers [9]. La présence d'une dépression augmente aussi le risque de progression d'un MCI vers une démence [10]. Statistiquement, chaque épisode dépressif, *early-onset* ou *late-onset*, augmente le risque de développer une démence [11, 12].

La dépression comme prodrome

La dépression en tant que signe avant-coureur doit avoir un lien chronologique avec le développement d'une démence. Or aucune durée communément admise ne permet de distinguer un prodrome d'un facteur de risque. Ainsi, une dépression survenant entre un et 25 ans avant le début d'une démence est significativement associée à la maladie d'Alzheimer [11, 13]. Si l'on considère le délai d'un an, on parlera arbitrairement d'un prodrome, alors que pour le délai de 25 ans, il s'agira d'un facteur de risque. De plus, si on n'observe que les dépressions à début tardif, l'âge des patients raccourcit de facto le délai entre la dépression observée et le début d'une éventuelle démence, induisant un biais dans l'établissement d'une association entre les deux maladies. Face à ces difficultés, il convient peut-être de considérer la dépression comme le MCI: 1) seule l'évolution des troubles permet de conclure qu'il s'agissait de signes précoces d'une démence sous-jacente, 2) leur présence indique une altération à des degrés variables de la réserve cérébrale et cognitive des individus. La dépression comme prodrome peut être primaire si elle précède ou accompagne les processus physiopathologiques décrits ci-dessus (neurodégénératifs ou vasculaires) ou secondaire à la perception consciente du déclin cognitif [14].

L'hypothèse de la dépression comme prodrome est corroborée par une incidence et une prévalence de la dépression deux fois plus élevées chez les sujets MCI que chez les sujets ayant une cognition normale [7, 8]. Un autre argument en faveur de cette hypothèse est une incidence augmentée de la démence chez les sujets âgés dépressifs par rapport aux non dépressifs [11, 13]. Il convient par conséquent de considérer la dépression chez le sujet âgé comme un possible prodrome de la démence.

La dépression comme conséquence

La prévalence de la dépression est nettement augmentée chez les sujets MCI et déments par rapport aux sujets sains [7, 8]. Une des causes possibles est la présence d'un névrotisme croissant dans ces deux populations, caractérisé par une propension à ressentir les émotions négatives et la détresse psychique [16]. La dépressivité concerne tous les types de démence les plus fréquents, mais semble plus prévalente dans la démence vasculaire et la démence à corps de Lewy que dans la maladie d'Alzheimer [17]. Les résultats sont plus contrastés en ce qui concerne l'influence du stade d'évolution de la démence, certaines études rappor-

Messages-clés

- La dépression est associée à des troubles cognitifs touchant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives.
- Ces troubles peuvent persister après la rémission complète des symptômes thymiques.
- Ces troubles augmentent en fonction du nombre, de la durée et de la sévérité des épisodes dépressifs.
- La dépression est un facteur de risque modifiable de la démence, peut être un prodrome et est souvent une conséquence de la démence.

Questions

1. Laquelle des modifications suivantes *n'est pas* associée à la dépression: (une réponse correcte)
 - a) Diminution de l'immunité cellulaire
 - b) Hypocorticisme
 - c) Diminution de la perfusion cérébrale antérieure
 - d) Augmentation du sommeil REM
 - e) Ralentissement psychomoteur
2. Dans quelle tranche d'âge le taux de suicide est-il le plus haut? (une réponse correcte)
 - a) Moins de 15 ans
 - b) 15–24 ans
 - c) 25–44 ans
 - d) 45–64 ans
 - e) Plus de 65 ans
3. Quelle assertion concernant la mémoire des personnes âgées est fautive? (une réponse correcte)
 - a) L'apprentissage de nouvelles informations reste possible.
 - b) La reconnaissance de réponses correctes sur choix multiple persiste.
 - c) Le rappel libre est intact.
 - d) Le QI reste stable jusqu'à 80 ans.
 - e) Les capacités d'encodage diminuent.

tant une prévalence augmentée de la dépression au fur et à mesure de l'évolution, d'autres pas [18]. L'hypothèse étiologique de la fréquence augmentée de la dépression dans la démence réside dans les mécanismes neuropathologiques communs décrits plus haut et dans la possible perception par le sujet de son propre déclin cognitif.

Conclusion

La dépression est fréquente et insuffisamment traitée. En Suisse, alors que sa prévalence à vie s'élève à 20 %, seule la moitié des personnes touchées est traitée après un délai de dix ans suivant le début des symptômes, dont seulement la moitié de façon adéquate selon les standards psychiatriques [19]. Compte tenu des conséquences possibles pour l'individu et de son coût pour le système de santé, la nécessité d'agir est évidente.

Sensibiliser les médecins de premier recours, leur donner les outils nécessaires pour leur permettre de mieux identifier les symptômes dépressifs (par exemple les questions d'Arroll ou le Geriatric Depression Scale) et les encourager à référer plus rapidement les malades à un psychiatre semble être la mesure la plus efficace et facile à mettre en oeuvre [19, 20]. Identifier les individus à haut risque, par exemple dans les institutions, permet d'intervenir précocement, voire de prévenir le développement ou la récurrence d'une dépression [21]. Le développement de la médecine personnalisée devrait permettre à terme l'identification précoce des polymorphismes de certains gènes mettant les sujets à risque de développer une dépression et/ou une démence [1, 4]. Un autre axe d'intervention consiste à cibler non seulement les symptômes thymiques, mais aussi les symptômes cognitifs lors du traitement de la dépression. Certaines pistes, notamment la vortioxetine et la stimulation magnétique transcrânienne, semblent prometteuses, mais manquent encore de preuves scientifiques [22].

Toutes les dépressions ne donnent pas lieu au développement d'une démence. Il doit donc exister des facteurs protecteurs qui ont fait l'objet de peu d'études, mais qui peuvent être provisoirement déduits des facteurs de risque connus [1]. Prévenir les FRCV, développer un bon réseau social et modifier grâce à une psychothérapie les pensées ou comportements mal adaptés font partie des interventions possibles. Il faut désormais ajouter la dépression à la liste des facteurs de risque modifiables de la démence.

Bibliographie

1. Aziz R, Steffens DC: What are the causes of late-life depression? *Psychiatr Clin North Am* 2013; 36: 497–516.
2. Monod-Zorzi S, Seematter-Bagnoud L, Büla C, Pellegrini S, Jaccard Ruedin H. Maladies chroniques et dépendance fonctionnelle des personnes âgées. Neuchâtel; Obsan, document de travail 25: 2007.
3. Bosaipo NB, Foss MP, Young AH, Juruena MF: Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 73: 309–325.
4. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB: The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Pro Neurobiol* 2012; 98: 99–143.
5. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA: A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012; 140: 113–124.
6. Rock PL, Roisser JP, Riedel WJ, Blackwell AD: Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44: 2029–2040.
7. Snowden MB, Atkins DC, Steinmann LE, et al.: Longitudinal association of dementia and depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 897–905.
8. Lee JH, Byun MS, Yi D, et al.: Frequency of depressive syndromes in elderly individuals with no cognitive impairment, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia in a memory clinic setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 42: 135–145.
9. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A & Kessing LV: The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2013; 28: 349–355.
10. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS: Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 905–911.
11. Byers AL, Yaffe K: Depression and the risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 323–331.
12. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ: Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e008853.
13. Rodrigues R, Petersen RB, Perry G: Parallels between major depressive disorder and Alzheimer's disease: role of oxidative stress and genetic vulnerability. *Cell Mol Neurobiol* 2014; 34: 925–949.
14. Butters MA, Young JB, Lopez O, et al.: Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 345–357.
15. Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P: Amyloid-beta and depression in healthy older adults: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 36–46.
16. Mendez Rubio M, Antonietti JP, Donati A, Rossier J, von Gunten A: Personality traits and behavioural and psychological symptoms in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 35: 87–97.
17. Enache D, Winblad B, Aarsland D: Depression in dementia: epidemiology, mechanisms and treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 461–472.
18. Van der Linde R, Denning T, Matthews FE, Brayne C: Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 29: 562–568.
19. Baer N, Schuler D, Füglistler-Dousse S, Moreau-Gruet F: La dépression dans la population suisse. Neuchâtel; Obsan rapport 56: 2013.
20. Brawand-Bron A, Gillibert C: Trouble dépressif à travers les âges en MPR: outils de dépistage, de diagnostic et de suivi. *Rev Med Suisse* 2010; 6: 1826–1831.
21. Reynolds CF, Cuijpers P, Patel V, et al.: Early intervention to reduce the global health and economic burden of major depression in older adults. *Ann Rev Public Health* 2012; 33: 123–135.
22. Miskowiak KW, Ott CV, Petersen JZ & Kessing LV: Systematic review of randomized controlled trials of candidate treatments for cognitive impairment in depression and methodological challenges in the field. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1845–1867.

Manuscrit accepté: 24.07.2017

Conflit d'intérêt: Les auteurs n'annoncent aucun conflit d'intérêt.

Dr. Marie-Therese Clerc

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avancé
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Route du Mont
1008 Prilly-Lausanne

marie-therese.clerc@chuv.ch

1. Réponse b) est correcte.
2. Réponse e) est correcte.
3. Réponse c) est correcte.

Réponses aux questions